

Y. CHILLIARD¹, F. BOCQUIER¹,
C. DELAUAUD¹, Y. FAULCONNIER¹,
M. BONNET¹, M. GUERRE-MILLO²,
P. MARTIN³, A. FERLAY¹

¹ INRA Unité de Recherches sur
les Herbivores, Equipe Tissu Adipeux et
Lipides du Lait, Theix, 63122 St-Genès-
Champanelle

² INSERM U 465, 15 rue de l'Ecole de
Médecine, 75006 Paris

³ INRA Unité de Génétique biochimique
et Cytogénétique, 78352 Jouy-en-Josas
Cedex

chilliar@clermont.inra.fr

La leptine chez le ruminant. Facteurs de variation physiologiques et nutritionnels

La leptine est une hormone produite principalement par le tissu adipeux. Un de ses rôles essentiels est d'informer l'organisme sur le niveau de ses réserves lipidiques. Cet article reprend dans ses grandes lignes la conférence présentée par les auteurs à la Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers (Université de Cornell, New York, USA) en octobre 1998 et intègre les nombreux résultats publiés depuis.

L'énergie provenant de l'utilisation des aliments ingérés par les animaux est utilisée pour assurer les fonctions physiologiques leur permettant de survivre (entretien), de s'adapter à leur milieu (lutte contre le froid,...) et de se reproduire (reproduction, gestation, lactation, croissance). Lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux besoins physiologiques des animaux, l'excédent est en partie stocké, essentiellement sous forme de lipides dans les tissus adipeux. Ceux-ci constituent la principale réserve

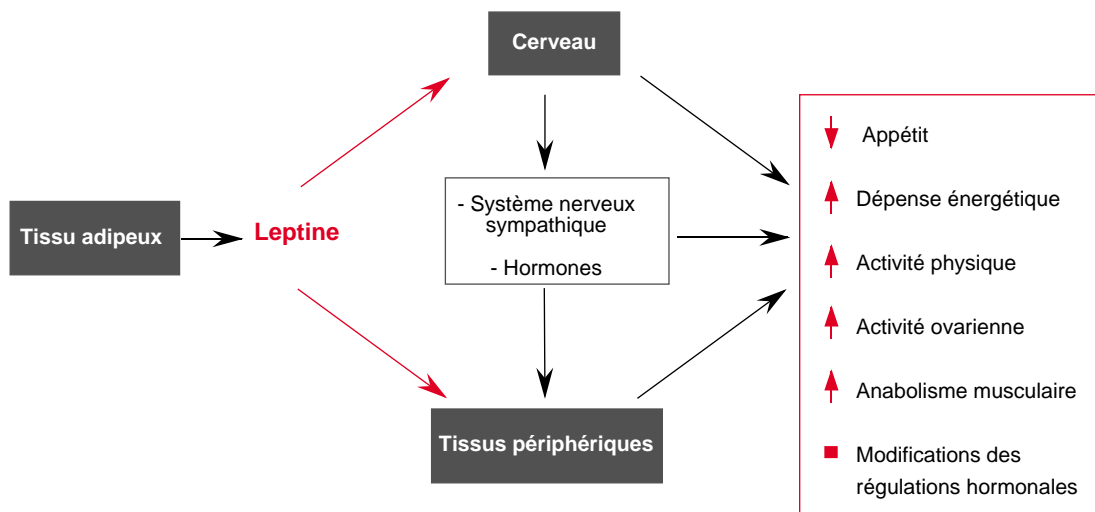
énergétique des mammifères et leur permettent de faire face à des périodes de pénurie alimentaire, notamment durant la période hivernale ou la sécheresse estivale. Dès 1953, Kennedy proposait une théorie lipostatique selon laquelle les tissus adipeux pourraient fournir un signal au système nerveux central, 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. Mais ce n'est qu'en 1994 que fut découverte la leptine (nom dérivé du grec leptos, qui veut dire mince), hormone protéique produite principalement par le tissu adipeux, qui semble jouer un rôle majeur dans les régulations de l'appétit et de nombreuses autres fonctions physiologiques (Friedman et Halaas 1998, Houseknecht *et al* 1998a, Heiman *et al* 1999).

Les recherches récentes ont montré que des mutations dans le gène codant pour la leptine (supprimant la production d'hormone biologiquement active) ou pour ses récepteurs (supprimant son effet sur les tissus cibles) sont associées à des obésités génétiques massives chez les rongeurs et chez l'Homme. Cette obésité s'explique par la suppression de différents effets directs de la leptine, tant au

Résumé

La leptine est une hormone produite principalement par le tissu adipeux. Un de ses rôles essentiels est d'informer l'organisme sur le niveau de ses réserves lipidiques. Le gène spécifiant la leptine est exprimé dans différents tissus adipeux chez les bovins et ovins. Les résultats récents sur les concentrations plasmatiques de leptine et/ou d'ARN messager de cette hormone dans le tissu adipeux montrent des effets positifs de l'adiposité corporelle et du niveau alimentaire, et un effet β -adrénergique négatif chez les bovins. Chez les ovins, on observe des effets similaires de l'adiposité et du niveau alimentaire, ainsi qu'un effet positif de la durée quotidienne d'éclairement. Par ailleurs, la production de leptine est stimulée *in vitro* par les glucocorticoïdes et l'insuline, dont les effets sont inhibés par l'hormone de croissance. Le progrès des connaissances sur la leptine permettra de mieux comprendre et maîtriser les adaptations du métabolisme énergétique et de l'activité reproductrice des ruminants aux variations saisonnières de la durée d'éclairement et des disponibilités alimentaires, ainsi que les variations de l'adiposité des carcasses chez les ruminants en croissance.

Figure 1. La leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux.

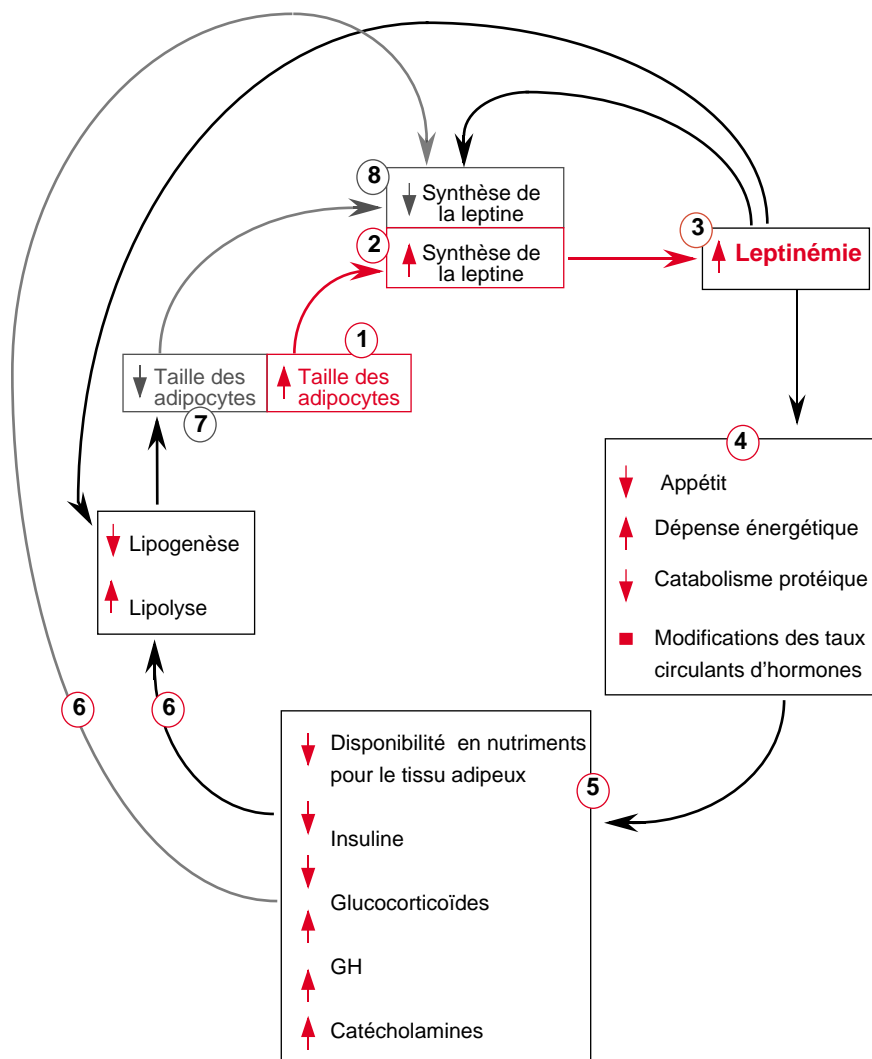


niveau central que sur les tissus périphériques, ou indirects sur l'activité du système nerveux sympathique et sur la sécrétion d'hormones cérébrales ou périphériques (figure 1). L'ensemble des actions connues de la leptine entraîne une diminution de l'appétit et des accroissements de la dépense énergétique, de l'activité physique, de l'activité ova-

rienne et de l'anabolisme musculaire (moins protéolyse, Ramsay 1998) des animaux.

Ainsi, 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

Figure 2. Régulation de l'adiposité chez les rongeurs et chez l'Homme.



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 (figure 2). Par ailleurs, la leptine semble inhiber par elle-même (effet autocrine/paracrine) la lipogenèse et stimuler la lipolyse, tout en freinant sa propre production (ce qui permet d'éviter des fluctuations trop brutales du système). Ces différentes boucles de régulation permettent donc une auto-limitation du dépôt lipidique et, inversement, leurs dérèglements conduisent à différentes formes d'obésité.

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 ; figure 2). Cette hypoleptinémie pourrait constituer le signal informant l'organisme d'un état de sous-nutrition, puisque l'administration de leptine à des souris supprime en partie les effets du jeûne, par exemple sur la dépense énergétique (Halaas *et al* 1997), l'activité ovulatoire, les hormones thyroïdiennes et la corticostérone (Ahima *et al* 1996), et la fonction immunitaire (Lord *et al* 1998). En outre, alors que la sous-nutrition entraîne des pertes simultanées de tissu adipeux et de masse maigre, l'administration de leptine provoque une diminution spécifique de la masse adipeuse tout en préservant la masse maigre.

L'ensemble des résultats obtenus chez les rongeurs et chez l'Homme suggère que la leptine pourrait également jouer un rôle impor-

tion physiologiques et nutritionnels de la leptinémie et de l'expression du gène de la leptine dans le tissu adipeux, chez les ruminants (Chilliard *et al* 1998a).

Le gène de la leptine

La leptine est codée par un gène localisé sur le chromosome 4 chez la vache (Pomp *et al* 1997). Le tissu adipeux exprime un transcrite (ARN messenger) leptine dont la taille est de 3,1 kb chez la vache (Ji *et al* 1998) et de 4,1 à 4,5 kb chez la brebis. La séquence de la région codante ovine possède respectivement 96, 93, 88, 84 et 82 % d'homologie avec les séquences bovine, porcine, humaine, murine et de rat (Kumar *et al* 1998).

La leptine chez les bovins

Effets du niveau alimentaire et de l'heure par rapport au repas chez la vache adulte

Un essai a été mis en place pour mesurer les effets de la consommation des repas et du niveau alimentaire " succession sous-alimentation/réalimentation " sur la leptinémie. Neuf vaches adultes Holstein, tariées et non gestantes, ont été initialement alimentées à 130 % de leurs besoins pendant 4 semaines. Elles ont ensuite été sous-alimentées (apports correspondant à 21 % des besoins) pendant 1 semaine. Cinq d'entre elles ont ensuite été réalimentées à 237 % de leurs besoins pendant

Tableau 1. Variations de la leptinémie en réponse à la sous-alimentation et à la réalimentation chez la vache (d'après Delavaud *et al* 1998).

	Initial (n=9)		Sous-alimentation - initial (n=9)		Réalimentation-sous-alimentation (n=5)	
	Avant repas	Après repas	Avant repas	Après repas	Avant repas	Après repas
Leptine (ng/ml)	2,43	1,97 ^{††}	-0,38**	-0,14	+1,25**	+0,70*
Insuline (µ UI/ml)	10,9	26,7 ^{††}	-2,30*	-17,8** ^{††}	+1,65	+6,54 ^{†*}

[†] et ^{††} : les valeurs préprandiales et postprandiales sont significativement différentes à P < 0,05 et P < 0,01 respectivement.

* et ** : les bilans sont significativement différents de zéro à P < 0,05 et P < 0,01 respectivement.

tant chez les mammifères domestiques dans la régulation de l'appétit et le contrôle de l'adiposité, de la croissance musculaire, de l'efficacité énergétique, de la reproduction (voir l'article de Chemineau *et al*, ce numéro) et des réponses immunitaires. En effet, il a été démontré dès 1997 que la leptine est exprimée dans le tissu adipeux ovin, et que ses récepteurs sont exprimés dans l'hypothalamus, l'hypophyse et le tissu adipeux (Bonnet *et al* 1997, Dyer *et al* 1997 a, b). Le gène de la leptine est aussi exprimé dans le tissu adipeux (Ji *et al* 1998), et celui de son récepteur dans l'ovaire (Spicer 1998), chez les bovins. L'objet du présent article est de faire le point des connaissances sur les facteurs de varia-

trois semaines. Des prises de sang ont été effectuées avant (9.00 h) et après (14.00 h) les repas (10.00 h) à la fin de chaque période expérimentale, afin de mesurer les taux circulants de glucose, d'insuline et de leptine (exprimée en taux plasmatique de leptine immunoréactive mesuré à l'aide du kit RIA Linco " multi-espèces "). Le seuil de détection du dosage de la leptine est de 0,5 ng/ml d'équivalent leptine humaine pour une prise d'essai de 100 µl. La réponse est linéaire entre 50 et 150 µl de prise d'essai de plasma. La répétabilité et la reproductibilité du dosage sont de 6 et 7 % respectivement. Les effets du niveau alimentaire ont été mesurés individuellement.

Chez la vache, la leptinémie est plus élevée avant le repas (+ 23 %) et positivement reliée à la valeur mesurée après repas ($r = +0,84$, $n = 23$). La diminution de leptinémie après le repas (4 heures) reste à expliquer. Chez l'Homme, on observe un délai de 4 heures avant l'augmentation post-prandiale de la leptinémie (Romon *et al* 1997). La cinétique de réponse est probablement différente chez le ruminant étant donné ses particularités digestives. La diminution de la leptinémie observée chez la vache sous-alimentée (tableau 1) est en accord avec la diminution de 53 % de la concentration d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux de vaches ayant jeûné pendant 48 heures (Tsuchiya *et al* 1998). Le niveau d'apports alimentaires affecte moins la leptinémie post-prandiale que préprandiale. Néanmoins, la leptinémie des vaches réalimentées largement au-dessus de leurs besoins (237 %) est très nettement supérieure à la valeur mesurée au début de l'essai, que ce soit avant ou après repas. Comme attendu, l'insulinémie varie avec la consommation de repas et le niveau d'apports alimentaires, mais ces variations ne sont pas reliées aux variations de leptinémie ($r = +0,09$, $n = 23$). De plus, nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre la leptinémie et la glycémie ou leurs variations.

Effets du niveau alimentaire, de l'état d'engraissement et de la race

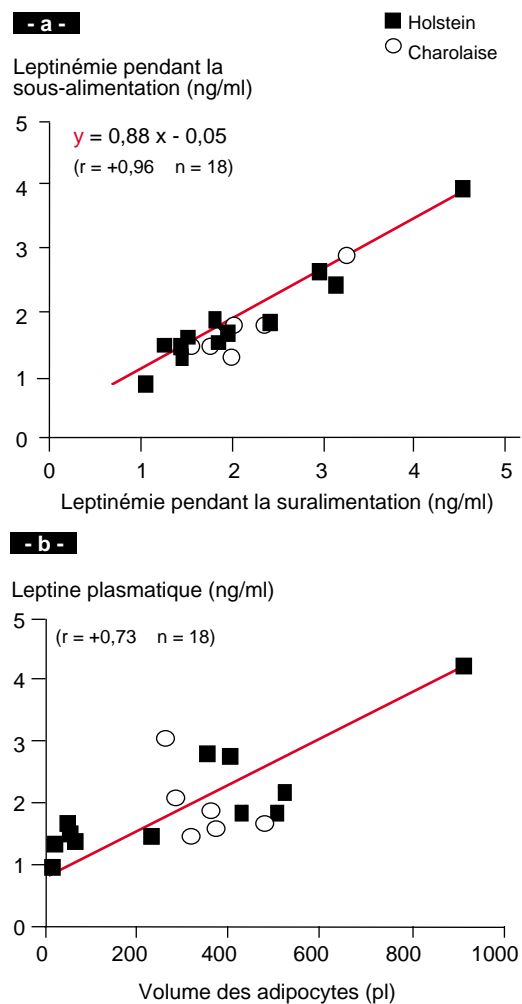
Trois lots de vaches adultes tariées et non gravides ont été comparés (Chilliard *et al* 1998e) : 6 Holstein maigres (note d'état corporel : $1,3 \pm 0,1$, sur une échelle de 0 à 5), 6 Holstein grasses (note : $3,8 \pm 0,3$) et 6 Charolaises grasses (note : $3,6 \pm 0,3$). Ces vaches ont été alternativement sous-alimentées (62 % des besoins énergétiques couverts) et suralimentées (128 % des besoins) suivant un schéma croisé avec 2 périodes de 3 semaines et 2 niveaux alimentaires. Des échantillons de sang et de tissu adipeux sous-cutané ont été prélevés avant repas à la fin de chaque période de l'essai.

La leptinémie a été de 15 % moins élevée chez les vaches sous-alimentées comparées aux suralimentées (figure 3a). Elle est significativement et positivement reliée au volume des adipocytes (figure 3b), la corrélation étant un peu plus étroite chez les vaches suralimentées ($r = +0,73$) que sous-alimentées ($r = +0,68$), et sans qu'il y ait d'effet de la race. On peut donc conclure que, chez les bovins, la leptinémie est en relation étroite avec la taille des adipocytes (qui est elle-même un bon indicateur de l'adiposité des animaux, Chilliard *et al* 1987) et, dans une moindre mesure, avec le niveau alimentaire.

Figure 3. Leptinémie chez des vaches Holstein et Charolaises (d'après Chilliard *et al* 1998e).

a - Effet du niveau alimentaire : sous-alimentation (apports égaux à 60 % du besoin d'entretien) vs suralimentation (apports égaux à 130 % du besoin).

b - Relation avec la taille des adipocytes chez les vaches suralimentées.

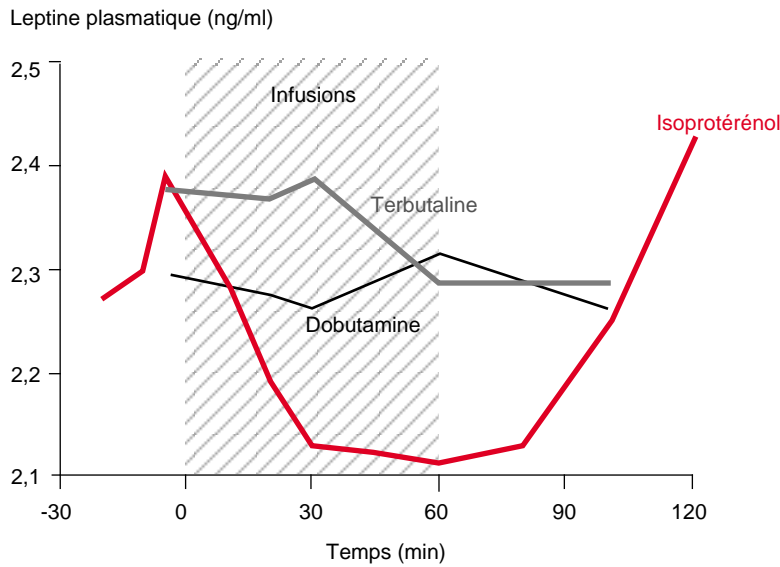


Effets de l'administration de bêta-agonistes ou d'hormone de croissance

La stimulation des récepteurs β -adrénergiques par des substances lipolytiques, telles que les catécholamines ou les β -agonistes, diminue l'expression du gène de la leptine dans le tissu adipeux de souris (Trayhurn *et al* 1995). Comme il n'existe pas de données chez les ruminants, nous avons voulu mesurer la réponse de la leptinémie à une stimulation adrénergique. Quatre génisses âgées de 30 à 34 mois, non gestantes, alimentées à 135 % de leurs besoins énergétiques, ont reçu, par infusion dans la jugulaire pendant 60 minutes, différents traitements : isoprotérénol (β -agoniste non sélectif, 0,07 nmol/kg poids vif/min), terbutaline (β -agoniste sélectif, 0,07 nmol/kg poids vif/min), dobutamine (β -agoniste sélectif, 1,5 nmol/kg poids vif/min) ou placebo (solution saline).

La leptinémie du témoin avant, pendant et après infusion du placebo a varié entre 2,25 et 2,35 ng/ml (figure 4). Chez les génisses ayant

Figure 4. Effets d'une infusion de β -agonistes (voir texte) sur la leptinémie chez la génisse non gravide alimentée au-dessus du besoin d'entretien (d'après Chilliard et al 1998d).



reçu l'isoprotérénol, la leptinémie a commencé à décroître 20 minutes après le début de l'infusion et a été minimale (2,1 ng/ml) à la fin de celle-ci, les valeurs moyennes à 30, 45 et 60 minutes étant significativement plus faibles que la valeur initiale. Après la fin du traitement, la leptinémie a augmenté et dépassé la valeur initiale dans un délai de 60 minutes (figure 4). L'injection, en une fois, de la même dose totale d'isoprotérénol (4 nmol/kg poids vif) que celle délivrée par infusion n'a pas entraîné de modifications de la leptinémie (résultats non montrés).

La diminution de leptinémie observée au cours de l'infusion d'isoprotérénol a été faible (- 9 % de la valeur initiale) alors que, dans le même temps, la réponse lipolytique a été importante : les taux circulants des acides gras non estérifiés (AGNE) ont augmenté de 1 038 % (Ferlay et Chilliard 1999). Comme, d'une part, l'isoprotérénol augmente la glycémie et l'insulinémie (Ferlay et al 1996) et, d'autre part, le glucose et l'insuline plasmatiques régulent positivement la sécrétion de leptine, on peut penser que l'inhibition nette de la sécrétion de leptine par l'isoprotérénol a été partiellement masquée. La diminution observée, qui est de 9 %, est comparable à celle de 16 % observée chez l'Homme avec une dose d'isoprotérénol de 0,032 nmoles/kg/min pendant 120 minutes (Donahoo et al 1997).

L'infusion de terbutaline ou de dobutamine, agissant sélectivement sur les récepteurs adrénergiques β_2 ou β_1 , n'a pas eu d'effet sur la leptinémie (figure 4), ni sur les AGNE plasmatiques (Ferlay et Chilliard 1999), ce qui suggère que l'effet de l'isoprotérénol pourrait résulter soit d'une stimulation β_3 -adrénergique directe, comme cela a été montré chez le rat (Gettys et al 1996), soit d'un effet négatif des AGNE sur la production de leptine (Girard 1997). Des études plus poussées sont toutefois nécessaires pour montrer que ces résultats proviennent d'un effet direct sur le tissu adipeux et pour une meilleure caracté-

sation des sous-types de récepteurs β -adrénergiques (Van Liefde et al 1994) impliqués dans les régulations respectives de la lipolyse et de la synthèse de leptine chez les ruminants.

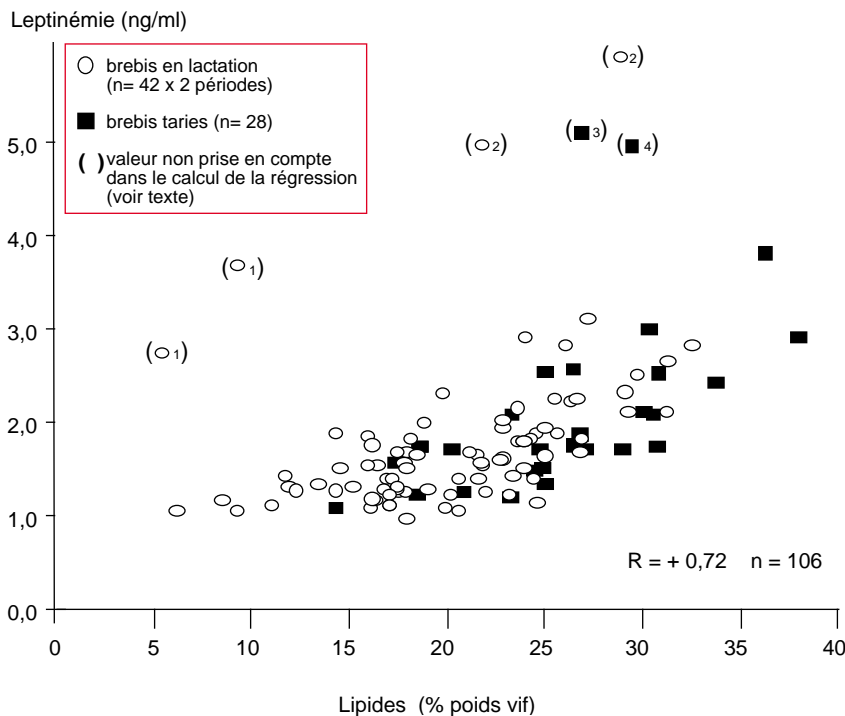
L'administration d'hormone de croissance (GH) durant trois jours à des bouvillons accroît les concentrations d'ARNm de leptine et d'IGF-I dans le tissu adipeux (Houseknecht et al 1998b). Ce résultat est surprenant pour différentes raisons : un effet inverse de l'addition de GH est observé *in vitro* (voir plus loin) ; la GH stimule habituellement les réponses adrénergiques du tissu adipeux bovin, ce qui devrait diminuer la production de leptine ; l'IGF-I diminue la concentration d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux de rat *in vitro* en présence de glucocorticoïdes (Reul et al 1997). Enfin, comme la leptine stimule généralement la sécrétion hypophysaire de GH (Heiman et al 1999), ceci impliquerait une boucle GH-leptine autostimulée, dont un éventuel rôle physiologique reste à explorer.

La leptine chez les ovins

Variations selon les réserves corporelles et le niveau alimentaire

Des brebis ont été nourries individuellement pour contrôler le niveau des apports alimentaires et estimer leurs bilans énergétiques. Ces bilans ont été complétés par des estimations de la composition corporelle des brebis par la méthode de dilution de l'eau lourde (Bocquier et al 1999), réalisées à plusieurs reprises afin de connaître également les variations de leur état d'adiposité. Des dosages de leptine, d'insuline et de glucose ont été effectués sur des prélèvements de sang collectés avant le repas du matin. Ces mesures ont été réalisées en début et en fin de périodes expérimentales, sur des brebis à deux stades physiologiques (tarées ou en lac-

Figure 5. Relation entre l'adiposité et la concentration plasmatique de leptine chez la brebis (données corrigées des effets du bilan énergétique par régression multiple : F. Bocquier, C. Delavaud et Y. Chilliard, non publié).



tation) placées dans des états nutritionnels contrastés (sous-alimentées ou bien alimentées).

Vingt huit brebis tariées ovariectomisées ont reçu pendant deux mois des rations qui soit couvraient pratiquement leurs besoins d'entretien (83 à 96 % de leurs besoins théoriques), soit les plaçaient en situation de forte sous-alimentation (37 à 42 % de leurs besoins). Les brebis sous-alimentées ont mobilisé deux fois plus de lipides corporels (5,9 kg) que les autres (2,5 kg). Les concentrations plasmatiques d'insuline, identiques pour l'ensemble des lots en début d'essai (14 à 16 μ UI/ml), ont diminué (-2,7 à -6,7 μ UI/ml) chez les brebis sous-alimentées alors qu'elles sont restées stables pour les autres brebis (+0,9 à -4,0 μ UI/ml) jusqu'à la fin de la période expérimentale. La glycémie n'a pas été différente entre les lots, ni en début ni en fin d'essai. Au début de l'essai, la leptinémie était identique entre groupes (2,3 à 2,6 ng/ml). Chez les brebis tariées correctement alimentées elle est restée stable, alors qu'elle a diminué de 0,5 ng/ml (soit 21 %) entre le début et la fin de l'essai chez celles qui étaient sous-alimentées. Il existe une corrélation entre la leptinémie et l'insulinémie aux différentes périodes de mesure, faible ($+0,40 < r < +0,46$; $n = 26$), mais significative ($P < 0,05$).

Quarante-deux brebis en lactation ont été placées sur des régimes alimentaires contrastés (sous-alimentées ou correctement alimentées) pendant deux périodes successives d'un mois. Les apports alimentaires ont été régulièrement et individuellement réajustés pour que leurs besoins soient pratiquement couverts (93 à 106 % des besoins théoriques couverts), ou pour les sous-alimenter (78 à 86 % des besoins couverts). Lorsqu'elles étaient

correctement alimentées, les brebis ont déposé des lipides corporels (+0,60 kg en un mois), alors qu'elles en ont mobilisés (-1,83 kg) lorsqu'elles étaient sous-alimentées. Comme chez les brebis tariées, la leptinémie (de 1,9 ng/ml en moyenne au début de l'essai) a diminué chez les brebis sous-alimentées (-0,4 ng/ml ; $P < 0,01$), alors qu'elle s'est maintenue (+0,0 ng/ml) chez celles qui ont été correctement alimentées.

Au début des essais, la leptinémie individuelle était très variable, avec des coefficients de variation de 39 à 43 %, comparables quel que soit le stade physiologique (lactation ou tarissement). Cependant, pour une brebis donnée, la leptinémie a été très répétable entre le début et la fin des essais, deux mois plus tard ($r = +0,89$; $n = 70$).

Comme les effets de l'adiposité et du bilan énergétique se sont avérés comparables au sein des deux essais nous avons procédé à une analyse globale de l'ensemble des observations ($n = 112$), ce qui peut permettre en outre d'isoler un éventuel effet du stade physiologique des brebis (lactation vs tarissement). Toutefois, six mesures anormalement élevées n'ont pas été incluses dans les calculs et seront commentées plus loin. L'équation est la suivante :

$$\begin{aligned} \text{Leptine (ng/ml)} &= 0,0642 (\pm 0,006) \times \text{Lipides (\% Poids Vif)} + \\ &+ 0,521 (\pm 0,190) \times \text{Bilan énergétique (UFL/j)} + \\ &+ 0,44 (\pm 0,14) \\ (R^2 = 0,51 ; n = 106) \end{aligned}$$

Cette équation explique 51 % de la variance de la leptinémie, dont 93 % par l'adiposité et seulement 7 % par le bilan énergétique. On retrouve cet effet dominant de l'adiposité lorsque l'on représente, à même bilan énergétique, la relation entre adiposité et leptinémie (figure 5). Cette relation ($r = +0,72$) n'est pas affectée significativement par le stade physiologique des brebis. La figure 5 indique également les six résultats anormalement élevés obtenus chez deux brebis tariées et deux brebis en lactation (étudiées à deux reprises) qui, tout en s'écartant de la relation générale, ne se différencient réellement que par une leptinémie très élevée mais répétable.

Ces résultats montrent que la concentration plasmatique de leptine, bien que très variable entre brebis, semble être une caractéristique individuelle puisqu'elle est hautement répétable entre des mesures effectuées à deux mois d'intervalle. Les réserves lipidiques et, de façon moindre, les apports alimentaires sont les facteurs contribuant le plus aux variations de la leptinémie, même si d'autres facteurs existent vraisemblablement et restent à identifier. Des conclusions voisines ont été tirées de l'étude de la concentration d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux de l'agneau en croissance, montrant une forte diminution après 48 heures de jeûne, et une expression accrue dans une lignée d'animaux sélectionnés pour une adiposité corporelle élevée (Kumar *et al* 1998).

Figure 6. Effets de la photopériode et du niveau alimentaire sur la leptinémie, le taux d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux périrénal et la prolactinémie chez la brebis sous-alimentée ou suralimentée (d'après Bocquier et al 1998).

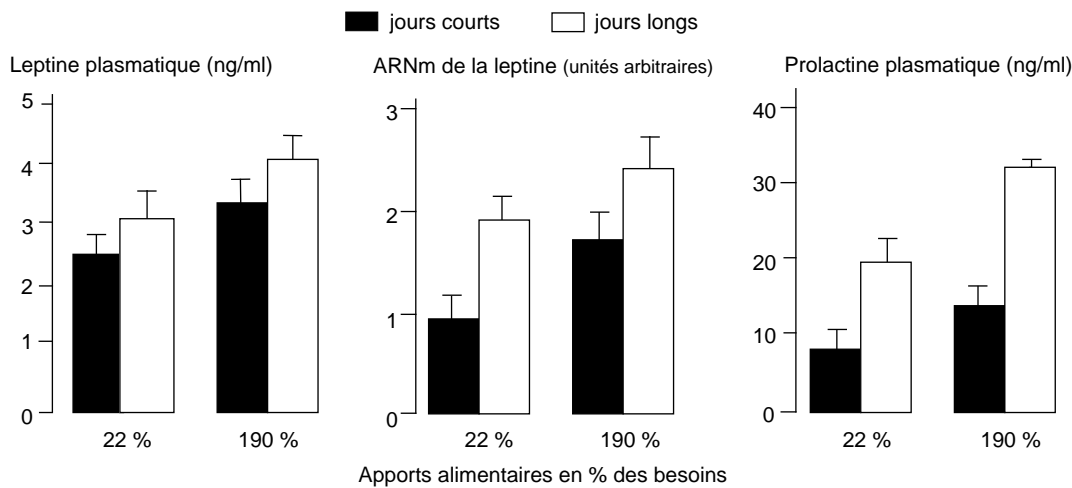


Tableau 2. Effets du niveau alimentaire et de la durée du jour sur le poids et la cellularité du tissu adipeux périrénal et les paramètres plasmatiques chez les brebis ($n = 5$ par lot). D'après Bocquier et al 1998.

Brebis	Sous-alimentées 22 % du besoin d'entretien		Suralimentées 190 % du besoin d'entretien	
	jours courts 8 h	jours longs 16 h	jours courts 8 h	jours longs 16 h
Durée journalière d'éclairage				
Energie ingérée (MJ d'EM/j)	2,1 ^a	2,2 ^a	17,2 ^b	17,2 ^b
Poids vif (kg)	71,1	71,6	76,1	74,9
Tissu adipeux périrénal				
poids (kg)	2,31	2,14	2,40	2,26
volume des adipocytes (pl)	935	843	712	867
Teneurs plasmatiques				
insuline (μ UI/ml)	14,6 ^a	16,0 ^a	38,9 ^b	44,9 ^b
glucose (mM)	3,21 ^a	3,27 ^a	3,88 ^b	3,50 ^{ab}
acides gras non estérifiés (mM)	0,69 ^a	0,49 ^b	0,05 ^c	0,04 ^c

Sur une même ligne, les valeurs suivies de lettres différentes diffèrent significativement au seuil de 5 %.

Effets de la photopériode et du niveau alimentaire

Nous avons mis en place un essai afin de mesurer les effets respectifs de la photopériode (jours longs vs jours courts) et du niveau alimentaire (sous-alimentation et réalimentation) sur le métabolisme du tissu adipeux et les profils métaboliques et hormonaux. Un dispositif factoriel 2x2 a été appliqué à quatre groupes comportant chacun cinq brebis adultes ovariectomisées (Chilliard *et al* 1998c). Le dispositif a été conçu pour éviter tout effet indirect de la photopériode sur le tissu adipeux et la synthèse de la leptine, la photopériode ayant des effets sur la production et l'ingestion d'aliments chez les ovins (Kay 1979).

Le niveau d'expression du gène de la leptine a été quantifié par la mesure du taux d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux périrénal par RT-PCR (Bonnet *et al* 1997). Le taux d'ARNm de la leptine et la leptinémie sont accrus par la

réalimentation et la photopériode longue (tableau 2), ces effets étant additifs (figure 6). Les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline augmentent lors de la réalimentation, mais ne sont pas affectées par la durée d'éclairage (tableau 2) et ne peuvent donc expliquer les effets de la durée du jour.

La prolactinémie a été modifiée par la photopériode et le niveau d'apports alimentaires, parallèlement à la leptinémie (figure 6), en accord avec les résultats de Bocquier *et al* (1990). Ceci peut être relié au fait que la leptine augmente la production de prolactine par l'hypophyse de rat *in vitro* (Yu *et al* 1997). Toutefois, chez la brebis, une étude récente (Henry *et al* 1999) montre qu'une injection intracérébroventriculaire de leptine réduit l'appétit (en accord avec Morrison *et al* 1998, chez l'agnelle), sans modifier les sécrétions de prolactine, de GH, de cortisol, de LH et de FSH.

La teneur plasmatique en AGNE a été plus élevée en jours courts, mais seulement chez les brebis sous-alimentées (tableau 2). De

plus, le poids de tissu adipeux périrénal et la taille des adipocytes n'ont pas été différents dans les quatre lots, indiquant que les variations de leptinémie ne peuvent pas être reliées à des modifications quantitatives des réserves adipeuses, et sont spécifiquement liées à une adaptation à la photopériode.

Effets de traitements hormonaux

Une administration intraveineuse de neuro-peptide Y (NPY) accroît la teneur en ARNm de leptine du tissu adipeux ovin (Dyer *et al* 1997b). Bien que le NPY agisse normalement au niveau de l'hypothalamus, ceci suggère une boucle d'auto-contrôle du NPY (qui stimule l'appétit) via la leptine, dont une partie de l'effet inhibiteur sur l'appétit est dû à une diminution du NPY au niveau central.

Par ailleurs, une administration de GH à des ovins en croissance tend à augmenter le taux d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux (en accord avec les résultats rapportés chez les bovins), alors qu'une injection de zéranol (anabolisant oestrogénique) le diminue (Raymond *et al* 1997).

Régulation hormonale *in vitro*

L'insuline seule a un effet stimulant chez le bouvillon (Houseknecht *et al* 1998b) et la brebis (figure 7). Chez les espèces monogastriques, l'insuline seule augmente (Saladin *et al* 1995, Gettys *et al* 1996 ; Hardie *et al* 1996 ; Kolaczynski *et al* 1996, Mueller *et al* 1998) ou n'a pas d'effet (Kolaczynski *et al* 1996, Reul *et al* 1997, Considine *et al* 1997, Halleux *et al* 1998) sur le taux d'ARNm de leptine, ou sur sa production, selon l'espèce animale ou les conditions expérimentales utilisées (durée d'incubation, concentration d'insuline, adipo-

cytes isolés vs explants tissulaires). Les glucocorticoïdes accroissent la teneur en ARNm de leptine du tissu adipeux de bouvillon (Houseknecht *et al* 1998b), ou la production de leptine par le tissu adipeux de brebis (figure 7). L'addition simultanée d'insuline augmente l'effet des glucocorticoïdes sur la production de leptine *in vitro* chez la brebis, en accord avec les résultats obtenus chez le rat Zucker (Hardie *et al* 1996) mais à l'inverse de ceux observés chez l'Homme (Considine *et al* 1997, Halleux *et al* 1998) et le rat Wistar (Reul *et al* 1997) chez lesquels l'insuline tend à réduire l'effet positif des glucocorticoïdes. Chez le bouvillon, la GH réduit *in vitro* les effets positifs de l'insuline ou des glucocorticoïdes (Houseknecht *et al* 1998b). L'ensemble des ces résultats souligne l'importance des glucocorticoïdes dans le contrôle de la production de leptine chez les ruminants, comme cela a été montré chez les espèces monogastriques.

Discussion et conclusions

Chez les ovins et les bovins, pour un niveau alimentaire donné, environ 50 % des variations interindividuelles de la leptinémie sont expliquées par les différences d'état d'engraissement. Ce résultat est en accord avec les données obtenues chez l'Homme (Considine *et al* 1996, Havel *et al* 1996, Bauman *et al* 1996, Houseknecht *et al* 1997). On ne sait pas si cela correspond simplement à un accroissement de la sécrétion de leptine lorsque la taille des adipocytes augmente, ou à une moindre sensibilité (résistance) aux effets de la leptine lorsque l'état d'engraissement augmente (Blum 1997). Le niveau d'expression du gène de la leptine, estimé par la teneur en ARNm du tissu adipeux, peut varier entre sites anatomiques. Le tissu adipeux périrénal semble être plus actif que l'omental chez l'agneau (Kumar *et al* 1998). Toutefois il n'existe pas de différence nette entre les tissus adipeux viscéraux et sous-cutanés des bovins ou des ovins (Ji *et al* 1998, Kumar *et al* 1998).

La leptinémie chez les bovins et les ovins, et le taux d'ARNm de leptine dans le tissu adipeux des ovins, sont diminués lors d'une sous-alimentation et réaugmentent lors de la réalimentation, ce qui est en accord avec les résultats obtenus chez les rongeurs (Ahima *et al* 1996) et chez l'Homme (Considine *et al* 1996). L'effet du niveau alimentaire sur la leptinémie est, au moins pour partie et à court terme, indépendant des variations d'état d'engraissement. Cet effet est toutefois limité (par exemple, diminution de 15 et 20 % de la leptinémie pour des apports alimentaires correspondant respectivement à 60 et 20 % des besoins énergétiques), et plus facile à mettre en évidence (figure 8) lorsque chaque animal est utilisé comme son propre témoin, étant donné la forte variabilité individuelle.

Bien que la leptinémie et l'insulinémie varient dans le même sens lorsque le bilan nutritionnel change, les corrélations entre ces deux paramètres sont faibles, ce qui diffère des résultats obtenus chez le rat (Saladin *et al* 1995). Les taux plasmatiques de leptine mesu-

Figure 7. Effets de l'insuline (2 mUI/ml) et de la dexaméthasone (100nM) sur la production de leptine par des explants de tissu adipeux périrénal provenant de 8 brebis (Y. Faulconnier, C. Delavaud et Y. Chilliard, non publié).

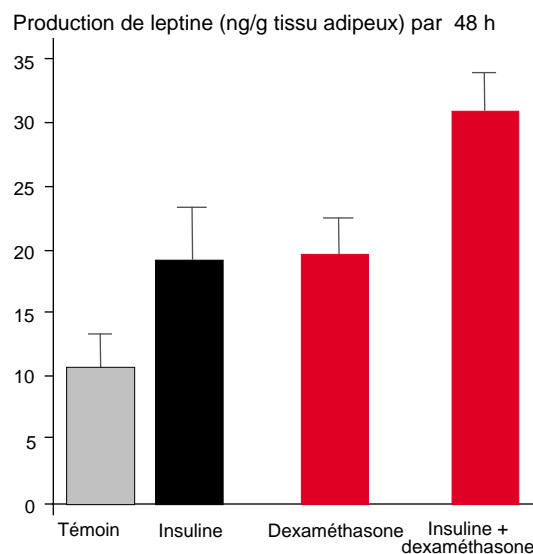
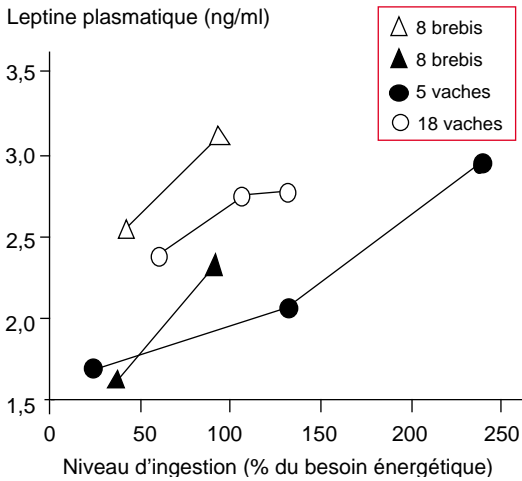


Figure 8. Effet du niveau d'apports alimentaires sur la leptinémie chez des vaches et des brebis tarées et non gestantes. Dans chaque essai, les animaux ont été successivement alimentés à chaque niveau d'apport. D'après F. Bocquier et al, non publié, Chilliard et al 1998e, Delavaud et al 1999.



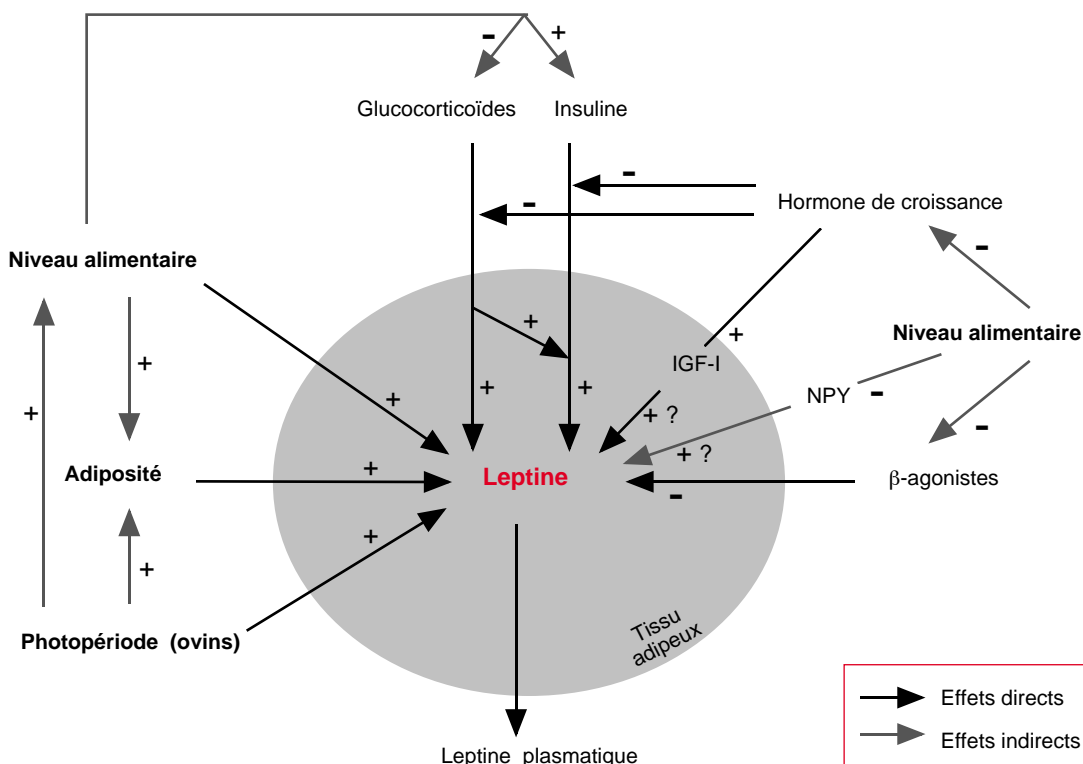
rés chez les ruminants sont plus faibles que ceux mesurés chez des humains de poids normal (Bauman *et al* 1996, Considine *et al* 1996, Havel *et al* 1996, Houseknecht *et al* 1997, Dubuc *et al* 1998) : 2-10 ng/ml pour l'homme et 5-20 ng/ml pour la femme. Dans nos expériences les brebis étaient ovariectomisées, ce qui a pu induire une diminution de la leptinémie (Shimizu *et al* 1997). On peut toutefois penser, d'après nos résultats préliminaires avec des anticorps spécifiques contre la lepti-

ne ovine (C. Delavaud, F. Bocquier, Y. Chilliard et G. Kann, non publié), que la méthode de dosage utilisée jusqu'ici n'est pas suffisamment spécifique et sous-estime les valeurs réelles, bien qu'informant sur le sens de leurs variations.

Ces données, à caractère préliminaire, conduisent à relativiser les espoirs de pouvoir utiliser la leptinémie en tant que prédicteur de la composition corporelle des animaux. En effet, sur des animaux dont les conditions nutritionnelles (bilan énergétique, heure par rapport au repas,...) et physiologiques ne seraient pas parfaitement contrôlées, on ne peut espérer qu'une prédiction expliquant bien moins de 50 % de la variabilité réelle, c'est-à-dire avec une précision moindre que celle de la méthode rapide et peu coûteuse de notation de l'état corporel (Rémond *et al* 1998, Bocquier *et al* 1999). Cette limite devra toutefois être précisée lorsque nous disposerons de dosages RIA spécifiques pour les ruminants.

Nous avons montré, pour la première fois, un effet direct de la photopériode sur le métabolisme du tissu adipeux et le taux d'expression du gène de la leptine chez les ovins, cet effet étant indépendant du niveau alimentaire, de l'état d'engraissement, de l'insulinémie et de l'activité ovarienne. Ceci peut être relié au fait que l'ingestion d'aliments, le métabolisme de base et la reproduction sont modulés par la photopériode chez les ovins (Kay 1979, Ortavant *et al* 1988, Walker *et al* 1991), et par la leptine chez les rongeurs (Pelleymounter *et al* 1995, Barash *et al* 1996). Une étude récente (Rasmussen *et al* 1999) montre que des injections de mélatonine (qui simule des jours

Figure 9. Facteurs régulant la production de leptine par le tissu adipeux et la leptinémie chez le ruminant.



courts) diminuent l'adiposité, l'insulinémie et la leptinémie chez le rat. Toutefois, dans cette étude, il n'est pas possible de savoir si la leptinémie est diminuée directement par les jours courts, ou indirectement par les diminutions de l'adiposité et de l'insulinémie. Les effets photopériodiques pourraient résulter d'interactions complexes entre les variations circadiennes et circannuelles des effets des neurohormones, de la prolactine, des glucocorticoïdes et de l'insuline sur le métabolisme du tissu adipeux (Chilliard et Bocquier 1999). Les interactions entre les effets de l'insuline, des glucocorticoïdes et de l'hormone de croissance, observées *in vitro* (figure 9), confirment par ailleurs le rôle potentiel de ces différentes hormones dans la régulation de la production de leptine chez les ruminants.

La leptine pourrait être un signal métabolique à long terme, dont la diminution stimulerait l'appétit et diminuerait la dépense énergétique, tout en inhibant la reproduction lorsque le niveau des réserves corporelles est insuffisant pour enclencher une gestation et une lactation. La baisse de leptinémie consécutive à un apport alimentaire insuffisant pourrait également être un signal à court terme pour les systèmes neurohormonaux régulant le métabolisme énergétique et la fonction de reproduction (Ahima *et al* 1996, Halaas *et al* 1997). Chez la brebis, les variations de la leptinémie dues à la photopériode pourraient jouer un rôle dans l'adaptation aux contraintes environnementales : en jours courts, une faible leptinémie basale pourrait accroître la sensibilité de l'animal à une diminution des ressources alimentaires, qui abaisserait la leptinémie en-deçà d'un seuil critique pour la reproduction (Bocquier *et al* 1998). En plus de ce rôle dans la reproduction, la mobilisation des réserves adipeuses est accrue en jours courts, ce qui permet à l'animal de faire face à une moindre disponibilité des ressources alimentaires (Chilliard *et al* 1998b).

En jours longs (hors de la période de reproduction), la leptinémie est élevée, et il y aurait

une moindre sensibilité du mécanisme par lequel la leptine régule l'ingestion au niveau cérébral. Cette résistance à la leptine, couplée avec une activité lipogénique plus élevée du tissu adipeux pour un niveau donné d'ingestion, peut être considérée comme un mécanisme anticipateur facilitant la reconstitution des réserves lipidiques en période de disponibilités alimentaires élevées (Chilliard et Bocquier 1999). Ces résultats devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation liés à la photopériode, tout en ayant des implications pratiques pour une meilleure maîtrise de la conduite des ovins au cours de l'année.

Chez les bovins, l'effet de l'état d'engraissement sur la leptinémie sert probablement de signal de régulation de l'ingestion, qui joue un rôle important dans le niveau de performances, particulièrement chez les vaches laitières hautes productrices en début de lactation. On peut penser que la leptine est impliquée dans la diminution de la capacité d'ingestion de vaches tarées trop grasses, et également dans les mauvais résultats de reproduction fréquemment observés chez les vaches en déficit énergétique et dont l'état d'engraissement a beaucoup diminué (Frajblat *et al* 1998). Toutefois, le rôle de la leptine dans le fonctionnement ovarien est complexe et doit être précisé chez les ruminants (Spicer et Francisco 1998). Des relations positives entre leptinémie, adiposité des carcasses et note de persillé ont par ailleurs été rapportées chez le bovin en croissance (Minton *et al* 1998). De plus, le polymorphisme du microsatellite BM 1 500 voisin du gène de la leptine est associé à des différences dans l'adiposité des carcasses de différentes races bovines (Fitzsimmons *et al* 1998). Une meilleure connaissance des effets de la nutrition, de l'environnement et de la sélection génétique sur la production et les effets de la leptine est un enjeu important pour une meilleure maîtrise de la conduite d'élevage, tout en améliorant la qualité des produits et la santé des ruminants.

Références

- Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J.S., 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 250-252.
- Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S., Ren H., Kabigting E.B., Kuijper J.L., Clifton D.K., Steiner R.A., 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144-3147.
- Bauman W.A., Spungen A.M., Zhong Y.G., Mobbs C.V., 1996. Plasma leptin is directly related to body adiposity in subjects with spinal cord injury. *Horm. Metab. Res.*, 28, 732-736.
- Blum W.F., 1997. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm. Res.*, 48 (suppl. 4), 2-8.
- Bocquier F., Kann G., Thériez M., 1990. Relationships between secretory patterns of growth hormone, prolactin and body reserves and milk yield in dairy ewes under different photoperiod and feeding conditions. *Anim. Prod.*, 51, 115-125.
- Bocquier F., Bonnet M., Faulconnier Y., Guerre-Millo M., Martin P., Chilliard Y., 1998. Effects of photoperiod and feeding level on adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38, 489-498.
- Bocquier F., Guillouet P., Barillet F., Chilliard Y., 1999. Comparison of three methods for the *in vivo* estimation of body composition in dairy ewes. *Ann. Zoot.*, (sous presse)
- Bonnet M., Faulconnier Y., Bocquier F., Martin P., Chilliard Y., 1997. La photopériode et l'état nutritionnel modulent l'expression du gène spécifiant la leptine dans le tissu adipeux périrénal de brebis. *Nutr. Clin. Métabol.*, 11, 280 (Abstract).
- Chilliard Y., Bocquier F., 1999. Direct effects of photoperiod on lipid metabolism, leptin synthesis and milk secretion in adult sheep. IXth Int. Symp. Ruminant Physiology (Pretoria, Afrique du Sud, 18-22 October 1999), in press.

- Chilliard Y., Rémond B., Agabriel J., Robelin J., Vérité R., 1987. Variations du contenu digestif et des réserves corporelles au cours du cycle gestation-lactation. *Bull. Tech. CRZV Theix, INRA.*, 70, 117-131.
- Chilliard Y., Bocquier F., Delavaud C., Guerre-Millo M., Bonnet M., Martin P., Faulconnier Y., Ferlay A., 1998a. Leptin in ruminants: effects of species, breed, adiposity, photoperiod, beta-agonists and nutritional status. *Proc. Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers, (Cornell University, N.Y., USA)* 65-74.
- Chilliard Y., Bocquier F., Doreau M., 1998b. Digestive and metabolic adaptations of ruminants to undernutrition, and consequences on reproduction: a review. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38, 131-152.
- Chilliard Y., Faulconnier Y., Bonnet M., Bocquier F., 1998c. Mid-term effect of photoperiod on adipose tissue lipogenesis, plasma metabolites, insulin, somatotropin and prolactin in underfed-refed ewes. In *Proc. 14th Symp. on Energy Metabolism of Farm Animals. Newcastle, Northern Ireland, 14-20 Sept. 1997*, 67-70. CAB Int.
- Chilliard Y., Ferlay A., Delavaud C., Bocquier F., 1998d. Effects of infusion of non-selective β -, or selective β_1 - or β_2 -adrenergic agonists on plasma immunoreactive leptin in cattle. 3rd Int. Conf. on Farm Animal Endocrinology (Brussels, Belgium, 7-10 Décembre 1998). *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 2 (suppl.) : 49.
- Chilliard Y., Ferlay A., Delavaud C., Bocquier F., 1998e. Plasma leptin in underfed or overfed adult Holstein and Charolais cows, and its relationship with adipose tissue cellularity (8th Int. Congr. on Obesity, Paris, France, August 29 - Sept. 3, 1998). *Int. J. Obesity*, 22 (suppl. 3) : S171.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., Mc Kee L.J., Bauer T.L., Caro J.F., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 334, 292-295.
- Considine R.V., Nyce M.R., Kolaczynski J.W., Zhang P.L., Ohannesian J.P., Moore J.H., Fox J.W., Caro J.F., 1997. Dexamethasone stimulates leptin release from human adipocytes : unexpected inhibition by insulin. *J. Cell. Biochem.*, 65, 254-258.
- Delavaud C., Faulconnier Y., Bocquier F., Chilliard Y., 1999. Pre- and postprandial changes in plasma leptin and insulin during underfeeding and refeeding in dry cows (Colloque Franco-Britannique de Nutrition, Nancy, France, Sept 30 - Oct. 2., 1998). *Proc. Nutr. Soc.*, in press.
- Donahoo W.T., Jensen D.R., Yost T.J., Eckel R.H., 1997. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans : a novel mechanism regulating leptin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 4139-4143.
- Dubuc G.R., Phinney S.D., Stern J.S., Havel P.J., 1998. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism*, 47, 429-434.
- Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997a. 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. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 14, 119-128.
- Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997b. Effects of an intravenous injection of NPY on the leptin and NPY-Y1 receptor mRNA expression in ovine adipose tissue. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 14, 325-333.
- Ferlay A., Chilliard Y., 1999. Effects of infusions of non selective beta-, and selective beta1- or beta2-adrenergic agonists on body fat mobilisation in underfed or overfed non-pregnant heifers. *Reprod. Nutr. Dev.*, sous presse.
- Ferlay A., Chilliard Y., Sala A.M., Durier C., Bocquier F., 1996. Somatotropin treatment does not affect nonesterified fatty acid response to adrenergic injections in underfed or overfed nonlactating cows. *J. Nutr.*, 126, 945-954.
- Fitzsimmons C.J., Schmutz S.M., Bergen R.D., McKinnon J.J., 1998. A potential association between the BM 1500 microsatellite and fat deposition in beef cattle. *Mammalian Genome*, 9, 432-434.
- Frajblat M., Beam S.W., Butler W.R., 1998. Plasma leptin concentrations and first postpartum ovulation in dairy cows differing in energy balance. *J. Anim. Sci.*, 76, Suppl. 1, 231 (Abstract).
- Friedman J.M., Halaas J.L., 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-770.
- Gettys T.W., Harkness P.J., Watson P.M., 1996. The β_3 -adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology*, 137, 4054-4057.
- Girard J., 1997. Is leptin the link between obesity and insulin resistance ? *Diabetes & Metabolism*, 23, 16-24.
- Halaas J.L., Boozer C., Blair-West J., Fidahusein N., Denton D.A., Friedman J.M., 1997. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 8878-8883.
- Halleux C.M., Servais I., Reul B.A., Detry R., Brichard S.M., 1998. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue : increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 83, 902-910.
- Hardie L.J., Guilhot N., Trayhurn P., 1996. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm. Metab. Res.*, 28, 685-689.
- Havel P.J., Kasim-Karakas S., Mueller W., Johnson P.R., Gingerich R.L., Stern J.S., 1996. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women : effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 4406-4413.
- Heiman M.L., Sloop K.W., Chen Y., Caro J.F., 1999. Extension of neuroendocrine axes to include leptin. *J. Anim. Sci.*, 77 (suppl. 3) , 33-42.
- Henry B.A., Goding J.W., Alexander W.S., Tibbrook A.J., Canny B.J., Dunshea F., Rao A., Mansell A., Clarke I.J., 1999. Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the secretion of hormones from the pituitary gland: evidence for a dissociation of effects on appetite and neuroendocrine function. *Endocrinology*, 140, 1175-1182.

- Houseknecht K. L., McGuire M.K., Portocarrero C.P., McGuire M.A., Beerman K., 1997. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 240, 742-747.
- Houseknecht K.L., Baile C.A., Matteri R.L., Spurlock M.E., 1998a. The biology of leptin : a review. *J. Anim. Sci.* 76, 1405-1420.
- Houseknecht K.L., Portocarrero C.P., Ji S., Lemenager R.P., Spurlock M.E., 1998b. Growth hormone (GH) regulation of leptin gene expression bovine adipose tissue : in vitro and in vivo studies. *Int. J. Obesity*, 22 (suppl. 3), S166 (Abstract).
- Ji S.Q., Willis G.M., Scott R.R., Spurlock M.E., 1998. Partial cloning and expression of the bovine leptin gene. *Anim. Biotech.*, 9, 1-14.
- Kay R.N.B., 1979. Seasonal changes of appetite in deer and sheep. *ARC Res. Rev.*, 5, 13-15.
- Kennedy G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. Roy. Soc. [B]*, 140, 578-592.
- Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Considine R. V., Boden G., Nolan J. J., Henry R., Mudaliar S.R., Olefsky J., Caro J. F., 1996. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Studies in vivo and in vitro. Diabetes*, 45, 699-701.
- Kumar B., Francis S.M., Suttie J.M., Thompson M.P., 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp. Biochem. Physiol.*, 120 (B), 543-548.
- Lord G.M., Mataresse G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R., Lechler R.I., 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394, 897-901.
- Minton J.E., Bindel D.J., Drouillard E.C., Titgemeyer D.M., Grieger D.M., Hill C.M., 1998. Serum leptin is associated with carcass traits in finishing cattle (Abstract). *J. Anim. Sci.*, 76, Suppl. 1, 231.
- Morrison C.D., Daniel J.A., Holmberg B.J., Bolden O.U., Raver N., Gertler A., Keisler D.H., 1998. Effects of lateral cerebroventricular infusion of leptin on ewe lambs. *J. Anim. Sci.*, 76, Suppl. 1, 225 (Abstract).
- Mueller W.M., Gregoire F.M., Stanhope K.L., Mobbs C.V., Mizuno T.M., Warden C.H., Stern J.S., Havel P.J., 1998. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology*, 139, 551-558.
- Ortavant R., Bocquier F., Pelletier J.P., Ravault J.P., Thimonier J., Volland-Nail P., 1988. Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. *Austr. J. Biol. Sci.*, 41, 69-85.
- Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F., 1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-543.
- Pomp D., Zou T., Clutter A.C., Barendse W., 1997. Mapping of leptin to bovine chromosome 4 by linkage analysis of a PCR-based polymorphism. *J. Anim. Sci.*, 75, 1427.
- Ramsay T. G., 1998. " Leaping lords and leptin ": a partitioning agent?. *J. Anim. Sci.*, 76, Suppl. 1, 121.
- Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W., Yellon S.M., Matsumoto A.M., 1999. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology*, 140, 1009-1012.
- Raymond S.R., Thomas M.G., Carroll J.A., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997. Zeranone and growth hormone treatment differentially influenced mRNA levels of the obesity protein, leptin, and the GH receptor in growth wethers. *J. Anim. Sci.*, 75, Suppl. 1, 225.
- Rémond B., Robelin J., Chilliard Y., 1998. Estimation de la teneur en lipides des vaches laitières Pies Noires par la méthode de notation de l'état d'engraissement. *INRA Prod. Anim.*, 1, 111-114.
- Reul B.A., Ongemba L.N., Pottier A.M., Henquin J.C., Bricard S.M., 1997. Insulin and insulin-like growth factor 1 antagonize the stimulation of ob gene expression by dexamethasone in cultured rat adipose tissue. *Biochem. J.*, 324, 605-610.
- Romon M., Lobel C., Le Fur J.L., Edmé B., Hecquet J.C., Fruchart J., Auwerx Dallongeville J., 1997. Réponse à court terme de la leptine à la prise alimentaire et au jeûne. Influence du rythme circadien. *Nutr. Clin. Métabol.*, 11, 279 (Abstract).
- Saladin R., De Vos P., Guerre-Millo M., Leturque A., Girard J., Staels B., Auwerx J., 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, 377, 527-529.
- Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., Futawatari T., Ohtani K., Sato N., Mori M., 1997. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J. Endocr.*, 154, 285-292.
- Spicer L.J., 1998. Leptin as a metabolic regulator of reproduction : Effect on the ovary. *J. Anim. Sci.*, 76, Suppl. 1, 230 (Abstract).
- Spicer L.J., Francisco C.C., 1998. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol. Reprod.*, 58, 207-212.
- Trayhurn P., Duncan J.S., Rayner D.V. 1995. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem. J.*, 311, 729-733.
- Tsuchiya T., Nagao Y., Ozawa A., Matsumoto M., Sugahara K., Kubo T., Kato H., 1998. Decrease of the obese gene expression in bovine subcutaneous adipose tissue by fasting. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 2068-2069.
- Van Liefde I., Van Ermen A., Van Witzenburg A., Fraeyman A., Vauquelin G., 1994. Species and strain-related differences in the expression and functionality of β -adrenoceptor subtypes in adipose tissue. *Arch. Internat. Pharmacol. Thérapie*, 327, 69-86.
- Walker V.A., Young B.A., Walker B., 1991. Does seasonal photoperiod directly influence energy metabolism. In: C. Week & M. Boessinger (eds), *Energy Metabolism of Farm Animals. Eur. Ass. Anim. Prod.*, 58, 372-375.
- Yu W.H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S., McCann S.M., 1997. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 1023-1028.

Abstract

Leptin in ruminants. Nutritional and physiological factors of variation.

Leptin is a hormone secreted mainly by adipose tissue. One of its essential roles is to inform the organism about the level of fat reserves. The leptin gene is expressed in bovine and ovine adipose tissues. Recent results on variations in plasma leptin and/or levels of leptin mRNA in adipose tissues show positive effects of body fatness and feeding level, and an inhibitory β -adrenergic effect in cattle. In sheep, similar effects of body fatness and feeding level are observed, as well as a positive effect of day length. In other respects, *in vitro* leptin production is stimulated by glucocorticoids

and insulin, whose effects are inhibited by growth hormone. Progress in knowledge about leptin will allow to better understand and control the adaptations of energy metabolism and reproductive activity of ruminants to seasonal variations in daylength and food supply, as well as variations in carcass fatness of growing ruminants.

CHILLIARD Y., BOCQUIER F., DELAVAUD C., FAULCONNIER Y., BONNET M., GUERRE-MILLO M., MARTIN P., FERLAY A., 1999. La leptine chez le ruminant. Facteurs de variation physiologiques et nutritionnels. *INRA Prod. Anim.*, 12, 225-237.

