

Québec/2004 Canada



23^e Congrès mondial de buiatrie • Québec, Canada, 11-16 juillet 2004
23 Congreso Mundial de Buiatria • Québec, Canada, 11-16 de Julio 2004

23rd World Buiatrics Congress • Québec, Canada, July 11-16, 2004
23. Welt-Kongress für Buiatrik • Québec, Canada, 11.-16. Juli 2004

Les interactions métabolisme-reproduction chez les bovins Influence de la balance énergétique sur la fonction ovarienne

Philippe Monget^{*}, Pascal Froment, Cécile Moreau, Bénédicte Grimard¹ & Joëlle Dupont

Physiologie de la Reproduction et des Comportements UMR 6175 INRA-CNRS-Université de
Tours-Haras Nationaux, 37380 Nouzilly, France ;

¹ : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, UMR INRA/ENVA Biologie du Développement et
Reproduction 94704 MAISONS ALFORT Cedex France

L'influence de la nutrition sur les capacités de reproduction des mammifères domestiques et des bovins en particulier est connue des éleveurs depuis très longtemps, l'optimisation des performances zootechniques passant par une parfaite maîtrise de l'alimentation. Plus généralement, et comme chez l'Homme, les performances de reproduction des animaux domestiques sont fortement perturbées si les besoins énergétiques et protéiques de l'organisme ne sont pas couverts, soit en cas de sous-nutrition ou de mal-nutrition dans les élevages extensifs, soit en cas de forte augmentation des besoins (lactation, gestations répétées) en élevage intensif. Dans ce texte, nous rappellerons rapidement l'impact des interactions entre la nutrition, ou plutôt la balance énergétique, et la reproduction chez la génisse et la vache adulte. Nous limiterons volontairement notre propos à la croissance folliculaire ovarienne, et nous n'aborderons pas les stades ultérieurs de la reproduction (développement embryonnaire, gestation). Nous évoquerons ensuite les hypothèses actuelles sur les mécanismes qui sous-tendent ces interactions en évoquant entre autres les travaux réalisés dans des espèces modèles.

1. Influence de la nutrition sur la croissance folliculaire chez la vache

La plupart des données connues dans ce domaine sont issues de travaux réalisés sur bovins allaitants. Nous distinguerons les effets d'une sous-nutrition chronique et d'une sous-nutrition aiguë.

Plusieurs travaux ont permis de montrer qu'une sous-nutrition chronique (de 60 à 80% des besoins corporels, ce qui aboutit à une perte de poids quotidienne de 500 à 800 grammes environ) provoque en quelques semaines, sans arrêt des ovulations ni modification de la durée des cycles, une inflexion de la vitesse de croissance folliculaire, une diminution de la taille des follicules dominants et des corps jaunes, et une diminution du temps de persistance des follicules dominants chez la vache et la génisse^{4,26}. L'anoestrus apparaît à des moments très variables par rapport au début de la période de sous-nutrition (entre 100 et plus de 200 jours). Le moment de blocage complet des ovulations est dépendant en particulier de l'intensité de la perte de poids et de l'index de masse corporel (IMC) des animaux, mais dépend aussi

probablement de facteurs génétiques très difficiles à évaluer. Il semble néanmoins apparaître lorsque les animaux ont perdu en moyenne de 22 à 24% de leur poids corporel de départ⁷. La ré-alimentation induit une accélération progressive de la vitesse de croissance folliculaire et une augmentation de la taille des follicules dominants, les premières ovulations ré-apparaissant entre 50 et 100 jours selon les études.

Une sous-alimentation aiguë et sévère (40% des besoins corporels) provoque également une inflexion très rapide (3 à 4 jours) de la vitesse de croissance terminale des follicules ovariens, une diminution de la taille des follicules dominants, et un arrêt des ovulations pour 60% des génisses seulement 15 jours après le début du traitement²⁰. Dans tous les cas, on observe une chute de la pulsativité de la sécrétion de LH et de ses teneurs dans le serum.

2. Influence de la nutrition sur l'anoestrus post-partum chez la vache

2.1. Vaches laitières

Beam & Butler estiment que chez les vaches laitières, le premier follicule dominant qui émerge après la parturition ovule dans 46% des cas³. Dans 31% des cas, il y a au moins deux vagues de croissance avant la première ovulation, et dans 23% des cas, les follicules dominants deviennent kystiques. Ces données sont étroitement liées au niveau de production laitière de ces animaux, et à l'intensité de la mobilisation énergétique pendant les premières semaines de lactation. Il existe en particulier une corrélation négative entre la balance énergétique et la durée de l'anoestrus post-partum. De plus, les concentrations en œstradiol et le diamètre maximal sont plus élevés pour les follicules qui achèvent leur croissance lorsque le niveau de la balance énergétique remonte³. La même corrélation négative a été très largement observée entre niveau de balance énergétique et taux de sécrétion de la LH, ce qui suggère que la pulsativité du GnRH, donc de la LH, est directement dépendante au niveau central du statut métabolique de la femelle.

2.2. Vaches allaitantes

Chez les vaches allaitantes, la durée de l'anoestrus post-partum dépend de la balance énergétique mais également du lien de la mère à son veau, ce qui rend plus compliquée l'étude de l'impact strict de la nutrition. Dans ces races, il semble que les apports alimentaires et l'IMC des animaux au moment de la parturition soient les éléments les plus déterminants dans la durée de l'anoestrus post-partum⁷. En outre, une diminution des apports alimentaires après le vêlage provoque une diminution de la taille des follicules dominants¹⁶.

3. Mécanismes qui sous-tendent les relations entre métabolisme et reproduction

Généralités

Chez les mammifères, il existe deux grandes classes de follicules ovariens, séparées par un diamètre folliculaire caractéristique d'espèces (200 µm chez la rate, 2 mm chez la brebis et la truie, 4-5 mm chez la vache) : les "petits" follicules (diamètre en dessous du seuil), dont la croissance, peu ou pas dépendante de la présence des gonadotropines hypophysaires, est sous le contrôle de facteurs de croissance ou de l'insuline, et les "gros" follicules (diamètre au dessus du seuil), dont la croissance est strictement dépendante de la présence des gonadotropines hypophysaires²¹. Toute perturbation de la sécrétion de LH aura donc des conséquences directes beaucoup plus importantes sur les gros que sur les petits follicules.

D'autre part, d'un point de vue biochimique, une période d'intense activité métabolique aboutissant à une balance énergétique négative comme en début de lactation, est caractérisée par une diminution des concentrations sériques en insuline, IGF-I, leptine et glucose, et une augmentation des concentrations en GH, en corticoïdes et en acides gras libres^{16,17,23}. Ces facteurs sont autant de candidats susceptibles de jouer un rôle déterminant dans l'interface entre métabolisme et fonction de reproduction. Nous nous intéresserons plus particulièrement au couple insuline/IGF-I, à la leptine, au glucose et aux acides gras. D'une façon générale, ces facteurs peuvent agir au niveau central (hypothalamo-hypophysaire), et/ou au niveau gonadique.

Action centrale

Dans les exemples présentés plus haut, les perturbations de la ration alimentaire aboutissant à une modification de la balance énergétique ont des conséquences directes au niveau central. Plus précisément, les traitements de sous-alimentation, en particulier aigus, aboutissent à une profonde perturbation du rétro-contrôle exercé par l'œstradiol sur la sécrétion de GnRH^{4,20}, aboutissant à une diminution de la sécrétion de LH, en partie responsable de la diminution de la vitesse de croissance des follicules et, à terme, à une anovulation. Chez la vache et l'agnelle, on observe également un renforcement de la rétroaction négative exercée par l'œstradiol sur la sécrétion de GnRH en cas de sous-nutrition^{5,11}. Rappelons qu'au moins une partie du "centre de la reproduction", celui qui gouverne le comportement sexuel et la sécrétion du GnRH, se situe au niveau de différentes aires de l'hypothalamus (ventromédian, paraventriculaire, noyau arqué). Or ces zones sont également au carrefour de nombreux systèmes de contrôle de l'homéostasie, tels que le contrôle du poids corporel, du comportement alimentaire et de la thermogénèse. Elles sont donc potentiellement capables de "lire" toute perturbation de la balance énergétique au niveau périphérique, et d'y répondre en modifiant le comportement alimentaire, la thermogénèse et vraisemblablement la fonction de reproduction.

Deux types de signaux semblent jouer le rôle d'intermédiaires entre balance énergétique et fonctionnement de l'hypothalamus en général : les hormones, facteurs de croissance et neuromédiateurs d'une part, et le "fuel" (glucose et acides gras) d'autre part.

Les IGFs et l'insuline

De nombreux arguments suggèrent un rôle clé des IGFs et/ou de l'insuline au niveau central dans les interactions nutrition/reproduction, en particulier chez les bovins²⁸. Tout d'abord, comme nous l'avons souligné, il existe une assez bonne corrélation *in vivo* entre les modifications des niveaux d'IGF-I et d'insuline (liées à des stades de la croissance comme la puberté ou à des modifications de la balance énergétique), et la fréquence des pulses de LH, donc de GnRH. D'autre part, la plupart des éléments du système IGF/insuline (ligands, récepteurs) sont présents dans l'hypothalamus²². De plus, de nombreux résultats obtenus *in vivo* et *in vitro* suggèrent que l'insuline et l'IGF-I stimulent au niveau hypothalamique et hypophysaire la sécrétion des gonadotropines²². Des résultats similaires ont été obtenus chez le porc. Enfin *in vivo* chez le rat, des injections d'IGF-I par voie intra-cérébrale sont capables de stimuler la sécrétion de LH et d'avancer l'âge de la puberté des femelles²². Nous verrons que l'IGF-I est également capable d'agir au niveau ovarien.

La leptine

Plusieurs arguments soulignent le rôle de la leptine dans les interactions entre métabolisme et reproduction chez les rongeurs, en particulier à partir des modèles de souris *ob/ob* et *db/db*. Dans ces espèces, il semble que la leptine constitue un signal nécessaire au système nerveux central pour déclencher, en fonction de l'état des réserves adipeuses, la puberté et les premières ovulations chez les jeunes. Chez les bovins, le récepteur long de la leptine est présent dans de nombreux tissus, y compris l'hypothalamus⁶. Chez le mouton comme chez la souris, il est co-localisé avec les neuropeptides NPY et GLP-1. In vivo, les teneurs en leptine dans le sérum augmentent chez la génisse jusqu'à l'âge de la puberté¹⁴. In vitro, la leptine est capable de stimuler le relargage de LH à partir d'explantats de complexes hypothalamo-infundibulaire¹. Il est donc probable que cette hormone joue un rôle important dans les interactions métabolisme/reproduction dans cette espèce. Même si quelques travaux relatent un effet inhibiteur de la leptine in vitro sur la stéroïdogénèse des cellules de granulosa et de thèque bovines²⁵, il est vraisemblable que les effets globalement stimulateurs de la fonction de reproduction soient prépondérants in vivo.

Le Neuropeptide Y (NPY)

De nombreux résultats ont montré chez les rongeurs et les ruminants que le NPY stimule la prise alimentaire et inhibe la sécrétion du GnRH au niveau hypothalamique. Les teneurs en NPY augmentent fortement dans le liquide céphalo-rachidien suite à une sous-nutrition, et cette augmentation est susceptible de bloquer la sécrétion de GnRH au niveau central chez la vache¹⁵. En outre, il a été suggéré récemment que la leptine agit au niveau central en partie en inhibant la sécrétion de NPY. Cependant des voies alternatives semblent exister dans l'hypothalamus puisque la délétion du gène du NPY chez la souris ne perturbe pas l'action de la leptine¹⁰.

Le glucose et les acides gras

Des travaux relativement anciens avaient montré que l'administration à des vaches de 2-deoxy-glucose (2DG), un bloqueur spécifique de la glycolyse, est susceptible de bloquer l'ovulation et la formation du corps jaune¹⁹. Plus récemment, Funston et al. (1995) ont montré qu'une « glucoprivation » induite par une injection périphérique de 2DG induit une chute brutale de la sécrétion de LH chez la brebis, malgré une augmentation de l'insulinémie périphérique¹³. De même, une « lipoprivation » induite par l'administration de méthyl-palmoxyrate, un agent empêchant l'oxydation des acides gras, provoque une perturbation importante de l'ovulation chez les rongeurs²⁴. Il est même possible qu'une partie des mécanismes qui sous-tendent les effets de l'insuline et de la leptine dans l'interface entre métabolisme et reproduction passe par une modulation de l'oxydation du glucose et des acides gras au niveau central²⁷. Enfin de manière très intéressante, une lésion chirurgicale de l'area postrema lève totalement les effets inhibiteurs de la sous-alimentation, d'une glucoprivation ou d'une lipoprivation sur la sécrétion de GnRH et sur le comportement sexuel²⁷. Rappelons que cette zone du système nerveux central est innervée par les afférences vagues provenant en particulier des viscères. Notons enfin que ces dernières expériences ont été réalisées chez les rongeurs et doivent être confirmées chez les ruminants.

Action sur les gonades

Chez la femelle, certains facteurs nutritionnels sont capables d'influencer le développement folliculaire et le taux d'ovulation directement au niveau ovarien. En particulier, une supplémentation alimentaire donnée pendant les derniers jours de la phase lutéale chez la brebis et la truie est capable d'accélérer la vitesse de croissance, la taille et le nombre des follicules dominants sans altérer les niveaux de FSH et LH^{8,9,22}. Ces effets ont aussi été retrouvés chez la vache¹⁸. De nombreux arguments suggèrent que ces effets sont en partie médiés par l'insuline et/ou l'IGF-I qui agiraient en augmentant la sensibilité des follicules à l'action de la FSH au moment où ces derniers rentrent dans leur phase terminale de croissance (diamètre respectivement de 2mm et 5mm chez la brebis et la vache²¹). De plus, il est également vraisemblable que les acides gras à longue chaîne sont capables de moduler la croissance folliculaire au niveau ovarien. En effet, des travaux récents viennent de montrer que le récepteur PPAR γ est fortement exprimé dans les cellules de granulosa de brebis, et qu'un ligand synthétique de ce récepteur est capable de moduler la prolifération et la stéroïdogénèse de ces cellules¹². Ces derniers résultats suggèrent qu'un métabolisme des lipides spécifique à l'ovaire pourrait jouer un rôle important dans les interfaces métabolisme/reproduction.

Conclusion

Chez la femelle, l'axe hypothalamo-hypophysaire, et particulièrement la sécrétion du GnRH et de LH, semble très sensible aux variations du métabolisme énergétique. Une diminution de la ration alimentaire ou une augmentation de la production laitière chez la vache est donc susceptible d'altérer rapidement la croissance folliculaire terminale chez la femelle (très sensible aux gonadotropines). Les principaux acteurs servant d'interface entre métabolisme et reproduction sont l'insuline et l'IGF-I, la leptine mais également le glucose et les acides gras. Ces facteurs jouent un rôle intégrateur des fonctions vitales de l'organisme au niveau hypothalamique, mais certains peuvent également agir directement au niveau ovarien.

Abstract

In female mammals, changes in energetic metabolism are responsible for changes in the functionality of hypothalamo-pituitary axis, particularly the GnRH and LH secretion. A decrease in food intake or an increase in milk production in cattle is able to alter terminal (LH-dependent) ovarian follicular growth and ovulation. The main factors that mediate these effects are insulin, leptin, glucose and fatty acids. These factors integrate a wide range of vital functions in the organism, and can also act directly at the ovarian level.

References

1. Amstalden M, Zieba DA, Edwards JF, Harms PG, Welsh TH Jr, Stanko RL, Williams GL
Leptin acts at the bovine adenohypophysis to enhance basal and gonadotropin-releasing hormone-mediated release of luteinizing hormone: differential effects are dependent upon nutritional history. *Biol Reprod.* 2003 ; 69 : 1539-44.
2. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK Steiner RA
Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137: 3144-3147.

3. Beam SW, Butler WR Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil Suppl.* 1999; 54 : 411-424.
4. Bossis I, Wettemann RP, Welty SD, Vizcarra JA, Spicer LJ, Diskin MG Nutritionally induced anovulation in beef heifers: ovarian and endocrine function preceding cessation of ovulation. *J Anim Sci* 1999 ; 77 : 1536-46.
5. Chang CF, Reeves JJ. Postpartum interval in beef cows shortened by enclomiphene. *J Anim Sci* 1987 ; 65 : 217-23.
6. Chelikani PK, Glimm DR, Kennelly JJ Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J Dairy Sci.* 2003 ; 86 : 2369-2372.
7. Diskin MG, Mackey DR, Roche JF, Sreenan JM Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim Reprod Sci.* 2003; 78: 345-370.
8. Downing JA & Scaramuzzi RJ Nutrient effects on ovulation rate, ovarian function and the secretion of gonadotrophic and metabolic hormones in sheep. *J Reprod Fertil* 1991 *Suppl.* 43 : 209-227.
9. Downing JA, Joss J, Connell P, Scaramuzzi, R.J. Ovulation rate and the concentrations of gonadotrophic and metabolic hormones in ewes fed lupin grain. *J Reprod Fertil* 1995; 103: 137-145.
10. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-418.
11. Foster DL, Olster DH Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. *Endocrinology* 1985 ; 116 : 375-81.
12. Froment P, Fabre S, Dupont J, Pisselet C, Chesneau D, Staels B, Monget P Expression and functional role of PPAR-gamma in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol Reprod* 2003 ; 69 : 1665-1674.
13. Funston RN, Roberts AJ, Hixon DL, Hallford DM, Sanson DW, Moss GE Effect of acute glucose antagonism on hypophyseal hormones and concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-Binding Proteins in serum, anterior pituitary, and hypothalamus in ewes. *Biol Reprod* 1995; 52: 1179-1186.
14. Garcia MR, Amstalden M, Williams SW, Stanko RL, Morrisson CD, Keisler DH, Nizielski SE, Williams GL Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *J Anim Sci* 2002 ; 80 : 2158-2167.
15. Gazal OS, Leshin LS, Stanko RL, Thomas MG, Keisler DH, Anderson LL, Williams GL Gonadotropin-releasing hormone secretion into third-ventricle cerebrospinal fluid of cattle: correspondence with the tonic and surge release of luteinizing hormone and its tonic inhibition by suckling and neuropeptide Y. *Biol Reprod.* 1998 ; 59 : 676-83.
16. Grimard B, Humblot P, Ponter AA, Mialot JP, Sauvant D, Thibier M Influence of postpartum energy restriction on energy status, plasma LH and oestradiol secretion and follicular development in suckled beef cows. *J Reprod Fertil.* 1995 ; 104 : 173-9.
17. Holland MD, Hossner KL, Tatum JD, King ME, Mauck HS Odde KG Serum insulin-like growth factor I profiles in beef heifers with single and twin pregnancies. *J Anim Sci* 1988; 66: 3190-3196.
18. Khireddine B, Grimard B, Ponter AA, Ponsart C, Boudjenah H, Mialot JP, Sauvant D, Humblot P Influence of flushing on LH secretion, follicular growth and the response to

- estrus synchronization treatment in suckled beef cows. *Theriogenology* 1998 ; 49 : 1409-1423.
19. McClure TJ, Nancarrow CD, Radford HM The effect of 2-deoxy-D-glucose on ovarian function of cattle. *Aust J Biol Sci* 1978 ; 31 : 183-186.
 20. Mackey DR, Sreenan JM, Roche JF, Diskin MG Effect of acute nutritional restriction on incidence of anovulation and periovulatory estradiol and gonadotropin concentrations in beef heifers. *Biol Reprod.* 1999 ; 61: 1601-1607.
 21. Mazerbourg S, Bondy CA, Zhou J, Monget P The Insulin-like Growth Factor system : a key determinant role in the growing follicles ? A comparative species study. *Reproduction in Domestic Animals* 2003 ; 38 : 1-12.
 22. Monget P & Martin GB Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. *Hum Reprod* 1997 ; 12 Suppl. 1, 33-52.
 23. Rutter LM, Snopek R, Manns JG Serum concentrations of IGF-I in postpartum beef cows. *J Anim Sci* 1989; 67: 2060-2066.
 24. Schneider JE, Zhou D. Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. *Am J Physiol.* 1999 277 : R1020-1024.
 25. Spicer LJ, Chamberlain CS, Francisco CC Ovarian action of leptin: effects on insulin-like growth factor-I-stimulated function of granulosa and thecal cells. *Endocrine* 2000 ; 12 : 53-9.
 26. Stagg K, Spicer LJ, Sreenan JM, Roche JF, Diskin MG Effect of calf isolation on follicular wave dynamics, gonadotropin and metabolic hormone changes, and interval to first ovulation in beef cows fed either of two energy levels postpartum. *Biol Reprod.* 1998 ; 59 : 777-83.
 27. Wade GN, Schneider JE, Li HY Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol* 1996 270 : E 1-19.
 28. Zulu VC, Nakao T, Sawamukai Y Insulin-like Growth Factor-I as a possible hormonal mediator of nutritional regulation of reproduction in cattle. *J Vet Med Sci* 2002; 64 : 657-665.