

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر -
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire-Alger

Projet De Fin D'études
En Vue D'obtention
Du Diplôme De Docteur Vétérinaire

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MECANISMES D'ACTION
DU METABOLISME ENERGITIQUE SUR LA REPRODUCTION
CHEZ LA VACHE LAITIERE**

Présenté par : Taiati Mourad

Le jury :

Président : Dr Baroudi (Maitre Assistant. ENSV)
Promoteur : Dr Zenia (Maitre Assistante, ENSV)
Co-promoteur : Dr Chouya (Maitre Assistante, ENSV)
Examinatrice : Dr Hani (Maitre Assistante, ENSV)
Examinatrice : Dr Benatalah (Maitre Assistante, ENSV)

Année universitaire : 2008/2009

DEDECACES

Je dédie ce modeste travail à

Mes parents pour les remercier de tout ce qu'ils ont fait pour

A mes sœurs

A toute ma famille

A tout mes amies

Et à tout mes collègues de l'ENSV

REMERCIEMENTS

Je remercie

Dr **CHOUYA** pour son soutien permanent ses conseil judicieux sa disponibilité et surtout sa patience et sa gentillesse

Dr **BAROUDI** qui ma fait l'honneur de présider ce jury

Dr **BENATALAH** et Dr **HANI** qui ont accepté d'examiner ce travail

Mon gratitude va également a l'ensemble de mes professeurs qui mon transmis leurs savoir tout au long de mon parcours a l'ENSV

Liste des abréviations

AGV : acides gras volatiles

AG: acides gras

ADN: acide dioxiribonuclease

ATP: adenosine tri-phosphate

AMP: adenosine mono-phosphate

AMPC: adénosine mono-phosphate cyclique

AMPK: adenosine mono-phosphate kinas

AICAR: 5aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribo-nucleozide

ACC; acetyl co-enzymeA carboxylase

CRH: corticotrophine releasing hormone

FSH: follicular stimulating hormone

GnRH: gonadotropin releasing hormone

HMGR: 3hydroxymethylglutaryl-coA

IGFs: insulin growth factor

IGFBP: insulin growth factor binding protein

LH: lutéotrope hormone

LHRH: lutéotrope hormone releasing hormone

MSH: mélanocyte stimulating hormone

MMP : melanoprotease matriciel

NPY: neuropeptide y

NRF: nuclear respiratory factor

POMC: proopiomélanocortine

STAT: signal transducers and activator of transcription

SHBG: sex hormone binding globulin

PGC: PPAR coactivator

PPAR: récepteur activé par les proliférateurs de peroxisomes

TZD : thiazolidinedione

G6pase : glucose 6phosphatase

PEPCK: phosphoEnol-pyruvate Carboxykinase

PK :pyruvate kinase

SREBP/: sterole regulatory element beding protein

LHS :lipase hormonosensible

PDE: phosphoDiesterase

Sommaire

Introduction	3
I-alimentation	4
I. 1-Régulation de la capacité d'ingestion	4
I.1.1-Régulation volumétrique	4
I.1.2-Régulation chimique	4
I. 2-Evolution de la capacité d'ingestion	4
I.2.1-La période du tarissement	5
I.2.2-Début de lactation	6
I.3-Digestion des glucides	6
I.3.1-Rôle métabolique des AGV	6
I.4-Etat corporel de la vache laitière	7
I.4.1-Variations de l'état corporel selon le stade physiologique	8
I.4.2-Méthode d'évaluation	8
I.5-Métabolismes du tissu adipeux	10
I.5.1-Lipogenèse	10
I.5.2-Lipolyse	12
II-Influence du profile énergétique sur la reproduction	13
II.1-La leptine	13

II.1.1-La leptinosécretion	14
II.1.2-Régulation	15
II.1.3-L'équilibre énergétique a long terme	15
II.1.4-La leptine et la reproduction	16
II.2-insuline	19
II.3-Le système IGF	20
III-Mécanisme d'action de la carence énergétique cellulaire	21
III.1-L'AMPK	21
III.1.1- AMPK et métabolisme énergétique	21
III.1.1-1Le foie	22
III.1.1.2-Le tissu adipeux	23
III.1.1.3-Le pancréas	23
III.1.1.4-L'hypothalamus et l'hypophyse	23
III.1.2-AMPK et Reproduction	24
III.1.2-1AMPK et maturation ovocytaire	25
III.2-PPARγ	25
III.2.1-Rôles physiologique de PPARγ	26
III.2.2-Rôles du PPARγ dans la reproduction	27
CONCLUSION	28
References bibliographique	30

Introduction

Chez la vache laitière la reproduction et la production sont les principaux objectifs d'élevage. Cependant tout problème de reproduction (anœstrus post-partum prolongé repeat breeding.....) induit des pertes économiques. Ces problèmes, ont des étiologies multiples et souvent mal connu. L'un des facteurs limitantes de la reproduction est le facteur alimentaire notamment énergétique. Toute carence énergétique chez la vache laitière induit un nouvel équilibre endocrinien (Ndibualonji, 2004).

Ce nouvel équilibre endocrinien abouti a des changements des voies métaboliques afin de couvrir les besoins de l'animal.

Les facteurs impliqués dans le développement et l'efficacité de la fonction de reproduction sont la composition corporelle, l'état hormonal (insuline) et la disponibilité en nutriments directement métabolisables (glucose, acides gras) (Bruneau 1999).

L'élément clé pour le métabolisme énergétique est l'apport alimentaire. Ce dernier, pour une vache laitière, doit être adapté à ces besoins selon le stade physiologique.

I Alimentation

I.1-Régulation de la capacité d'ingestion

La capacité d'ingestion est sous dépendance de 2 centres situés dans l'hypothalamus (centre de la faim, et centre de la satiété).

I.1.1- Régulation volumétrique

Des stimuli nerveux partent de récepteurs situés principalement dans la paroi du rumen qui renseignent sur son degré de distension et de remplissage, la consommation volontaire s'arrête lorsque le rumen est trop encombré (Wolter1997).

I.1.2- Régulation chimique

Des stimuli chimiques transmis par le sang qui sont des produits terminaux de digestion tel que les acides gras volatiles (AGV) ou bien des hormones comme l'insuline. Ce mode de régulation n'est mis en jeu que lors de ration satisfaisante en apport énergétique (Camille1973).

I.2-Evolution de la capacité d'ingestion

La consommation volontaire d'aliments suit les besoins énergétiques de l'animal. Durant le dernier mois de gestation la capacité d'ingestion décroît et peut atteindre 30 p. cent elle varie donc en sens oppose des besoins qui augmentes avec la croissance rapide du fœtus, cette limitation de la capacité d'ingestion est attribuée a la régulation volumétrique, le fœtus occupant de plus en plus de place dans la cavité abdominale au détriment du rumen(Wolter1997).

La conduite de l'alimentation de la vache laitière comporte deux phases critiques qui se succèdent avec des niveaux de besoins très opposés ; le tarissement et le début de lactation (Wolter1997).

I.2.1- La période du tarissement

La période de tarissement est cruciale sur le plan alimentaire pour le bon démarrage de la lactation et pour la prévention des troubles qui entourent le vêlage.

Cette période comporte des risques de suralimentation énergétique aboutissant à un gain de poids excessif et ses complications.

Par contre une alimentation déficitaire en énergie, pendant la période de tarissement, pourrait induire une surcharge graisseuse précoce et excessive du foie et une réduction du métabolisme hépatique, qui pourrait être impliquée dans la diminution de la fertilité (Watson *et al.* 1984).

Elle pourrait également conduire à une diminution, en tout début de lactation, de la disponibilité de certains nutriments énergétiques comme le glucose.

Or, cette dernière semble être impliquée dans le rétablissement de la cyclicité ovarienne, la sécrétion folliculaire d'œstradiol et la sensibilité de l'ovaire aux hormones gonadotropes (Butler *et al.* 1989, Jorritsma *et al.* 2003).

La vache tarie est caractérisée par :

- une appétit maximal, c'est le moment de valoriser de bonnes rations de base
- rendement alimentaire supérieur
- besoins énergétiques minimes
- les risques sanitaires sont moindres

Elle se distingue par des besoins quantitatifs relativement bas mais par des exigences qualitatives particulières en rapport avec la gestation (Serieys 1997)

Pour éviter tout surengraissement et développer le rumen on doit utiliser un maximum de fourrage, le concentré est introduit progressivement en deuxième partie du tarissement afin de maintenir l'équilibre de la microflore ruminal

I.2.2-Début de lactation :

Durant cette phase la production laitière est prioritaire avec une augmentation brutale et forte des besoins énergétiques d'une part, et une progression lente de la capacité d'ingestion. Durant les premières semaines de lactation les besoins énergétiques sont beaucoup plus élevés que l'apport alimentaire l'animal sera en balance énergétique négative inévitable.

L'attribution journalière de complément concentré est obligatoire afin de couvrir les besoins énergétiques de la femelle.

I.3-Digestion des glucides

La particularité de la digestion des ruminants est que la principale voie de dégradation des aliments se fait dans le rumen par les fermentations de la microflore qui conduit à la formation de produits terminaux directement métabolisables par l'organisme animal.

Les glucides apportés par l'alimentation sont en 2 formes ; polysaccharides et sucres solubles. Dans le rumen les polysaccharides subissent une dégradation pour donner des hexoses qui passent dans le sang et des polysaccharides microbiens ces derniers et en partie donne des acides gras volatiles AGV (acide acétique, acide propionique acide butyrique) ainsi que les sucres solubles.

Les AGV passent dans le sang en grande partie

Dans les intestins la formation des AGV se continue à partir des polysaccharides microbiens (Camille 1973)

I.3.1- Rôle métabolique des AGV

Les AGV assurent aux ruminants un apport énergétique important soit directement par l'acide acétique, soit indirectement par transformation de l'acide propionique en glucose

-L'acide propionique Dans le foie l'acide propionique est transformé en glucose, il y'a une faible quantité qui se transforme en corps cétonique dans la paroi du rumen

-L'acide butyrique

Il peut se transformer en glucose dans le foie ou en corps cétonique dans la paroi du rumen

-L'acide acétique

L'acide acétique est directement utilisable par les cellules (Szent Gyorgyi1989), selon le tissu en question

- tissu a métabolisme énergétique élevé

Notamment le muscle et le rein l'acide acétique est oxydé par le cycle de Krebs.

-tissu lipogénique

Une partie de l'acide acétique est oxydée par l'intermédiaire du cycle de Krebs et l'autre partie est utilisée pour la lipogenèse ou bien la formation de tissu adipeux qui constitue une réserve pour l'organisme (Camille1973)

I.4-Etat corporel de la vache laitière

Le tissu adipeux constitue la principale forme de stockage de substrats énergétiques métabolisables La notation de l'état corporel chez la vache laitière est un moyen d'évaluation du bilan énergétique (Heuer et al 1999). Néanmoins, cette évaluation de la condition corporelle est une évaluation subjective de la quantité du tissu adipeux (Chilliard ,1987). Durant le cycle de reproduction les femelles mobilisent et reconstituent successivement les réserves corporelles (Chilliard 1991),

I.4.1-Variations de l'état corporel selon le stade physiologique

La condition de l'état corporel change au cours de la lactation, les vaches en début de lactation perdent de la condition corporel (déficit énergétique du début de lactation) Des études de l'INRA ont montré qu'une variation de 1 point de l'état corporel correspondait a une variation de 35a48 Kg. Par contre les vaches en fin de lactation ou tarées sont en

bilan énergétique positif, une fraction de l'énergie ingérée sert à regagner la condition corporelle perdue en début de lactation.

I.4.2-Méthode d'évaluation

La femelle est notée à distance sur des critères visuels, deux régions sont prises en considération.

L'arrière de l'animal et le flanc, la note peut aller de 0 (vache très maigre) à 5 (vache obèse).

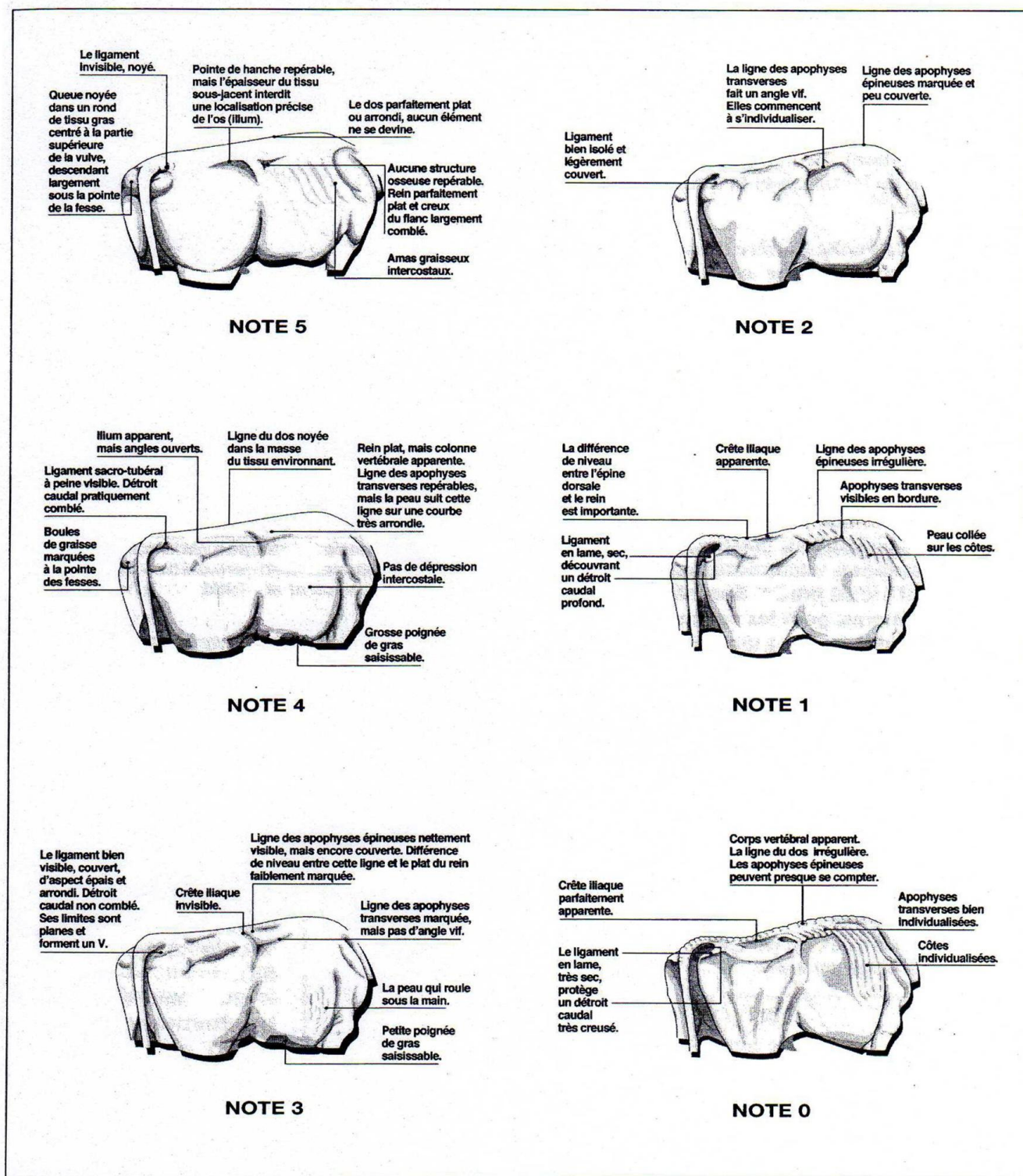


Figure1 : grille de notation de l'état d'engraissement des vaches laitière BAZIN 1985

I.5-Métabolismes du tissu adipeux

Le tissu adipeux reflète le profil énergétique de l'animal, selon les situations physiopathologique ou bien alimentaire, le tissu adipeux se constitue et dégrade.

I.5.1-lipogenèse

Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

- de l'énergie apportée par l'ATP.
- du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H⁺ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates.
- des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA, quelle que soit son origine, est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol

Biosynthèse des triglycérides

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales.

Les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et L'acétyl-CoA.

Origine du glycérol

Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la **3-phosphoglycéroldéshydrogénase**.

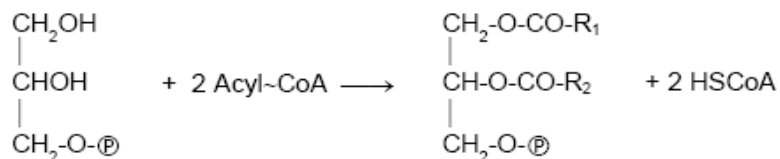


Synthèse des triglycérides La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

- Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3-phosphate pour donner l'acide phosphatidique.

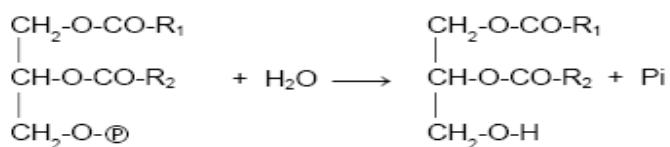
Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérolé sont estérifiées grâce à l'action de l'*acyl transférase*



Formation du diacylglycérol ou diglycéride

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique.

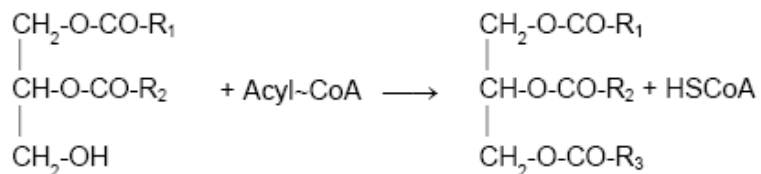
La réaction est catalysée par une hydrolase appelée *phosphatidate phosphatase*.



Formation du triacylglycérol ou triglycéride

Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride.

Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyl-CoA transférase intervient.



Les triacylglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux.

I.5.2-Lipolyse

Dans les adipocytes la dégradation des lipides fournit des acides gras non estérifiés qui sont des molécules très riches en énergie.

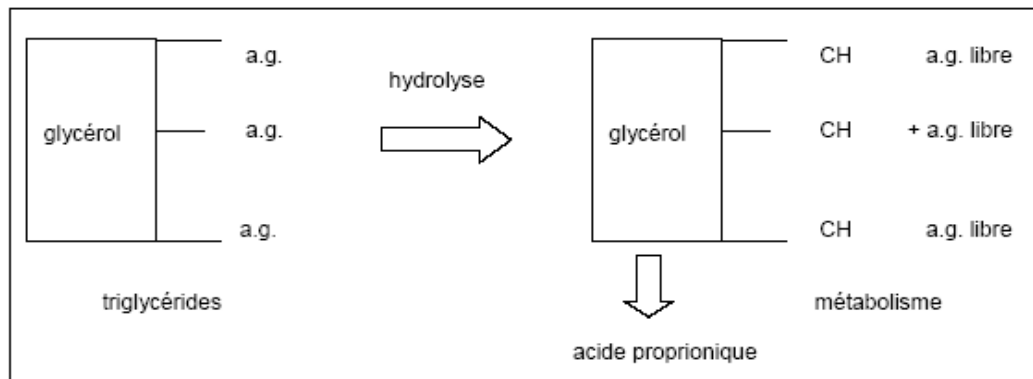


Figure 2. Schématisation de l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras (a.g.) libres.

Oxydation des acides gras

Formation du complexe AG Coenzyme A ou acyl-CoA

Cette étape permet la solubilisation en phase aqueuse de l'AG et nécessite l'hydrolyse de 2 ATP quelle que soit la longueur de la chaîne carbonée. Pour les AG à 12 carbones et plus, l'enzyme est l'acyl-Coenzyme A synthase. Cette étape est suivie par le passage de l'acyl-CoA de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie où a lieu l'oxydation de l'AG.

Il s'agit d'un processus répétitif (hélice de Lynen) conduisant à un raccourcissement progressif de la chaîne carbonée par unité de 2 carbones. Chaque étape produit 5 molécules d'ATP et 1 acétyl-CoA. S'il entre dans le cycle de Krebs, cet acétyl-CoA fournira 12 molécules riches en énergie (11 ATP et 1 GTP).

II-Influence du profil énergétique sur la reproduction

II.1-La leptine

La leptine est une hormone protéique produite principalement par le tissu adipeux et secondairement l'estomac et le placenta, et qui semble jouer un rôle majeur dans les régulations de l'appétit et de nombreuses autres fonctions physiologiques,

Découverte en 1994 (nom dérivé du grec leptos, qui veut dire mince), (Friedman *et al* 1999).

Dès 1953, Kennedy proposait une théorie lipostatique selon laquelle les tissus adipeux pourraient fournir un signal au système nerveux central, limitant l'appétit des animaux lorsque leur état d'engraissement s'accroît au-delà d'un certain seuil, permettant ainsi d'éviter les nombreux inconvénients d'une adiposité excessive, et expliquant la grande précision des mécanismes qui régulent la composition corporelle à long terme.

Au début était le facteur circulant. L'existence d'un facteur sanguin ayant pour fonction de permettre l'adaptation des ingesta aux réserves fut postulée à partir des études de parabiose (Hervey ,1959) procédure chirurgicale qui consiste à joindre deux animaux dont l'un est obèse, que ce soit du fait d'une lésion centrale pharmacologiquement ou chirurgicalement induite, d'une anomalie génétique comme dans le cas de la souris db/db ou ob/ob. En effet, ainsi lié, le partenaire normopondéral (qu'on appellera témoin) réduit de manière drastique sa prise alimentaire, qui peut aller jusqu'à l'émaciation et la mort.

Fut alors considérée comme responsable de ce phénomène la transmission d'un facteur circulant de l'animal obèse vers l'animal témoin, facteur sécrété par le tissu adipeux (Nishizawa et Bray, 1980).

A noter toutefois que lorsqu'une souris obèse ob/ob est mise en parabiose avec une souris témoin, cette dernière ne maigrit pas, pas plus que ne maigrit une souris db/db mise en parabiose avec une souris rendue expérimentalement obèse, ce qui suggérerait une absence de facteur circulant chez la souris ob/ob, une absence de réponse au facteur circulant chez la souris db/db. Ainsi, le mode d'action de ce facteur avait été attribué à son effet sur l'activité lipolytique intra-adipocytaire, ou tout au moins anti-lipogénique, qui était

fortement augmentée chez l'animal témoin mis en parabiose avec un animal obèse (Harris et Martin, 1986).

Il est aussi important de noter que cet amaigrissement spectaculaire porte essentiellement sur les dépôts tissulaires adipeux (Harris 1997).

La perte pondérale provoquée par la leptine porte avant tout sur le tissu adipeux, qu'il est même possible de faire presque entièrement disparaître (Chen *et al.* 1996). Preuve supplémentaire, mise en parabiose avec une db/db, une ob/ob perd appétit, tissu adipeux et meurt (Coleman et al. 1999).

II.1.1-La leptinosécrétion

La connaissance d'un facteur hormonal nécessite de préciser son profil circadien. Ainsi, la leptine n'a pas un taux sanguin constant au cours de la journée

Chez le rat le rythme circadien de la sécrétion de la leptine présente des pics postprandiaux tardifs (Saladin, *et al.* 1995) et, plus encore, en déplaçant ce repas à l'échelle du nycthémère, que cette oscillation circadienne était non pas endogène mais bien due au repas (Schoeller et al 1997)

De plus, cette élévation plasmatique postprandiale tardive de leptine est due à des repas spontanés et non pas imposés (Chapelot et al. 1999).

Chez la vache, la leptinémie est plus élevée avant le repas et positivement liée à la valeur mesurée après repas cette diminution de leptinémie après le repas (4 heures) reste à expliquer.

La cinétique de réponse est probablement différente chez le ruminant étant donné ses particularités digestives.

Mais il est important de noter que lorsque le repas est spontané, ce profil n'est pas obligatoire, certains sujets atteignant le repas suivant (spontanément demandé) sans que leur taux de leptine ait changé depuis le repas précédent.

Comme celle de l'insuline, la sécrétion de la leptine se fait de manière pulsatile (Chapelot et al. 1999) (Licinio *et al.* 1997), pulsatilité qui explique en grande partie les différences de niveau entre individus (Licinio *et al.* 1997).

II.1.2-Régulation

Lorsque la production de leptine augmente du fait de l'accroissement de la taille des cellules adipeuses et/ou de la quantité de lipides corporels.

Ceci se traduit généralement par une diminution de la quantité de nutriments disponibles pour les tissus adipeux, ainsi que par des modifications hormonales qui diminuent la lipogenèse et la synthèse de leptine, et/ou augmentent la lipolyse dans ces tissus.

Par ailleurs, la leptine semble inhiber par elle-même (effet autocrine/ paracrine) tout en freinant sa propre production.

Outre sa régulation à long terme, liée aux variations d'adiposité, la concentration plasmatique de leptine est rapidement diminuée par une réduction de la prise alimentaire, et ceci est dû, au moins en partie, à la baisse de l'insulinémie (Saladin *et al* 1995).

Cette hypoleptinémie pourrait constituer le signal informant l'organisme d'un état de sous-nutrition,

II.1.3-L'équilibre énergétique à long terme

La leptine fut considérée comme exclusivement cantonnée au contrôle à long terme de l'équilibre énergétique. Ceci fut lié avant tout aux premiers résultats expérimentaux obtenus. Tout d'abord, la relation de la leptine avec l'adiposité, dont les variations de l'état corporel significatives sont lentes, paraissait rendre improbable que cette hormone fût capable d'une réponse métabolique rapide (à l'échelle d'un repas par exemple), et plus vraisemblable une fonction intégrative des facteurs homéostatiques impliqués (ingesta, composition du régime, dépenses énergétiques, insulino-sécrétion et sensibilité tissulaire à l'insuline, réserves hépatiques de glycogène, etc...), comme cela a été proposé pour l'insuline centrale. Ensuite, le fait que plusieurs travaux, conduits à l'aide de différentes modalités de clamps insuliniques, montraient de manière concordante que l'insuline n'augmentait la sécrétion de leptine qu'au terme d'un délai de plusieurs heures

(Kolaczynski *et al.* 1996) (Malmström *et al.*1996), semblait éliminer, une fois encore, tout exercice possible du contrôle à court terme de la prise alimentaire.

II.1.4-La leptine et la reproduction

Les anomalies de la reproduction dans leurs aspects tant physiologiques que comportementaux, trouvent en partie leurs causes dans des déséquilibres de la nutrition et des réserves corporelles.

Les intermédiaires métaboliques mis en jeu dans les interactions nutrition/reproduction restent pourtant encore mal connus.

La composition corporelle et plus particulièrement la réserve en masse grasseuse sont des facteurs impliqués dans le développement et l'efficacité de la fonction de reproduction, au même titre que l'état hormonal (insuline) et la disponibilité en nutriments directement métabolisables (glucose, acides gras, protéines).

Les variations de ces facteurs, dans un sens comme dans l'autre, sont associées, à des problèmes de fertilité (Anson *et al.*1991).

La découverte de la leptine, a permis de mettre en lumière un lien moléculaire direct entre la fonction de reproduction et le stockage de gras corporel.

D'autre part, Ahima *et al.*1996. ont montré que des injections de leptine à des souris normales sousnutries présentant une baisse des concentrations de LH et de FSH, ainsi qu'un allongement de l'intervalle œstrus-œstrus, sont capables de rétablir des concentrations normales de gonadotrophines ainsi qu'une cyclicité normale.

L'absence, dans cette expérience, d'effets sur les concentrations d'insuline, d'hydrates de carbone et d'acides gras libres suggère un rôle direct de la leptine au niveau central.

D'un point de vue « finaliste », la nature ne permet l'ovulation que si les réserves énergétiques à long terme sont suffisantes pour assurer une gestation et une lactation, très coûteuses en énergie.

Et plus précisément le récepteur de la leptine est une molécule transmembranaire dont il existe au moins six formes différant par leur domaine intracellulaire et produites par un même gène.

La forme Ob-RL, seule à posséder un domaine intracellulaire long, semble essentiellement localisée dans l'hypothalamus, au niveau des aires impliquées dans la régulation de l'homéostasie générale (noyau arqué, noyaux dorso- et ventromédian, noyau paraventriculaire).

La leptine stimule, par l'intermédiaire de son récepteur Ob-RL, la fonction de reproduction, en agissant sur la régulation de la sécrétion de LHRH.

Tout d'abord, l'activation de neurones hypothalamiques a été mise en évidence chez le rat, après injection de leptine. Les aires stimulées correspondent à celles dans lesquelles le récepteur Ob-RL a été localisé, excepté le noyau arqué (Elmqvist, et al 1997).

En effet, le traitement par la leptine d'explants constitués de l'éminence médiane et du noyau arqué, provoque une libération de LHRH.

L'injection de leptine dans le troisième ventricule de rates ovariectomisées provoque également une augmentation de la sécrétion de LHRH au niveau de l'éminence médiane (Yu WH, et al 1997).

La leptine pourrait agir indirectement sur la sécrétion de LHRH par l'intermédiaire de plusieurs facteurs.

C'est le cas du NPY, inhibiteur connu de la libération de LHRH (Kalra et al 1993) et présent dans certains neurones du noyau arqué (Mercer et al 1996).

La leptine pourrait ainsi lever l'inhibition de la libération de la LHRH par le NPY

Une deuxième voie d'action possible est celle des neurones à proopiomélanocortine (POMC), polypeptide dont la maturation donne naissance, entre autres, à l' α -MSH (*melanocyte stimulating hormone*) et aux endorphines, molécules inhibitrices de la libération de la LH.

Enfin, l'action de la leptine pourrait également passer par la CRH (*corticotrophin releasing hormone*). En effet, la diète induit une activation de l'expression de la CRH dans le noyau paraventriculaire (PVN), *via*, notamment, un signal nerveux émanant des voies digestives supérieures et aboutissant à la suppression de l'activité de la LHRH, puis

de la LH (Maeda et al 1996). Or, le PVN est un des sites hypothalamiques contenant des récepteurs de la leptine (Mercer, et al 1996).

Les récepteurs OB-RB sont distribués dans l'hypothalamus médiobasal (noyau arqué et noyau ventromédian), dans lequel ont été localisés des récepteurs de l'oestradiol impliqués notamment dans l'induction du comportement d'oestrus et du pic préovulatoire (Caraty et al 1995). Il est donc possible que la leptine agisse en partie en modulant la sensibilité de l'hypothalamus à l'oestradiol.

Ces exemples suggèrent que les modes de régulation de la fonction de reproduction par la leptine, au niveau du système nerveux central, sont certainement multiples et combinatoires.

L'action directe de la leptine sur l'hypophyse a été moins étudiée. Swerdloff RS et al 1978 avaient préalablement montré que les souris *ob/ob* souffraient d'un défaut de la fonction hypophysaire, même après administration de LHRH. Plus tard, Yu et al. 1997 ont montré que l'ajout de leptine à des explants d'antéhypophyses en culture induit une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH.

La présence de récepteurs de la leptine a été attestée, en outre, dans l'hypophyse de mouton (Dyer CJ et al 1997).

Ces résultats plaident donc pour un rôle direct de la leptine sur l'hypophyse.

Si la leptine semble exercer une action majeure sur la régulation hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des gonadotrophines, elle a également une action directement sur les gonades.

Chez la vache, Spicer et al. (1997) ont confirmé un rôle inhibiteur de la leptine sur la stéroïdogénèse induite par l'insuline dans les cellules de la granulosa. Ces expériences réalisées *in vitro* suggèrent donc une action inhibitrice directe de la leptine sur la stéroïdogénèse dans l'ovaire. Celle-ci semble paradoxale en regard de l'effet stimulateur de la leptine sur la sécrétion de LH et de FSH et donc de la croissance folliculaire.

Le double rôle de la leptine, à la fois stimulateur dans l'hypothalamus et inhibiteur dans l'ovaire, pourrait trouver une explication dans la pluralité des formes de récepteur.

La forme longue est présente dans l'hypothalamus, alors qu'elle est absente de l'ovaire dans laquelle seule la forme courte a été détectée.

De plus, si la forme longue possède une région impliquée dans la voie de transduction par le système STAT (*signal transducers and activators of transcription*), la forme courte en est dépourvue. Cette dernière possède certainement des fonctions multiples compte tenu de sa large distribution dans l'organisme.

II.2-Insuline

Une diminution de la disponibilité de certains nutriments énergétiques comme le glucose ou de l'insulinémie en fin de gestation et en tout début de lactation pourrait être directement impliquée dans la baisse de fertilité observée. (Tillard et al 2007).

Le glucose est la principale molécule dans le métabolisme énergétique.

Chez l'agneau gonadectomisé, l'administration intraveineuse périphérique d'un antagoniste du glucose, le 2-désoxyglucose, provoque une baisse transitoire de la fréquence de la pulsativité de LH sans modification de son amplitude. L'injection de GnRH prévient cet effet (Bucholtz et al 1996).

Chez les ruminants la glycémie est dépendante de la néoglucogenèse hépatique principalement à partir de l'acide propionique et en seconde des acides aminés glucoformateurs, la variation de la glycémie selon les stades physiologiques ou bien l'apport alimentaire implique des variations des voies métabolique et des variations hormonal qui peuvent influencer la reproduction.

Lors d'hypoglycémie-hypoinsulinémie, la mobilisation des graisses est de règle afin de couvrir les besoins de l'animal.

De plus chez la vache en lactation la réponse insulinaire à des infusions de glucose est faible par comparaison à la vache tarie (Sartin et al 1977).

L'hyperglycémie induit une sécrétion d'insuline par le pancréas chez la vache (Sartin et al. 1985 ; Istasse et al. 1987 ; Bareille et Faverdin, 1996). L'insuline s'est vue attribuer, au cours des dernières années, un rôle pivot dans la régulation gonadotrope et ovarienne. (Bringer et Lefebvre 1999).

Au niveau hypothalamique l'insuline paraît capable de modifier l'expression du gène ou la libération de diverses substances intervenant dans la régulation gonadotrope (IGF-II, neuropeptide Y). (J Bringer et P Lefebvre 1999).

De plus l'insuline réduit les concentrations circulantes de SHBG (*sex hormone binding globulin*) induisant une augmentation de la fraction libre, active, de l'œstradiol (J Bringer et P Lefebvre 1999)

Au niveau des ovaires plusieurs mécanismes d'intervention sont possibles :

- une activation directe du récepteur insulinique.
- une réaction croisée avec le récepteur de l'IGF-I (insulin growth factor 1).
- une modification de la biodisponibilité de l'IGF-I.

II.3-Le système IGF

L'IGF-I est un puissant stimulant de la synthèse des androgènes ovariens (J Bringer et P Lefebvre 1999) par les cellules thécales (Kennedy et al1997).

Les taux plasmatiques d'IGF-1 sont liés à la rapidité du retour de l'activité cyclique après vêlage.

Le système IGFs est un système complexe comprenant 2 ligands (IGF-1 et IGF-2), deux récepteurs (récepteur à IGF-1 et à IGF-2), 6 protéines de liaison.

(BP1 à BP6) et des protéases dégradant ces protéines.

IGF-1 et IGF-2 se fixent sur leurs récepteurs mais aussi sur les récepteurs à l'insuline. Actuellement, on pense que l'IGF-BP3 (*insuline growth factor binding protein*) potentialiserait l'action des IGFs alors que les autres protéines inhiberaient leur action. Les IGFs et leurs protéines de liaison sont présents dans le plasma mais il existe aussi une sécrétion intra-ovarienne qui permettrait une régulation autocrine, paracrine et endocrine de la croissance folliculaire.

De plus les récepteurs des IGFs sont retrouvés aux trois niveaux réglant la fonction de reproduction (hypothalamus, hypophyse, ovaires) (Livingstone, et al1995), (Monget, Martin 1997).

L'IGF-I intervient dans la neurosécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus et sur la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines.

Les IGFs agissent sur la fonction ovarienne en modulant les actions de gonadotropines mais pourraient aussi agir de façon directe sur la croissance folliculaire précoce (nombreuses études montrant les effets positifs des IGFs sur la multiplication et la différenciation de cellules de granulosa, la stéroïdogénèse, la maturation du noyau de l'ovocyte.

Les modifications du bilan énergétique influencent les niveaux plasmatiques d'IGF-1.

Ces niveaux plasmatiques sont réduits par une augmentation des taux circulants des protéines de liaison (IGF-BP1, IGF-BP2 IGF-BP4 IGF-BP5 IGF-BP6).

III-Mécanisme d'action de la carence énergétique cellulaire

III.1-l'AMPK

L'AMPK est une enzyme sérine/thréonine kinase

L'activité de l'AMPK dépend de la variation du rapport AMP/ATP de la cellule en réponse à un stress physiologique ou pathologique. L'AMPK régule ainsi la charge énergétique de la cellule en maintenant constante la concentration en ATP (Hardie et Hawley, 2001 ; Hardie, 2004 ; Kahn et al, 2005). Une fois activée, l'AMPK stimule les voies cataboliques générant de l'ATP et freine les voies anaboliques consommant de l'ATP. De nombreux stimuli sont susceptibles d'activer l'AMPK : l'exercice musculaire (Hayashi et al. 1998), l'hypoxie (Mu et al. 2001),

Ou encore certaines hormones comme l'adiponectine (hormone sécrétée par le tissu adipeux) et la leptine (Minokoshi et al. 2002, Yamauchi et al. 2002).

La Metformine (hormone intestinale) et le 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-riboNucléoside (AICAR) (molécule impliquée dans la libération de l'adénosine) sont deux agents activateurs de l'AMPK (Fryer et al. 2002 ; Meisse et al. 2002 ; Lihn et al. 2004 ; Ryder et al. 2005 ; Longnus et al. 2005 ; Huypens et al. 2005).

III.1.1-AMPK et métabolisme énergétique

L'AMPK a été d'abord identifiée pour ses actions inhibitrices au niveau hépatique sur l'ACC (Acétyl-CoA Carboxylase,) (Davies et al. 1992) et sur l'HMGR (3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-CoA Réductase), (Carling et al. 1987), deux enzymes limitantes respectivement du métabolisme des acides gras et du cholestérol (Tosca et Dupont 2005). Une activation de l'AMPK par l'AICAR induit une augmentation de l'utilisation du glucose (Merrill et al. 1997), la translocation du transporteur au Glucose GLUT4 à la membrane des cellules (Kurth-Kraczek et al. 1999) ainsi que l'expression elle-même de GLUT4 et de l'hexokinase II (Holmes et al. 1999 ; Song et al. 2002).

Par ailleurs, l'activation de l'AMPK serait bien la voie impliquée dans les effets de la leptine sur l'augmentation de l'oxydation des acides gras (Minokoshi et al. 2002 ; Atkinson et al. 2002).

Concernant le métabolisme du glycogène, l'AMPK semble être directement impliquée dans l'inhibition de sa synthèse, *in vivo*, par une action sur la glycogène synthétase (Wojtaszewski et al. 2002). *In vivo*, l'AICAR, selon un mécanisme certainement AMPK dépendant, stimule la glycogénolyse par activation allostérique de la glycogène phosphorylase (Longnus et al. 2003).

L'AMPK est également impliquée dans la biogenèse de la mitochondrie.

Son activation est associée à une augmentation de deux régulateurs clés de l'expression des gènes mitochondriaux : NRF-1 (Nuclear Respiratory Factor 1), (Bergeron et al. 2001) et PGC-1 α (PPAR γ Coactivator 1 α), (Terada et al. 2002).

III.1.1.1 Le foie

Dans le foie, l'AMPK régule l'homéostasie du glucose en inhibant la néoglucogenèse par une inhibition de l'expression de deux enzymes clés : la PEPCK (PhosphoEnol-Pyruvate CarboxyKinase) et la G6Pase (Glucose-6-Phosphatase) (Saltiel et Kahn, 2001).

De plus, L'AMPK régule négativement la lipogenèse hépatique par une inhibition des gènes qui y sont associés comme la FAS, l'ACC et la PK (Pyruvate Kinase) (Foretz et al. 1998 ; Woods et al. 2000; Zhou et al. 2001) et par une inhibition de deux facteurs de transcription lipogéniques clés : SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c) et HNF4 α (Zhou et al. 2001 ; Leff 2003).

Ainsi, sur le plan hépatique, l'AMPK régule négativement les voies consommatrices d'ATP comme la néoglucogenèse, la lipogenèse, la synthèse des triglycérides ou encore celle du cholestérol, et régule positivement les voies générant de l'ATP comme l'oxydation des lipides (Tosca et Dupont 2005).

III.1.1.2- Le tissu adipeux

Dans ce tissu, l'adiponectine et la leptine sont susceptibles d'activer l'AMPK (Wu et al. 2003 ; Orci et al. 2004) ainsi que et l'AICAR (Sullivan et al. 1994 ; Daval et al. 2005) ou encore des situations physiopathologiques comme l'exercice et le jeûne (Park et al. 2002), (Daval et al. 2005), (Sponavara et al. 2005). Par ailleurs, l'AMPK inhibe aussi la lipolyse dans ce même tissu en phosphorylant la LHS (Lipase Hormono-Sensible), (Hardie et Carling, 1997).

III.1.1.3- Le pancréas

Dans les cellules β pancréatiques, l'AMPK pourrait jouer un rôle inhibiteur sur la libération de l'insuline mais son mode d'action n'est pas encore établi et ses cibles n'ont à ce jour pas été identifiées avec précision (Tosca et Dupont 2005).

Cependant, une activation de l'AMPK par l'AICAR dans les cellules β pancréatiques gluco-sensibles module positivement la sécrétion de l'insuline (Salt et al. 1998)

III.1.1.4- L'hypothalamus et l'hypophyse

L'AMPK est exprimée dans l'hypothalamus chez différentes espèces (Kim et al. 2004a, 2004b ; Han et al. 2005) au niveau de ses différentes structures : noyau arqué (site

d'action de la leptine, Kim et al. 2004), hypothalamus ventro-médian (Han et al.2005), noyaux supraoptique et paraventriculaire (Han et al. 2005). Il est admis que l'AMPK, en plus de son rôle périphérique, peut réguler le métabolisme énergétique à un niveau central en agissant sur la prise alimentaire ainsi que sur la masse corporelle en transmettant à la fois des signaux anorexigènes et des signaux orexigènes dans l'hypothalamus (Tosca et Dupont2005).

En effet, une injection de leptine (hormone synthétisée par le tissu adipeux) réduit la prise alimentaire *via* une inhibition de l'AMPK au niveau de l'hypothalamus de même qu'en réponse au glucose, à l'insuline, (Andersson et al. 2004 ; Minokoshi et al. 2004).

L'AMPK n'a pas été caractérisée dans l'hypophyse. Cependant, certaines hormones qui sont connues pour moduler physiologiquement l'activation de l'AMPK comme la ghréline (Kola et al. 2005), la leptine (Uotani et al. 2006), l'adiponectine (Kamon et al. 2003) ou encore la résistine (hormone secrété par le tissu adipeux) (Palanivel et Sweeney, 2005) ont été localisées dans l'hypophyse (Brown et al. 2005 ; Fernandez et al. 2005 ; Rodriguez et al. 2007).

Ainsi, l'AMPK régule le métabolisme énergétique de manière plus centrale par une action directe sur la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus.

III.1.2- AMPK et Reproduction

L'AMPK diminue la prolifération cellulaire par ses effets inhibiteurs sur la synthèse protéique, voie anabolique importante consommant beaucoup d'ATP.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'AMPK a été caractérisée dans de nombreux tissus.

Sa caractérisation dans les tissus reproducteurs comme l'ovaire n'est que récente.

Or, l'AMPK module la biosynthèse du cholestérol qui est aussi le précurseur des hormones stéroïdiennes (progestérone, œstradiol...) synthétisées notamment par l'ovaire.

Dans ce tissu, l'AMPK pourrait donc jouer un rôle important dans les interactions entre la balance énergétique et le fonctionnement de l'axe reproductif (Komar et al. 2001) (Schoppee et al. 2002),(Hase et al. 2002).

L'AMPK est caractérisé dans l'ovaire chez différentes espèces, la rate (Tosca et al. 2005, 2006), la vache (Tosca et al. 2006) et la poule (Tosca et al. 2006).

De plus l'AMPK est exprimé dans les corps jaunes et les différents types cellulaires des follicules comme les cellules de la granulosa, l'ovocyte et les cellules de la thèque.

Une étude sur des cellules de la granulosa en culture primaire. Chez la rate, a montrée que l'AICAR inhibe la sécrétion de la progestérone par un mécanisme AMPK-dépendant (Tosca et al. 2005).

III.2.1-AMPK et maturation ovocytaire

Quelques études ont montré que l'AMPK pourrait jouer un rôle dans la maturation ovocytaire chez la souris et la vache (Tosca et Dupont 2005).

Les ovocytes de mammifères sont arrêtés en prophase de première division de méiose et sont dits immatures (stade vésicule germinative) (Mehlmann, 2005). *In vivo*, suite au pic ovulatoire de LH, ils reprennent leur méiose (rupture de la vésicule germinative) jusqu'en métaphase de deuxième division de méiose en attendant d'être fécondés

La rupture de la vésicule germinative est suivie par la condensation de la chromatine et l'organisation du fuseau métaphasique.

Dans l'ovocyte, les PDE (PhosphoDiEstérases), qui hydrolysent l'AMPc en 5'AMP, pourraient produire suffisamment de 5'AMP pour activer l'AMPK qui à son tour pourrait réguler la maturation de l'ovocyte. (Mehlmann, 2005).

Par ailleurs, l'inhibition de la PDE bloque la reprise méiotique *in vitro* et *in vivo* chez la rate (Tsafriri et al, 1996 ; Wiersma et al. 1998).

III. 2-PPAR γ

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. De très nombreuses études réalisées au cours de la dernière décennie ont établi l'importance de ces récepteurs dans divers métabolismes, notamment dans l'homéostasie lipidique et

glucidique ou encore dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Il existe trois types de PPAR, α , β et γ .

Le PPAR α est exprimé dans les tissus ayant un potentiel catabolique important pour les acides gras et principalement le foie. L'expression du PPAR β est plutôt ubiquitaire alors que le PPAR γ est plus spécifiquement exprimé dans le tissu adipeux et les organes génitaux.

III.2.1-Roles physiologique de PPAR γ

Le PPAR γ agit au niveau moléculaire, c'est-à-dire qu'ils modulent la transcription des gènes (Gervois P et al 2000). D'un point de vue structurel, ils sont constitués de deux domaines majeurs: un domaine de fixation à l'ADN et un domaine d'interaction avec le ligand.

Le PPAR γ se fixe sur une région spécifique de l'ADN située dans la région régulatrice (promoteur) des gènes cibles.

Le PPAR γ intervient dans des processus physiopathologiques cruciaux tels que la différenciation cellulaire, la résistance à l'insuline, les cancers.

Les activateurs endogènes du PPAR γ sont des acides gras et des dérivés d'acides gras ainsi que les eicosanoïdes (il s'agit d'une famille complexe et nombreuse de molécules à 20 atomes de carbone, dérivées d'acides gras insaturés dont le principal est l'acide arachidonique) tels que la 15-désoxy- Δ 12,14 prostaglandine-J2, et des composants des LDL oxydées tels que les acides 9- et 13- hydroxyoctadécadiénoïque, constituent des ligands naturels plus spécifiques pour le PPAR γ (Nagy L et al 1998).

Le PPAR γ intervient dans la différenciation adipocytaire par son action sur la régulation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le phénotype adipocytaire.

Les premiers travaux ont montré que le PPAR γ est capable de promouvoir l'adipogenèse dans des cellules non adipogéniques telles que les fibroblastes NIH-3T3.

Ainsi, PPAR γ favorise le flux de triglycérides allant vers le tissu adipeux, et sensibilise ce dernier à l'insuline (Kletzien RF et al 1992).

III.2.2-Rôles du PPAR γ dans la reproduction

Plusieurs travaux ont montré qu'au niveau de l'ovaire, PPAR γ est fortement exprimé dans les cellules de la granulosa des follicules à antrum ainsi que dans le corps jaune (Komar CM et al 2001 Froment P et al 2003 Gasic S et al 1998).

Plusieurs études ont également montré que les TZD (thiazolidinediones molécules pharmacologiques ligands de PPAR γ) sont capables de stimuler la sécrétion de progestérone et d'œstradiol par les cellules de la granulosa chez la brebis et la rate. Des résultats similaires ont été obtenus sur les cellules de la thèque chez la truie. (Lohrke B et al 1998. Schoppee PD et al 2002).

Chez la vache, après l'ovulation, la concentration de PPAR γ dans le corps jaune augmente pour diminuer ensuite au moment de sa régression s'il n'y a pas eu formation d'un embryon (Lohrke et al 1998) (Viergutz et al 2000).

Par ailleurs, chez la souris, la mutation du gène codant pour PPAR γ au niveau de l'ovaire conduit à une baisse de la fertilité (Cui Y et al 2002).

Cette baisse ne serait pas due à une altération de la folliculogénèse ovarienne, mais à une chute du nombre d'embryons implantés, elle-même résultant probablement d'une diminution de la sécrétion de progestérone par les corps jaunes (Cui Y et al 2002) Il semble donc que ce récepteur soit indispensable à la formation et au maintien d'un corps jaune fonctionnel, capable d'assurer une sécrétion de progestérone compatible avec l'implantation embryonnaire.

De plus, la comparaison avec d'autres modèles cellulaires suggère que PPAR γ pourrait réguler l'expression de gènes requis pour l'ovulation et la maturation de l'ovocyte tels que la cyclo-oxygénase-2, l'activateur du plasminogène, les métalloprotéases matricielles (MMP-9), les enzymes stimulant la lipolyse et la capture des acides gras comme la lipoprotéine lipase, ou encore les gènes nécessaires à l'angiogenèse comme le VEGF (vascular endothelial growth factor).

De plus le dérivé d'acides gras 15d-PGJ2 est colocalisé avec PPAR γ dans les cellules trophoblastiques et les dérivés de l'acide arachidonique (acides hydroxyeicosatétraoïques), ligands de PPAR γ , qui sont synthétisés par les cellules épithéliales de l'utérus au moment de l'implantation.

L'utilisation d'inhibiteurs des 12/15-lipoxygénases, enzymes qui assurent la production de ces métabolites, réduit considérablement le taux d'implantation, et l'administration de TZD, restaure ce taux d'implantation à des niveaux normaux (Li Q et al 2004)

Par ailleurs, une administration brève de TZD à des rates gestantes au moment de la différenciation trophoblastique permet de diminuer la mortalité embryonnaire de 50% (Asami- Miyagishi R et al 2004).

CONCLUSION

La reproduction dans un troupeau laitier suit le confort des animaux, ce confort est représenté en grande partie par l'apport énergétique adéquat,

L'exploration des relations nutrition/ reproduction chez la vache laitière est difficile, Les systèmes pouvant jouer le rôle d'interface sont complexe (Grimard, 2000)

La leptine module la fonction de reproduction en informent l'organisme sur le taux d'énergie métabolisables emmagasinée dans le tissu adipeux (Chilard1999), elle même est influencée par l'insuline. Cette dernière agit sur la synthèse et la libération des gonadotrophines et les concentrations hormonales dans le sang et peut également interféré avec le système IGFs.

La charge énergétique cellulaire implique des variations et des changements des voies métabolique induites par l'activation ou non de l'AMPK qui module les dépenses énergétique cellulaire selon la disponibilité de substrat énergétique

Ces derniers, peuvent jouer le rôle de ligands pour stimuler le Par qui induit a son tour la transcription de molécules impliquées dans la reproduction.

La reproduction n'est permise que lorsque la femelle est assurée de bien mener la gestation et la lactation coûteuse en énergie (Anson et al .1991). L'éleveur doit bien satisfaire ces animaux afin de rentabiliser son élevage.

Résumé

La reproduction dans un troupeau laitier suit le confort des animaux. Ce confort est représenté en grande partie par l'apport énergétique adéquat, les interactions métabolismes énergétique /reproduction sont multifactoriel et complexe.

La leptine module la fonction de reproduction en informent l'organisme sur le taux d'énergie métabolisables. Elle même est influencée par l'insuline. Cette dernière agit sur les concentrations hormonales et peut interférer avec le système insuline growth factor

La charge énergétique cellulaire implique des variations et des changements des voies métabolique induites par l'activation ou non de l'adénosine monophosphate kinase qui module les dépenses énergétique cellulaire selon la disponibilité de substrat énergétique. Ces derniers, peuvent jouer le rôle de ligands pour stimuler les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes γ qui induit a son tour la transcription de molécules impliquées dans la reproduction

Mots Clés : Reproduction, vache laitière, métabolisme énergétique, insuline, leptine, Insuline, growth factorIGFs, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes γ l'adénosine monophosphate kinase

References bibliographique

. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996 ; 382 : 250-2.

.Atkinson LL, Fischer MA, Lopaschuk GD. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis (2002) *J Biol Chem*; 277:29424-30.

.Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake (2004) *J Biol Chem*; 279:12005-08.

.Asami-Miyagishi R, Iseki S, Usui M, *et al.* Expression and function of PPARgamma in rat placental development. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 497-501. *Biol* 1997; 1: 235-41

.Bado A, Lavasseur S, Attoub S, Kermorgant S, *et al.* (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394: 790-793.

.BAREILLE N., FAVERDIN P. Modulation of feeding response of lactating dairy cows to peripheral insulin administration with or without a glucose supply. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1996, 36, 83-93.

.Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. (1996). Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 17, 2: 305-311.

.Barrachina MD, Martínez V, Wei JY, Taché Y. (1997). Leptin-induced decrease food intake is not associated with changes in gastric emptying in lean mice. *Am. J. Physiol.*, 272: R1007-R1011.

.Browne G, Finn SG, Proud CG. Stimulation of the AMP-activated protein kinase leads to activation of eukaryotic elongation factor 2 kinase and to its phosphorylation at a novel site, serine 398 (2004) *J Biol Chem*;279: 12220-31.

.Brown R, Wiesner G, Ur E, Wilkinson M. Pituitary resistin gene expression is upregulated in vitro and in vivo by dexamethasone but is unaffected by rosiglitazone (2005) *Neuroendocrinology*; 81:41-8.

.Bruneau :la leptine est hormone clé pour la reproduction *med sci* 1999 ;15-191-6

.Camille craple apport alimentaire pour les vaches laitiere :la vache laitiere 1973 :205-212

.Caraty A, Karsch FJ, Herbison A, Bruneau G, Delaleu B, Venier G, Fabre-Nys C. Le contrôle neuroendocrinien de l'ovulation chez la brebis. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 1995 ; 56 : 539-42 .

.Chen G, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou Y-T, et al. (1996). Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 14795-14799.

.Chapelot D, Aubert R, Marmonnier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J. (1999) An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin in prandial pattern through free fatty acid disposal. *A paraître* 64,1: 947-954.

. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 318-20.

. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. ,Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997 ; 275 : 88-90.

. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng S, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse *diabetes* and rat *fatty* due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996 ; 271 : 994-6.

. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4489-91.

.Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 855-8.

.Cui Y, Miyoshi K, Claudio E, et al. Loss of the peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPARGgamma) does not affect mammary development and propensity for tumor formation but leads to reduced fertility. *J Biol Chem* 2002; 277: 17830-5.

.Coleman DL Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am. J. Physiol.*, 1969, 217, 1298-1304.

. Dyer CJ, Simmons JM, Matteri RL, Keisler DH. Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domest Anim Endocr* 1997 ; 14 : 119-28.

.Daval M, Diot-Dupuy F, Bazin R, Hainault I, Viollet B, Vaulont S, Hajduch E, Ferre P, Foufelle F. Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes (2005)

. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997 ; 138 :839-42.

.Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro VM, Barreiro ML, Castellano JM, Aguilar E, Pinilla L. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: in vivo and in vitro studies (2005) *Neuroendocrinology*; 82:245-55.

.Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction (2006) *Mol Cell Endocrinol*; 254-255:127-32.

.Folmes CD, Lopaschuk GD. Role of malonyl-CoA in heart disease and the hypothalamic control of obesity (2007) *Cardiovasc Res*; 73:278-87

.Foretz M, Carling D, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. AMP-activated protein kinase inhibits the glucose-activated expression of fatty acid synthase gene in rat hepatocytes (1998) *J Biol Chem*; 273:14767-71.

.Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways (2002) *J Biol Chem*; 277:25226-32.

.Froment P, Fabre S, Dupont J, et al. Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol Reprod* 2003; 69:1665-74.

.Friedman JM, Halaas JL. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395: 763-770.

.Gasic S, Bodenbun Y, Nagamani M, et al. Troglitazone inhibits progesterone production in porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1998; 139:4962-6

.Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:3-11.

.GRIMARD nutrition production laitiere et reproduction *commission bovine* 2000-36-38

.Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. (1999). High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations 48: 334-341.

.Harris RBS. Parabiosis between db/db and ob/ob or db/+ mice. *Endocrinology*1999, 140, 1: 138-145.

.Harris RBS, Martin RJ. Specific depletion of body fat in parabiotic partners of tube-fed obese rats. *Am. J. Physioogy*1984., 247: R380-R386.

.Harris RBS. Loss of body fat in lean parabiotic partners of ob/ob mice. *Am. J. Physiol*1997., 272: R1809-R1815.

. Harris RBS, Martin RJ. Metabolic response to a specific lipid-depleting factor in parabiotic rats. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250, R276-R286.

.Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol., London*, 1959, 145, 336-352.

.Harris RBS, Martin RJ. Specific depletion of body fat in parabiotic partners of tube-fed obese rats. *Am. J. Physiol.*, 1984,247, 380-386.

.Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle (1999) *J appl physiol*; 87:1990-5.

.Huypens P, Quartier E, Pipeleers D, Van de Casteele M. Metformin reduces adiponectine protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase (2005) *Eur J Pharmacol*; 518:90-5.

.Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell (1997) *Eur J Biochem*; 246:259-73.

.Hardie DG, Carling D, Carlson M. The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? (1998) *Ann Rev Biochem*; 67:821-55.

.Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited (2001) *Bioessays*; 23:1112-9.

.Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream (2004) *J Cell Sci*; 117:5479-87.

.Hase T, Yoshimura R, Mitsuhashi M, Segawa Y, Kawahito Y, Wada S, Nakatani T,

.Sano H. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in human testicular cancer and growth inhibition by its agonists (2002) *Urology*; 60:542-7.

.Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, Winder WW, Goodyear LJ Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport (1998) *Diabetes*; 47:1369-73.

.Han SM, Namkoong C, Jang PG, Park IS, Hong SW, Katakami H, Chun S, Kim SW, Park JY, Lee KU, Kim MS. Hypothalamic AMP-activated protein kinase mediates counterregulatory responses to hypoglycaemia in rats (2005) *Diabetologia*; 48:2170-8.

.ISTASSE L., MACLEOD N.A., GOODALL E.D., ORSKOV E.R. Effects of plasma insulin of intermittent infusions of propionic acid, glucose, casein into the alimentary tract of non lactating cows maintained on a liquid diet. *Br. J. Nutr.*, 1987, 58, 139-148.

.J'Anson H, Foster DL, Foxcroft GR, Booth PJ. Nutrition and reproduction. *Ox Rev Reprod Biol* 1991 ; 13 : 239-311.

.Joannic J-L, Oppert J-M, Lahlou N, Basdevant A, et al. (1998). Plasma leptin and hunger rating in healthy humans. *Appetite*, 30: 129-138

.Kasser TR, Harris RBS, Martin RJ. Level of satiety: fatty acid and glucose metabolism in three brain sites associated with feeding. *Am. J. Physiol.*, 1985, 248, R447-R452.

.Kasser T, Harris RBS, Martin RJ. Site of action of putative lipostatic factor: hypothalamic metabolism of parabiotic rats. *Am. J. Physiol.*, 1989b, 257, R224-R228.

.Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, et al. (1996). Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. *Diabetes*, 45: 699-701.

.Karhunen L, Haffner S, Lappalainen R, Turpeinen A, et al. (1997). Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women. *Clin. Sci.*, 92: 573-578.

.Kletzien RF, Clarke SD, Ulrich RG. Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 393-8.

.Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism (2005) *Cell Metab*; 1:15-25.

.Kamon J, Yamauchi T, Terauchi Y, Kubota N, Kadowaki T. The mechanisms by which PPARgamma and adiponectin regulate glucose and lipid metabolism (2003) *Nippon Yakurigaku Zasshi*; 122:294-300.

.Katajisto P, Vallenius T, Vaahtomeri K, Ekman N, Udd L, Tiainen M, Makela TP. The LKB1 tumor suppressor kinase in human disease (2007) *Biochim Biophys Acta*; 1775:63-75.

.Kim EK, Miller I, Aja S, Landree LE, Pinn M, McFadden J, Kuhajda FP, Moran TH, Ronnett a fatty acid synthase inhibitor, reduces food intake via hypothalamic AMP-activated protein kinase (2004a) *J Biol Chem*; 279:119970-6.

.Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, Yun JY, Namgoong IS, Ha J, Park IS, Lee IK, Viollet B, Youn JH, Lee HK, Lee KU. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase (2004b) *Nat Med*; 10:727-33.

.Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, Williams LM, Hawley SA, Hardie DG, Grossman AB, Korbonits M. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase (2005) *J Biol Chem*; 280:25196-201.

.Komar CM, Braissant O, Wahli W, Curry TE Jr. Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period (2001) *Endocrinology*; 142:4831-8.

.Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, Winder WW. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle (1999) *Diabetes*; 48:1667-71.

.Kletzien RF, Clarke SD, Ulrich RG. Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 393-8.

.Leff T. AMP-activated protein kinase regulates gene expression by direct phosphorylation of nuclear proteins (2003) *Biochem Soc Trans*; 31:224-7.

.Lihn AS, Jessen N, Pedersen SB, Lund S & Richelsen B. AICAR stimulates adiponectin and inhibits cytokines in adipose tissue (2004) *Biochem Biophys Res Commun*; 316:853-8.

Longnus SL, Wambolt RB, Parsons HL, Brownsey RW, Allard MF. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) stimulates myocardial glycogenolysis by allosteric mechanisms (2003) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 284:R936-44.

.Longnus SL, Segalen C, Giudicelli J, Sajan MP, Farese RV, Van Obberghen E. Insulin signalling downstream of protein kinase B is potentiated by 5'AMP-activated protein kinase in rat hearts in vivo (2005) *Diabetologia*; 48:2591-601.

.Li Q, Cheon YP, Kannan A, et al. A novel pathway involving progesterone receptor, 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates implantation in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 11570-81.

.Lohrke B, Viergutz T, Shahi SK, et al. Detection and functional characterisation of the transcription factor peroxisome proliferator activated receptor gamma in lutein cells. *J Endocrinol* 1998; 159: 429-39.

.Levin N, Nelson C, Gurney A, Vandlen R, de Sauvage F. Decreased food intake does not completely account for adiposity reduction after ob protein infusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996, 93: 1726-1730

.Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, et al. (1997). leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med.*, 3, 5: 575-579.

.Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, et al. (1998). Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Obst. Gynecol. Surv.*, 53, 3: 156-158.

.Marsh DJ, Hollopeter G, Kafer KE, Palmiter RD. (1998). Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nature Med.*, 4, 6: 718-721.

.Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Järvinen H. (1996). Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39: 993-996.

.Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Morgan PJ, Trayhurn P. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996 ; 8 : 733-5.

.Maeda KI, Tsukamura H. Neuroendocrine mechanism mediating fasting-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *Acta Neurobiol Exp* 1996 ; 56 : 787-96

. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by *in situ* hybridization. *FEBS Lett* 1996 ; 387 : 113-6.

.Mehlmann LM. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation (2005) *Reproduction*; 130:791-9.

.Meisse D, Van de Casteele M, Beauloye C, Hainault I, Kefas BA, Rider MH, Foulle F, Hue L Sustained activation of AMP-activated protein kinase induces c-Jun N-terminal kinase activation and apoptosis in liver cells (2002) *FEBS Lett*; 526:38-42.

.Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, Winder WW. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle (1997) *Am J Physiol*; 273:E1107-12.

.Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase (2002) *Nature*; 415:339-43.

.Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. AMP-kinase regulates food intake by responding to ormonal and nutrient signals in the hypothalamus (2004) *Nature*; 428:569-74.

.Mu J, Brozinick JT Jr, Valladares O, Bucan M, Birnbaum MJ A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. (2001) *Mol Cell*; 7:1085-94.

.Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR α . *Cell* 1998; 93: 229-40.

Ndibualonji, variation metabolique et hormonal après administration intra veineuse de glucose chez la vache tarie a jeune :*ann med vet* 2004,194-201-15,26

.Nishizawa Y, Bray GA. Evidence for a circulating ergostatic factor: studies on parabiotic rats. *Am. J. Physiol.*, 1980, 239, R344-R351.

.Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R & Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* ;101:2058-63.

.Oomura Y. Significance of glucose, insulin, and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons. *Hunger: basic mechanisms and clinical implications*, Ed. D. Navin, W. Wyrwicka and G. Bray, 1976 : 145-157.

.Oomura Y et al. 8th International Congress on Obesity, Paris, 29 August-3 September 1998.

.Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1997 ; 138 : 4505-8.

.Philippe Gervois, Jean-Charles Fruchart ppar un recepteur nucleaire majeur de l'adipogenese, *erudit* 2003, 20-21,

.Park H, Kaushik VK, Constant S, Prentki M, Przybytkowski E, Ruderman NB, Saha AK. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise (2002) *J Biol Chem*; 277:32571-7.

.Ryder JW, Long YC, Nilsson E, Mahlapuu M, Zierath JR Effects of calcineurin activation on insulin-, AICAR- and contraction-induced glucose transport in skeletal muscle (2005) *J Physiol*; 1:379-86.

.SARTIN J.L, CUMMINS K.A., KEMPPAINER R.J., RAHE C.H., WILLIAMS J.C. Glucagon, insulin, and growth hormone responses to glucose infusion in lactating dairy cows. *Am. J. Physiol.*, 1985, 248, E108-E114.

.Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Tsuji T, et al. (1997). Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats : evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinology*, 138, 3: 947-954.

.Saladin R, de Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, et al. (1995). Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377 : 527-529.

. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. (1997). Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J. Clin. Invest.*, 100, 7: 1882-1887.

Series f alimentation etat corporel des vaches laitiere :le tarissement des vaches laitiere 1997,67-68-97

.Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, et al. (1995). The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377: 530-532.

.Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod* 2002; 66: 190-8.

.Swerdloff RS, Peterson M, Vera A, Batt RAL, Heber D, Bray GA. The hypothalamicpituitary axis in genetically obese (*ob/ob*) mice : response to luteinizing hormonereleasing hormone. *Endocrinology* 1978 ; 103 : 542-7.

.Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin : evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 3374-9.

.Salt I, Celler JW, Hawley SA, Prescott A, Woods A, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: greater AMP dependence, and preferential nuclear localization, of complexes containing the alpha2 isoform (1998a) *Biochem J*; 334:177-87.

.Salt IP, Johnson G, Ashcroft SJ, Hardie DG. AMP-activated protein kinase is activated by low glucose in cell lines derived from pancreatic beta cells, and may regulate insulin release (1998b) *Biochem J*; 1:335.

.Salt IP, Connell JM & Gould GW. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR) inhibits insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes (2000) *Diabetes*; 49:1649-56.

.Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism (2001) *Nature*; 414:799-806.

.Schoppee PD, Garmey JC, Veldhuis JD. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells (2002) *Biol Reprod*; 66:190-8.

.Sponarova J, Mustard KJ, Horakova O, Flachs P, Rossmeisl M, Brauner P et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in fat depot-specific metabolic changes during starvation (2005) *FEBS Lett*; 579:6105-10.

.Song XM, Fiedler M, Galuska D, Ryder JW, Fernstrom M, Chibalin AV, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice (2002) *Diabetologia*; 45:56-65.

.Sullivan JE, Brocklehurst KJ, Marley AE, Carey F, Carling D & Beri RK. Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase (1994) *FEBS Lett*; 353:33-6.

.Terada S, Goto M, Kato M, Kawanaka K, Shimokawa T, Tabata I. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle (2002) *Biochem Biophys Res Commun*; 296:350-4.

.Tosca L, Froment P, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase regulates progesterone secretion in rat granulosa cells (2005) *Endocrinology*; 146:4500-13.

.Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin-Induced Stimulation of Adenosine 5' Monophosphate-Activated Protein Kinase (PRKA) Impairs Progesterone Secretion in Rat Granulosa Cells (2006a) *Biol Reprod*; 75:342-51.

.Tosca L, Crochet S, Ferre P, Foulle F, Tesseraud S, Dupont J. AMP-activated protein kinase activation modulates progesterone secretion in granulosa cells from hen preovulatory follicles (2006b) *J Endocrinol*; 190:85-97.

.Tosca L, Chabrolle C, Uzbekova S, Dupont J. Effects of Metformin on Bovine Granulosa Cells Steroidogenesis: Possible Involvement of Adenosine 5' Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK) (2006c) *Biol Reprod*

.Tsafiri A, Chun SY, Zhang R, Hsueh AJ, Conti M. Oocyte maturation involves compartmentalization and opposing changes of cAMP levels in follicular somatic and germ cells: studies using selective phosphodiesterase inhibitors (1996) *Dev Biol*; 178:393-402.

.Uotani S, Abe T, Yamaguchi Y. Leptin activates AMP-activated protein kinase in hepatic cells via a JAK2-dependent pathway (2006) *Biochem Biophys Res Commun*; 351:171-5.

.Van Dijk G, Seeley RJ, Thiele TE et al. (1999) Metabolic, gastrointestinal, and CNS neuropeptide effects of brain leptin administration in the rat. *Am. J. Physiol.*, 276: R1425-R1433.

.Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone (2001) *Fertil Steril*; 75:310-5.

.Viergutz T, Loehrke B, Poehland R, et al. Relationship between different stages of the corpus luteum and the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma protein in bovine large lutein cells. *J Reprod Fertil* 2000; 118: 153-61.

.Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J. Clin. Invest.* 1997, 99: 385-390.

.Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, Mossakowska DE, et al. (1997). Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes*, 46: 335-341.

.Wojtaszewski JF, Jorgensen SB, Hellsten Y, Hardie DG, Richter EA. Glycogen-dependent effects of 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AICA)-riboside on AMP-activated protein kinase and glycogen synthase activities in rat skeletal muscle (2002) *Diabetes*; 51:284-92.

.Woods A, Azzout-Marniche D, Foretz M, Stein SC, Lemarchand P, Ferre P, Foulle F, Carling D. Characterization of the role of AMP-activated protein kinase in the regulation of glucose-activated gene expression using constitutively active and dominant negative forms of the kinase (2000) *Mol Cell Biol*; 20:6704-11.

- .wolter r** roles metaboolique des agv, alimentation de la vache laitiere 1997 35-40
- .Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R & Goldstein BJ.** Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes (2003) *Diabetes*; 52:1355-63.
- .Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma** (2002) *Nat Med*; 8:1288-95.
- .Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM.** Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1023-8.
- .Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE.** Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action (2001) *J Clin Invest*; 108:1167-74.
- .Zamorano PL, Mahesh VB, DeSevilla LM, Chorch LP, Bhat GK, Brann DW.** Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1997 ; 65 : 223-8.
- . Zachow RJ, Magoffin DA.** Direct intraovarian effects of leptin : impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor- I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 847-50.
- .ZINSOU** métabolismes des lipides2008 chapitre 12

Résumé

La reproduction dans un troupeau laitier suit le confort des animaux. Ce confort est représenté en grande partie par l'apport énergétique adéquat, les interactions métabolismes énergétique /reproduction sont multifactoriel et complexe.

La leptine module la fonction de reproduction en informant l'organisme sur le taux d'énergie métabolisables. Elle même est influencée par l'insuline. Cette dernière agit sur les concentrations hormonales et peut interférer avec le système insuline growth factor

La charge énergétique cellulaire implique des variations et des changements des voies métabolique induites par l'activation ou non de l'adénosine monophosphate kinase qui module les dépenses énergétique cellulaire selon la disponibilité de substrat énergétique. Ces derniers, peuvent jouer le rôle de ligands pour stimuler les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes γ qui induit à son tour la transcription de molécules impliquées dans la reproduction

Mots Clés : Reproduction, vache laitière, métabolisme énergétique, insuline, leptine, Insuline, growth factor IGFs, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes γ l'adénosine monophosphate kinase

Abstract

Reproduction in a dairy herd after the animals' comfort this comfort is represented by adequate energy intake the interaction energy metabolism /reproduction are multifactoriel and complex

Leptin modulates the functioned reproduction shall inform the organism on the rate of metabolisable energy .itself is influenced by insulin acts on the concentration of hormone and may interfere with IGFs

The cellular energy charge involves charge and change in metabolic pathways induced by activation whether AMPK modulate cellular energy expenditure by the availability of energy substrate .they can act as legends for PPAR which induces in turn the transcription of molecules involved in reproduction .

ملخص

التكاثر في قطيع للأبقار الحلوب يتأثر بكمية الطاقة العداية .إن تفاعلات الطاقة /التكاثر معقدة و متعددة العوامل

اللبتين ينضم الإنجاب بإبلاغ الجسم علي معدل الطاقة المختزنة و الذي بدوره يتأثر بالانسولين الذي يؤثر علي تركيزات الهرمونات التناسلية والذي قد يتداخل مع نضام معامل النمو

الطاقة الخلوية تتحكم في تغيير المسارات الايضية الناجمة عن تفعيل الذي ينضم الطاقة الخلوية حسب توافر المواد الطاقوية حتى تسمح بالتكاثر