

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

THESE 2014 TOU3 2041

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

MARQUE LAURE

IMPACT DU SURPOIDS ET DE L'OBESITE SUR LA FERTILITE

26 juin 2014

**Directeur de thèse :**

Gérard CAMPISTRON

**JURY**

Président : Gérard CAMPISTRON  
1er assesseur : Bernard CHAMPANET  
2ème assesseur : Jean-Edouard GAIRIN  
3ème assesseur : Sophie SERONIE-VIVIEN

---

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

THESE 2014 TOU3 2041

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

MARQUE LAURE

IMPACT DU SURPOIDS ET DE L'OBESITE SUR LA FERTILITE

26 juin 2014

**Directeur de thèse :**

Gérard CAMPISTRON

**JURY**

Président : Gérard CAMPISTRON  
1er assesseur : Bernard CHAMPANET  
2ème assesseur : Jean-Edouard GAIRIN  
3ème assesseur : Sophie SERONIE-VIVIEN

*A Papa, Maman,  
Pépé, Mémé, Papi, Mamie,  
ma Choupinette, Pascalou,  
et Kevin (à notre nouvelle vie),*

## Résumé:

---

L'obésité, et plus généralement l'excès pondéral, avec leur hausse constante, sont devenus pour notre société un véritable enjeu de santé publique. Les campagnes d'information et de prévention à ce sujet se multiplient afin de promouvoir un mode de vie sain et équilibré et tenter d'inverser la tendance pour les générations futures. Dans l'inconscient populaire, l'obésité est souvent synonyme de maladies cardiovasculaires et diabète, mais ses atteintes ne s'arrêtent pas là et perturbent en profondeur les processus métaboliques modulant différentes fonctions de l'organisme, dont la reproduction. Les bouleversements métaboliques engendrés par un excès pondéral, entre autre; hausse des sécrétions adipocytaires, hyperinsulinémie et dérégulation du métabolisme stéroïdien, font écho au niveau central et périphérique et conduisent à des troubles de la reproduction d'intensité variable, pouvant aller jusqu'à l'infertilité. Les organes reproducteurs sont la cible directe de ces sécrétions ainsi que l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont les effets vont se répercuter sur l'ensemble de la fonction reproductive. Ces altérations concernent aussi bien les hommes que les femmes, et ce quelque soit l'âge et le moment dans la vie reproductive. Des difficultés à concevoir surviennent dans les deux sexes et les effets délétères se répercutent également sur le déroulement de la grossesse, le fœtus via une atteinte utérine et placentaire de la mère ainsi qu'au long cours sur le futur enfant.

**Abstract:**

---

Obesity and overweight in general , with their steady rise , our society has become a real public health issue . Information and prevention campaigns multiply to promote a healthy and balanced lifestyle and try to reverse the trend for future generations. In the popular mind, obesity is often synonymous with cardiovascular disease and diabetes, but its reach does not end there and disrupt metabolic processes modulating various body functions , including reproduction. Metabolic changes caused by excess weight; increased adipocyte secretions , hyperinsulinemia and dysregulation of steroid metabolism , act to the central and peripheral levels and lead to reproductive disorders of varying intensity , up to and infertility. The reproductive organs are direct targets of these secretions as the hypothalamic- pituitary axis, whose effects affect the whole reproductive function. These changes affect both men and women, whatever the age and time in reproductive life. Difficulties in conceiving occur in both sexes and deleterious effects also affect pregnancy course, fetus via uterine and placental mother's pathology as well as long-term on the future child.

## Remerciements:

---

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Mr Gérard Campistron, d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir suivi mon travail.

Un grand merci également aux membres du jury, Mr Champanet, Mr Gairin et Mme Séronie-vivien d'avoir accepté de juger ce travail et d'être présent pour la soutenance.

Merci aussi au personnel de la faculté, toujours disponible pour répondre à mes questions tout au long de ces années.

Pour terminer, un petit clin d'oeil à tous les membres de ma famille, sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui.

Merci pour votre soutien de tous les instants, vous savez ce que vous représentez pour moi...

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>I <u>Données cliniques</u></b> .....	<b>13</b>
<b>1 Effets communs</b> .....	<b>13</b>
1.1 <b>Influence de l'IMC</b>	<b>13</b>
1.1.1    Chez la femme	14
1.1.2    Chez l'homme	14
1.2 <b>Type d'obésité impliqué</b>	<b>15</b>
1.3 <b>Impact de l'apport alimentaire suivant l'âge</b>	<b>16</b>
1.3.1    Aspect quantitatif	16
1.3.1.1    Enfance	16
1.3.1.2    Adolescence	17
1.3.1.1    Age adulte	18
1.3.2    Aspect qualitatif	18
1.3.2.1    Enfance	19
1.3.2.2    Age adulte	19
<b>2 Effets propres à la femme</b> .....	<b>20</b>
2.1 <b>Irrégularités du cycle menstruel</b>	<b>20</b>
2.2 <b>Délai à la conception</b>	<b>21</b>
2.3 <b>Fausses-couches</b>	<b>21</b>
2.4 <b>Aide médicale à la procréation</b>	<b>22</b>
2.5 <b>Syndrôme des ovaires polykystiques</b>	<b>23</b>
<b>3 Effets propres à l'homme</b> .....	<b>24</b>
3.1 <b>Paramètres séminaux</b>	<b>24</b>
3.1.1    Concentration en spermatozoïdes	25
3.1.2    Motilité des spermatozoïdes	25
3.1.3    Morphologie des spermatozoïdes	26
3.1.4    Fragmentation de l'ADN	27
3.2 <b>Dysfonctionnement érectile</b>	<b>28</b>
<b>II <u>Modifications impliquées dans la reproduction</u></b> .....	<b>29</b>
<b>1 Hyperinsulinémie et insulino-résistance</b> .....	<b>29</b>
1.1 <b>Impact sur la reproduction</b>	<b>30</b>
1.2 <b>Rappels sur la signalisation insulinique</b>	<b>30</b>
1.2.1    Récepteurs à l'insuline	31
1.2.2    Voies cellulaires	31

1.3	<b>Mécanisme de mise en place de l'insulino-résistance</b>	<b>33</b>
<b>2</b>	<b>Sécrétions adipocytaires.....</b>	<b>34</b>
2.1	<b>Leptine</b>	<b>35</b>
2.1.1	Récepteurs	35
2.1.2	Voies de signalisation	36
2.1.3	Rôle dans la reproduction	38
2.1.3.1	Puberté	38
2.1.3.2	Age adulte	
2.1.4	Hyperleptinémie et Leptino-résistance	40
2.2	<b>Adiponectine</b>	<b>42</b>
2.3	<b>Facteurs de l'inflammation</b>	<b>44</b>
2.3.1	Réponse lipotoxique	44
2.3.1.1	Stress oxydatif	45
2.3.1.2	Stress du réticulum endoplasmique	46
<b>3</b>	<b>Altération du métabolisme des stéroïdes.....</b>	<b>47</b>
3.1	<b>Synthèse</b>	<b>47</b>
3.2	<b>Transport</b>	<b>49</b>
3.3	<b>Androgènes</b>	<b>49</b>
3.4	<b>Oestrogènes</b>	<b>50</b>
3.5	<b>Régulation des stéroïdes</b>	<b>50</b>
3.5.1	Chez l'homme	50
3.5.2	Chez la femme	52
3.5.3	L'insuline	53
3.6	<b>Rôle du tissu adipeux et impact d'un excès sur le métabolisme des hormones sexuelles</b>	<b>54</b>
3.6.1	Diminution du taux de SHBG	54
3.6.2	Altération du ratio testostérone/oestrogènes	54
<b>III</b>	<b><u>Impact sur la fonction de reproduction.....</u></b>	<b>57</b>
<b>1</b>	<b>Régulation de l'axe HT-HP.....</b>	<b>57</b>
1.1	<b>Métabolisme énergétique, obésité et reproduction: Quels liens?</b>	<b>57</b>
1.1.1	Système neuropeptidergique	58
1.1.1.1	HT: Centre de contrôle principal	58
1.1.1.2	Voies de signalisation	59
1.1.1.3	Régulation	61
1.1.1.4	Molécules impliquées dans ce système	63
1.1.2	La Leptine, maillon central de la régulation à long terme	71
1.1.2.1	Localisation centrale des récepteurs	71
1.1.2.2	Rôle sur la sécrétion des gonadotrophines	72
1.1.3	L'Insuline	75

1.1.3.1	Localisation centrale des récepteurs	75
1.1.3.2	Rôle sur la sécrétion des gonadotrophines	76
1.1.4	Stéroïdes sexuels	79
1.1.4.1	Signalisation hypothalamo-hypophysaire	79
1.1.4.2	Répercussions d'une surcharge pondérale	79
1.1.5	Le système kisspeptine/GPR54	80
1.1.5.1	Mise en évidence de son rôle sur l'axe gonadotrope	80
1.1.5.2	Localisation des neurones à kisspeptine et GPR54	81
1.1.5.3	Relais majeur dans la signalisation gonadotrope	83
1.1.5.4	Kisspeptine et rétrocontrôle des stéroïdes sexuels	83
1.1.5.4.1	Rétrocontrôle négatif	84
1.1.5.4.2	Rétrocontrôle positif	85
1.1.5.5	Kisspeptine et Leptine	86
<b>2</b>	<b>Métabolisme des stéroïdes sexuels.....</b>	<b>87</b>
2.1	<b>Rappel sur la stéroïdogénèse</b>	<b>88</b>
2.1.1	Homme	88
2.1.2	Femme	89
2.2	<b>Implication des voies de l'AMPc et des MAPK</b>	<b>91</b>
2.2.1	Insuline	91
2.2.1.1	Leptine	93
2.3	<b>Rôle de certaines adipokines dans la stéroïdogénèse</b>	<b>96</b>
2.3.1	Adipokines dont le taux diminue avec la masse adipeuse	97
2.3.1.1.1	Adiponectine	97
2.3.1.1.2	Ghréline	98
2.3.2	Adipokine dont le taux croît avec la masse adipeuse	99
2.3.2.1.1	Résistine	99
2.3.2.1.2	Chemerine	99
2.3.2.1.3	TNF- $\alpha$	99
2.3.2.1.4	IL-6	99
<b>3</b>	<b>Atteintes périphériques: Gonades et annexes.....</b>	<b>100</b>
3.1	<b>Mise en évidence de différences intrinsèques</b>	<b>101</b>
3.2	<b>Mise en évidence d'une altération endométriale</b>	<b>102</b>
3.3	<b>Atteinte appareil reproducteur masculin</b>	<b>102</b>
3.3.1	Incidence sur les gamètes	102
3.3.2	Incidence sur les testicules	103
3.4	<b>Atteinte appareil reproducteur féminin</b>	<b>103</b>
3.4.1	Altération gamétogenèse	104
3.4.2	Altération embryogenèse	104
3.4.3	Altération endomètre	105
3.5	<b>Origine des anomalies</b>	<b>105</b>
3.5.1	Lipotoxicité	106
3.5.1.1	Accumulation lipidique dans les gonades	106
3.5.1.2	Réactions de stress	108
3.5.1.2.1	Stress oxydatif	108
3.5.1.2.1.1	Femme	108
3.5.1.2.1.2	Homme	109

3.5.1.2.2	Stress du réticulum endoplasmique	111
3.5.1.2.3	Effets sur l'endomètre	112
3.5.1.3	Impact des perturbations métaboliques	115
3.5.1.3.1	Rôle des acides gras	115
3.5.1.3.1.1	PPAR	
3.5.2	Impact des perturbations métaboliques	116
3.5.2.1	Hyperinsulinisme et sécrétions adipocytaires	118

#### **IV Solutions envisageables.....121**

<b>1</b>	<b>Modification des habitudes de vie .....</b>	<b>122</b>
1.1	<b>Activité physique</b>	<b>123</b>
1.2	<b>Alimentation</b>	<b>124</b>
1.2.1	Glucides	125
1.2.2	Lipides	125
1.2.2.1	Acides gras saturés	126
1.2.2.2	Acides gras insaturés	126
1.2.3	Protéines	128
1.3	<b>Rôle du pharmacien d'officine</b>	<b>128</b>
<b>2</b>	<b>Méthode médicamenteuse.....</b>	<b>131</b>
<b>3</b>	<b>Méthode chirurgicale.....</b>	<b>132</b>

	<b>Conclusion</b>	<b>136</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>138</b>

# Abréviations

AMP: Aide Médicale à la Procréation

AMPc: Adénosine monophosphate cyclique

AMPK: AMP Activated protein kinase

Adp: Adiponectine

AG: Acides gras

AgRP: Agouti Related Protein

ARC: Noyau arqué

BHE: Barrière hémato-encéphalique

CART: Cocaine Amphetamine R

CCK: Cholécystokinine

CRH: Corticotrophin Releasing Hormone

ER: Récepteur aux oestrogènes

FIV: Fécondation in vitro

FSH: Hormone folliculo-stimulante

GLP-1: Galanin like peptide 1

IC: Intervalle de confiance

ICSI: Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes

GnRH: Gonadotrophin Releasing hormone

HP: Hypophyse

HT: Hypothalamus

HT-HP: Hypothalamo-hypophysaire

IGFBP: Insulin Growth Factor Binding Protein

IL: Interleukine

IMC: Index de Masse Corporelle

IRS: Insulin Related Substrate

KO: Knock-out  
LEPR: Leptin Receptor  
LH: Hormone luteinisante  
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase  
MCH: Melanocortin Concentrating Hormone  
MSH: Melanocyte Stimulating Hormone  
NPV: Noyau para-ventriculaire  
NPY: Neuropeptide Y  
NVM: Noyau ventro-médian  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
PKA: Proteine Kinase A  
PKC: Proteine Kinase C  
POMC: Pro-opiomelanocortin  
PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor  
PYY: Peptide Y  
ROS: Espèces réactives de l'oxygène  
SHBG: Sex Hormon Binding Globulin  
SNC: Système nerveux central  
StAR: Steroid Acute Regulatory Protein  
STAT: Signal Transducer and activators of transcription  
T/H: Rapport Taille/Hanche  
TG: Triglycérides  
TNF: Tumor Necrosis Factor  
TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone  
UPR: Unfolded Protein Response  
VEGF: Vascular Endothelium Growth Factor

# Impact du surpoids et de l'obésité sur la fécondité

## Introduction:

Notre société est de nos jours confrontée à une baisse de fertilité de la population générale, qui ne cesse de s'aggraver depuis le vingtième siècle. Si l'infertilité primaire, dont les causes organiques sont bien connues, a toujours existé, l'hypofertilité ne cesse de gagner du terrain et diminue les chances de conception. On estime aujourd'hui que 14 % des couples consultent au moins une fois dans leur vie pour un problème d'infertilité. L'environnement et le mode de vie actuel sont pour beaucoup responsables de cette baisse de fécondité, notamment avec l'omniprésence de polluants, pesticides et perturbateurs endocriniens en tout genre, dont les effets néfastes sur l'axe reproducteur ne sont plus à prouver.

Parmi tous ces facteurs, l'excès pondéral, qui lui aussi ne cesse d'augmenter, semble avoir un impact négatif sur la fertilité et intéresse de plus en plus les chercheurs. Les preuves concernant son implication sont nombreuses et ne datent pas d'hier. Hippocrate, au IVème siècle, envisageait déjà sa contribution aux troubles de la fertilité, dans son essai sur les Scythes en ces termes «The girls get amazingly flabby and podgy. . . . fatness and flabbiness are to blame. The womb is unable to receive the semen and they menstruate infrequently and little ». Depuis, l'étude des mécanismes reliant excès pondéral et troubles de la fertilité s'est développée et a permis la mise en évidence de signaux cellulaires sous-tendant cette relation. Le travail suivant tente de relater les conséquences d'un tel lien et les interactions qui en découlent aux différents niveaux de régulation de la fonction reproductive.

# I. Données cliniques

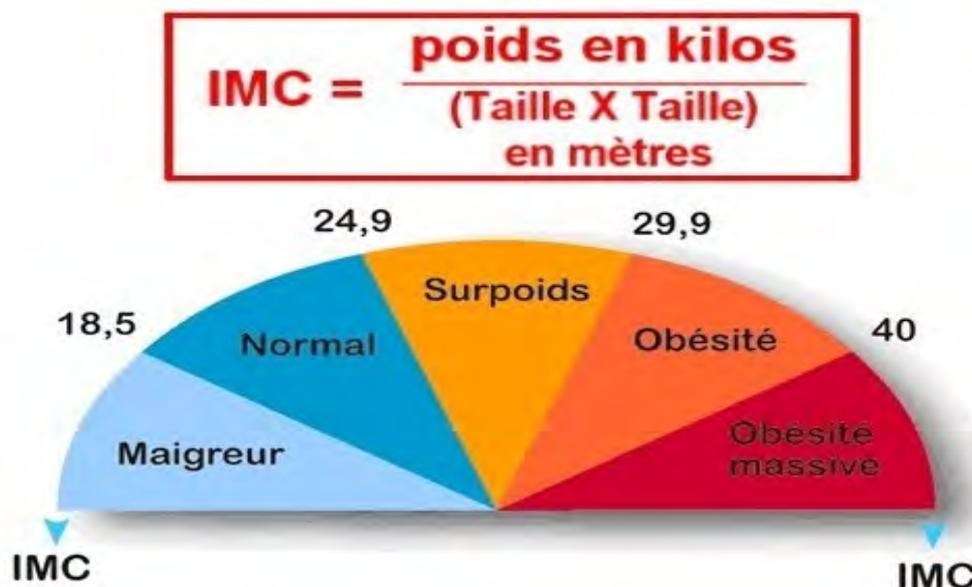
## 1. Effets communs

### 1.1 Influence de l'IMC

Bien que le surpoids et l'obésité soient des facteurs de risque de développement de différentes pathologies telles que les maladies cardiovasculaires ou le diabète, le degré d'atteinte n'est pas le même suivant la sévérité de l'excès pondéral, et cela semble également vrai en ce qui concerne la fécondité.

Pour quantifier cet excès, la mesure reconnue est celle de l'IMC, qui permet de définir différents grades en fonction du poids et de la taille du sujet.

Ces valeurs sont indépendantes de l'âge et du sexe mais peuvent ne pas refléter réellement le degré de masse grasse, notamment chez les sportifs (musclature) ou la population asiatique par exemple, étant donné qu'elles ne prennent pas en compte les variations ethniques ou le degré d'adiposité centrale.



Calcul de l'IMC et classification selon l'OMS

(d'après apps.who.int, Global database on body mass index)

### 1.1.1. Chez la femme

Différentes études ont été menées pour essayer de mettre en évidence une différence de fécondité entre les femmes en surpoids ou obèses et celles de poids normal, et les résultats s'accordent pour mettre en cause un effet négatif de l'augmentation de poids corporel sur les taux de fécondation. Une étude rétrospective de cohorte, réalisée sur des femmes ayant donné naissance en 2006, montre que la fécondité des patientes en surpoids ou obèses est réduite par rapport à celles de poids normal, et que cette différence est encore plus évidente pour les femmes primipares. La prévalence de l'infertilité est donc majorée à mesure que le poids augmente avec une nette augmentation lorsque l'excès pondéral devient conséquent. [1]

Cette baisse de fécondité est aussi vraie pour les femmes obèses ou en surpoids présentant des cycles normaux [2], et l'on considère chez ces femmes que l'augmentation d'un point de l'IMC au-delà de 39 kg/m<sup>2</sup> diminue les taux de grossesse spontanée à un an de 4 %. [3]

Des résultats similaires ont été rapportés après analyse de données récoltées entre 1959 et 1965, qui montrent une diminution des chances de fécondation à mesure que l'IMC augmente; 0.84 pour les patientes en surpoids, 0.72 pour les obèses, comparé à une femme de poids optimal.

Le taux de conception par cycle pour une population normale est estimé à environ 25 %. L'étude précédente objective une diminution de 8 % de cette probabilité pour une femme en surpoids et 18 % pour une femme obèse.

### 1.3.2 Chez l'homme

La mesure de l'IMC chez l'homme est aussi négativement corrélée au taux de fécondation. Pour mettre en évidence l'influence du poids de l'homme sur les problèmes de fertilité dans un couple, des analyses complémentaires ont été effectuées à partir de données récoltées pour les besoins de l'« Agricultural Health Study » (âge, IMC,...). Après correction des différents facteurs de confusion, il s'est avéré que l'IMC est associé à l'infertilité avec un risque relatif de 1.12, et que cet effet est dose dépendant, avec un maximum pour un IMC compris entre 32 et 43 kg.m<sup>2</sup>. [4]

Le même type d'étude sur deux autres bases de données conduit à des résultats équivalents, montrant une augmentation du risque relatif d'infertilité à mesure que l'IMC croît.

Le poids parmi d'autres facteurs impacte donc aussi la fertilité masculine et l'incidence de l'obésité chez ceux souffrant d'hypofertilité est retrouvée trois fois supérieure que dans la population générale. [5]

## 1.2 Type d'obésité impliqué

On parle souvent de l'obésité en général mais deux types distincts peuvent être mis en évidence suivant la localisation de l'excès adipeux ; l'obésité gynoïde et l'obésité androïde.

L'obésité gynoïde, classiquement définie comme étant typique de la femme, consiste en un dépôt lipidique excessif sur la partie basse du corps, au niveau des hanches essentiellement, alors que l'obésité androïde se définit par un dépôt au niveau abdominal.

La distinction entre ces deux formes est importante car de nombreuses études ont démontré que les troubles métaboliques observés chez les patients obèses sont dûs en majorité, si ce n'est complètement, à l'excès de tissu adipeux abdominal.[6]

On caractérise ce type d'obésité par la mesure du tour de taille ou du rapport Taille / Hanche et l'on associe à un risque accru de diabète et maladies cardio-vasculaires un tour de taille supérieur à 100 cm pour l'homme et 80 cm pour la femme.

Ce tissu adipeux, par les sécrétions qu'il engendre (adipokines,...), est reconnu comme étant responsable du syndrome métabolique, associant hyperglycémie, hyperinsulinémie, insulino-résistance, hypercholestérolémie,..., et constitue un facteur de risque pour de nombreuses pathologies, notamment cardio-vasculaires.

On s'y intéresse ici car ces perturbations métaboliques paraissent toucher également la fonction reproductive et être à l'origine d'une baisse de fertilité.

Il a été reporté dans différents essais que la localisation du tissu adipeux était un facteur déterminant de la fécondité. Ainsi, on note dans une étude datant de 1984 que les femmes présentant une obésité gynoïde n'ont généralement pas de perturbations de leurs cycles menstruels, ni d'anomalies des taux d'androgènes, un des paramètres influant sur le fonctionnement normal de l'axe reproducteur. [7]

Cette prévalence de la répartition lipidique sur le poids corporel concernant les troubles de la fertilité est appuyée par des travaux menés sur deux groupes d'adolescents obèses, chez qui ont été mesurés les taux d'hormones sexuelles. Le premier groupe comprenait des jeunes filles présentant une obésité androïde ( $T/H > 0.86$  m) et l'autre une obésité gynoïde ( $T/H < 0.80$  m). Pour les adolescentes avec un rapport T/H augmenté, on notait une augmentation de la testostérone libre et une diminution de la SHBG plus importante que pour l'autre groupe. Après perte de poids (environ 8 kg), on constatait pour chaque groupe une baisse de testostérone et une augmentation de SHBG mais avec une incidence beaucoup plus forte pour celui possédant l'obésité androïde.[8]

Ainsi, les anomalies hormonales rencontrées chez les femmes obèses hypofertiles (hyperandrogénie,...) paraissent être plus en relation avec la répartition du tissu adipeux qu'avec le

poids lui-même.

D'autres travaux appuient cette relation et retrouvent une corrélation positive entre le rapport T/H et l'hypofertilité, toujours associé à un syndrome métabolique qui semble jouer un rôle important sur la fonction reproductive. Il est également corrélé positivement avec les troubles du cycle.[9]

Une étude récente portant sur les femmes noires américaines décrit ainsi une baisse de la fécondité avec l'augmentation parallèle du rapport T/H.[10]

L'obésité androïde semble ainsi jouer un rôle de perturbateur endocrine sur l'axe reproducteur en modifiant certaines sécrétions hormonales et constitue un risque supplémentaire de troubles de la fertilité.

### 1.3 Impact de l'apport alimentaire en fonction de l'âge

Le surpoids et l'obésité sont le plus souvent la conséquence de l'association de différents facteurs favorisants tels que les prédispositions génétiques, le style de vie, les habitudes alimentaires,...

Un déséquilibre dans les apports alimentaires conduisant à une balance énergétique positive est très souvent la cause d'un excès de poids, susceptible d'affecter la fertilité humaine.

#### 1.3.2. Aspect quantitatif

##### 1.3.2.2. Enfance

Avec l'amélioration des conditions de vie dans les pays industrialisés, l'accès à une alimentation variée et suffisante s'est généralisée et la nutrition, notamment des enfants en a bénéficié.

Dès le 19<sup>ème</sup> siècle, on a pu constater chez ces enfants une survenue de l'âge pubère plus précoce, l'âge de la ménarche passant de 17 à 14 ans au 20<sup>ème</sup> siècle, tendance toujours vraie à l'heure actuelle puisque l'âge moyen est désormais de 10-12 ans pour les filles et 12-13 ans pour les garçons.[11-14]

Il est alors tentant de penser que la puberté est déclenchée chez un individu à partir d'une valeur seuil de masse adipeuse suffisante pour permettre un maintien de la grossesse, et différentes études vont dans ce sens.

Cette relation entre adiposité et maturité sexuelle est d'autant plus vraie chez les enfants obèses [15], chez qui il a été montré qu'une augmentation excessive de l'IMC entre 2 et 8 ans est corrélée avec un avancement de l'âge pubère chez les filles et les garçons de respectivement 0.7 et 0.6 ans [16]. Une autre étude menée sur des filles, permettait de suivre leur poids de 3 à 6 ans. Il s'est avéré

que celles présentant un IMC élevé à 3 ans, qui continuait à augmenter jusqu'à 6 ans, présentaient un risque supplémentaire de débiter une puberté précocément [17].

Une augmentation excessive du poids durant l'enfance s'avère donc être un facteur de risque de puberté précoce. Une autre donnée, le poids à la naissance, s'est démarqué comme jouant le même rôle, en association avec un gain de poids supérieur à la normale pendant l'enfance. Un poids de naissance inférieur à la normale suivi d'une augmentation de l'IMC avance l'âge de la ménarche [18-19]. Cette précocité sexuelle est d'autant plus gênante qu'elle avance aussi l'âge de la ménopause, dans une société où le désir d'enfant est de plus en plus tardif. Le risque de présenter des difficultés à concevoir augmente donc également pour de simples raisons physiologiques.

Cette maturité sexuelle précoce est largement documentée pour les filles, mais les études chez le garçon sont assez contradictoires et ne permettent pas de trancher définitivement la question. On peut en partie expliquer cela par le fait que chez l'homme, aucun événement particulier ne marque le début de la puberté comme c'est le cas pour les femmes avec la ménarche. Il est alors plus difficile de classer l'avancement de la maturité sexuelle, ce qui peut être à l'origine de biais lors des études expliquant ces résultats partagés.

#### 1.3.1.2 Adolescence

La prise de poids à l'adolescence est un critère ayant également fait l'objet de plusieurs investigations qui décrivent une influence sur la fécondité future.

Les femmes ayant un gain de poids important pendant la puberté présentent plus de problèmes d'infertilité que celles présentant un surpoids pendant l'enfance [20]. Cet excès pondéral favoriserait les irrégularités menstruelles et les désordres ovulatoires à la base d'une baisse de la fécondité.

Les résultats de « The Study of Women's Health Across the Nation », une étude rétrospective sur des femmes âgées de 42 à 52 ans, rapporte un risque supérieur de nulliparité de 2.84 (IC 95% : 1.59-5.10) chez les participantes décrivant une obésité pendant leur adolescence.[21]

Le poids à l'adolescence impacte donc sur la fonction de reproduction et la fertilité ultérieure de l'individu. Ainsi, la probabilité d'avoir un premier enfant à un âge donné et le nombre total d'enfants conçus au cours de la vie reproductive sont liés au poids à l'adolescence [22, 23].

Une étude menée chez l'homme met en relation l'effet d'une augmentation de poids durant cette période sur le nombre futur d'enfants. Les garçons présentant un poids normal durant leur jeunesse ont un nombre moyen d'enfants estimé à 1.46. Ce chiffre diminue ensuite pour ceux étant en

surpoids ou obèses pendant la puberté, passant respectivement à 1.4 et 0.99 [24].

### 1.3.1.3 Age adulte

Les conséquences d'un IMC élevé à l'âge adulte ont déjà été exposé et constituent un facteur de risque d'hypofertilité.

Il reste toutefois un versant à explorer, en se demandant si l'obésité pendant la grossesse présente des effets délétères au bon développement du fœtus.

Cela semble être le cas, notamment suite à l'observation chez les femmes obèses de naissance d'enfants plus petits ou au contraire plus gros que la normale, et étant plus sujets au cours de leur vie à développer un syndrome métabolique. [25]

Les études sur des modèles animaux confirment ces données, notamment avec l'observation chez des souris rendues obèses de foetus plus petits à la naissance que les contrôles, mais qui ensuite rattrapent et dépassent le poids des individus issus des souris de poids normal. Ces nouveaux-nés présentent ensuite rapidement les signes d'un syndrome métabolique ( intolérance au glucose, hypercholestérolémie,...). [26] Une autre étude montre que les foetus de mères obèses présentent une restriction de croissance intra-utérine qui pourrait expliquer le faible poids des nouveaux-nés à terme. [27] Ce défaut de croissance serait dû à une altération de la vascularisation du placenta, consécutive à l'obésité maternelle.

Un excès pondéral chez la mère semble donc influencer le développement futur de l'enfant et le prédisposer aux mêmes troubles métaboliques. Ceci est rencontré par exemple chez les filles nées de mères obèses qui présentent plus de risque que la population générale de développer une hyperandrogénie, des anomalies menstruelles et un syndrome des ovaires polykystiques. [20,26] On se trouve alors dans un cercle vicieux puisque cette descendance est-elle même à risque de présenter une altération de sa fertilité, de par les perturbations hormonales engendrées par le syndrome métabolique ou encore un faible poids de naissance qui prédispose à des difficultés conceptionnelles.

### 1.3.2 Aspect qualitatif

Si l'aspect quantitatif joue un rôle certain dans la fonction de reproduction, on peut se demander s'il en est de même pour le côté qualitatif et si la composition de l'alimentation peut-elle aussi modifier la fécondité d'un couple.

### 1.3.2.1 Enfance

L'étude des habitudes alimentaires chez des filles entre 3 et 5 ans a montré que le type de protéines ingérées influence l'âge pubère en modifiant la période de survenue de la ménarche [28].

Les enfants ayant une source protéique enrichie en protéines animales vs végétales atteignent la ménarche plus précocement [29].

La relation inverse est aussi vraie, l'utilisation de phytoestrogènes retarde la puberté. L'analyse de données issues de la « Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study » évalue l'influence de la qualité du régime nutritionnel pendant l'enfance, tout sexes confondus.

L'avancement pubère est ici défini non plus par l'âge de la ménarche mais par l'âge auquel la vitesse de croissance minimale est atteinte. Il en ressort que les enfants recevant un régime alimentaire de faible qualité, défini par une prise importante de sucres ajoutés, une diminution d'apport en acide oléique, légumes, fruits, produits laitiers, fer, ... entrent plus tôt dans l'âge pubère. Au contraire, un régime qualifié de haute qualité nutritionnelle, plus riche en glucides et fibres conduit à un âge pubère plus tardif .

### 1.3.2.2 Age adulte

Ce type de régime à « haute qualité nutritionnelle » reste bénéfique à l'âge adulte sur la fécondité.

L'analyse de la « Nursy Health Study II », menée sur une cohorte de femmes en âge de procréer, a mis en évidence des comportements alimentaires favorables à la fertilité. Parmi ceux-ci on trouve la consommation de glucides à index glycémique bas, acides gras mono-insaturés plutôt que trans, la préférence de protéines végétales plutôt qu' animales et la supplémentation en fer, folates et vitamines antioxydantes. En comparant les femmes suivant ce régime à la lettre à celles dont la consommation était la plus éloignée de cette alimentation type, le risque de désordre ovulatoire retrouvé est de 0.34% (95% IC : 0.23-0.48 ;  $p < 0.001$ )

L'étude du comportement inverse, autrement dit d'un régime alimentaire à base d'aliments riches en lipides, IG élevé, protéines animales, alcool, café, ... montre une augmentation du risque de dysfonctionnement ovulatoire [30]. Les femmes consommant plus de légumes que de protéines animales présentent un taux d'infertilité réduit, avec respectivement un risque relatif de 0.78 contre 0.19 .

La valeur de l'IG est corrélée positivement avec ce risque d'infertilité ovulatoire avec un RR pour les femmes consommant des glucides à IG élevé de 1.92, alors que la prise vitaminique représente

un facteur protecteur (RR= 0.59) pour les femmes consommant au moins 6 comprimés par jour [31].

## 2. Effets propres à la femme

Même si l'excès de poids perturbe la fertilité aussi bien de l'homme que de la femme, les conséquences et les atteintes ne sont pas les mêmes chez les deux partenaires.

Ainsi, chez la femme, les perturbations hormonales résultant d'une obésité vont pouvoir retentir sur tout l'axe reproducteur et engendrer des effets néfastes au bon déroulement d'une grossesse, qui seront d'autant plus visibles que ces effets sont susceptibles de se poursuivre tout au long de la gestation, contrairement à l'homme.

### 2.1 Irrégularités du cycle menstruel

Une des premières constatations faites au sujet des femmes en surpoids ou obèses est qu'elles constituent une population plus à même de présenter des irrégularités menstruelles.

En effet, même si nombre de ces femmes n'ont aucun problème pour concevoir, la fréquence de cycles irréguliers ou anormaux observée est supérieure comparée à un échantillon de population type. On estime que les femmes obèses ont 3.1 fois plus d'irrégularités menstruelles que celles de poids normal. [32]

Ces troubles menstruels se manifestent de différentes façons, soit par un retard de règles soit par des cycles oligo- ou an-ovulatoires et peuvent compromettre de manière importante les chances de conception. L'obésité représente donc un facteur de risque de dysfonctionnement ovarien qui se retrouve au niveau des études à ce sujet.

Le risque relatif d'infertilité par anovulation est supérieur chez ces femmes que chez celles de poids normal, avec un risque relatif 1.3 fois plus élevé estimé pour les femmes d'IMC compris entre 24-25.9 et pouvant aller jusqu'à 3.7 fois plus de risques lorsque l'IMC est supérieur à 32. [33]

Ainsi, l'oligo-ovulation et l'anovulation sont la principale cause d'hypofertilité chez ces femmes et sont l'expression de perturbations plus profondes touchant l'équilibre hormonal et se répercutant sur l'axe reproducteur.

## 2.2 Délai à la conception

Un autre moyen d'estimer la présence ou non d'hypofertilité chez une femme est le calcul du délai à la conception, autrement dit le temps moyen nécessaire pour parvenir à une grossesse chez une femme ne prenant aucune contraception et ayant des rapports réguliers.

Ce délai à la conception pour la population générale est estimé à environ six mois, sachant que la probabilité de grossesse par cycle est de 25%.

Une étude menée en Grande Bretagne sur 5799 femmes nées en 1958, rapporte qu'un IMC supérieur à 28.6 est un facteur pronostic négatif sur les chances de conception dans les 12 mois suivant l'arrêt de toute contraception. Le risque relatif est de 0.69 ( $p < 0.005$ ) par rapport aux femmes de même âge de poids optimal.[34]

Pour avoir une idée plus précise de ce que cela représente en terme d'allongement de durée, les résultats de D.C Gesink et al. [35] sont intéressants. Après analyse des données du « Collaborative Perinatal Project » (recueil réalisé de 1959 à 1965), il s'est avéré que le délai à la conception est d'autant plus allongé que le poids augmente, avec pour les femmes en surpoids, 3 mois supplémentaires avant que 75 % d'entre elles débutent une grossesse et 9 mois pour le même taux de conception chez les femmes obèses. [35]

Une étude plus récente (« The Danish National Birth Cohort » menée entre 1996 et 2002) va dans le même sens et conclut que le risque de mettre plus d'un an à concevoir augmente respectivement de 27 et 78 % pour les femmes en surpoids ou obèses.[36]

## 2.3 Fausses couches

Le risque d'avortement spontané précoce existe chez toutes les femmes et n'est pas nécessairement le signe d'un trouble de la fonction reproductive. Environ 15 % des grossesses se terminent par une fausse-couche avant la fin du 1er trimestre (= fausse-couche spontanée). Au delà, le risque est plus rare et l'on parle de fausse-couche tardive.

Cependant, des fausses-couches spontanées précoces et à répétition représentent un signal d'alerte qui doit faire envisager une exploration plus précise pour déceler un éventuel facteur causal (génétique, hormonal, malformation utérine,...). Ces interruptions spontanées répétées concernent 1 à 3 % des couples et sont définies par la succession de trois arrêts de grossesse avant la 12ème semaine d'aménorrhée.

Des cas plus nombreux sont dénombrés chez les femmes obèses ou en surpoids, et l'existence d'un

lien entre ces deux paramètres a été établi.[37]

Cette prévalence est fonction de la sévérité du surpoids et une personne obèse (IMC>25 kg/m<sup>2</sup>) présente une augmentation de 67 % de son risque de fausse-couche spontanée précoce et itérative.[38] Ce résultat, issu de la méta-analyse de 16 études, est relayé dans d'autres publications où ce risque est particulièrement important au cours du 1er trimestre, retrouvé trois fois plus élevé pour ce groupe de personnes.[39-41] Dans cette première phase de la grossesse, l'implantation de l'oeuf est encore précaire et toute anomalie utérine ou siégeant au niveau de l'embryon peut mener à l'arrêt du développement. Il est possible d'avancer que de telles anomalies sont plus à même de se produire chez les patientes de poids anormalement élevé, induisant une altération de la qualité ovocytaire et de la réceptivité de l'endomètre.

#### 2.4 Aide médicale à la procréation

Les femmes en excès pondéral présentant plus de risques d'hypofertilité et donc plus de difficultés à concevoir, un certain nombre d'entre elles vont se tourner vers les techniques d'aide médicale à la procréation.

Cette aide n'est envisagée chez un couple qu'après un délai d'en général deux ans de tentatives vaines, faisant évoquer un problème pathologique.

Alors que l'on aurait pu s'attendre à une amélioration du nombre de grossesses grâce à l'AMP chez les femmes en surpoids ou obèses, le taux de réussite est là encore inférieur à la population générale.

L'obésité semble donc constituer un état incompatible avec la fonction de reproduction.

Plusieurs observations ont été faites chez les femmes obèses ou en surpoids bénéficiant d'une AMP, et concordent avec les expérimentations.

Ainsi, ces femmes nécessitent des doses de gonadotrophines supérieures et sur une période plus étendue lors de la stimulation ou l'induction de l'ovulation pour obtenir une réponse, qui est elle aussi inférieure à celle mesurée sur la majorité des femmes.[43] Il est en effet observé un pic de concentration d'oestradiol plus faible, phénomène d'autant plus accentué que l'IMC augmente [43], et une moindre production de follicules pour une dose donnée. Cela conduit à une baisse de réussite des techniques d'AMP pour les femmes obèses, dont le taux de grossesse sous fécondation in vitro est corrélé négativement avec le poids corporel. [40, 44-46] On note par exemple dans cette étude sur la FIV que l'augmentation d'une unité dans l'IMC diminue les chances de grossesse à 0.84 (IC 95%: 0.73-0.97). [47] Une méta-analyse de 12 études confirme ces résultats et objective qu'un IMC

supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> diminue les chances de grossesse de 30 % et nécessite des doses plus élevées de gonadotrophines (environ 210 UI).

Ces constatations amènent à penser qu'il existe chez la femme enceinte et obèse un « état de résistance » aux gonadotrophines et aux agents stimulants l'ovulation, qui conduirait à une altération de la qualité ovocytaire, d'autant que dans ce cas aussi, la localisation androïde du tissu adipeux est un facteur de risque supplémentaire d'échec d'une fécondation sous AMP. [48-51]

Cependant, l'analyse de FIV et ICSI réalisées à partir de don d'ovocytes, montre que chez une patiente ayant un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, le taux de grossesse par cycle est de nouveau diminué (45.5 % pour une femme de poids normal, 38.3 % pour une femme obèse), mettant hors de cause un dysfonctionnement ovocytaire. Une atteinte endométriale doit donc aussi apparaître lors d'un excès pondéral important et rendre plus difficile l'implantation et le maintien de l'embryon dans la cavité utérine.

## 2.5 Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), le plus fréquent des désordres ovariens responsable d'infertilité, touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer.[52]

Il est défini, selon les nouveaux critères décidés en 2003 à la suite d'un consensus entre la « European Society of Human Reproduction and Embryology » (ESHRE) and « The American Society of Reproductive Medicine » (ASRM) par la présence d'au moins deux des critères suivants: Hyperandrogénie clinique ou biologique, anovulation chronique et observation d'ovaires polykystiques à l'échographie.[53]

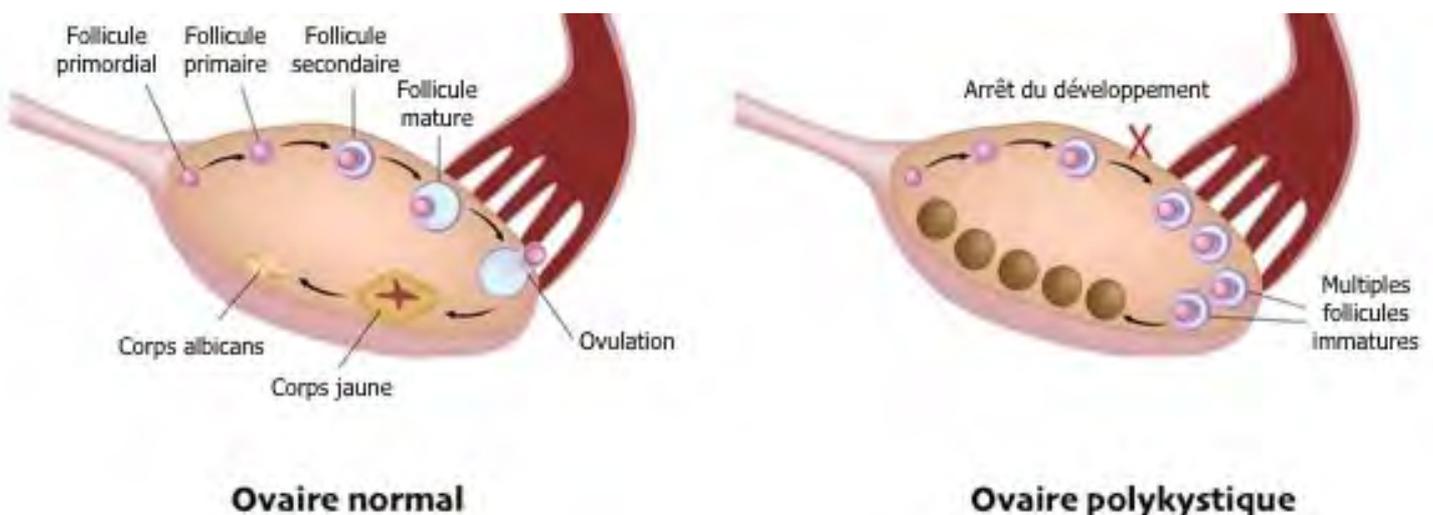


Schéma comparatif: Développement folliculaire physiologique et lors d'un SOPK

Cette pathologie est essentiellement la conséquence de la perturbation des hormones stéroïdiennes qui semble être due à une insulino-résistance sous-jacente.

En effet, indépendamment du poids, les femmes atteintes de ce syndrome ont une accumulation de lipides supérieure au niveau intra-abdominal [48], dépôt de type androïde qui prédispose à un syndrome métabolique dont l'hyperinsulinémie, l'insulino-résistance et l'hyperandrogénie sont des déterminants clés.[54.55]

En examinant la population touchée, il a été constaté que près de 50 % des femmes atteintes de SOPK étaient obèses avec une accumulation abdominale de lipides, et que les perturbations hormonales et métaboliques chez ces dernières étaient accentuées en comparaison avec une personne de poids normal. [56] Cette prévalence augmente d'autant plus que l'IMC est élevé et fait des individus obèses une population à risque. Des études animales portant sur des singes femelles montre qu'une exposition in utero à un taux d'androgènes comparable à celui retrouvé lors du syndrome des ovaires polykystiques prédispose ces femelles à souffrir des mêmes anomalies et présenter à l'âge adulte ce syndrome et des troubles de la fertilité.[57]

### 3. Effets propres à l'homme

Au même titre que la femme, l'excès de poids affecte aussi la fécondité de l'homme en induisant des modifications qui lui sont propres.

#### 3.1 Paramètres séminaux

On regroupe sous le terme « paramètres séminaux » les caractéristiques telles que la concentration en spermatozoïdes de l'éjaculat, leur motilité ainsi que leur morphologie.

Leur étude en regard d'un surpoids ou d'une obésité, même si certains résultats divergent, semble montrer une altération globale de la qualité séminale qui expliquerait la baisse de fertilité des hommes de poids supérieur à la normale. Une constatation qui vient étayer cette hypothèse a d'ailleurs été faite dans les pays où la prévalence de l'obésité est moindre et qui ne rapportent pas de baisse de qualité du sperme.

### 3.1.1 Concentration en spermatozoïdes

La concentration en spermatozoïdes est certainement la caractéristique la plus étudiée dans la fertilité masculine et celle pour laquelle les résultats s'accordent pour conclure à une influence néfaste du poids.

Une vingtaine d'études ont été menées sur le sujet dont quinze mettent en avant un effet significatif des variations de poids.

Il est retrouvé qu'une diminution en spermatozoïdes diminue la fertilité [58,59] et que cette diminution est en rapport direct avec le poids du patient.

Les hommes de poids normal présentent une concentration en spermatozoïdes supérieure à ceux de poids élevé.[60] Différentes enquêtes ont montré une corrélation négative entre la concentration spermatique du liquide séminal et l'IMC ainsi que le rapport T/H, rappelant l'importance d'une obésité androïde.[61-63]

Une étude Danoise sur la qualité séminale de jeunes militaires retrouve une concentration moyenne diminuée chez les individus en surpoids ou obèses, à 39 millions de spermatozoïdes par mL contre 46 millions/mL pour un poids normal.

La prévalence de l'oligozoospermie (concentration spermatique < 20 millions/mL) est aussi supérieure chez ces individus (24.7% contre 21.7%).[64]

### 3.1.2 Motilité des spermatozoïdes

Cet autre paramètre séminal, souvent étudié conjointement avec la concentration en spermatozoïdes, mène à des résultats assez divergents permettant difficilement de conclure ou non à une influence du poids.

Il est certain qu'une baisse de motilité des spermatozoïdes conduit à une baisse de fertilité, caractérisée par certaines études par une diminution des chances de conception pour un cycle donné [58; 59].

Cependant, les travaux cherchant à mettre en relation directe le poids sur la motilité peinent à s'accorder. Certains trouvent qu'une corrélation négative existe, et que donc les spermatozoïdes deviennent moins mobiles chez les personnes voyant leur poids augmenter, ce qui pourrait être une raison de leur baisse de fécondité, d'autres ne retrouvent aucuns liens [61; 63; 65; 66].

Ces variations peuvent être expliquées par les différents biais que l'on peut retrouver dans les études menées chez l'homme tels que le style de vie (alcool, tabac,...), les critères d'hypofertilité différents selon les études, c'est pourquoi des modèles animaux ont été mis en place pour limiter

ces facteurs de confusion, mais là encore la barrière de l'espèce demeure.

Ces essais, réalisés le plus souvent sur la souris, consistent à mesurer les paramètres séminaux après induction d'une obésité par un régime riche en lipides et de comparer avec un animal de poids normal. Chez les animaux, les résultats s'accordent à dire que le gain de poids diminue la motilité des spermatozoïdes. L'expérience de Bakos et al. trouve ainsi une baisse de motilité dans le groupe de souris rendues obèses, avec 36 % de spermatozoïdes « viables » contre 44 % chez les contrôles ( $p < 0.05$ ) après 9 semaines d'un régime riche en lipides, à hauteur de 22 % contre 6 % chez les souris contrôle.[67]

### 3.1.3 Morphologie des spermatozoïdes

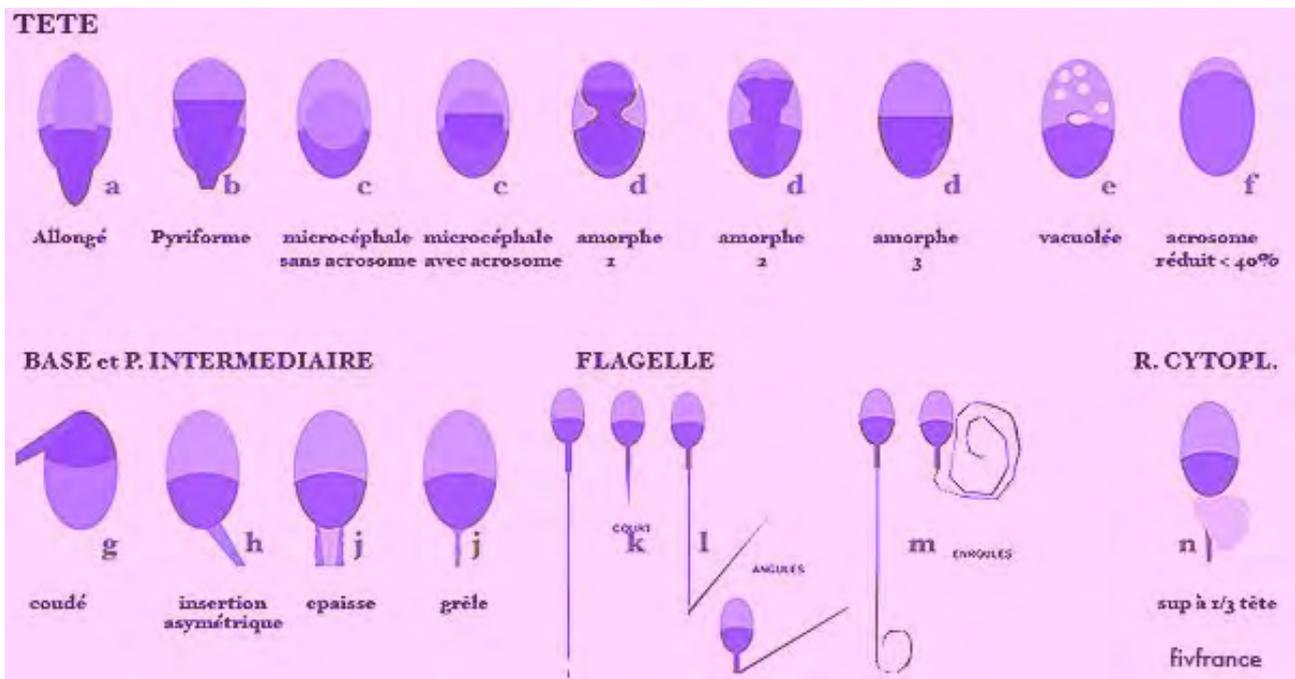
Tout comme le paramètre précédent, l'impact du poids sur la morphologie des spermatozoïdes est difficile à évaluer, pour les mêmes raisons et par l'existence d'une variabilité morphologique interindividuelle importante, qui permet difficilement d'établir des critères précis discriminants les spermatozoïdes viables ou non.

Selon la classification de l'OMS datant de 2010, quatre types d'anomalies peuvent être observées, anomalie de la tête, de la pièce intermédiaire, du flagelle et présence de restes cytoplasmiques.

Les résultats chez l'homme sont là encore très hétérogènes, même si environ la moitié des études retrouve une corrélation entre une augmentation de poids et l'augmentation d'anomalies morphologiques.[66-68]

Les mêmes expériences que précédemment sur des modèles animaux d'obésité ont mis en évidence une augmentation des anomalies morphologiques.[69-73]

Ainsi, une étude de Palmer et al [69] cherchant à déterminer si un régime adapté associé ou non à de l'exercice physique chez des souris rendues obèses avait un impact sur les paramètres séminaux s'est révélé positif. Après 18 semaines d'un « régime riche en lipides » vs « régime normal », les souris obèses présentent plus d'anomalies du flagelle comparé aux contrôles (30.3 % contre 23.8 %,  $p < 0.05$ ), les anomalies morphologiques relatives à la tête des spermatozoïdes sont elles du même ordre. La soumission secondaire des souris obèses ayant reçu le régime « gras » à un régime normal et/ou de l'exercice physique diminue les anomalies du flagelle, montrant l'effet négatif mais réversible d'un gain de poids.



Anomalies du spermocytogramme selon les critères de l'OMS

(d'après [www.fivfrance.com](http://www.fivfrance.com))

### 3.1.4 Fragmentation de l'ADN

Le dernier paramètre utilisé pour rendre compte de la qualité séminale est l'index de fragmentation de l'ADN qui reflète l'intégrité de la chromatine présente dans la tête du spermatozoïde.

Cette intégrité est nécessaire au maintien d'une structure moléculaire adaptée à la sauvegarde de l'information génétique permettant de mener à bien une grossesse.

Dans l'étude de Hilton et al. [65], l'index de fragmentation de l'ADN a été calculé chez 520 hommes classés en fonction de leur IMC et une corrélation positive a été mise en évidence. Les patients en surpoids et obèses ont un index de fragmentation de l'ADN de respectivement 27 et 25.8 %, contre 19.9 % pour les hommes de poids normal. Cette baisse d'intégrité de la chromatine parallèle à la prise de poids est retrouvée dans des travaux similaires [65;67]. Les mêmes résultats sont également observés chez l'animal[74].

Ainsi, le poids augmente les atteintes du matériel génétique du spermatozoïde et en résulte une baisse de fertilité, marqué notamment par une hausse des avortements et d'échec des techniques d'aide à la procréation.[75-80]

Le gain de poids semble donc affecter la qualité séminale de façon générale et certains de ces paramètres corréler avec l'IMC, négativement comme la concentration en spermatozoïdes et leur motilité et positivement comme l'index de fragmentation de l'ADN.

L'étude de Magnusdottir et al [81], menée chez 72 couples infertiles renforce cette idée. Ces couples ont été divisés en trois catégories: ceux dont l'infertilité provenait d'un facteur masculin (à savoir concentration et motilité des spermatozoïdes), ceux dont l'infertilité était due à la femme, et ceux sans cause reconnue (idiopathique). Dans le premier groupe, l'incidence de l'obésité (IMC>30) chez les hommes est retrouvée trois fois plus élevée que dans les autres groupes, prouvant bien que l'obésité altère la qualité séminale.

### 3.2 Dysfonctionnement érectile

En plus de la baisse de qualité des paramètres séminaux, un facteur aggravant de l'hypofertilité chez l'homme est l'apparition de troubles de l'érection.

Si ce dysfonctionnement est considéré comme physiologique chez des personnes d'âge « mûr », son incidence augmentant avec le temps [82], de nombreux travaux mettent en lumière un rôle néfaste de l'obésité sur ces troubles.

Une étude de Corona et al [83], a montré que 96.5 % des sujets examinés atteints d'un syndrome métabolique (reflet d'une obésité abdominale) souffraient de dysfonctionnement érectile et que ces troubles augmenteraient avec le nombre de facteurs du syndrome métabolique présents.

Il y aurait donc une corrélation entre la sévérité de l'obésité et le degré de dysfonctionnement érectile. On retrouve encore à ce niveau le rôle important de l'obésité androïde qui agit via les désordres métaboliques qu'elle engendre pour perturber la fonction reproductive et également par une action mécanique avec le volume abdominal.

L'érection étant déclenchée par un afflux sanguin, la compression provoquée par le contenu abdominal au niveau du petit bassin est susceptible de diminuer le flot sanguin et l'apport d'oxygène aux corps caverneux du pénis. Leur saturation en oxygène devient alors un facteur limitant de la rigidité de l'organe et un facteur de risque de dysfonctionnement érectile.

La relation entre l'augmentation des troubles érectiles avec le poids a été démontrée à plusieurs reprises [84] dont par une équipe qui a montré qu'un IMC supérieur à 28.7 kg/m<sup>2</sup> représentait trente fois plus de risque pour un homme d'être atteint de dysfonctionnement érectile.[85]

Les déclarations spontanées suivent cet élan puisque 27 % des hommes infertiles rapportent des troubles de l'érection contre 11 % des hommes fertiles, et parmi la population touchée, 79 % sont en surpoids ou obèses.[86]

## II. Modifications hormonales impliquées dans la reproduction

Les observations cliniques précédentes mettent en évidence l'existence d'un lien certain entre excès pondéral et troubles de la reproduction. Pour comprendre l'origine de ces dysfonctionnements, il faut revenir à la source du problème et s'intéresser aux liens qui existent entre le métabolisme des cellules adipeuses et les voies de signalisation impliquées dans la régulation de la fonction de reproduction.

L'obésité et, dans une moindre mesure le surpoids, résultent d'une balance énergétique positive entre les apports nutritionnels et les dépenses de l'organisme. Ce déséquilibre se traduit par une augmentation du tissu adipeux qui voit son nombre d'adipocytes croître et s'hypertrophier, en réponse à l'excès de substrats disponible.

Il est aujourd'hui reconnu que ce tissu adipeux constitue un véritable organe endocrine, dont les sécrétions sont nécessaires et régulent le fonctionnement de l'organisme. Cependant, son excès aboutit à des sécrétions inappropriées et à une perturbation des voies métaboliques dont certaines sont impliquées dans la reproduction.

Parmi les modifications hormonales typiques d'un excès pondéral, on peut distinguer trois grands changements qui seront à l'origine de perturbations de l'axe reproducteur, aussi bien féminin que masculin.

### 1. Hyperinsulinisme et insulino-résistance

Le premier de ces changements concerne l'insuline, une hormone clé dans la régulation du métabolisme énergétique, dont la perturbation dans l'obésité est la plus ancienne connue et à la base du syndrome métabolique.

En dehors de toute anomalie pondérale, cette hormone anabolique joue un rôle hypoglycémiant en post-prandial, notamment en limitant la production de glucose par le foie, favorisant son oxydation et son stockage. Elle agit aussi sur le métabolisme lipidique en inhibant la lipolyse et favorisant la lipogénèse et la synthèse des acides gras. Ses taux circulants sont proportionnels à l'adiposité et au poids corporel et l'on retrouve donc chez les personnes obèses un dérèglement de sa sécrétion avec un hyperinsulinisme qui à terme conduit à un état de résistance à l'insuline.

## 1.1 Impact sur la reproduction

Les liens entre voie de signalisation insulinique et reproduction ne font maintenant plus de doutes et de nombreuses études mettent en avant le rôle de l'insulino-résistance dans les troubles de la fertilité.[87-90]

L'utilisation de modèles animaux possédant une délétion du récepteur à l'insuline au niveau central, les souris « NIRKO » a montré l'importance des voies insuliniques cérébrales dans la reproduction. En effet, ce type de souris en plus d'un gain de poids présente un hypogonadisme hypothalamique. Des investigations menées chez l'homme retrouvent aussi des taux supérieurs d'hypogonadisme chez les patients précédemment diagnostiqués comme diabétiques de type II, donc insulino-résistants.

D'autres altérations métaboliques allant de pair avec cette freination de l'axe gonadotrope sont observées au niveau des stéroïdes sexuels, dont nous verrons qu'ils remplissent également un rôle important dans ces dysfonctionnements.

La résistance à l'insuline au niveau central semble perturber la fonction reproductive en agissant sur plusieurs plans (métabolisme des stéroïdes sexuels,...) et conduisant à un hypogonadisme.

Des perturbations périphériques sont également rencontrées au niveau des tissus reproducteurs, constituant eux aussi une cible de l'insuline.

Des études sur des hommes atteints d'un diabète de type II ont ainsi mis en évidence une altération des paramètres séminaux dans cette population, avec une baisse du volume séminal et de la motilité des spermatozoïdes. Ces patients sont également à plus haut risque de dysfonctionnement érectile, dont l'incidence croît avec le degré d'insulino-résistance.[91]

Chez la femme, un dérèglement du métabolisme insulinique semble également nuire à la fertilité, quand on considère son rôle dans le syndrome des ovaires polykystiques et les troubles reproducteurs qu'engendre la résistance à l'insuline chez la femme obèse.

## 1.2 Rappels sur la signalisation insulinique

Pour comprendre les altérations des voies cellulaires de l'insuline rentrant en jeu dans la fonction reproductive et leurs effets, il est nécessaire de connaître les mécanismes déclenchés par cette hormone et les acteurs de ce système. Il sera ensuite plus simple de comprendre les perturbations engendrées par l'insulino-résistance.[92]

### 1.2.1 Récepteur à l'insuline

Le récepteur à l'insuline, IGF-1R, appartient à la super-famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. On le retrouve sous deux isoformes, A et B, comprenant chacune deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La sous-unité  $\alpha$  est constituée de domaines extra-cellulaires riches en cystéines qui vont lier l'insuline et la sous-unité  $\beta$ , riche en tyrosine, va permettre l'auto-phosphorylation du récepteur.

### 1.2.2 Voies cellulaires

L'activation du récepteur à l'insuline et la phosphorylation des substrats IRS (Insulin Receptor Substrate) est essentielle à la transduction du signal.

Il existe quatre IRS dont deux sont particulièrement importants, notamment pour leur implication dans le transport du glucose, IRS-1 et 2.

La liaison de l'insuline à son récepteur va déclencher son auto-phosphorylation puis la phosphorylation des résidus Tyrosine des protéines substrats. Les IRS vont ensuite permettre la transduction du signal et la cascade d'activation en recrutant différentes molécules possédant des domaines SH-2 (Src-homology-2).

La signalisation insulinique fait intervenir trois voies, dont deux sont des voies majeures des effets de l'insuline: la voie des PI3K et MAPK.

#### - PI3K

Cette voie de signalisation cellulaire est principalement responsable des effets métaboliques de l'insuline.

Suite à l'activation du récepteur, l'IRS phosphorylé va recruter la PI3K qui à son tour va propager la cascade de signalisation en mobilisant différentes kinases dont la PKC.

Cette voie aboutira à la transcription de gènes cibles impliqués dans la lipogenèse et la glycogénèse.

#### - MAPK

Les effets observés lors de l'induction de cette voie sont plutôt d'ordre nucléaire, avec un impact sur la croissance et la différenciation cellulaire.

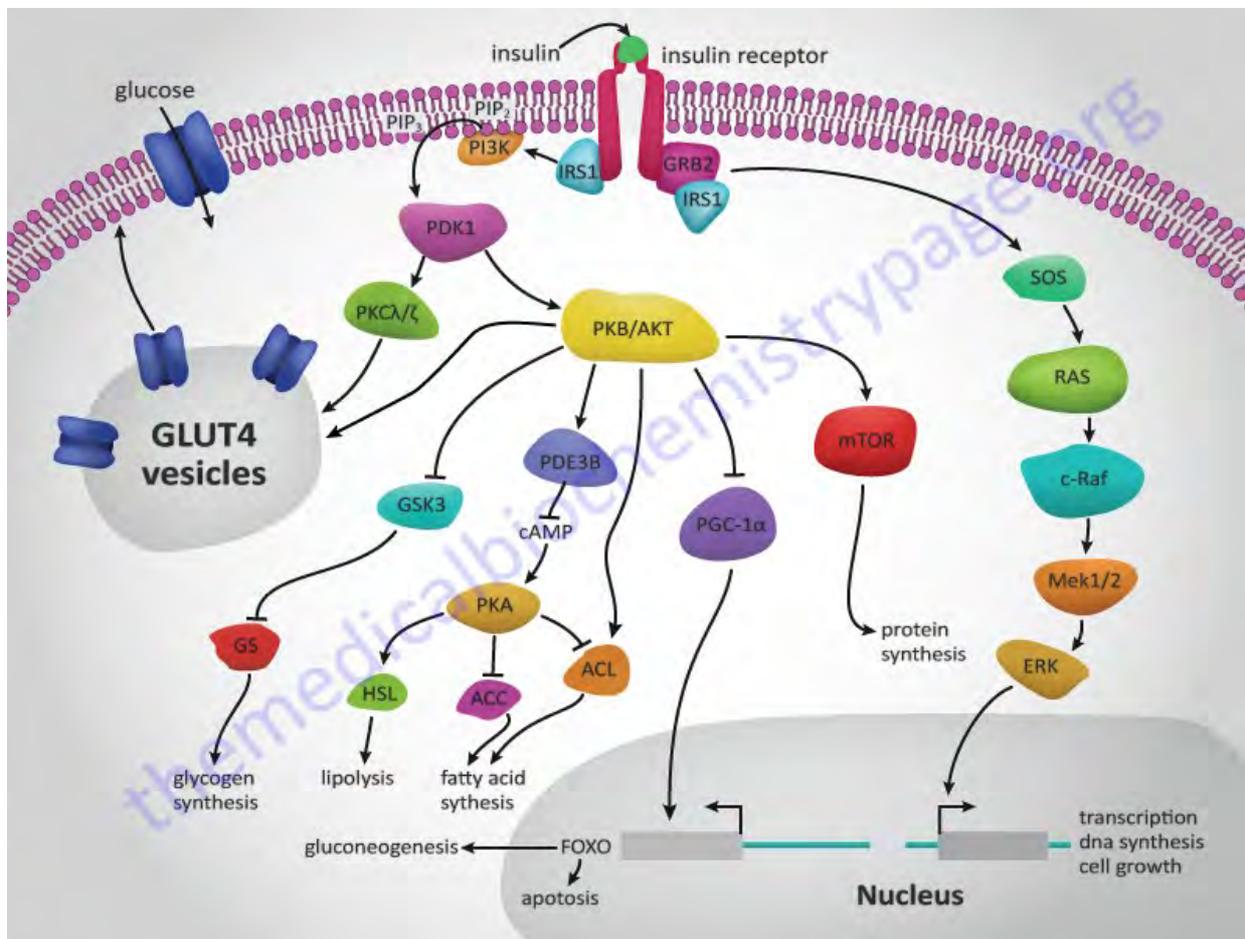
Le même type d'enchaînement se produit mais avec cette fois le recrutement du complexe GRB2/SOS par l'IRS phosphorylée. Ces deux protéines vont agir avec SHP-2 pour activer Ras, protéine intermédiaire de cette cascade de signalisation qui va permettre à son tour le recrutement de ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase) pour permettre en bout de chaîne la

phosphorylation de facteurs de transcription et l'expression de différents gènes.

- Voie CAP/ Cbl

La troisième voie pouvant être déclenchée par l'insuline est relative au transport du glucose et permet la translocation des GLUT4 vers la membrane plasmique.

Elle fait intervenir la protéine Cbl associée à une protéine adaptatrice CAP (Cbl-Associated Protein). Ce complexe sera recruté par phosphorylation par le récepteur à l'insuline activé et permettra la translocation de GLUT4.



Voies de signalisation de l'Insuline (d'après themedicalbiochemistry.org)

### 1.3 Mécanisme de mise en place de l'insulino-résistance

L'insulino-résistance se définit comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles qui présentent une réponse inadaptée à sa stimulation à des concentrations physiologiques. Une hyperinsulinémie compensatrice se met alors en place progressivement pour pallier ce manque de réceptivité et tenter de maintenir l'homéostasie glucidique et lipidique. Cet état se manifeste par un défaut de transport du glucose vers ses tissus cibles, un défaut d'inhibition de la lipolyse et de la production de glucose. Or, l'insuline n'agit pas qu'à ce niveau et toutes les fonctions qu'elle régule, y compris la fonction de reproduction sont susceptibles d'être perturbées suite à ce phénomène. Il est maintenant admis que l'obésité joue un rôle majeur dans le développement de l'insulino-résistance, via la dérégulation du métabolisme lipidique.[93]

Un des mécanismes clé permettant de relier obésité et insulino-résistance est l'accumulation de lipides au niveau intra-cellulaire et l'augmentation des concentrations plasmatiques en acides gras. En effet, des travaux ont prouvé qu'un régime hyperlipidique conduisait à une augmentation des TG intra-cellulaires ainsi qu'à une insulino-résistance, d'autant plus importante que le taux de lipides est élevé.[94] Il semblerait que cette accumulation résulte d'une baisse de l'oxydation des acides gras au niveau cellulaire, consécutive à l'altération de la signalisation insulinique incapable d'inhiber la lipolyse. Se met alors en place un cercle vicieux, l'insulino-résistance s'auto-entretenant elle-même via la production accrue d'AG qu'elle entraîne et se stockant au niveau intra-cellulaire.

#### 1.3.1 Expression moléculaire de l'insulino-résistance

Cette insulino-résistance se traduit au niveau moléculaire par l'altération de la signalisation insulinique. Dans des conditions physiologiques, la fin du signal déclenché par l'insuline est dû à la dégradation de l'hormone suite à l'internalisation du complexe insuline-récepteur dans les endosomes. La majorité des récepteurs sont ensuite recyclés au niveau de la membrane plasmique alors qu'une faible part d'entre-eux sont dégradés. Un turn-over naturel se met alors en place et la synthèse de nouveaux récepteurs à l'insuline maintient un taux constant à la surface de la cellule, nécessaire à une activité normale.

Cependant, en cas d'hyperinsulinémie et d'insulino-résistance, ce cycle est perturbé et conduit à une baisse des récepteurs à l'insuline disponibles, une « down-regulation » qui entretient le phénomène. Le mécanisme majeur passe semble-t-il par une phosphorylation anormale au niveau du récepteur et des IRS de résidus Serine et Thréonine. En effet, cette phosphorylation entraîne un effet antagoniste

à la phosphorylation sur les résidus Tyrosine qui conduit à l'insulino-résistance via l'inhibition de la cascade de signalisation. [95] Des études vont dans ce sens en montrant que les principaux défauts du signal insulinique sont liés à une diminution de la phosphorylation d'IRS-1 et de l'activation de la PI3K. [96-99] On retrouve ces anomalies chez les patients atteints de diabète de type II et sur des modèles animaux qui présentent une baisse de 80 à 90 % de la phosphorylation d'IRS et de l'activation de la voie PI3K.

Ce mécanisme de phosphorylation en Ser/Thre apparaît normal lors de conditions physiologiques et permet de mettre fin à l'activation du récepteur, mais il est exacerbé en cas d'obésité d'où le développement d'une insulino-résistance. En effet, des signaux que l'on sait perturbés en cas de surpoids et d'obésité rentrent en jeu dans ce mécanisme et stoppent prématurément la signalisation insulinique.

Plusieurs enzymes sont capables de phosphoryler les IRS en Ser/Thre mais une est particulièrement intéressante dans ce contexte car activée par des molécules dont le taux varie en fonction de l'adiposité. Il s'agit de la Jun Kinase (JNK) dont l'activité est induite par les acides gras libres, le TNF- $\alpha$  et l'insuline elle-même. [95-98]

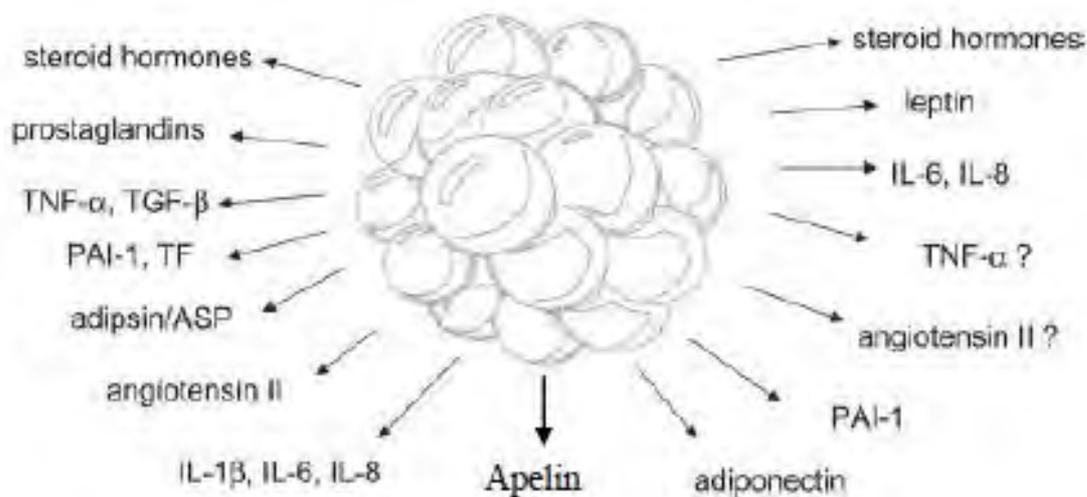
A partir de ces constatations, le rôle de l'obésité dans la résistance à l'insuline apparaît fondamental et un système auto-entretenu se met en place. Le surpoids entraîne une augmentation des AG libres qui favorise l'insulino-résistance qui elle-même va accentuer cette accumulation en entraînant une lipolyse accrue. Les sécrétions adipocytaires, augmentées, vont aussi accentuer ce stockage via l'inhibition de l'oxydation des acides gras dans les tissus.

## 2. Sécrétions adipocytaires

Le tissu adipeux est maintenant reconnu comme un « organe endocrine » qui sécrète de nombreuses hormones, les adipokines, intervenant dans des processus physiologiques divers.

En présence d'une obésité ou d'un excès pondéral, les remaniements du tissu adipeux (hypertrophie, augmentation du nombre d'adipocytes) modifient les sécrétions d'adipokines qui seront soit augmentées dans la plupart des cas, soit diminuées et perturberont les fonctions organiques qu'elles régissent.

Nous nous intéresserons donc aux sécrétions adipocytaires dont le taux est modifié dans un contexte d'excès pondéral et qui semblent remplir un rôle dans la reproduction.



Principales sécrétions adipocytaires

(d'après Hauner et al. The new concept of adipose tissue function. Physiology & behavior 2004, 83, 653-658)

## 2.1 Leptine

Découverte en 1994, cette adipokine est la plus ancienne connue. Du grec « Leptos » pour « maigre », c'est un peptide de 167 acides aminés qui tire son nom de son implication dans la régulation de la prise alimentaire en tant que signal de satiété.

Produit du gène Ob ou Lep/LEP, elle est synthétisée essentiellement par les adipocytes du tissu adipeux blanc mais on la retrouve aussi au niveau de l'intestin, placenta, glandes mammaires, hypophyse.

### 2.1.1 Récepteurs

Les récepteurs à la leptine, codés par le gène Ob-R (Lepr/LEPR) sont retrouvés sous six isoformes appartenant à la famille des récepteurs de cytokines de classe I.

Ils sont exprimés dans de nombreux organes et types cellulaires dont l'hypothalamus,..., localisations qui nous intéressent pour la fonction de reproduction.

Ces récepteurs possèdent tous le même domaine extra-cellulaire mais on distingue deux types de domaines intra-cellulaires, soit court (environ 30 acides aminés), soit long (environ 300 acides aminés). Seul l'isoforme long est capable d'activer les voies de transduction de la Leptine dans ses cellules cibles, l'isoforme court jouant vraisemblablement un rôle de transporteur. Enfin, un isoforme soluble permet de réguler les concentrations plasmatiques en Leptine.[100]

## 2.1.2 Voies de signalisation

Le « signal Leptine » passe par différentes voies,[101] dont nous verrons que certaines sont plus importantes que d'autres pour leur implication dans la fonction de reproduction.

- Voie JAK/STAT

Sur les six isoformes du récepteur à la Leptine, seul Ob-Rb est capable d'activer cette voie de signalisation cellulaire grâce à la présence de motifs « BOX » indispensable au recrutement de JAK/STAT.

Suite à la liaison de la Leptine sur son récepteur, celui-ci recrute via son motif « BOX1 » la protéine à activité Tyrosine kinase JAK2 qui va s'auto-phosphoryler et phosphoryler Ob-Rb sur trois résidus Tyrosine différents, permettant ainsi le recrutement de protéines adaptatrices, à la fois par le récepteur mais aussi par JAK2 phosphorylé directement. Ces protéines adaptatrices appelées STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription) vont s'auto-phosphoryler et s'assembler en dimères pour ensuite être transloquées dans le noyau et stimuler la transcription de différents gènes impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire, la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel.

- Voie des MAPK

La voie des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) forme une cascade de signalisation pouvant être activée par des cytokines, dont la Leptine.

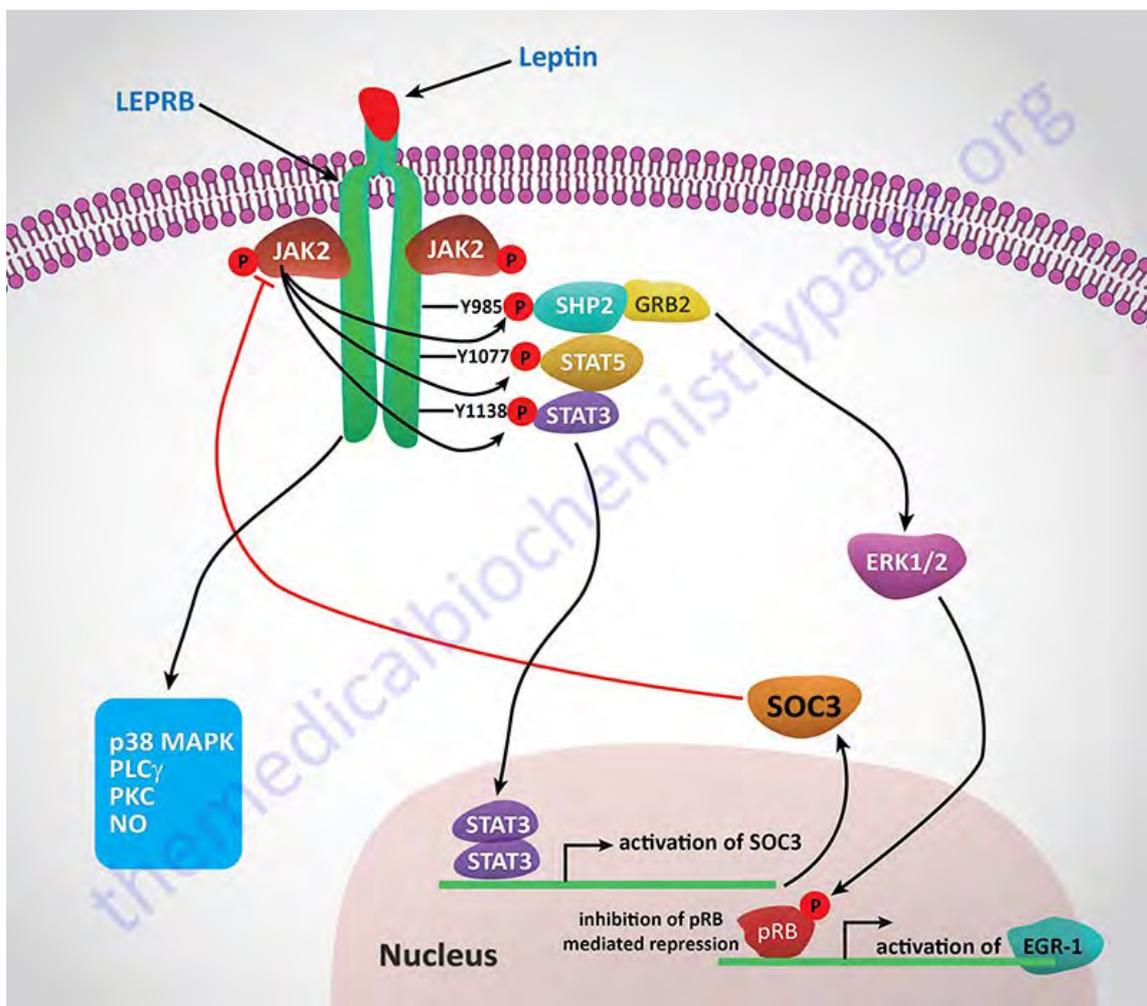
Après activation de son récepteur, celui-ci va recruter JAK2 qui comme pour la voie précédente va s'auto-phosphoryler et phosphoryler les trois sites Tyrosine du récepteur. Il y aura alors via ces phosphorylations activation de la protéine SHP2 soit directement par Ob-Rb, soit par JAK2 phosphorylé. SHP-2 va ensuite recruter Grb-2 (Growth factor receptor binding protein), une protéine adaptatrice qui se liera à SOS et activera la protéine Ras à l'origine de la cascade de signalisation des MAPK.

Seront activés ensuite consécutivement Raf, MEK1/2 et ERK1/2 pour finalement aboutir à la translocation de ERK1/2 dans le noyau qui agira en tant que facteur de transcription sur l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (c-fos, egr-1,...).

A partir de Ras, la Leptine (contrairement aux autres cytokines) pourra déclencher un processus de stress cellulaire par l'activation de P38-MAPK et JNK.

- Voie des PI3K

Cette voie des PI3K peut elle aussi être déclenchée par la fixation de la Leptine sur son récepteur qui va activer les IRS 1 et 2 via JAK2, de la même manière que pour les deux autres voies. Les IRS vont ainsi recruter la protéine PI3K qui produira le PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate) suite à la phosphorylation des phosphatidylinositols de la membrane plasmique. Ce PIP3 servira ensuite de substrat nécessaire à l'activation des protéines kinases B (ou AKT) et C (PKC). AKT représente la voie majeure de signalisation puisqu'elle va permettre l'activation de différentes protéines telles que NfκB, mTOR, Bcl-2 impliquées dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire, ou encore PDE3B (phosphodiesterase 3B), GSK3 (glutathion synthase kinase) ayant des effets métaboliques. AKT permet aussi via la eNOS (NO synthase endothéliale) la production de monoxyde d'azote.



Voies de signalisation de la Leptine

(d'après Adipose tissue: Not just fat, themedicalbiochemistrypage.org)

### 2.1.3 Rôle dans la reproduction

Les taux de leptine étant proportionnels à la masse adipeuse, les personnes en surpoids ou obèses présentent des concentrations supérieures à la normale et les études montrent une corrélation positive entre les niveaux de leptine et l'IMC.

Sa sécrétion est donc régulée par la quantité de tissu adipeux mais varie également au cours de la vie, selon les sexes, et de façon journalière.

#### 2.1.3.1 Puberté

Chez l'homme, les taux de leptine atteignent leur apex durant la période précédant la puberté puis chutent ensuite progressivement à mesure que la testostéronémie augmente pour retrouver un niveau basal.

En ce qui concerne la femme, une augmentation constante a lieu tout au long du processus pubertaire en concordance avec l'augmentation des oestrogènes circulants.[102]

Des études ont également montré que la survenue de la puberté était précédée d'une augmentation de leptine circulante, et dès lors, ces résultats amènent à penser que la leptine sert de « signal de départ » à la fonction reproductive.[103-107]

En effet, pour jouer son rôle de régulation de l'homéostasie énergétique, elle renseigne l'organisme sur le niveau de masse adipeuse disponible et pourrait alors dès que celui-ci est suffisant servir de déclencheur. Les observations précédentes selon lesquelles les jeunes filles avec un IMC supérieur à la normale présentent une ménarche plus précoce vont dans ce sens.

L'excès adipeux, en augmentant la sécrétion de leptine signale un état de réserve suffisant pour soutenir une grossesse et implique qu'une concentration seuil en leptine serait nécessaire pour la survenue de la ménarche. Cette adipokine pourrait donc avoir un rôle permissif dans la survenue de la puberté, rôle se manifestant d'autant plus tôt que l'individu est en surpoids ou obèse, mais aucune certitude n'est encore établie à ce jour.

#### 2.1.3.2 Age adulte

Si l'obésité apparaît via l'action de la Leptine mettre en route la fonction reproductive plus tôt, cet effet est vite contrebalancé et ces même personnes qui se sont retrouvées pubères précocement présentent au cours de leur vie adulte plus de problèmes conceptionnels.

On peut donc se demander si ces perturbations ne proviennent pas de cette adipokine, qui semble jouer un rôle important dans la reproduction et qui plus est est sécrétée en fonction du tissu adipeux. La Leptine joue un rôle certain sur la reproduction, comme l'attestent les diverses études menées notamment sur les animaux.[108] Des modèles murins mâle ou femelle déficients en Leptine (ob/ob) présentent en plus d'un phénotype obèse une stérilité et une spermatogenèse anormale, problèmes corrigés par une administration exogène en cette hormone.[109-111] De même, des souris possédant une mutation du gène codant le récepteur à la Leptine (db/db) présentent des altérations de la fonction de reproduction similaires mais dans ce cas, la supplémentation en Leptine est incapable de restaurer la fertilité, le blocage se situant au niveau du récepteur qui n'est plus capable de transduire le signal.[112]

Cet effet fondamental de la Leptine sur à la fois le poids corporel et la fertilité a aussi pu être observé dans l'espèce humaine chez des personnes présentant un déficit en cette adipokine dû à une mutation très rare de son gène. Ces patients développent très tôt une obésité sévère et ne présentent pas de maturation sexuelle. Les femmes sont en aménorrhée primaire et les hommes montrent des signes d'hypogonadisme avec une absence de développement des caractères sexuels secondaires. [113;114]

Ces données impliquent fortement la Leptine dans la fertilité qui paraît indispensable au fonctionnement normal de l'axe reproducteur.

Des études ont également été menées sur les voies de signalisation empruntées par la Leptine pour tenter de mettre en évidence l'activité biologique résultant de leur activation.

La délétion sélective du signal passant par STAT3 au niveau des cellules exprimant LEPR induit ainsi une hyperphagie, une augmentation du tissu adipeux et une dérégulation du système mélanocortine. Cependant, 40 % des femelles restent fertiles et présentent un cycle menstruel, un développement des organes reproducteurs et des signes ovariens d'ovulation.

Cette même délétion au niveau du cerveau, en plus d'une obésité hyperphagique, provoque une augmentation des taux plasmatiques de corticostérone, glucose et insuline. Les individus, mâles et femelles confondus, sont infertiles avec un développement déficient des organes reproducteurs.

[115] Ces résultats mettent en lumière le rôle capital de cette voie de transduction JAK/STAT dans la fonction reproductive et même si d'autres molécules sont capables d'activer cette signalisation, la Leptine en est un acteur majeur qui modifie les signaux envoyés à l'axe reproducteur suivant sa concentration.

#### 2.1.4 Hyperleptinémie et Leptino-résistance

La sécrétion de Leptine étant corrélée à la masse adipeuse, ses taux sont élevés chez les personnes en excès pondéral et obèses. Or, cette hormone anabolique conduit des effets anorexigènes qui devraient normalement induire une inhibition de la prise alimentaire et une perte de poids. Cela n'étant pas le cas chez ce type de personnes, le concept de résistance à la Leptine s'est développé et est maintenant étayé par de nombreuses études.

Ainsi, l'utilisation de modèles murins d'hyperleptinémie chronique représentés par des souris minces, sans tissu adipeux superflu mais avec une concentration élevée en Leptine montrent chez ces animaux une puberté précoce et une fertilité normale en bas-âge. Secondairement, on voit apparaître chez ces souris un hypogonadisme hypothalamique caractérisé par un estrus prolongé, des ovaires atrophiques et une perturbation de la sécrétion des gonadotrophines.[116] Ce modèle met bien en évidence l'effet délétère à long terme d'une hyperleptinémie sur la fertilité.

Les expériences d'obésité induite sur des souris sont également un bon moyen d'étudier la mise en place de la résistance à la Leptine. Ces animaux sont soumis à un régime hyperlipidique et deviennent progressivement obèses. A mesure de leur prise de poids, ils développent une hyperleptinémie et une leptino-résistance caractérisée par l'incapacité de réduire leur prise alimentaire et leur poids en réponse à un traitement par Leptine. Dans les premiers temps, la résistance ne se manifeste qu'en périphérie puis atteint également le SNC.

Différents mécanismes peuvent expliquer ce phénomène, dont un défaut de transport de la Leptine à travers la BHE, un défaut de fonctionnement de son récepteur ou une augmentation de sa dégradation et une altération de la signalisation qui en découle. [117, 118]

L'action centrale de la Leptine est primordiale car elle représente une part importante de ses effets. Son transport à travers la BHE semble se faire via l'isoforme courte de son récepteur (Ob-Ra), mécanisme saturable. Il a été montré que ce passage est fortement diminué (2/3) chez les modèles murins DIO par rapport à des souris de poids normal.

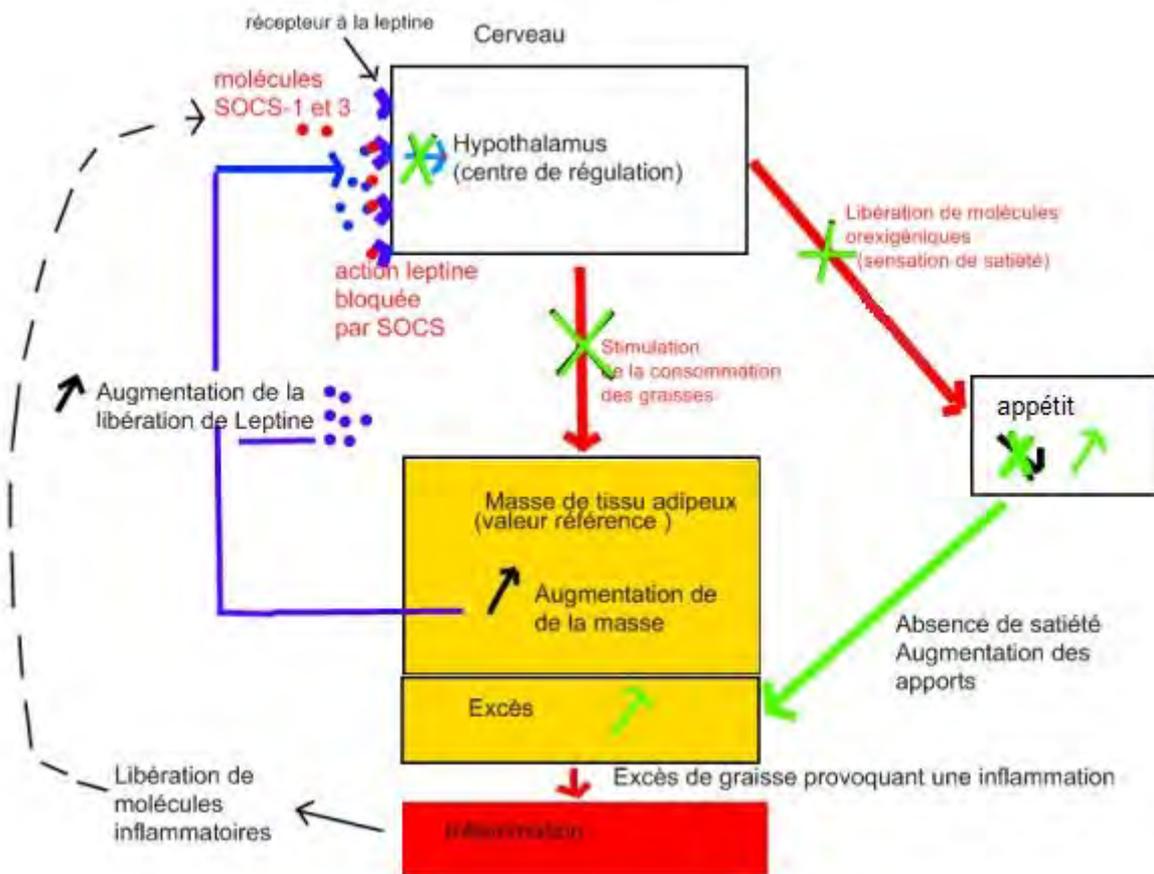
Des résultats similaires sont observés chez l'homme à partir du calcul du ratio « concentration rachidienne en Leptine/ concentration plasmatique en Leptine » qui montre une diminution de ce rapport chez les personnes obèses.

La leptino-résistance semble donc résulter en partie d'une diminution du passage de la Leptine à travers la BHE via la saturation de ce système de transport et un défaut du transporteur.[119,120] Cependant, une sous-population de neurones possédant LEPR envoie des projections vers l'éminence médiane, zone qui ne possède pas de jonctions serrées et qui donc est perméable à certaines hormones dont la Leptine.

Le signal déclenché par la Leptine est régulé par certaines protéines et un dysfonctionnement à ce niveau peut aussi accentuer la leptino-résistance.[121-125] En présence de concentrations en Leptine trop élevées, un rétrocontrôle négatif s'exerce via deux protéines, SOCS-3 et PTP1B qui interrompent la signalisation en se liant à JAK2 ou au récepteur à la Leptine et en interférant avec leur phosphorylation.[121-123]

Chez la souris, le remplacement de la Tyrosine du récepteur sur laquelle vient se fixer SOCS-3 par une Leucine augmente la sensibilité à la Leptine, et la délétion de cette protéine dans certains neurones améliore la sensibilité et atténue l'obésité induite par un régime hyperlipidique. Des observations identiques sont faites pour PTP1B suite à sa délétion spécifique de certains neurones. Ces deux protéines sont sur-exprimées chez les animaux résistants à la Leptine, suggérant leur contribution à ce mécanisme.

L'hyperleptinémie elle-même peut causer cette baisse de sensibilité en augmentant l'expression de SOCS3 et PTP1B. Ainsi, au niveau musculaire, la sur-expression de SOCS3 est associée à la suppression de l'effet régulateur de la Leptine sur les gènes impliqués dans l'oxydation des AG et des fonctions mitochondriales. En résulte une accumulation ectopique de lipides qui comme vu précédemment renforce la résistance à l'insuline. SOCS3 est donc lié également à l'insulino-résistance ainsi que l'hyperleptinémie.



Implication des molécules de rétrocontrôle négatif de la Leptine dans la Leptino-résistance

## 2.2 Adiponectine

L'Adiponectine, un peptide de 244 acides aminés, est l'adipokine la plus abondamment produite par le tissu adipeux blanc.

Contrairement à la Leptine, elle ne présente pas de variations diurnes significatives et est la seule adipokine à être corrélée négativement à l'IMC.[126-128] Ainsi, les personnes en surpoids ou obèses présentent des taux inférieurs en Adp et cette différence est également fonction du sexe puisqu'on la retrouve à des taux supérieurs chez la femme que chez l'homme.

Elle remplit un rôle essentiel d'insulino-sensibilisateur en promouvant l'action de l'insuline dont la sécrétion augmente les taux d'Adp. Cet effet sensibilisateur passe par une stimulation de la captation du glucose par le foie et les muscles, une diminution de la gluconéogenèse hépatique et surtout une activation de la  $\beta$ -oxydation des acides gras dans le muscle squelettique. Ces actions conduisent à une baisse de l'accumulation des TG et à l'amélioration de la sensibilité insulinique.[129]

Son implication dans les troubles de la reproduction n'est donc pas à négliger étant donné ses effets sur l'insulino-résistance qui on l'a vu est délétère pour la fonction reproductive.

Elle agit aussi sur la régulation du métabolisme énergétique et conduit des effets anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, anti-athéromateux qui nous le verrons peuvent avoir une influence sur la fertilité.

Son action passe par 3 récepteurs, AdipoR1, AdipoR2 et T-cadherin. Les récepteurs AdipoR1 et 2 sont ubiquitaires et présents notamment au niveau central ( HT et HP) et au niveau des tissus reproducteurs de l'homme (testicules-> cellules de Leydig) et de la femme (ovaires, placenta, endomètre).[129] Leur effet sur l'axe reproducteur est bien documenté. Les récepteurs T-cadherin, retrouvés au niveau ovarien chez la souris, ont un rôle dans la reproduction encore inconnu.[130] La transduction du signal induit par l'Adp passe par 3 voies, celles de l' AMPK, PI3K/AKT, et MAPK.[131-133]

La voie de signalisation intra-cellulaire impliquant l'AMPK est essentielle dans la régulation de l'homéostasie énergétique des cellules en stimulant l'oxydation des AG et la captation de glucose.

L'adiponectine agit aussi sur les facteurs de l'inflammation en diminuant leur synthèse.

Cette adipokine est ainsi décrite comme bénéfique pour la reproduction et le fait que ses taux soient diminués en cas d'excès pondéral renforce l'idée que sa sous-expression puisse être délétère sur l'axe reproducteur.

En effet, à une concentration physiologique, il a été montré que l'Adp induit l'expression de gènes impliqués dans le remodelage péri-ovulatoire du follicule ovarien dans les cellules granuleuses de porc.[134] Elle agit également sur la synthèse des stéroïdes sexuels en inhibant l'effet de l'insuline sur leur production.[135] On note ainsi chez les adolescents garçons une baisse de son taux en parallèle de l'augmentation des androgènes.

Une action centrale est aussi présente avec l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines. D'autres observations ancrent l'implication de l'adiponectine, dont par exemple la baisse d'expression de ses récepteurs (AdipoR1 et R2) au niveau de l'endomètre de femmes présentant des fausses-couches à répétition.[136] En dehors de la production par le tissu adipeux, l'adiponectine est synthétisée aussi par les gonades et son taux est corrélé positivement avec la taille et le poids de naissance des nouveau-nés, ce qui reste cohérent puisque les femmes obèses sont plus à risque de mettre au monde un enfant de poids inférieur à la normale.

## 2.3 Les facteurs de l'inflammation

Parmi les adipokines sécrétées par le tissu adipeux, certaines présentent une activité pro-inflammatoire, notamment l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ .

Comme il a déjà été mentionné, l'obésité est caractérisée par une hypertrophie du tissu adipeux, nécessaire au stockage du surplus de lipides. Cette croissance anormale des adipocytes impacte sur leur métabolisme et induit une production accrue d'adipokines dont certaines jouent un rôle dans l'inflammation.[137] Il y a ainsi une baisse de l'adiponectine, anti-inflammatoire, alors que des agents pro-inflammatoires voient leur taux augmenter (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP,...). Les cellules immunitaires contenues dans le tissu adipeux voient également leur action perturbée en cas d'excès pondéral, que ce soit au niveau du nombre ou de l'activation et l'on note surtout une importante infiltration par les macrophages.[138-140]

Toutes ces modifications entraînent un état inflammatoire chronique de bas grade, caractéristique de cette population, qui retentit sur les fonctions organiques et la fertilité. Les cellules adipeuses présentent des signes d'hypoxie et de stress oxydatif qui ont pour effet d'augmenter l'angiogenèse et l'infiltration de cellules immunitaires recrutées en réponse à certaines adipokines comme MCP-1.

Cette inflammation chronique est entretenue par une communication bidirectionnelle entre adipocytes et macrophages qui via la libération d'AG et de cytokines vont déclencher plusieurs réponses inflammatoires ainsi que l'émission de signaux de danger comme la dégradation de la matrice extra-cellulaire, la modification des LDL et d'autres protéines capables d'activer les macrophages via les Toll-Like Receptors (TLR) ou les récepteurs scavenger.

On se retrouve ainsi avec un tissu adipeux rempli de cellules immunitaires et sécrétant un taux élevé d'AG et de cytokines pro-inflammatoires qui par voie systémique vont induire une réponse à ce stress cellulaire dans d'autres tissus.[138]

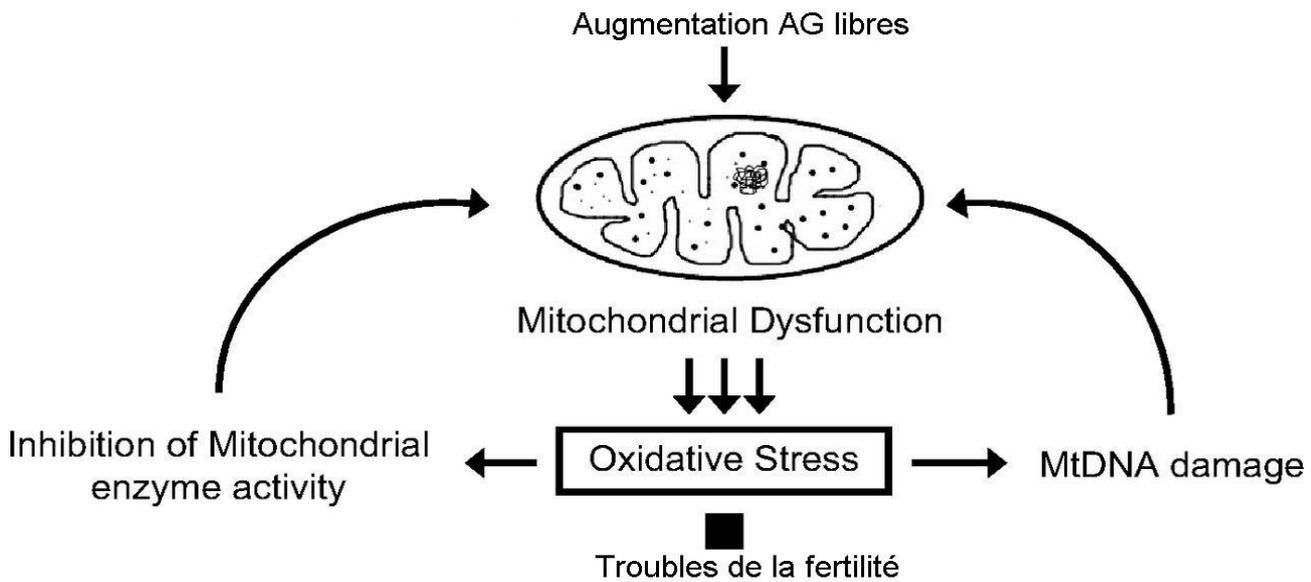
### 2.3.1 Réponse lipotoxique

Cet état inflammatoire général va entraîner l'accumulation de lipides non seulement au niveau du tissu adipeux mais aussi dans d'autres organes et déclencher une réponse lipotoxique menant la cellule vers l'apoptose.[141-142]

On distingue deux mécanismes de stress cellulaire, siégeant au niveau de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique.

- Stress oxydatif

Une des réponses à l'excès de lipides intra-cellulaire, essentiellement des AG à longue chaîne, est constituée par le stress oxydatif ayant lieu au niveau des mitochondries. En effet, ces taux élevés d'AG libres vont impacter l'intégrité structurale de la membrane des mitochondries et induire le relargage d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), hautement cytotoxiques. Ces radicaux libres sont inactivés par des enzymes anti-oxydantes (catalases, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase) qui empêchent leurs effets délétères sur l'ADN, la membrane intra-cellulaire, la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines. L'augmentation importante de ce mécanisme lipotoxique engendre de plus nombreux dommages cellulaires, les moyens de neutralisation et de réparation étant saturés. Il est observé notamment au niveau de l'appareil reproducteur masculin et féminin où il entraîne des altérations dont nous verrons les conséquences sur la fertilité par la suite.[143-144]



Stress oxydatif mitochondrial

(d'après Su et al. American Journal of Physiology 2013)

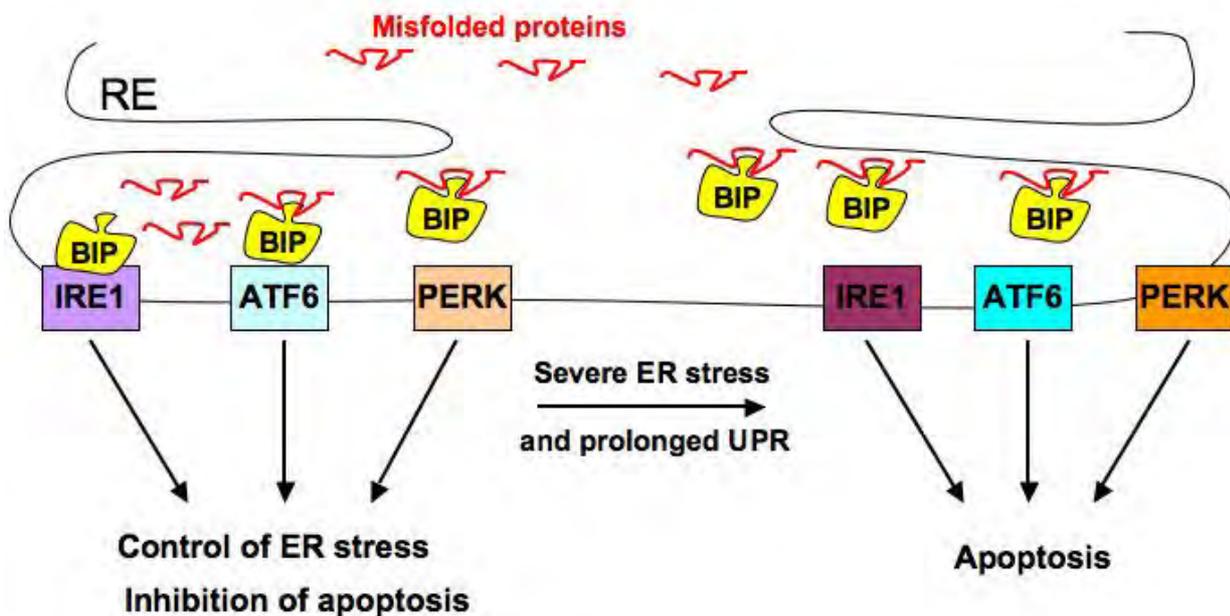
- Stress du réticulum endoplasmique

L'autre voie menant vers l'apoptose lors de l'inflammation chronique est dû à une altération structurale du RE, de même nature que pour les mitochondries.

Là encore, l'accumulation de lipides intra-cellulaires perturbe leur métabolisme et endommage la membrane du RE qui n'est plus capable de remplir correctement ses fonctions de synthèse et maturation des protéines, d'homéostasie calcique....[145-146]

Les protéines non repliées s'accumulent dans la lumière du RE et vont pouvoir s'aggréger entre elles entraînant une certaine toxicité pour la cellule. Cela va constituer un signal permettant de déclencher la signalisation UPR (Unfolded Protein Response) via l'activation de trois molécules membranaires du réticulum endoplasmique (PERK, ATF6, IRE1). Ces molécules, en tant que facteurs de transcription engendrent l'expression d'un panel de molécules chaperonnes et HSP qui en attendant une normalisation des fonctions du RE vont remplir son rôle en augmentant les capacités cellulaires de repliement des protéines et en permettant la dégradation et l'élimination des protéines malformées.

Cependant, si l'homéostasie calcique tarde à être rétablie, des voies parallèles de relargage du calcium se mettent en place, ainsi que l'activation de caspases qui mènent à terme la cellule vers l'apoptose.[147]



Rôle de la signalisation UPR dans la mise en place du stress du réticulum endoplasmique

(d'après Goubard et al., 2009)

### 3. Altération du métabolisme des stéroïdes

(Pour revue: Tostain et al., physiologie des androgènes chez l'homme adulte, Prog Urol. 2004, 14(5), 639-660)

La dernière anomalie majeure rencontrée chez les personnes en excès pondéral ayant l'âge de procréer et présentant des difficultés pour y parvenir est un dérèglement du métabolisme des hormones sexuelles, se caractérisant par une altération de la balance testostérone/oestrogènes.

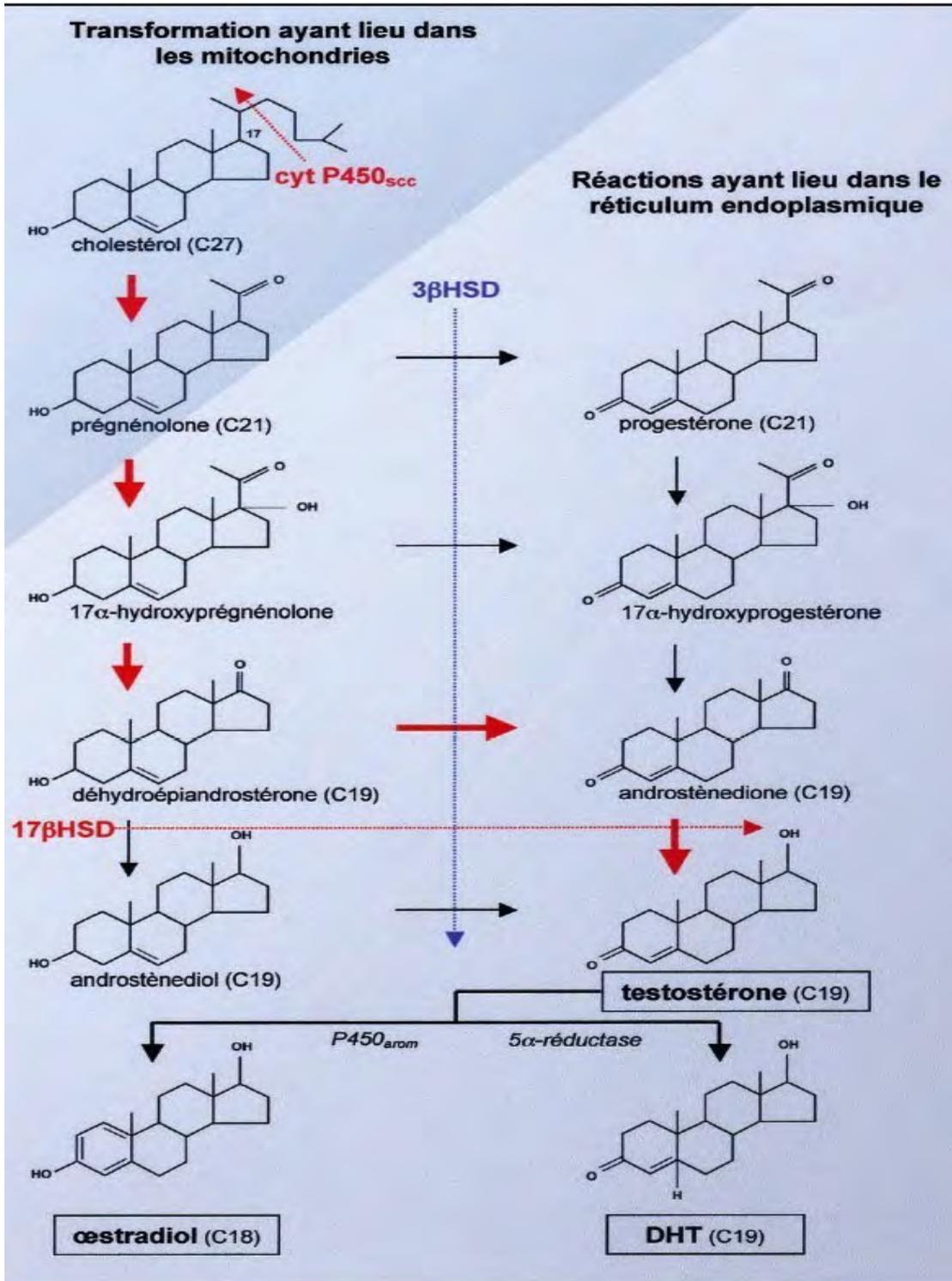
On classe les stéroïdes sexuels en trois types; les androgènes, les oestrogènes et la progestérone. Ces hormones lipophiles vont pouvoir gagner le cytoplasme des cellules où elles vont activer leurs récepteurs nucléaires et agir en tant que facteur de transcription sur des gènes cibles. De par cette caractéristique physico-chimique, les stéroïdes sexuels ont également une affinité spéciale pour les adipocytes et sont préférentiellement stockés dans le tissu adipeux plutôt que dans le sang. On peut ainsi déjà s'attendre à certaines dérégulations dans la population obèse.

#### 3.1 Synthèse

Leur synthèse s'effectue à partir du cholestérol, précurseur commun, qui sera transloqué au niveau des mitochondries et transformé en pregnénolone par les CYP450. C'est à partir de ce précurseur inactif que débute la cascade de la stéroïdogénèse. La pregnénolone va être adressée au réticulum endoplasmique où elle sera métabolisée par d'autres CYP450 qui vont la convertir en divers stéroïdes (C19). Ces différents intermédiaires vont ensuite être pris en charge soit par la 17 $\beta$ -HSD soit par la 3 $\beta$ -HSD qui donneront selon la nature du composé de départ un androgène, un oestrogène ou la progestérone.

La testostérone est ainsi obtenue à partir de la DHEA, voie préférentielle dans le testicule qui selon l'enzyme qui catalyse la première réaction est métabolisée en  $\Delta^4$  (3 $\beta$ -HSD) ou androstènediol (17 $\beta$ -HSD) avant d'aboutir à la testostérone. Une voie minoritaire passe par la progestérone. Une 5 $\alpha$ -réductase permet enfin la synthèse de DHT, métabolite actif de la testostérone et androgène le plus puissant.

Les oestrogènes sont eux synthétisés à partir de précurseurs androgéniques par des aromatasés. La  $\Delta^4$  donne ainsi l'oestrone et la testostérone l'oestradiol. Ces deux oestrogènes peuvent s'interconvertir grâce à l'action de la 17 $\beta$ -HSD.



Biosynthèse des stéroïdes

(Tostain et al., Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, Prog Urol, 2004, 14(5), 639-660)

### 3.2 Transport

Leur transport et leur concentration plasmatique est régulé entre autre par la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), protéine porteuse des hormones stéroïdes synthétisée au niveau du foie. Elle lie la testostérone, la DHT et plus faiblement l'oestradiol et sert ainsi de modulateur en maîtrisant d'un côté la disponibilité tissulaire et de l'autre la clairance métabolique de ces hormones liées qui seraient sinon catabolisées par le foie. Son expression est régulée par plusieurs facteurs hormonaux comme les oestrogènes et les autres stéroïdes qui activent sa synthèse, ainsi que les hormones thyroïdiennes et l'insuline. Au contraire, une administration de testostérone, une hypothyroïdie et une insulino-résistance diminuent son taux.

Dans le plasma, les stéroïdes sexuels circulent sous trois formes; une forme libre, qui est la seule utilisable directement par les tissus, une forme liée à la SHBG et une liée à l'albumine. La fraction liée à l'albumine contrairement à celle liée à la SHBG est facilement dissociable et disponible pour l'utilisation tissulaire. La SHBG remplit son rôle de réservoir de stéroïdes en les « piégeant » et en les empêchant de remplir leur fonction au niveau des tissus cibles mais évite également leur catabolisme hépatique. Les stéroïdes biodisponibles sont ainsi constitués par la somme des fractions libres et liées à l'albumine.

Une baisse de la SHBG va donc affecter la biodisponibilité de ces hormones et les actions qui en découlent.

### 3.3 Androgènes

On distingue parmi les androgènes les précurseurs inactifs ( $\Delta 4$ , DHEA) de ceux pouvant exercer une action métabolique (testostérone, DHT). La DHT, métabolisée à partir de la testostérone est plus puissante que son précurseur, son affinité pour les récepteurs aux androgènes étant supérieure.

Chez l'homme, le principal androgène circulant est représenté par la testostérone. Elle est synthétisée dans les testicules par les cellules de Leydig situées entre les tubules. Cette sécrétion va agir de façon paracrine sur les cellules de Sertoli, autre population cellulaire présente dans le testicule pour soutenir la production de spermatozoïdes.

A ce niveau est également synthétisé pour moitié l'androstènedione, dont la sécrétion est assurée aussi par les surrénales, qui synthétisent par ailleurs l'essentiel de la DHEA.

La DHT, le métabolite actif de la testostérone, est lui produit en périphérie au niveau des cellules cibles. Une quantité infime d'androgènes est également produite par le cerveau, dont l'action locale semble importante.

Chez la femme, on retrouve ces deux androgènes actifs, la testostérone et DHT, mais leur sécrétion par les ovaires et les surrénales est minime. Ces organes vont en réalité synthétiser la  $\Delta 4$  androstènedione, un précurseur des androgènes actifs qui se transforme en périphérie en testostérone sous l'effet de la  $17\beta$ -HSD. La production de  $\Delta 4$  est assurée à 60% par la surrénale et 40% par les ovaires et plus précisément les cellules de la thèque et du stroma.

### 3.4 Oestrogènes

Ces hormones sexuelles dérivent toutes d'un précurseur androgène. Chez la femme, le follicule ovarien est le lieu de la stéroïdogénèse. Les cellules de la thèque interne produisent les androgènes (testostérone et androstènedione) qui sont transformés en oestrogènes par les cellules de la granulosa via l'activité aromatasase.

La testostérone donne ainsi l'oestradiol (E2) et l'androstènedione, l'oestrone (E1), sécrétées pendant la phase folliculaire ainsi que la phase lutéale où l'on observe en plus la sécrétion de progestérone par les cellules de la granulosa lutéinisées.

Chez l'homme, cette sécrétion oestrogénique prend place dans les testicules et est initiée au niveau des cellules de Leydig qui permettent la synthèse des précurseurs androgènes. La biosynthèse se poursuit ensuite dans les cellules de Sertoli où ces derniers sont aromatisés en oestrogènes.

La cortico-surrénales constitue aussi un lieu de production dans les deux sexes.

### 3.5 Régulation des stéroïdes

La régulation du métabolisme des stéroïdes sexuels met en jeu une boucle de rétrocontrôle siégeant au niveau hypothalamo-hypophysaire qui découle des effets de ces hormones sur la fonction reproductive humaine.

#### 3.5.1 Chez l'homme

Dans les testicules, deux types distincts de cellules remplissent un rôle essentiel dans le maintien de la fertilité masculine, les cellules de Leydig et de Sertoli. Ces populations cellulaires sont sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dont la sécrétion pulsatile de GnRH déclenche au niveau de l'HP la libération de LH et FSH qui vont agir au niveau du testicule.

Les cellules de Leydig possèdent des récepteurs à la LH qui permettent de stimuler la sécrétion de testostérone. Les cellules de Sertoli sont sous le contrôle de la FSH qui en se fixant sur ses



### 3.5.2 Chez la femme

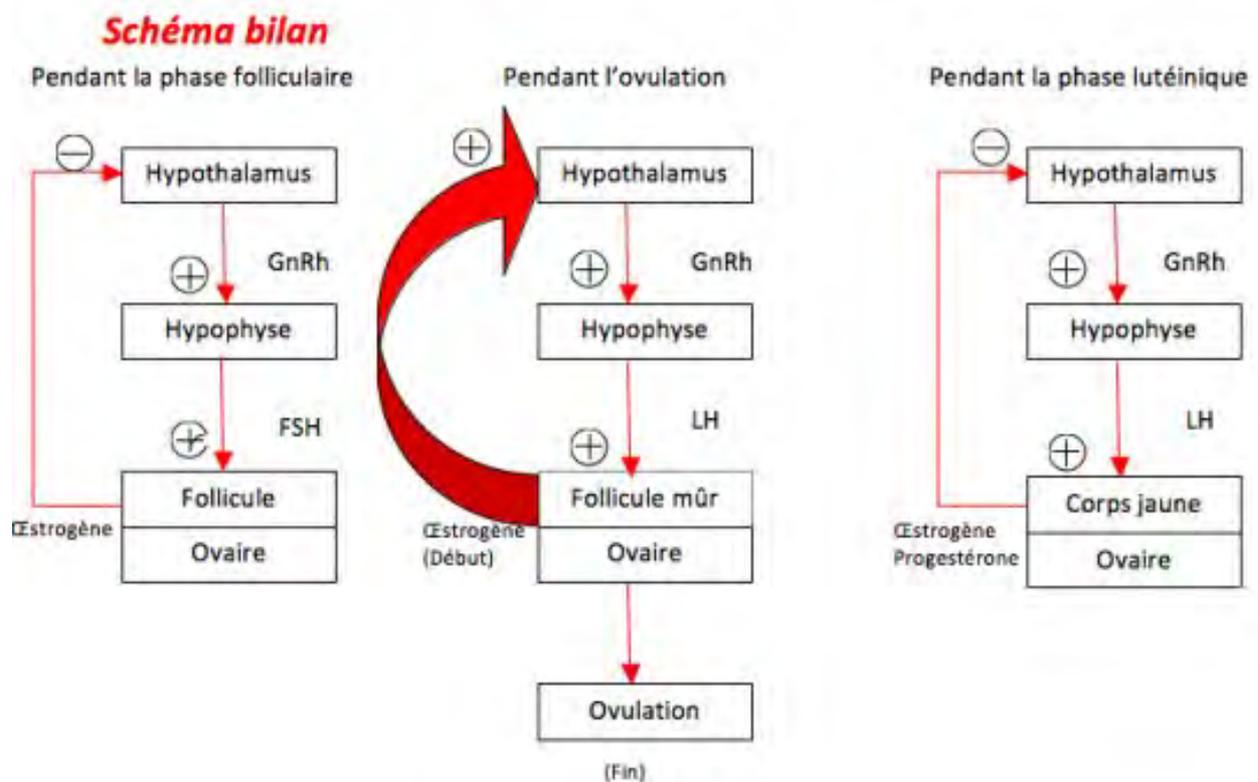
Chez la femme, le même type de rétrocontrôle entre en jeu, assuré par les sécrétions du follicule ovarien, avec une régulation supplémentaire, propre à la complexité du cycle féminin.

Durant la phase folliculaire, première partie du cycle correspondant à la maturation du follicule ovarien, celui-ci va se développer et sécréter des androgènes et oestrogènes. Sous le contrôle de la LH, les cellules de la thèque interne du follicule vont sécréter des androgènes qui seront convertis en oestrogènes par l'aromatase. Les cellules de la granulosa sécrètent, elles, directement des oestrogènes sous l'influence de la FSH.

Cette production d'oestrogènes assure ainsi durant la première moitié du cycle un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire, limitant la production de stéroïdes dont la concentration augmente toutefois à cause du développement folliculaire et la multiplication des cellules thécales et de la granulosa.

Lorsqu'une concentration seuil en oestrogènes est atteinte, signalant que l'ovulation peut avoir lieu, le rapport de force s'inverse et les oestrogènes exercent un rétrocontrôle positif aux deux étages de l'axe qui déclenche un pic de LH permettant l'expulsion de l'ovule.

Cet événement marque le début de la phase lutéale, pendant laquelle en plus des sécrétions oestrogéniques, les cellules de la granulosa lutéinisées vont se mettre à produire de la progestérone qui aura aussi un rôle de rétrocontrôle négatif sur l'axe HT-HP.



Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire féminin par les hormones sexuelles

### 3.5.3 L'insuline

Ces rétrocontrôles ne sont pas le seul fait de la boucle régulatrice qui se met en place entre les sécrétions de l'axe et la stéroïdogénèse ovarienne ou testiculaire. Ils font intervenir d'autres hormones capable d'agir directement au niveau gonadique. C'est notamment le cas de l'insuline, dont la présence stimule la production des stéroïdes sexuels.

Elle agit ainsi directement via ses récepteurs spécifiques présents au niveau des cellules thécales, des cellules de la granulosa et des cellules de Leydig et rentre en synergie avec la LH pour activer la biosynthèse des androgènes. Elle amplifie l'effet de cette gonadotrophine.[151-155]

L'insuline agit aussi par voie détournée en diminuant la production hépatique de SHBG et d'IGFBP, respectivement protéines porteuses des stéroïdes sexuels et des IGF. Cette baisse de protéines régulatrices contribue à augmenter le taux d'androgènes libres et d'IGF non liés qui sont plus disponibles pour activer les cellules cibles de la stéroïdogénèse.

L'insuline peut également se lier aux récepteurs IGF et se substituer à son ligand d'origine pour déclencher les mêmes effets intra-cellulaires conduisant à la production d'androgènes.

### 3.6 Rôle du tissu adipeux et impact d'un excès sur le métabolisme des hormones

sexuelles

Que ce soit chez l'homme ou chez la femme, l'augmentation du poids et de la quantité de tissu adipeux induit une anomalie de la balance des stéroïdes sexuels qui s'exprime de façon différente suivant le sexe. Les personnes se plaignant de difficultés à concevoir présentent ainsi dans la plupart des cas le même profil stéroïdien, à savoir pour la femme une hyperandrogénie relative et pour l'homme une hypotestostéronémie, hyperoestrogénie conduisant à un hypogonadisme hypogonadotrope.[156-157]

On distingue deux modifications majeures dans le métabolisme des stéroïdes, portant sur la SHBG et le ratio androgènes/oestrogènes.

### 3.6.1 Diminution du taux de SHBG

Une constante selon les sexes est la baisse de la SHBG en présence d'un excès pondéral. Différentes études montrent une corrélation négative entre les taux de SHBG, l'obésité notamment viscérale et des troubles de la fertilité.[158] On trouve ainsi en comparant un groupe de femmes présentant une obésité périphérique à un groupe de type androïde une diminution plus importante de la protéine porteuse chez ces dernières.[158, 159] Les mêmes résultats sont observés pour l'homme.

A la vue de ces résultats, la localisation du dépôt lipidique semble un paramètre important dans la genèse de ces troubles. L'effet délétère de l'obésité abdominale sur le métabolisme insulinique ne fait à présent plus de doute et il est légitime de penser que l'insuline puisse rentrer en jeu dans la régulation de cette protéine porteuse et des stéroïdes en général.

Le métabolisme de la SHBG a été étudié et sa synthèse au niveau du foie est régulée comme nous venons de le dire par entre autre l'insuline. Or, dans la population qui nous intéresse, généralement de type androïde, il est reconnu que les taux d'insuline circulant sont supérieurs dans l'abdomen. Ces patients sont ainsi plus à risque de développer une hyperinsulinémie et une insulino-résistance qui expliqueraient les taux abaissés de SHBG.

### 3.6.2 Altération du ratio testostérone/oestrogènes

Dans ce contexte, une altération du ratio testostérone/oestrogènes causé par l'accumulation lipidique se met en place et s'exprime de façon différente selon les sexes.

Le tissu adipeux est un site actif de production d'androgènes, d'interconversion et de conversion

d'androgènes en oestrogènes.[160] Dans la population totale, il est reconnu que le taux d'aromatation de la testostérone en oestrogènes augmente avec l'âge et la masse grasse, ces phénomènes sont donc amplifiés chez les personnes en surpoids ou obèses et conduisent à une production accrue d'oestrogènes par aromatisation périphérique.[161]

Ainsi, quelque soit le sexe, le taux de production d'oestrogènes est corrélé au poids corporel et à la masse graisseuse. La baisse de la SHBG accentue aussi ce phénomène en améliorant la biodisponibilité des oestrogènes qui se retrouvent libres et donc plus facilement utilisables par les tissus cibles.

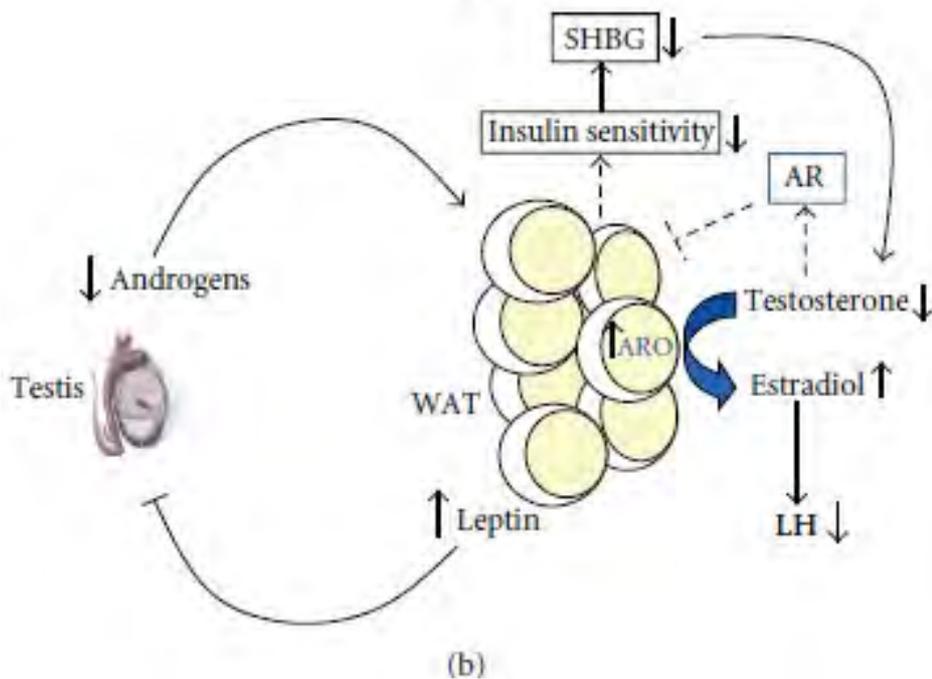
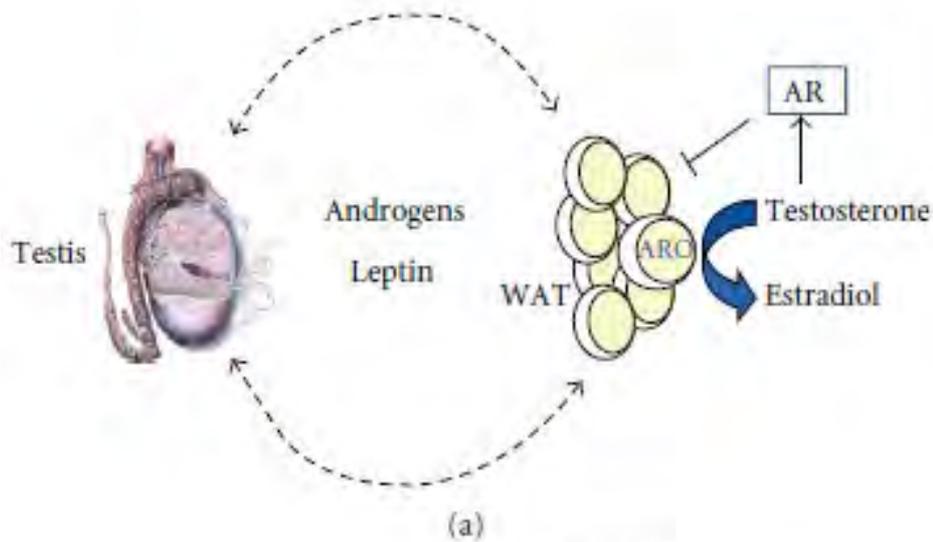
Cependant, bien que les taux de production soient augmentés, les concentrations plasmatiques restent normales ou légèrement augmentées, observation que l'on peut attribuer à la capacité du tissu adipeux d'agir comme réservoir d'oestrogènes en excès afin de maintenir un niveau physiologique d'hormones circulantes.

Pour ce qui est de la testostérone, des différences apparaissent en fonction du sexe.

En effet, dans le cas de la femme, ces perturbations vont conduire à un état d'hyperandrogénisme fonctionnel relatif. La baisse de la SHBG va affecter la biodisponibilité de la testostérone. La fraction libre de cette hormone va augmenter proportionnellement à la baisse du taux de SHBG et s'en suivra une altération de la délivrance des androgènes et oestrogènes aux tissus cibles, dû à l'amélioration de la disponibilité en testostérone essentiellement et en oestrogènes dans une moindre mesure.[162] Les études rapportent notamment un pourcentage de testostérone libre plus élevé chez les femmes avec obésité centrale que périphérique. Cependant, les stéroïdes libres sont également plus susceptibles d'être catabolisés, leur clairance métabolique se trouve augmentée mais cet effet est compensé par l'élévation de leur taux de production. Cette hyperandrogénie relative est également étayée par d'autres études révélant que les concentrations en androgènes libres et totaux sont nettement augmentées chez les femmes obèses aménorrhéïques comparées aux femmes de poids normal avec des cycles réguliers.[163-165]

Chez l'homme, au contraire, les études mettent en évidence une diminution de la testostérone libre et totale associée à celle de la SHBG avec l'augmentation du poids corporel.[166-169.] Pourtant, comme dans le cas de la femme, la baisse de la SHBG induit une augmentation relative de la testostérone libre mais cette variation ne se retrouve pas dans les mesures effectuées car d'autres facteurs rentrent en jeu dans la régulation masculine. L'accroissement de l'aromatation des androgènes en oestrogènes en fait partie et cette augmentation cumulée à la baisse de la SHBG et l'insulino-résistance entraîne un rapport androgènes/oestrogènes en faveur de ces dernières

hormones. Par conséquent, les oestrogènes vont remplir leur action physiologique de rétrocontrôle négatif sur l'HT-HP, qui prendra le dessus sur les autres mécanismes de régulation étant donné le déséquilibre en leur faveur. La dépression de l'axe en diminuant la sécrétion de LH accentuera d'autant plus la réduction de la stéroïdogénèse testiculaire, facteur supplémentaire expliquant cet état d'hypotestostéronémie chez l'homme.



#### Liens entre le tissu adipeux et les androgènes chez l'homme

(d'après Mammi et al., Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay, Int J Endocrinol 2012)

Ces deux anomalies du métabolisme stéroïdien vont perturber l'équilibre testostérone/oestrogènes

physiologique.

On observe quelque soit le sexe une corrélation négative entre la SHBG, la testostérone libre et totale et le taux de lipide abdominal.

### **III. Impact sur la fonction de reproduction**

#### **1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

Une des caractéristiques fréquemment retrouvée chez les individus hypofertiles et souffrant d'excès pondéral est une dépression de l'axe hypothalamo-hypophysaire se traduisant par un hypogonadisme hypogonadotrope. [170] Les conséquences diffèrent selon le sexe mais on peut désigner ce dysfonctionnement comme en grande partie responsable des troubles féminins touchant l'ovulation (dysovulation, anovulation) et des dysfonctionnements érectiles ainsi que des anomalies séminales observées pour l'homme.

##### 1.1 Métabolisme énergétique, obésité et reproduction: Quels liens?

Le statut énergétique d'un individu est un déterminant clé du fonctionnement optimal de l'organisme. Différentes molécules et réseaux neuronaux interconnectés rendent compte de l'état des réserves énergétiques et modulent ainsi les réponses organiques en fonction de l'état nutritionnel. Des signaux d'abondance ou au contraire de restriction énergétique induiront une réponse adaptative différente sur les fonctions de l'organisme, favorisant préférentiellement les fonctions essentielles à la survie au détriment d'actions non vitales en cas de balance énergétique négative. Cette relation entre disponibilité des substrats et adaptation physiologique est un acteur central dans la fonction de reproduction, qui sera une des premières perturbée en cas de déséquilibre de la disponibilité en nutriments, l'organisme préférant réserver l'énergie disponible à la survie de l'individu plutôt que se tourner vers la procréation.

##### 1.1.1 Système neuropeptidergique

L'homéostasie énergétique est régulée par un réseau complexe de signaux périphériques et centraux intégrés au niveau du système nerveux central, qui en fonction des renseignements reçus sur le statut nutritionnel de l'organisme développera une réponse adaptée.

L'impact du poids sur la reproduction amène à nous intéresser à ce système de régulation pour plusieurs raisons. L'intégration des signaux au niveau central s'effectue dans l'hypothalamus, région prépondérante dans le contrôle de la fonction reproductive, et fait intervenir des messagers connus pour impacter sur la fertilité, notamment la Leptine, qui joue également un rôle majeur dans la régulation de la prise alimentaire en tant que signal de satiété.

Il est dès lors possible d'imaginer que ces facteurs communs peuvent agir simultanément via ce réseau, et moduler le potentiel reproducteur en fonction des apports énergétiques.

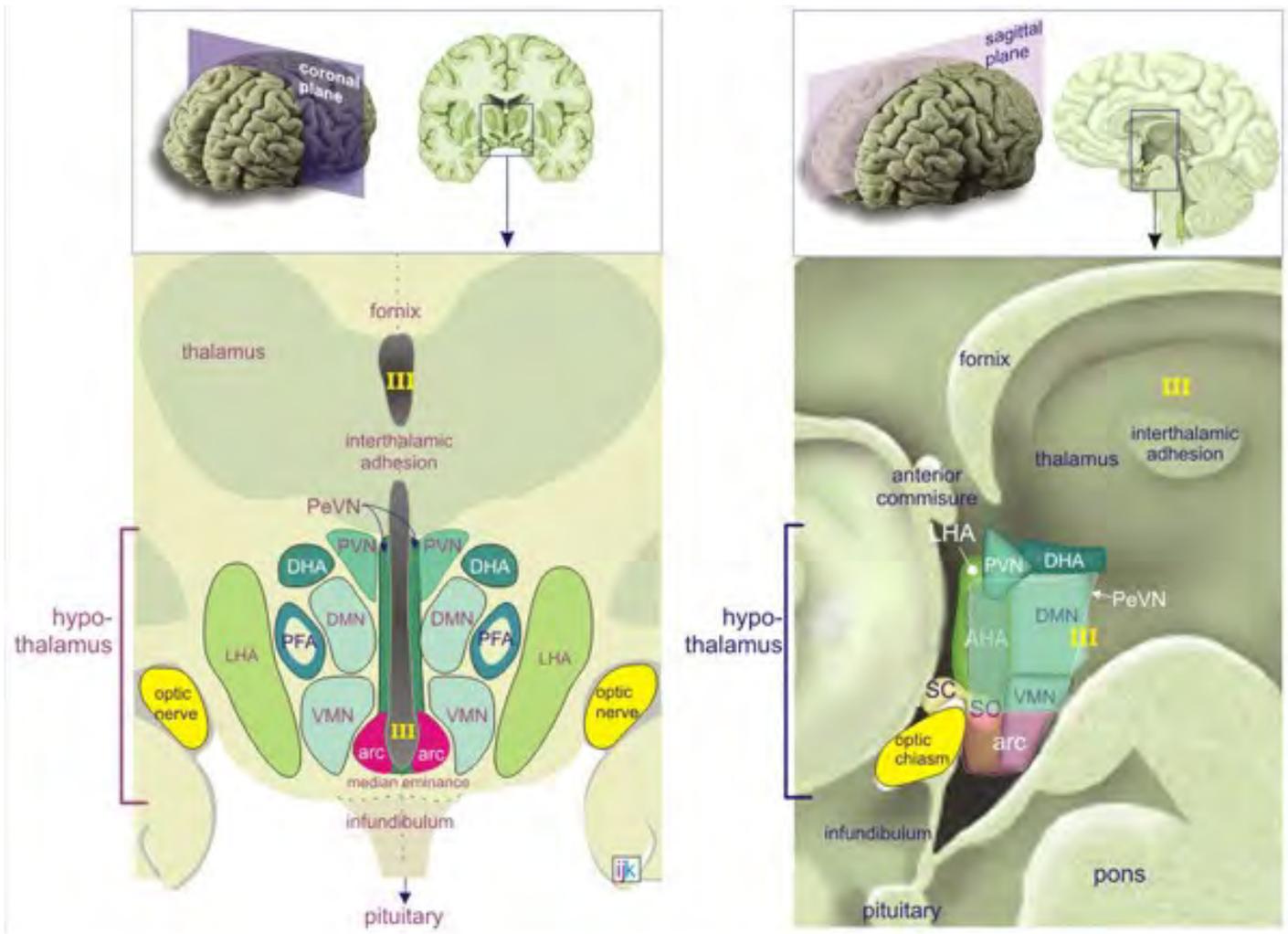
#### 1.1.1.1 Hypothalamus, centre de contrôle principal

Les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se situent au niveau de l'hypothalamus, que l'on divise en deux centres distincts d'action opposée: L'hypothalamus latéral, appelé « centre de la faim » et l'hypothalamus ventro-médian ou « centre de la satiété ». Tous deux ont été découverts à la suite de stimulations ou lésions spécifiques chez des souris, qui développaient ensuite soit une anorexie soit une obésité en fonction de la zone étudiée.

Ces régions hypothalamiques sont constituées de plusieurs noyaux possédant chacun des neurones spécifiques permettant de relayer les informations pour une adaptation finale.[171-172]

On distingue le noyau arqué ou infundibulaire (ARC), le noyau ventro-médian (NVM), le noyau paraventriculaire (NPV) et l'hypothalamus latéral.

D'autres régions cérébrales sont impliquées mais dans une moindre mesure dans cette régulation de la prise alimentaire. Le complexe vagal conduit ainsi les afférences digestives jusqu'à l'hypothalamus et renseigne sur le contenu intestinal. Les aires corticales antérieures, le diencéphale et le système limbique interviennent eux aussi.



Localisation anatomique des différents noyaux constituant l'hypothalamus selon un plan frontal et sagittal  
(d'après Cellbiol.net)

Arc: noyau arqué, DHA: aire hypothalamique dorsale, DMN: noyau dorsomédian, LHA: hypothalamus latéral, PeVN: noyau périventriculaire, PVN: noyau paraventriculaire, VMN: noyau ventromédian, SO: noyau supraoptique, SC: noyau suprachiasmatique

### 1.1.1.2 Voies de signalisation

Les voies de signalisation reliant ces zones cérébrales sont complexes et l'on distingue parmi elles celles faisant intervenir des neurones dits de « 1er ordre », recevant directement les informations périphériques informant sur le statut énergétique, de ceux de « 2<sup>nd</sup> ordre », innervés par ces premiers neurones.

La région hypothalamique essentielle dans la régulation et l'intégration des signaux de faim et de satiété périphériques est le noyau arqué. Etant situé dans l'éminence médiane, il n'est pas protégé par la barrière hémato-encéphalique et permet aux signaux ne franchissant pas cette barrière d'être pris en compte (leptine, insuline, ghréline, NPY).

Il contient deux populations neuronales clés, jouant un rôle de premier plan dans l'intégration des signaux périphériques. Des neurones orexigènes comprenant des neurones à NPY et AgRP et des neurones anorexigènes à POMC qui sécrètent essentiellement de l' $\alpha$ -MSH et CART.[173-174]

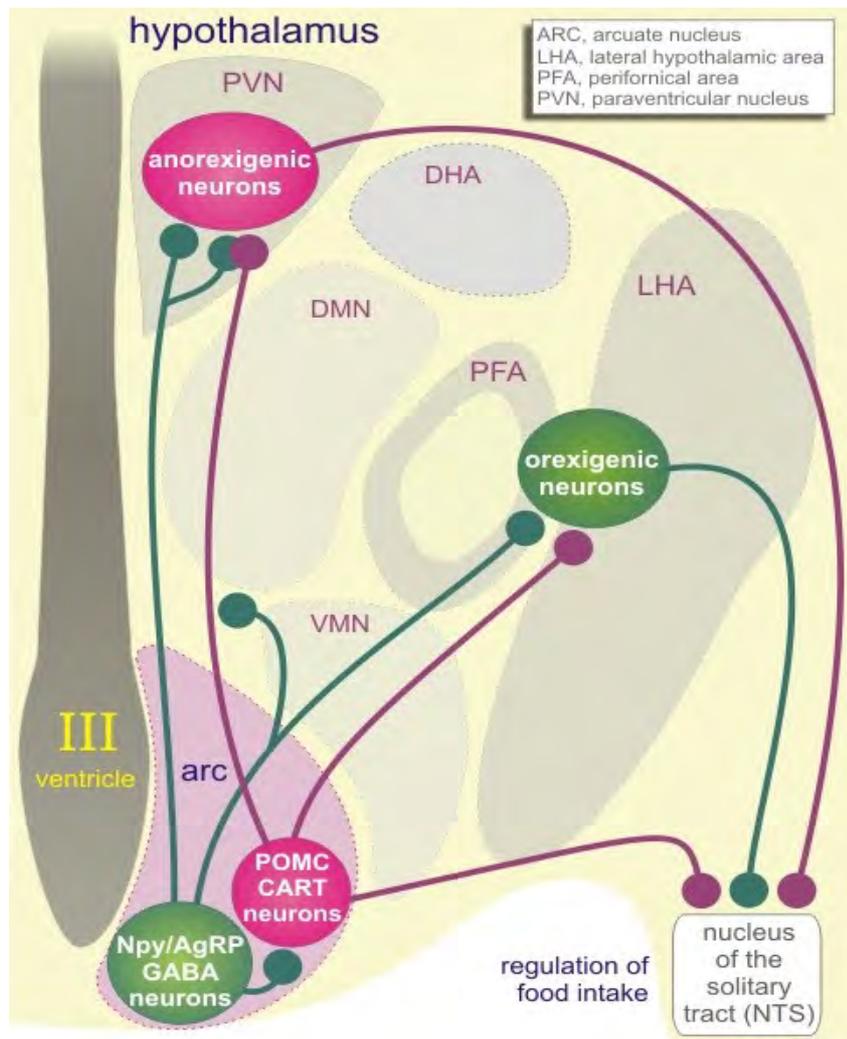
Ces deux types neuronaux interagissent de manière antagoniste au niveau du noyau arqué et projettent vers des neurones de second ordre dans d'autres régions de l'hypothalamus (PVN, VMN, Hypothalamus latéral) pour relayer l'information.

Les neurones POMC/CART exercent leur action anorexigène via l'activation directe de récepteurs à Mélanocortine (MC3-R et MC4-R) et expriment à leur surface des récepteurs à NPY dont l'activation inhibe l'activité.

Les neurones NPY/AgRP, d'action opposée, coexpriment également le GABA qui inhibe directement les neurones anorexigènes du noyau arqué et au niveau du PVN.

Le noyau paraventriculaire possède lui des neurones à CRH et TRH exprimant les récepteurs à Mélanocortine.

Enfin, l'HT latéral (centre de la faim) comprend des neurones exprimant des peptides orexigènes appelés Orexines A et B, ainsi que MCH. Il reçoit les projections de NPY et  $\alpha$ -MSH provenant de l'ARC.



### Voies de signalisation hypothalamiques rentrant en jeu dans l'homéostasie énergétique

(d'après Cellbiol.net)

Le noyau arqué contient deux populations neuronales conduisant des effets opposés, les neurones à POMC/CART, anorexigènes et ceux à NPY/AgRP, orexigènes, projetant ensuite vers des neurones dits de « second ordre » vers d'autres aires hypothalamiques telles que le noyau paraventriculaire.

#### 1.1.1.3 Régulation

Ce système de régulation de l'homéostasie énergétique est complexe de par l'interconnexion des voies et l'existence d'une modulation à court et long terme, qui permet un contrôle extrêmement précis des disponibilités en nutriments.

- Régulation à court-terme:

Cette régulation informe sur les substrats présents à un instant donné dans l'organisme et est donc directement liée à la prise alimentaire.

Elle fait intervenir des informations sensorielles, digestives et métaboliques qui auront une durée d'action limitée à l'espace inter-prandial qui pourront agir sur le volume et la durée de la prise alimentaire, la sensation de satiété et permettront une adaptation immédiate de l'organisme.

C'est à ce niveau qu'interviennent les zones secondaires citées précédemment. Le complexe vagal renseigne ainsi sur la distension gastrique via des mécanorécepteurs situés sur la paroi gastrique.

Interviennent également des hormones et peptides entérodigestifs tels la CCK, l'insuline, GLP-1 inhibant la prise alimentaire et favorisant la sensation de satiété.

Cependant, ce système de régulation instantané n'informe pas l'organisme sur les réserves énergétiques disponibles au long cours, or ce sont elles qui doivent être prises en compte pour rendre ou non permissif l'organisme à une grossesse.

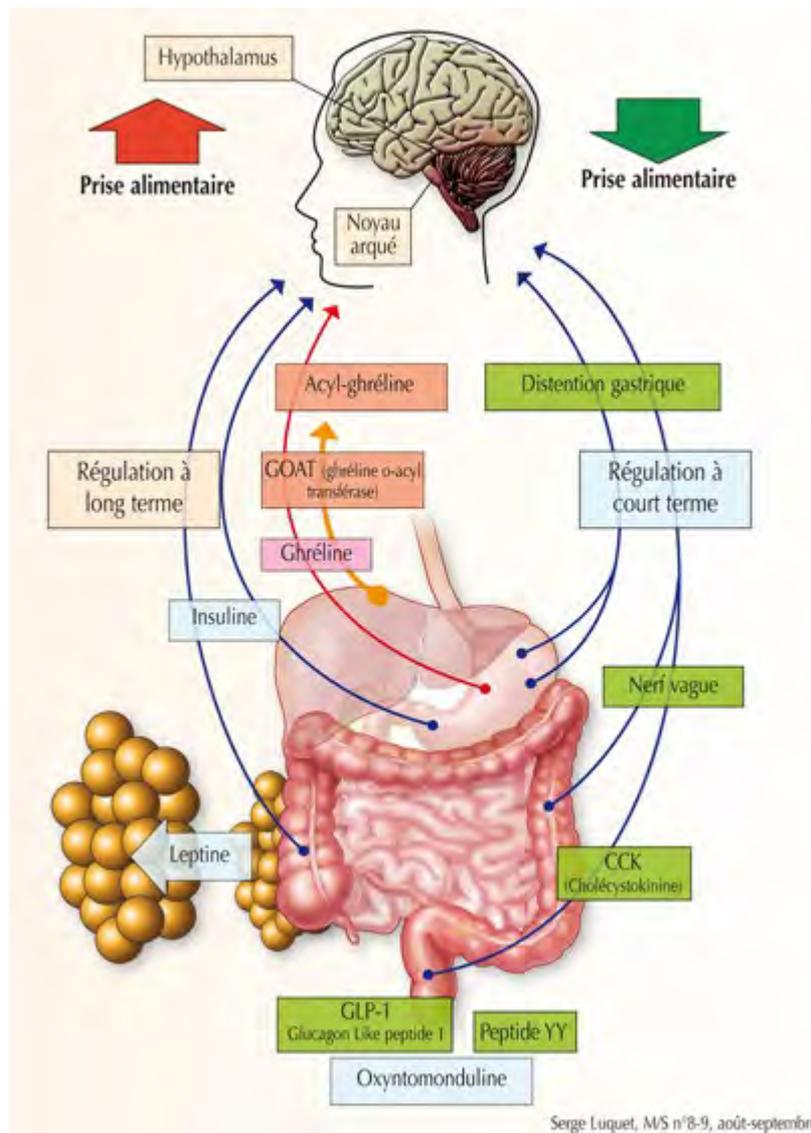
On s'intéressera donc uniquement au contrôle à long terme, plus susceptible d'influencer la fonction reproductive, sachant que certains signaux renseignent les deux voies.

- Régulation à long-terme:

Cette régulation permet de donner une idée générale sur le statut métabolique de l'individu et n'est plus un « cliché » à un instant donné.

Ainsi, son fonctionnement est lié au niveau d'adiposité et les effets qu'elle engendre sont retardés par rapport à la prise alimentaire.

Les signaux qui la régissent sont essentiellement de nature hormonale et vont agir directement sur les voies hypothalamiques pour moduler les effets de la régulation à court-terme.



Protagonistes de la régulation à court et long terme de l'homéostasie énergétique

(d'après Luquet et al., M/S 2008, 8-9)

1.1.1.4 Molécules impliquées dans ce système

Nous avons déjà cité quelques-unes des molécules impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique, chacune servant de relais à la propagation de l'information.

Il est possible de distinguer trois sortes d'effecteurs.

Les entérokinines, sécrétées au niveau du tractus gastro-intestinal, agissant essentiellement pour la régulation à court-terme et transmettant des influx anorexigènes. Participent aussi la CCK, GIP,

PYY, GLP-1 , oxyntomoduline, ghreline...

Les neuropeptides hypothalamiques, localisés au niveau des différents noyaux composant le système de régulation. On retrouve dans ce groupe les neurones à NPY/AgRP, CART, déjà cités. La galanine, GALP,  $\alpha$ -MSH, MCH, oxytocine, orexines font aussi partie de cet ensemble. Ils agissent à la fois sur la régulation à court et long-terme et possèdent des effets antagonistes.

Enfin, cet ensemble fait intervenir des peptides périphériques qui auront un rôle sur le contrôle à long-terme des stocks énergétiques. La Leptine (anorexigène), joue un rôle majeur et représente le pivot entre l'intégration de ces réserves. La Ghreline, sécrétée au niveau digestif, appartenant à la famille des entérokinines est la seule possédant une action orexigène et conduit donc des effets inverses à ceux de la Leptine. Et pour terminer, l'insuline rentre en jeu avec son action anorexigène. Toutes ces molécules interagissent entre-elles de manière complexe pour aboutir à un équilibre final des fonctions organiques. Nous ne nous intéresserons ici qu'à celles susceptibles de faire le lien alimentation/reproduction, qui se traduit au niveau central par la régulation des gonadotrophines.

#### 1.1.1.4.1 Entérokinines

##### **PYY**

Produit par l'intestin en réponse à la prise alimentaire, il appartient à la famille des « PP-fold-peptide family » tout comme NPY. Ces peptides partagent les mêmes récepteurs couplés à une protéine G, Y1, 2, 4, 5 et 6.

PYY agit sur la régulation de l'homéostasie énergétique comme la plupart des entérokinines au niveau du noyau arqué, structure la plus facilement accessible car non protégée par la BHE. Il inhibe aussi les neurones NPY/AgRP et inversement pour les neurones sécrétant POMC, induisant une sensation de satiété et une baisse de la prise alimentaire, selon des études menées chez l'animal.[175] Son rôle dans la reproduction est méconnu mais il est présent au niveau du placenta et des membranes fœtales chez l'homme. Les résultats obtenus sur le rat sont contradictoires, avec tantôt une inhibition, tantôt une activation de la sécrétion de LH. [176-178] Sa contribution à la régulation de l'axe gonadotrope suivant les réserves énergétiques est donc probable mais reste à déterminer. Contrairement à la Leptine, il ne semble pas y avoir de résistance à PYY chez les sujets obèses, d'après les résultats d'une étude sur l'appétit et la prise alimentaire de personnes obèses suite à l'injection de cette entérokinine. Cependant, ces individus présentent des taux bas de PYY, malgré

son effet anorexigène, qui pourrait contribuer à la physiopathologie de l'obésité dans ce groupe.  
[179]

### **GALP**

GALP (Galanin like-peptide) est un neuropeptide anorexigène présent au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus. Il agit simultanément sur la régulation de la prise alimentaire et la fonction de reproduction en servant de relais à l'action de la Leptine. En effet, les neurones à GALP expriment les récepteurs à la Leptine et sont donc les cibles directes de cette adipokine qui régule leur sécrétion en fonction de l'équilibre énergétique. L'insuline régie également leur sécrétion.[180-183] Des études chez les animaux (souris, rat, singe) montrent qu'une administration centrale de GALP stimule la sécrétion de LH. De plus, ces neurones projettent vers le noyau paraventriculaire, en lien étroit avec les neurones à LH, renforçant l'idée d'une stimulation directe de la sécrétion de gonadotrophines.

#### 1.1.1.4.2 Neuropeptides hypothalamiques

### **NPY**

Le neuropeptide Y, exprimé par les neurones du noyau arqué représente un modulateur important des fonctions neuro-endocriniennes dont fait partie la reproduction.

Etant un peptide orexigène, il est retrouvé à des taux inférieurs chez la personne obèse. Il possède cinq sous-types de récepteurs différents (Y1 à Y5), dont deux se révèlent être impliqués dans le contrôle à la fois de la prise alimentaire et de l'axe reproducteur endocrine.[184] En effet, les neurones sécrétant GnRH expriment à leur surface Y1 et Y5 mais leur interaction avec NPY est complexe et varie suivant l'environnement endocrine, notamment la concentration en hormones stéroïdiennes.

En présence de concentrations élevées en stéroïdes sexuels, NPY stimule la sécrétion de GnRH alors qu'en présence de taux bas, l'effet inverse est observé.

De même, l'infusion chronique de ce peptide inhibe la sécrétion de GnRH tandis qu'une action ponctuelle l'active.

Ainsi, NPY exerce un effet excitateur sur les neurones à GnRH lorsque son récepteur est activé par intermittence alors que des taux bas en stéroïdes associé à une action de NPY en continu conduisent à terme à un arrêt de sécrétion de LH. [185-187]

Ce peptide est donc capable de moduler la sécrétion de gonadotrophines en s'adaptant aux conditions nutritionnelles. Son effet inhibiteur sur la sécrétion de GnRH en tant que peptide orexigène est normal lors d'un déficit énergétique au long cours (action chronique). Cependant, en cas de déficit ponctuel, NPY ne déprime pas l'axe gonadotrope en maintenant la sécrétion de LH, montrant toute la complexité de ce système, finement régulé.

A noter que les neurones sécrétant NPY expriment le récepteur à la Leptine et l'insuline, permettant à ces 2 hormones d'inhiber la sécrétion de NPY.[188,189]

### **AgRP**

L'AgRP, pour Agouti Related Protein est un peptide orexigène exprimé seulement dans le noyau arqué.[190-191] Des projections sont retrouvées vers le noyau para-ventriculaire, l'hypothalamus latéral et des zones extra-hypothalamiques. Tous les neurones produisant ce peptide co-expriment également NPY, c'est pourquoi ils sont désignés sous le terme neurones à NPY/AgRP pour désigner la zone du noyau arqué qui leur correspond. Les signaux médiés par AgRP sont donc les mêmes que ceux décrits pour NPY et ils sont régulés de la même manière.

Ainsi, la Leptine inhibe la libération d'AgRP et on remarque lors d'expériences que les déficits en Leptine, dus à une mutation de son gène ou à une restriction alimentaire entraînent une régulation positive des taux d'AgRP.

Ce neuropeptide agit via des récepteurs aux Mélanocortines (MC-3 et MC-4) situés notamment dans le noyau para-ventriculaire (anorexigène) en tant qu'antagoniste et conduit à terme à une hyperphagie, un gain de poids, une diminution de la thermogénèse.[192-194]

### **Orexines**

Ces neuropeptides, distingués en orexines A et B sont codés par le même gène et présentent 46% de similitudes. Comme leur nom l'indique, elles ont un rôle orexigène sur la régulation énergétique et ont tendance à augmenter la prise alimentaire.

Les neurones qui les synthétisent se situent dans l'hypothalamus dorsal et latéral et sont activés par des signaux de déficit nutritionnel.[195] Les Orexines A et B agissent ensuite par une voie de transduction impliquant une protéine G via deux récepteurs, OX1R et OX2R.[197] Ces récepteurs sont distribués différemment au niveau central, avec OX1R exprimé largement dans tout l'hypothalamus, alors qu'OX2R n'est présent que dans le noyau para-ventriculaire.

Des projections directes sont retrouvées dans le noyau arqué avec les neurones exprimant à la fois le

récepteur à NPY et à la Leptine, et les effets de l'Orexine sur l'appétit paraissent médiés par NPY. Ce peptide agit aussi sur la fonction de reproduction aux deux niveaux de production des gonadotrophines. Une stimulation de la sécrétion de GnRH a été montrée via le récepteur OX1R à partir d'explants hypothalamiques et de lignées cellulaires de GnRH immortalisées.

Des récepteurs aux Orexines sont également présents au niveau hypophysaire mais leurs effets dépendent de l'environnement en hormones stéroïdes. Cependant, leur action sur l'axe gonadotrope paraît limitée mais reste à être explorée, puisqu'une réponse hypophysaire à la GnRH exogène persiste en l'absence d'Orexines.[198]

Les Orexines agissent sur les deux versants (appétit/reproduction) et font partie d'intermédiaires nécessaires à la transmission du signal notamment de la Leptine et de la Ghrelina, leurs neurones possédant les récepteurs à ces deux hormones.[199]

Une perturbation de ces hormones, par exemple en cas d'obésité, retentirait aussi sur l'activité de ce neuropeptide, ce qui peut expliquer l'apparente « faiblesse » de son action isolément.

### **Galanine:**

Cet autre peptide neuroendocrine, initialement décrit comme peptide intestinal, semble également agir sur le plan de la reproduction en plus de son action sur le bilan énergétique.

Il est retrouvé au niveau de l'intestin et du cerveau, entre autre dans les régions hypothalamiques de l'ARC et du PVN. Ces deux zones étant connues pour abriter des neurones transmettant des informations permettant à l'organisme de faire le lien reproduction/énergie, il est légitime de penser que la Galanine puisse servir d'intermédiaire.

Ses actions sont médiées via une protéine Gi et des canaux ioniques, auxquels sont couplés ses récepteurs.[200]

Sur le plan nutritionnel, la Galanine possède des effets orexigènes, des expériences ayant montré que l'injection d'un antagoniste des récepteurs à la Galanine diminue la prise d'une alimentation riche en lipides.[201,202] Cependant, ses taux ne sont pas très sensibles à une privation alimentaire ou un changement des niveaux de Leptine, ce qui amène à penser qu'elle ne constitue pas un peptide de 1er ordre dans ce mécanisme d'adaptation.

Au niveau de la sécrétion des gonadotrophines, des récepteurs à la Galanine sont présents sur les neurones à GnRH dont une partie est capable de produire ce peptide.[203] La Galanine peut ainsi agir de façon paracrine et autocrine sur ces neurones et stimuler la sécrétion de GnRH. En effet, des expériences d'administration d'antagoniste à la Galanine montrent un blocage des pics de LH et de l'ovulation. Également, le réseau neuronal à Kisspeptine, dont le rôle dans le carrefour métabolisme

énergétique/reproduction est fondamental, présente des sous-populations de neurones dans l'ARC et l'AVPV co-exprimant la Galanine, ce qui renforce son rôle de médiateur.[204 ]

Son rôle sur la sécrétion des Gonadotrophines n'est pas simplement fonction de la disponibilité énergétique. En effet, elle conduit une action bipolaire suivant le taux d'estrogènes au cours du cycle. En présence de taux élevés, les neurones à Galanine qui possèdent le récepteur  $\beta$  aux estrogènes seront stimulés et pourront agir d'autant plus sur la libération de GnRH. Au contraire, lorsque les taux rediminueront, une action inhibitrice se mettra en place.

### **Mélanocortines:**

Considérées comme des effecteurs cataboliques, elles constituent une famille de peptides incluant entre autre l' hormone  $\alpha$ -mélanotrope ( $\alpha$ -MSH) provenant du clivage de la pro-opiomélanocortine (POMC).

Au niveau central, l'agoniste principal que représente l' $\alpha$ -MSH est exprimé uniquement par les neurones du noyau arqué, adjacents à ceux produisant le neuropeptide Y.

Suite à sa sécrétion,  $\alpha$ -MSH va se fixer sur ses récepteurs, MC3R et MC4R, appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Cinq sous-types de récepteurs aux Mélanocortines ont été mis en évidence, mais seuls MC3R et MC4R sont exprimés au niveau central.[205]

L'effet anorexigène de cette famille de peptides a été mis en évidence par des expériences de délétion de MC4R chez des souris qui suite à cela développent une hyperphagie et une obésité.

[206] A l'inverse, l'injection intracérébroventriculaire d'un agoniste aux récepteurs MC4R induit une anorexie. Ces résultats sont observés également chez l'homme, après mutation inhibitrice du gène codant MC4R.

L'hormone  $\alpha$ -mélanotrope joue un rôle important sur le contrôle nutritionnel et envoie des projections vers de nombreuses zones de l'hypothalamus impliquées également dans cette régulation (HT latéral, PVN, VMN,...). Ainsi les récepteurs aux mélanocortines sont exprimés par plusieurs populations neuronales siégeant dans les noyaux de l'hypothalamus, dont ceux du PVN, HT latéral.

[207-208] Les neurones à  $\alpha$ -MSH eux-même expriment MC4R, permettant une auto-inhibition.

En ce qui concerne son lien avec la fertilité,  $\alpha$ -MSH projette aussi vers l'aire pré-optique, à proximité des neurones à GnRH, et peut moduler la sécrétion de gonadotrophines suivant le statut énergétique, mais pas seulement. [209-210]En effet, chez la femme il possède lui aussi un effet « bipolaire » sur la sécrétion de LH en fonction de l'environnement stéroïdien. Il active la sécrétion de LH en première partie de cycle, lorsque les taux d'estrogènes sont élevés avant l'ovulation, et l'inhibe en deuxième partie.[211]

## **CART :**

CART, pour « Cocaïne and Amphetamin Regulated-Transcript » est un neuropeptide agissant sur l'homéostasie énergétique en tant qu'anorexigène.

Ses corps cellulaires sont colocalisés avec ceux de POMC dans différentes zones de l'HT impliquées dans la régulation de l'appétit (ARC, PVN, HT dorsomédian, latéral,...).[212] Des expériences animales (primates) confirment une régulation négative de la transcription de son gène lors de période de privation alimentaire.

Ce peptide semble aussi un important médiateur de la sensibilité à l'insuline, puisque une mutation du gène exprimant CART chez l'homme conduit au développement d'un diabète de type II. De nombreuses projections de CART sont situées au niveau de l'éminence médiane de l'HP antérieure, impliquant une possible action sur la sécrétion des gonadotrophines.

CART semble capable d'agir directement sur l'axe gonadotrope que ce soit au niveau de l'hypothalamus sur la libération de GnRH ou de l'HP sur celle des gonadotrophines. Ainsi, son administration sur des explants hypothalamiques de rates stimule la libération de GnRH alors que leur immuno-neutralisation fait décroître sa synthèse.

Son action directe sur l'hypophyse est également certaine mais les effets retrouvés sont contradictoires.

Quoi qu'il en soit, CART agit à la fois sur l'homéostasie énergétique, en inhibant la prise alimentaire et sur la reproduction en activant l'axe gonadotrope. Nous en reparlerons plus tard mais il est certain que les voies de signalisation de CART sont liées à celles de la Leptine et que ces deux molécules interagissent. L'administration par exemple de Leptine à une souris déficiente (ob/ob) augmente les taux de CART dans le noyau arqué alors que ces niveaux étaient inférieurs à une souris normale.

[212-214]

## **MCH:**

La « Melanocortin Concentrating Hormon » (MCH), appartient au groupe des molécules anaboliques.

Elle agit via deux types de récepteurs couplés à une protéine G, MCH-1R et MCH-2R.[215]

Les corps cellulaires de ce neuropeptide sont retrouvés essentiellement au niveau de l'hypothalamus latéral considéré comme le « centre de la faim » et ses récepteurs sont distribués largement dans le cerveau, spécialement dans l'hippocampe, l'amygdale?? et le cortex cérébral.[216]

L'injection intraventriculaire de MCH à des souris augmente la prise alimentaire et diminue la

dépense énergétique, affirmant son rôle orexigène. De même, les souris déficientes en Leptine (ob/ob) surexpriment MCH. La Leptine régule ainsi l'action de MCH, ces deux molécules semblant agir via des voies de signalisation interconnectées. On observe aussi que la surexpression de ce peptide induit une insulino-résistance.[217] La perturbation d'un acteur de ce système, par exemple la Leptine en cas d'obésité peut ainsi avoir des conséquences importantes.

En ce qui concerne le contrôle de l'axe reproducteur, MCH conduit des effets centraux sur la sécrétion de LH de façon directe ou indirecte via la régulation de GnRH hypothalamique. Ses récepteurs sont présents au niveau des neurones à GnRH et dans l'hypophyse (MCH-1R), et les études chez la souris montrent une corrélation spatiale entre les projections neuronales de MCH et les neurones hypothalamiques à GnRH.[210]

Ses effets sur la sécrétion des gonadotrophines sont variables et dépendent de l'environnement en stéroïdes. MCH peut donc stimuler ou inhiber la sécrétion de LH. De même, l'expression de ce peptide peut être régulée par les oestrogènes.[218]

Même s'il agit sur l'axe reproducteur, MCH n'apparaît pas comme un élément indispensable à une fonction reproductive normale. En effet, des souris rendues « KO » pour son gène sont fertiles. Son rôle en tant que médiateur et/ou modulateur reste à être approfondi.

### **Ghréline**

Cette entérokinine, produite principalement au niveau de l'estomac est un régulateur essentiel de ce système qui agit sur de nombreuses fonctions comme la prise alimentaire, l'adipogenèse, la sécrétion d'insuline, de GH, et la reproduction.

Contrairement aux autres entérokinines, elle a la particularité de conduire des effets orexigènes, stimulants de l'appétit et est produite en plus faible quantité par d'autres organes tels que le placenta, l'HP, les gonades, qui laissent deviner son large champ d'action.[219-221]

Ses taux circulants sont modulés par la prise alimentaire et augmentés en cas de jeûne pour ensuite diminuer dans les heures suivant le repas. Une corrélation inverse à l'IMC est observée.

La ghréline est exprimée largement au niveau du noyau arqué, zone importante dans la médiation des effets métabolisme/reproduction, où elle va activer les neurones NPY/AgRP (transmettant eux-aussi un message orexigène) et à l'inverse inhibe les neurones POMC.[222-223] Elle établit aussi des projections avec les neurones à Orexines de l'HT latéral.

En ce qui concerne son action sur la fonction de reproduction, la ghréline, en accord avec son rôle orexigène, déprime l'axe gonadotrope. Des études montrent qu'une augmentation de ghréline diminue la fonction de reproduction en inhibant la sécrétion de LH. De même, son administration

centrale supprime la sécrétion pulsatile de LH.[ 224-226] On ne sait pas si cette action passe par un effet direct sur les neurones à GnRH ou non mais il semblerait plus probable qu'une voie de signalisation indirecte rentre en jeu, des expériences ayant montré que les effets de la ghréline sur la sécrétion de LH sont inhibés par un antagoniste non spécifique. Ces perturbations sont aussi retrouvées chez la souris, où l'on observe que la ghréline inhibe le développement embryonnaire murin in vitro et qu'elle agit sur les gonades, action que nous développerons plus loin.[227-228]

Cette entérokine agit de deux manières différentes sur l'axe reproducteur. Soit par une action systémique, par synthèse dans l'intestin au niveau central, soit de manière locale sur les gonades par synthèse périphérique à leur niveau. Elle agit aussi sur la puberté (effet inverse de la Leptine). Une administration continue de ghréline à des rats mâles retarde leur âge pubère en diminuant le taux de LH et testostérone.[229-230] Cet effet n'est pas retrouvé chez la femelle. Contrairement à la leptine, ce sont cette fois les mâles les plus sensibles à son action. Même si ce rôle est peu étudié chez l'humain, on note un déclin progressif des niveaux de ghréline à mesure que la puberté progresse, ce qui pourrait constituer un signal permissif de la maturation de l'axe HPG, en parallèle d'une augmentation de leptine, les deux signaux indiquant des conditions métaboliques favorables.

### 1.1.2 La Leptine, maillon central de la régulation à long-terme

En tant qu'adipokine, la Leptine est une hormone essentielle dans l'homéostasie énergétique via son rôle d'information sur le niveau d'adiposité. Son taux plasmatique est le reflet de la balance énergétique de l'organisme et par conséquent elle joue un rôle majeur dans le système neuropeptidergique.

#### 1.1.2.1 Localisation centrale des récepteurs à la Leptine

Comme nous l'avons vu précédemment, l'isoforme longue (LRb) du récepteur à la leptine est nécessaire à l'activation de la voie de transduction JAK/STAT. Il est présent en grande concentration au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et est considéré comme le médiateur des effets centraux de la leptine.

Ce récepteur est abondamment exprimé au niveau hypothalamique, région clé du système neuropeptidergique et de la sécrétion des gonadotrophines.

Ainsi, on le retrouve dans l'éminence médiane renfermant le noyau arqué, au niveau des deux sous-

populations neuronales qui le constitue. La Leptine exerce son action en liant ses récepteurs sur les neurones NPY/AgRP et POMC qui relaieront l'information aux autres noyaux.[231-232]

Ainsi, le récepteur est également présent dans les autres régions du système neuropeptidergique, à savoir l'hypothalamus ventromédian, dorsomédian, latéral, le noyau ventral prémammillaire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire, qui présentent les corps neuronaux des peptides présentés précédemment dont une majeure partie est régulée par la Leptine et sert de signal intermédiaire à la propagation de son signal.[233-235] On retrouve donc Lrb exprimé au niveau des neurones à GALP, Orexines, Oxytocine,  $\alpha$ -MSH, Ghrelina, MCH, Kisspeptine.

Les neurones sécrétant la GnRH au niveau de l'aire pré-optique expriment aussi LRB mais de façon moins significative.

Enfin, l'hypophyse antérieure, renfermant les neurones responsable de la libération de LH et FSH, sont aussi sous l'influence de la Leptine.

#### 1.1.2.2 Rôle sur la sécrétion des gonadotrophines

Avec la large distribution de ses récepteurs au niveau hypothalamo-hypophysaire, cette adipokine semble capable de réguler la libération des gonadotrophines.

De nombreuses études ont exploré les réseaux neuronaux médiés par cette hormone et il semblerait qu'elle agisse de deux manières distinctes sur cette sécrétion.

Tout d'abord, elle stimule de façon indirecte la libération de GnRH. En effet, on vient de voir que ces neurones n'expriment pas ou très peu le récepteur à la leptine, or des études montrent que l'administration de Leptine dans l'ARC accélère la pulsativité mais pas l'amplitude des pics de GnRH de façon dose-dépendante.[236-237]

Cette adipokine influence donc la libération de GnRH, mais via l'activation d'interneurones qui modulent en retour la sécrétion de gonadolibérine.[238-239]

Comme nous l'avons vu, de nombreux peptides rentrent en jeu dans la modulation de cet axe et certains d'entre eux sont régulés par les niveaux de Leptine qui permettent par ce biais la propagation de son « message énergétique ».

Une variation du taux de Leptine impactera donc sur les neurones sécrétant ces peptides et possédant les récepteurs à la Leptine qui eux-même réguleront d'autres inter-neurones et ainsi de suite jusqu'à atteindre la cible qui nous intéresse ici, les neurones à GnRH, ou alors agiront eux-même directement sur ces neurones à GnRH.

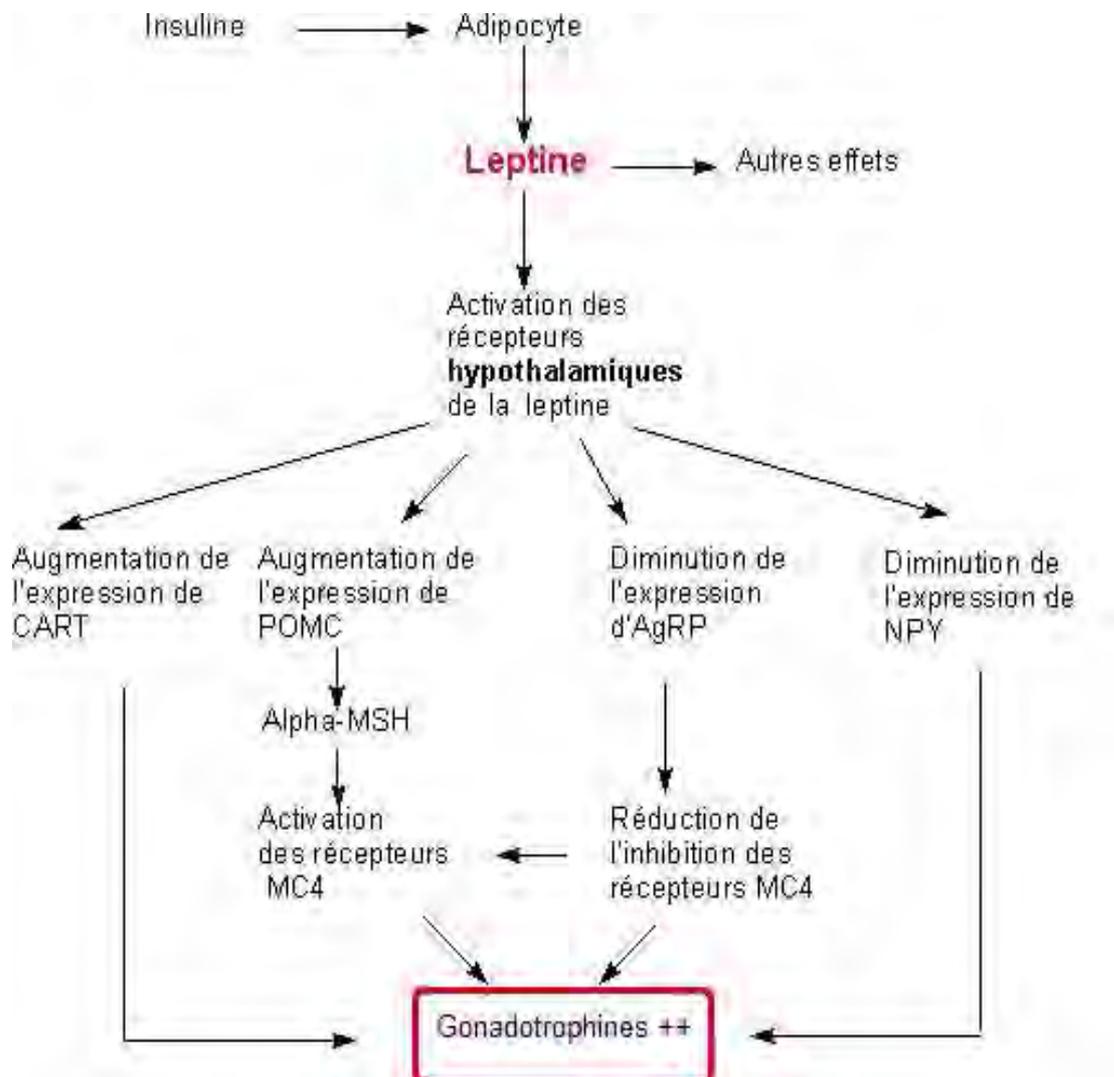
Parmi ceux-ci on retrouve les neurones sécrétant les peptides du noyau arqué, POMC, CART, NPY, AgRP, GLP, MCH. La Leptine agit ainsi en se fixant sur son récepteur au niveau des neurones à POMC/CART et active la libération de peptides anorexigènes (MCH,...) qui eux-même stimuleront la sécrétion de GnRH. Ainsi, un traitement par agoniste de la Mélanocortine (produite par les neurones à POMC) induit la sécrétion de GnRH et LH alors qu'un antagoniste bloque ces effets. La Leptine peut donc réguler l'axe gonadotrope par l'intermédiaire des neurones POMC/CART, via une augmentation de ces peptides en sa présence. Cependant, l'action via ces interneurons n'est pas suffisante pour une sécrétion normale de gonadotrophines. En effet, des souris KO pour le gène codant POMC ne présentent pas de trouble de la fertilité, il doit donc exister d'autres voies alternatives, ne passant pas par les neurones à POMC/CART mais transmettant aussi le signal Leptine.[240]

De façon opposée, la Leptine aura une action inhibitrice au niveau des neurones à NPY/AgRP en abaissant le taux de sécrétion de peptides orexigènes qui permettra de diminuer leur action inhibitrice sur la sécrétion pulsatile de GnRH. En effet, la Leptine diminue l'expression de NPY et AgRP dans le noyau arqué et est aussi capable de diminuer le nombre de neurones les produisant. [241-242] Ainsi, même si l'action de NPY sur la sécrétion de GnRH est complexe et dépend de plusieurs facteurs, il conduit schématiquement à une inhibition des neurones à GnRH qui est réduite lorsque la Leptine réprime sa sécrétion. Pourtant, comme auparavant, cette voie non plus ne se suffit pas à elle même pour expliquer les effets positifs de la Leptine sur la libération de GnRH. En effet, sur des souris ob/ob (déficientes en Leptine) ayant une inactivation du gène NPY, une restauration seulement partielle de la fertilité est observée.

Le même effet est obtenu avec la répression de la signalisation menée par l'AgRP.[241,243] Lors de sa sécrétion, elle va agir en tant qu'antagoniste des récepteurs aux Mélanocortines, présents notamment sur les neurones à POMC/CART du noyau arqué et inhiber l'effet activateur de ces neurones sur la sécrétion de GnRH. Lorsque la Leptine se fixera sur ses récepteurs au niveau de ces neurones, l'inhibition de la voie de signalisation de l'AgRP augmentera la sécrétion de gonadotrophines.

La Leptine agit aussi au niveau des neurones à GALP, plus de 85% d'entre-eux exprimant son récepteur. [244]Elle active la sécrétion de ce peptide, notamment avec une croissance de ses taux dans l'HT. [245] GALP quant à lui active les neurones à GnRH et induit la libération de LH, il sert d'intermédiaire à l'effet de cette adipokine.

En ce qui concerne la sécrétion de LH et FSH, la leptine agit cette fois de manière directe au niveau de l'HP et stimule leur sécrétion via l'activation de la NO synthase.



Actions de la Leptine sur le système neuroendocrine lors de conditions physiologiques  
(d'après Pharmacorama.com)

L'intrication de ces voies métaboliques fait transparaître le rôle fondamental que joue la Leptine en tant que médiateur central dans la régulation des gonadotrophines. Elle module à elle seule un panel important de molécules, dont les effets conjugués permettent une sécrétion physiologique des hormones hypothalamo-hypophysaires.

Le développement d'une hyperleptinémie puis d'une leptino-résistance chez le sujet obèse apparaît dès lors comme susceptible de contribuer, du moins en partie, à la répression de l'axe et à la survenue d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Dans ce cas de figure, les voies de signalisation décrites auparavant ne répondent plus à la stimulation par la Leptine (désensibilisation des récepteurs), qui n'est plus capable d'activer les voies déclenchant la sécrétion de gonadotrophines, ni d'inhiber celles les réprimant.

Cet état de leptino-résistance constitue donc un premier élément permettant d'expliquer la dérégulation de l'axe gonadotrope et apparaît comme perturbateur majeur puisque une simple anomalie touchant cette adipokine entraîne invariablement une atteinte de la fertilité.

### 1.1.3 Insuline

Comme nous l'avons déjà dit, les taux d'insuline sont corrélés à la quantité de tissu adipeux, ils sont donc plus élevés chez la personne obèse qui dans la majeure partie des cas souffre d'une insulino-résistance, consécutive à une hyperinsulinémie chronique.

Les niveaux centraux d'insuline sont proportionnels à l'insulinémie périphérique et tout changement dans la sécrétion de cette hormone se répercute dans l'ensemble de l'organisme. Etant donné les faits qui semblent impliquer l'insuline dans la reproduction et les modifications de sécrétion qu'elle subit en cas d'excès pondéral, il est important d'examiner le rôle qu'elle peut mener sur la sécrétion des gonadotrophines.

#### 1.1.3.1 Localisation centrale des récepteurs à l'insuline

L'insuline et le système IGF-1 sont impliqués dans la régulation centrale de l'axe gonadotrope que ce soit au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

Les récepteurs insuliniques exprimés par certains neurones hypothalamiques tels que ceux sécrétant

NPY sont déjà connus pour jouer un rôle dans l'homéostasie énergétique et la prise alimentaire et leur implication dans la régulation de l'axe gonadotrope est étudiée. Cependant, l'identification précise des neurones exprimant ces récepteurs est compliquée.

L'utilisation de souris « NIRKO », possédant une délétion du récepteur à l'insuline dans les cellules neuronales, a permis de souligner le rôle de la signalisation insulinique dans la satiété et la fertilité. En effet, ces souris présentent un phénotype très similaire aux souris db/db (mutation du gène codant LepR) avec une hyperphagie, une obésité et un hypogonadisme central.[246]

Des récepteurs à l'insuline sont donc présents au niveau central et plus précisément hypothalamique, mais les neurones à l'origine de cette signalisation sont encore incertains.

Cependant, des populations neuronales semblent se démarquer et exprimer ce récepteur, dont les neurones à POMC/CART, NPY/AgRP, les neurones GABAergiques et à GnRH.[247-248]

#### 1.1.3.2 Rôle sur les sécrétions gonadotrophiques

Des études in vitro ou sur des cultures cellulaires de neurones hypothalamiques de rats ont montré que l'insuline augmentait l'expression et la sécrétion de GnRH. [249-250] Cette action stimulatrice de l'axe gonadotrope est retrouvée sur des modèles murins chez qui l'administration d'insuline augmente la sécrétion de LH alors que l'inactivation de son récepteur conduit à des taux faibles d'hormone lutéinisante.[246]

La signalisation insulinique touchant la fonction reproductive passe semble-t-il par différentes populations neuronales, même si les études à ce sujet ne sont pas formelles.

Les neurones à NPY/AgRP du noyau arqué sont une cible pour l'insuline qui réprime l'expression du neuropeptide Y. Nous venons de voir que ce peptide inhibe l'expression et la sécrétion de GnRH, l'insuline en levant cette inhibition peut donc induire indirectement la libération de GnRH.

D'une manière opposée, l'action de l'insuline via ses récepteurs sur les neurones POMC/CART active grâce à cet inter-neurone la sécrétion de GnRH. La transduction du signal insulinique à ce niveau s'effectue par l'activation de la voie PI3K. [251]

Il semblerait qu'une autre voie cellulaire, celle des MAPK, soit activée pour la régulation directe des neurones à GnRH par l'insuline. En effet, des études à partir de neurones hypothalamiques humains immortalisés (lignée Gnv-3) démontrent que les cellules sécrétant GnRH expriment le récepteur à l'insuline et sont capable de répondre directement à sa stimulation, contrairement à la Leptine.[252] Ces résultats restent à être confirmés car dans d'autres essais, l'inactivation du récepteur à l'insuline

des neurones à GnRH n'affecte pas la fertilité.[253] On peut cependant expliquer cela par l'existence d'une voie de signalisation indirecte de l'insuline via PI3K qui constitue une alternative.

De la même façon que pour la Leptine, l'insulino-résistance retrouvée chez les patients en excès pondéral et présentant des troubles de la fertilité semble tout à fait capable d'expliquer la baisse de sécrétion des gonadotrophines. Son action conjuguée au niveau de voies de signalisation et populations neuronales déjà contrôlées par la leptine renforce l'hypothèse d'une action conjointe, dont le résultat final s'exprime par l'adaptation du taux de gonadotrophines à la disponibilité énergétique. Il apparaît ainsi qu'un faisceau d'éléments est nécessaire à cette régulation centrale, et que la perturbation isolée d'un des messagers ne suffise pas à engendrer une altération suffisante de la signalisation pour observer une répercussion sur la fonction reproductive.

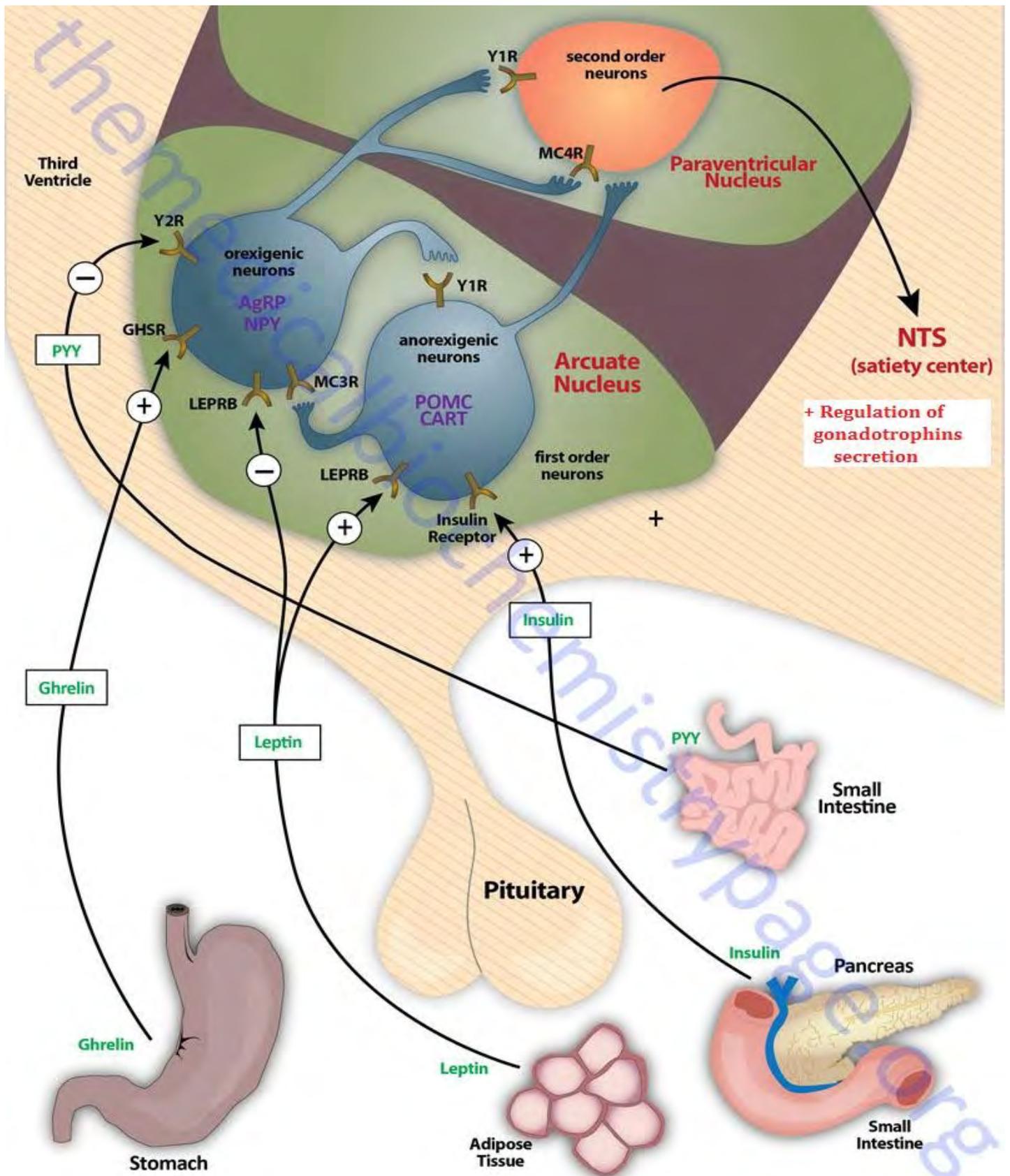


Schéma bilan de l'interconnexion des voies de signalisation intervenant sur le système neuroendocrinien et modulant la sécrétion de gonadotrophines

(d'après [www.themedicalbiochemistrypage.org](http://www.themedicalbiochemistrypage.org), Gut-brain inter-relationships and control of feeding behaviour)

#### 1.1.4 Stéroïdes sexuels

Les stéroïdes sexuels, en modulant les sécrétions de l'axe gonadotrope remplissent un rôle primordial dans la fonction de reproduction, et les dérégulations dont ils font l'objet au cours des surcharges pondérales vont perturber l'équilibre de la signalisation nécessaire à une sécrétion optimale de gonadotrophines.

Comme décrit précédemment, une accumulation lipidique, a fortiori au niveau abdominal, va modifier le profil stéroïdien de l'organisme. La balance physiologique testostérone/oestrogènes va être déplacée avec pour conséquence l'atteinte des mécanismes mis en place au niveau hypothalamique et hypophysaire pour la régulation des gonadotrophines.

- Signalisation hypothalamo-hypophysaire des stéroïdes sexuels

Le rétrocontrôle (négatif ou positif) des stéroïdes sexuels sur l'axe gonadotrope implique une action centrale de ces derniers, et une transmission de leur signal au niveau des neurones hypothalamiques à GnRH et des neurones hypophysaires responsables de la sécrétion de LH et FSH.

De par la connaissance du métabolisme des stéroïdes sexuels, cette régulation s'effectue via la testostérone, les oestrogènes dérivant de son aromatisation ou la progestérone, et l'on s'attend donc à retrouver les récepteurs propres à ces hormones au niveau des neurones concernés. Or, dans les études menées chez la souris, aucun de ces récepteurs n'est exprimé par les neurones à GnRH, ou de manière insignifiante ne permettant pas d'expliquer les effets observés.

Le rétrocontrôle passe toutefois par ces récepteurs puisque différentes expériences d'inactivation de l'un ou l'autre des récepteurs aux stéroïdes modifie le profil de sécrétion des gonadotrophines. Ainsi, la délétion de ER  $\alpha$  chez la souris femelle engendre une augmentation de LH non modifiée par l'ovariectomie, et le même résultat est obtenu chez le mâle. Une élévation plus ou moins importante des taux de gonadotrophines est cependant observée, soulignant le rôle des autres récepteurs dans ce rétrocontrôle, le récepteur aux androgènes, AR et à la progestérone, PR, dont la délétion sélective induit une baisse du rétrocontrôle négatif et donc une augmentation des hormones gonadotropes.

Le second type de récepteur aux oestrogènes, ER  $\beta$ , est exprimé par les neurones à GnRH, mais n'intervient pas dans ce mécanisme, sa délétion n'ayant aucun impact sur le taux de LH.

Un (ou plusieurs) inter-neurones sont donc nécessaires à la transduction du signal « stéroïdes » mais quoi qu'il en soit, les anomalies de la balance testostérone/oestrogènes sont répercutées au niveau central.[254]

- Répercussions d'une surcharge pondérale

L'accumulation lipidique va altérer l'équilibre stéroïdien en favorisant l'aromatisation des androgènes qu'il produit en oestrogènes. Le rétrocontrôle négatif va ainsi être accentué et mener à terme à une abolition des sécrétions pulsatiles de l'axe gonadotrope, retrouvé chez les individus en situation d'obésité morbide qui se traduit par un hypogonadisme hypogonadotrope. Dans les cas moins sévères de surpoids, l'axe n'est pas totalement inhibé mais le profil sécrétoire est anormal, avec notamment une baisse de l'amplitude des pics de LH retrouvée chez l'homme.

Ces perturbations, suivant leur intensité, vont atteindre l'intégrité de l'axe gonadotrope et conduire à des troubles plus ou moins importants de la fertilité.

Ils peuvent constituer une possible explication de l'infertilité pour les individus concernés et dans une moindre mesure des troubles du cycle observés par exemple chez la femme, les anovulations, et les altérations de la spermatogenèse chez l'homme.

#### 1.1.5 Le système Kisspeptine/GPR54

La Kisspeptine, codée par le gène *KISS-1*, est le dernier peptide à avoir été découvert. La mise en évidence de son action sur le contrôle de la fonction gonadotrope est essentielle puisqu'il a permis d'établir les connexions manquantes entre les acteurs décrits au préalable, notamment les stéroïdes et la sécrétion de gonadotrophines.

Cette hormone est présente au niveau central dans différentes structures cérébrales (noyau arqué, aire pré-optique, amygdale,...) ainsi qu'au niveau périphérique dans le foie, le pancréas et surtout les tissus reproducteurs, placenta et gonades.

Son récepteur, GPR54 est localisé au même niveau dans le cerveau, les tissus reproducteurs et en forte proportion dans le placenta. Il est couplé à une protéine Gq qui lui confère une activité sur le plan de la régulation des réserves énergétiques et de la reproduction.

- Mise en évidence de son rôle sur l'axe gonadotrope

Ce système Kisspeptine/GPR54 semble impliqué dans la régulation de sécrétion des gonadotrophines en agissant comme sécrétagogue potentiel de GnRH.

De nombreuses données scientifiques vont dans ce sens. L'observation, chez l'homme (mâle ou

femelle) d'une mutation homozygote de GPR54, rendant le récepteur inactif conduit au développement de symptômes classiques d'un hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique. Chez le mâle, on observe ainsi des testicules de petite taille, une pilosité pubienne peu développée et des taux anormalement bas de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels. [255-257] Au contraire, les hommes présentant une mutation activatrice voient leur âge pubertaire avancé. Des phénotypes similaires sont retrouvés pour les souris porteuses de la même mutation. Les mâles se caractérisent par des testicules atrophiés, une spermatogenèse anormale, des taux bas de testostérone et un faible développement des caractères sexuels secondaires. Chez les femelles KO pour le récepteur à la Kisspeptine, on retrouve un taux diminué d'oestrogènes circulant, une faible ouverture vaginale, et un manque de développement des follicules et du corps jaune.[258]

Ces observations soulignent l'importance de la Kisspeptine dans la régulation de l'axe gonadotrope étant donné les anomalies de sécrétion de LH et FSH concomitantes avec l'atteinte de ce système. Cependant, les mesures réalisées sur les souris KO montrent qu'une certaine sécrétion de gonadotrophines persiste en l'absence de signalisation par KP, ce qui signifie que la sécrétion ne passe pas exclusivement par ce peptide et que les gonadotrophines hypophysaires sont au moins partiellement fonctionnelles.

- Localisation des neurones à Kisspeptine et GPR54

Pour moduler la sécrétion des gonadotrophines la Kisspeptine peut agir sur l'étage hypothalamique, hypophysaire, ou les deux à la fois. Pour déterminer précisément ses sites d'action, des études plus approfondies ont été mises en place et il en ressort que cette hormone augmente la sécrétion de LH et FSH en stimulant la sécrétion de GnRH.

Ainsi, le pré-traitement de souris par un antagoniste de la GnRH prévient la sécrétion de gonadotrophines médiée par Kisspeptine. A l'inverse, son administration intracérébroventriculaire induit une sécrétion de GnRH concomitante à celle de LH (expériences chez le mouton). Cela suggère que la Kisspeptine agit préférentiellement au niveau de l'hypothalamus pour stimuler la libération de GnRH et par la suite celle des gonadotrophines via une signalisation passant uniquement par GPR54, étant donné que la sécrétion est abolie chez les souris KO pour le gène codant ce récepteur.[259]

Les expériences sur des modèles murins mettent en évidence la présence de neurones à Kisspeptine au niveau de deux zones hypothalamiques, le noyau arqué et l'aire pré-optique, connues pour leur participation incontournable dans la modulation des gonadotrophines.[260] Le récepteur est pour sa part largement exprimé par les neurones sécrétant GnRH et on le retrouve dans l'hypophyse.

L'éminence médiane est parcourue par de nombreuses fibres à Kisspeptine au niveau de laquelle peut également avoir lieu la modulation de GnRH.[261]

- Relais majeur dans la signalisation gonadotrope

Ce système prend une importance capitale dans la régulation de l'axe reproducteur et apparaît au fil des investigations comme un relais majeur des voies de signalisation centrale par sa capacité à intégrer les informations provenant de messagers essentiels (stéroïdes sexuels, Leptine, Insuline). Ces hormones sont, nous l'avons vu, perturbées en cas d'obésité et impactent sur les capacités reproductives. Le système Kisspeptine, en tant que relais des informations de ces peptides au niveau des centres régulant la sécrétion des gonadotrophines est susceptible d'être à l'origine des anomalies de sécrétion des hormones hypothalamiques et hypophysaires.

- Kisspeptine et rétrocontrôle des stéroïdes sexuels

Les stéroïdes sexuels et notamment la testostérone chez l'homme et les oestrogènes pour la femme modulent l'activité de l'axe gonadotrope.

- Rétrocontrôle négatif

Ce rétrocontrôle est commun aux deux sexes et permet de réguler les sécrétions hypothalamo-hypophysaires via essentiellement la testostérone pour l'homme et les oestrogènes et la progestérone pour la femme.

Or, les neurones à GnRH n'expriment que le récepteur  $\beta$  (Er $\beta$ ) aux oestrogènes et des expériences de délétion chez la souris (KO pour ER  $\beta$ ) ne montrent aucune incidence de la perte de ce récepteur sur les taux de LH. [262]Le rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels parvient alors aux neurones à GnRH via un inter-neurone possédant lui Er $\alpha$  et le récepteur aux androgènes (AR), et les neurones à Kisspeptine semblent parfait pour remplir ce rôle.[263-264] En effet, il a été observé chez la femme une augmentation de l'expression de l'ARNm de KISS1 en parallèle de la baisse de production des hormones stéroïdiennes associées à la ménopause. La même observation est faite pour des primates ovariectomisées ce qui suggère que les stéroïdes auraient un rôle freinateur sur la sécrétion de Kisspeptine. [265] De même, les souris ovariectomisées et ayant une délétion de Er $\alpha$  sont infertiles après traitement par oestrogènes alors que la délétion de ER $\beta$  préserve le pic pré-ovulatoire de LH.

Le traitement par antagoniste de ER $\alpha$  empêche aussi l'ovulation. Ces faisceaux d'indices ont au fur et à mesure permit d'identifier les neurones à Kisspeptine comme responsables de ces effets par la mise en évidence à leur surface de récepteurs ER $\alpha$  et AR.

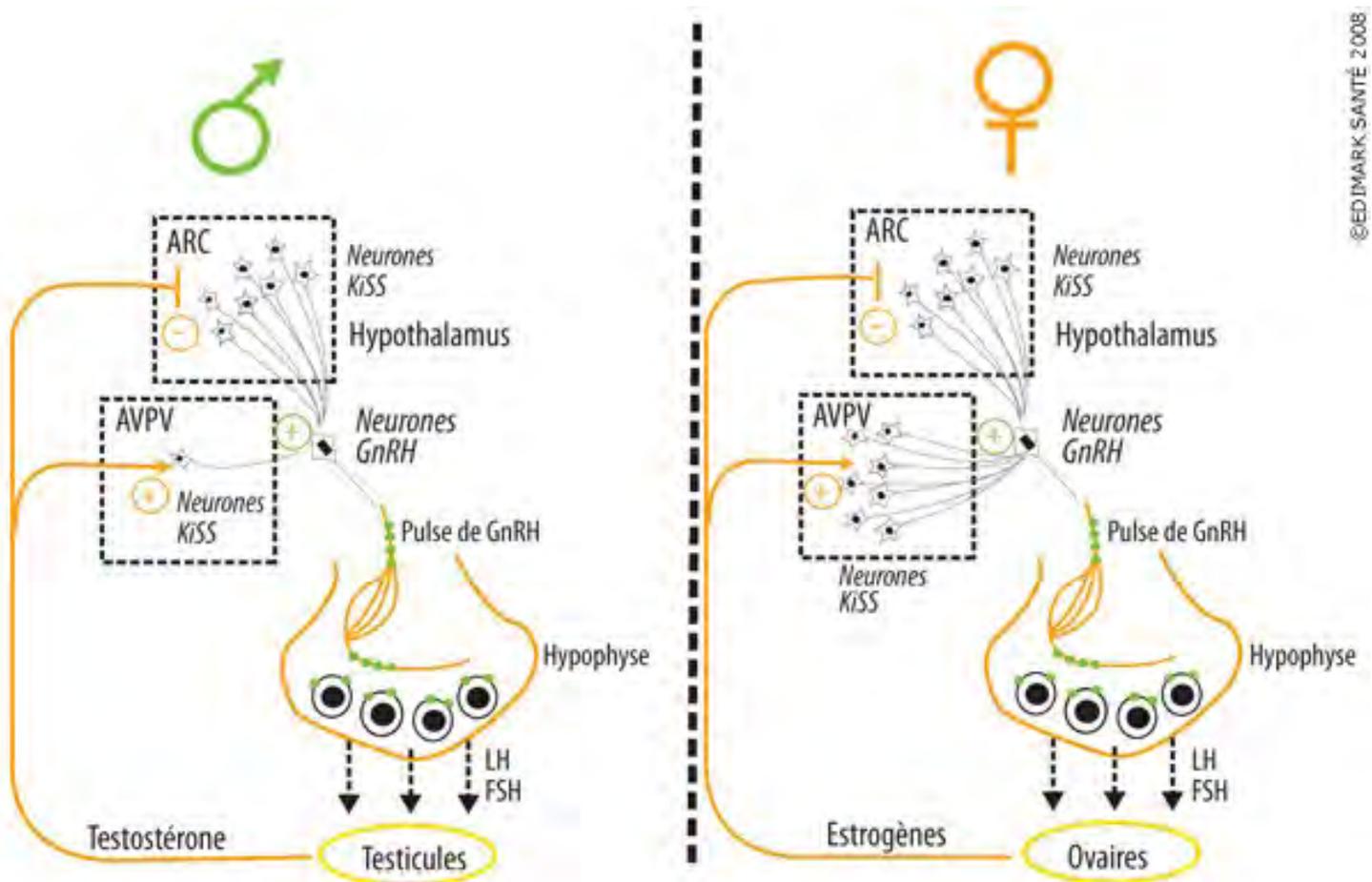
Le rétrocontrôle des stéroïdes s'effectue donc par l'intermédiaire de ces neurones à Kisspeptine via ER  $\alpha$  mais il varie suivant la population neuronale considérée. [266]

Les neurones du noyau arqué participent quelque soit le sexe à la transduction de ce rétrocontrôle négatif aux neurones hypothalamiques, de nombreuses études ayant fait le lien entre les variations du taux de testostérone, de Kisspeptine et de LH à ce niveau. Au contraire, les neurones de l'AVPV sont considérés comme responsables du rétrocontrôle positif rencontré chez la souris femelle étant donné la plus forte expression de Kisspeptine observée à ce niveau par rapport aux mâles et les nombreuses fibres projetant vers les neurones à GnRH. Ces variations de concentration en kisspeptine se mettent semble-t-il en place durant la vie néonatale en fonction de l'environnement stéroïdien (une stimulation par la Testostérone conduira l'axe gonadotrope à réagir comme pour un phénotype mâle alors qu'une stimulation faible conditionnera l'axe à fonctionner selon le phénotype féminin).[267]

- Rétrocontrôle positif

Le rétrocontrôle positif des oestrogènes et de la progestérone qui conduit au pic pré-ovulatoire de GnRH et LH est donc imputable aux neurones de l'AVPV.

On observe par exemple pour des souris ovariectomisées une baisse de l'expression du gène KISS-1 dans cette zone, alors qu'une augmentation était retrouvée dans l'ARC.[265] Un traitement substitutif par oestrogènes de ces modèles murins augmente le taux de kisspeptine. La présence conjointe chez la femelle d'un grand nombre de neurones susceptibles de répondre à une stimulation par oestrogènes et d'une expression de kisspeptine augmentée (en l'absence de ceux-ci) renforce l'idée que le rétrocontrôle positif s'exerce via les neurones à kisspeptine. Ils expriment donc ER  $\alpha$  à leur surface ainsi que le récepteur à la progestérone (PR) qui est lui aussi indispensable pour la survenue du pic de LH, d'après les expériences menées avec des souris KO pour ce récepteur chez qui l'administration d'oestrogènes ne déclenchait pas le pic.



### Mécanisme d'action des kisspeptines sur l'axe reproducteur

(d'après Huijbregts et al., *Metabolisme, hormones, diabète et nutrition* 2008)

Le rôle des stéroïdes sexuels sur les sécrétions de l'axe gonadotrope passe-t-il par l'intermédiaire de neurones à kisspeptine qui vont transmettre l'influx nerveux dans l'hypothalamus aux neurones à GnRH, ce qui activera la cascade de signalisation. La perturbation des taux de kisspeptine rencontrée dans les états de surcharge pondérale, associée à celle des stéroïdes sexuels peut ainsi représenter un facteur supplémentaire qui serait en mesure d'expliquer les troubles de la fertilité chez ces individus.

Un modèle de souris invalidées pour ER  $\alpha$  dans les neurones à kisspeptine (souris « KERKO ») souligne parfaitement cette dualité d'action des oestrogènes. Les individus femelles jeunes

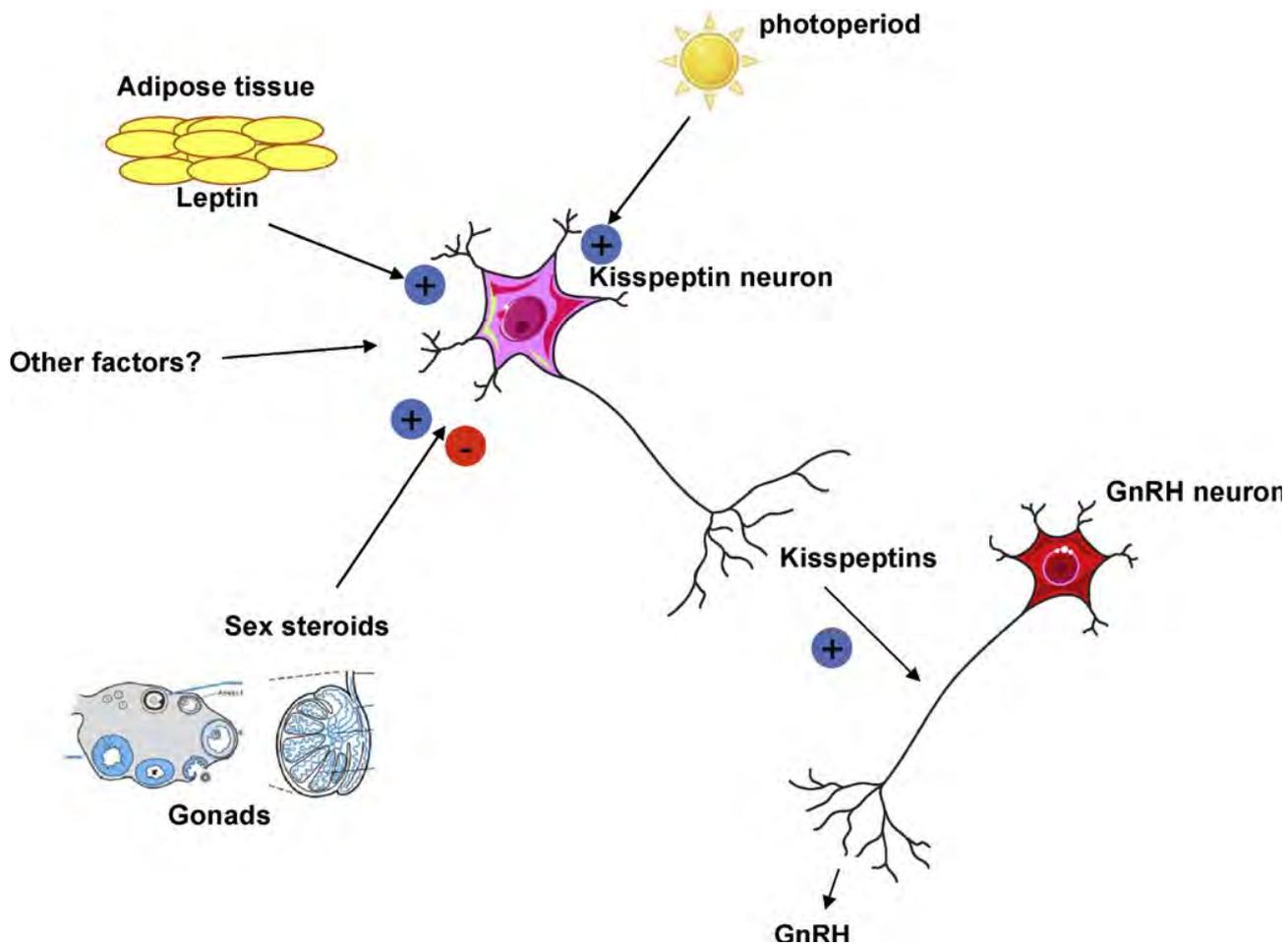
présentent une maturation sexuelle avancée, témoignant du rôle freinateur des oestrogènes via ER  $\alpha$  avant la puberté, alors que ces mêmes souris dans leur vie adulte sont acycliques et possèdent des taux bas de LH, d'où le rôle crucial de ER  $\alpha$  dans la stimulation de l'axe gonadotrope. [268]

- Kisspeptine et Leptine

La kisspeptine semble également un élément clé dans la transmission du signal « Leptine » à l'axe reproducteur.

En effet, ses taux sont aussi fonction de la disponibilité énergétique de l'organisme, de nombreuses données décrivant une stimulation des niveaux de kisspeptine pour les individus en état de jeûne. L'étude de modèles murins est très révélateur et indique qu'environ 40 % des neurones exprimant la kisspeptine possèdent le récepteur à la leptine. [269] Une baisse d'expression de la kisspeptine dans le noyau arqué est retrouvée chez les souris ob/ob en comparaison du phénotype sauvage et un traitement par leptine augmente ce taux mais ne le fait pas atteindre celui des souris sauvages.[269-270] La leptine régule donc l'activité de ce peptide mais elle n'est pas le seul facteur rentrant en ligne de compte. Cela est cohérent avec les observations menées précédemment sur les neurones à kisspeptine puisque les stéroïdes sexuels influencent aussi la sécrétion de ce peptide.

La leptine agit directement sur les neurones à kisspeptine mais il semblerait qu'elle agisse aussi via les inter-neurones de l'ARC qui médient ses effets, les neurones à NPY et POMC. A ce niveau les trois types de neurones sont fortement regroupés et l'administration intracérébroventriculaire de l'un ou l'autre des peptides qui conduit les effets de la Leptine induit une variation du taux de kisspeptine identique à celle attendu en réponse directe à la leptine elle-même. Ainsi, l'administration d'un agoniste  $\alpha$ -MSH (dont le taux est augmenté par la leptine) accroît la sécrétion de kisspeptine, alors que celle de MCH (régulée négativement par la leptine) la diminue, modulant donc l'effet stimulateur de la kisspeptine sur les neurones à GnRH.[271]



Rôle pivot des neurones à Kisspeptine dans le d'information aux neurones à GnRH

(d'après Oakley et al., Endocr Rev. 2009, 30, 713-743)

On voit par l'étude de ce système neuroendocrine reliant le statut énergétique de l'individu et ses capacités reproductives la complexité des mécanismes de régulation rentrant en jeu pour une adaptation finale de la fonction de reproduction. De par la multiplication des molécules et des voies de signalisation qui participent à cet ensemble, ainsi que par leur interconnection, il est difficile de déterminer le rôle de chacun dans la genèse des troubles centraux de la reproduction.

Toutefois, il est certain qu'un excès pondéral perturbe au long cours cette régulation centrale et conduise à terme à des troubles de la fertilité se traduisant quelque soit le sexe par un hypogonadisme hypogonadotrope.

Certaines hormones se distinguent dans cet enchevêtrement de voies cellulaires et apparaissent comme les piliers de cet ensemble, assurant la cohésion et la connexion entre les signaux.

Ainsi, la Leptine, l'insuline et les stéroïdes sexuels figurent comme les garants majeurs de l'intégrité de l'axe neuroendocrine et leur perturbation, de par la diversité des voies auxquelles ils participent

est synonyme d'atteinte hypothalamo-hypophysaire. En effet, ils agissent sur cet axe par des voies analogues ou qui leur sont propre et l'effet de chacun est indispensable au fonctionnement optimal de l'ensemble. Cela a été mis en évidence par Hill et al. qui a montré que la délétion simultanée du récepteur de la leptine et de l'insuline dans les neurones à POMC entraîne une baisse de la fertilité et une augmentation des taux de testostérone. A l'inverse, d'autres expériences avec la délétion de seulement l'un ou l'autre des récepteurs de ces même neurones n'affecte pas la fertilité. Leur action est synergique et ne passe pas via les même voies de signalisation.

Dans ce système, la voie des PI3K se situe à la croisée des chemins et semble constituer un intégrateur clé permettant de faire la « synthèse » des informations reçues par ces trois acteurs majeurs pour adapter le facteur d'intégration final, la sécrétion des gonadotrophines.

Cette voie de transduction est, nous l'avons vu, activée par la leptine et l'insuline mais également les oestrogènes. Différentes études ont mis en évidence l'implication de ces hormones par l'intermédiaire notamment de souris « KO » pour le gène codant les protéines adaptatrices IRS, celui codant le récepteur des oestrogènes, de la Leptine,...Le phénotype de ce genre de souris est altéré et se traduit par une infertilité associée à des taux anormaux d'oestrogènes et LH, ou encore un délai à la puberté.

## 2. Métabolisme des stéroïdes sexuels

Les paragraphes précédents ont rendus compte de l'importance que prenaient les stéroïdes sexuels dans la fonction reproductive. Leur métabolisme est, nous allons le voir, modulé par de nombreux signaux cellulaires dont l'expression varie en fonction de la masse grasse et de l'état physiologique de l'individu, paramètre susceptible d'expliquer certaines atteintes de la fertilité chez les patients obèses ou en surpoids.

Les hormones sexuelles jouent un rôle essentiel pour le fonctionnement optimal de l'appareil reproducteur et, les variations extrêmes de poids, en modifiant leur métabolisme dérèglent les actions qu'elles engendrent au niveau reproducteur. Leur impact est d'autant plus important que les gonades sont le lieu de stéroïdogénèse par excellence, auquel s'ajoute une sécrétion surrénalienne. Chez l'homme, les testicules et plus précisément les cellules de Leydig remplissent ce rôle, fonction assurée par le stroma ovarien chez la femme, où l'on distingue les cellules de la thèque formant la partie externe du follicule et les cellules de la granulosa, en contact plus étroit avec l'ovocyte.

C'est donc au niveau de ces populations cellulaires que s'exerce une régulation médiée par

différentes molécules dont les concentrations dépendent, pour celles qui nous intéressent, du taux d'adiposité de l'individu.

## 2.1. Rappel stéroïdogénèse

Que ce soit chez l'homme ou la femme, la stéroïdogénèse est un phénomène hautement coordonné et régulé, dont le point de départ est donné principalement par les gonadotrophines, à partir desquelles va se mettre en place une cascade de signalisation aboutissant à la synthèse des stéroïdes sexuels. On retrouve ainsi leurs récepteurs au niveau des cellules précédemment citées (cellules de la granulosa, thèque, Leydig), dont l'activation génère la formation d'un messager secondaire, l'AMPc, qui représente la voie majeure mise en jeu dans cette synthèse. De nombreuses autres molécules agissent à ce niveau pour moduler la stéroïdogénèse mais l'insuline et la Leptine semblent avec les gonadotrophines occuper une place de première ligne.

Les étapes nécessaires pour aboutir à la sécrétion des différentes hormones sexuelles sont identiques chez les deux sexes, à quelques particularités près.

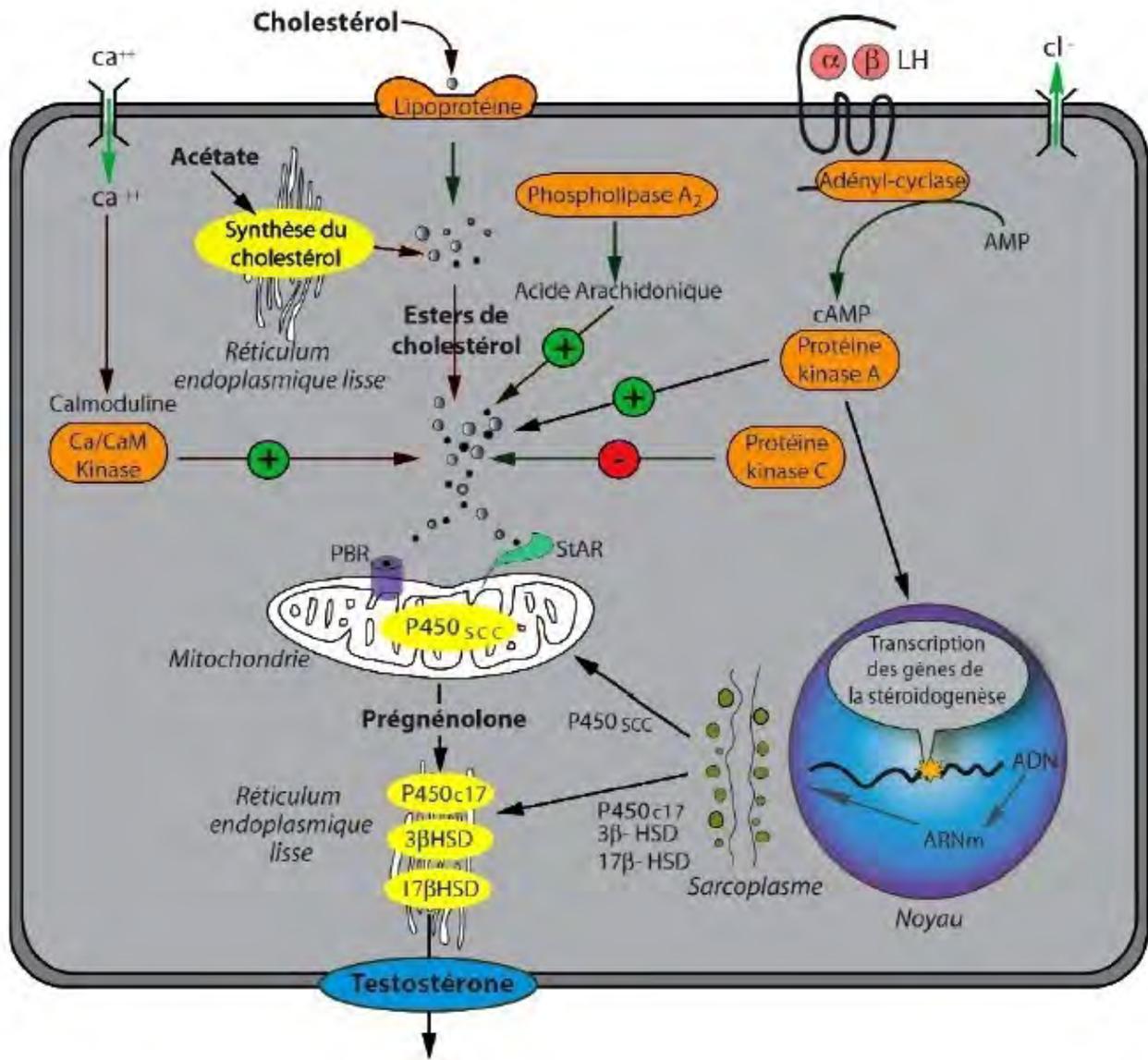
### 2.1.1 Homme

La stéroïdogénèse prend place au niveau du testicule dans les cellules de Leydig possédant le récepteur à la LH. De cette liaison de la gonadotrophine à son récepteur vont découler deux phénomènes majeurs que l'on peut diagnostiquer au cours de la stéroïdogénèse.

Tout d'abord, la LH intervient dans un processus de régulation à court terme qui via son second messager (AMPc) va déclencher la voie de signalisation de la PKA et l'activation de la protéine StAR. [272-273] Cette protéine est capitale pour le bon déroulement de la stéroïdogénèse puisqu'elle permet le transfert du cholestérol du cytosol vers l'intérieur de la mitochondrie, étape limitante de la synthèse des stéroïdes[274]. A ce niveau, le cholestérol est clivé en prégnénolone grâce au CYP 450 scc et cette hormone, biologiquement inactive, est adressée au réticulum endoplasmique où se poursuivra sa métabolisation en différents stéroïdes, sous l'action d'enzymes du groupe des CYP 450, 3- $\beta$ HSD et 17- $\beta$ HSD.

La LH intervient aussi dans une régulation à long terme, toujours médiée par la voie de la PKA, également capable d'induire la transcription des gènes spécifiques de la stéroïdogénèse codant pour les molécules retrouvées au niveau du réticulum endoplasmique. On aboutit ainsi à la formation de testostérone qui va gagner la circulation générale et être métabolisée en périphérie en DHT

(métabolite actif de la testostérone) et oestrogènes essentiellement (sous l'action de l'aromatase).  
 [275]



### Régulation de la stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig

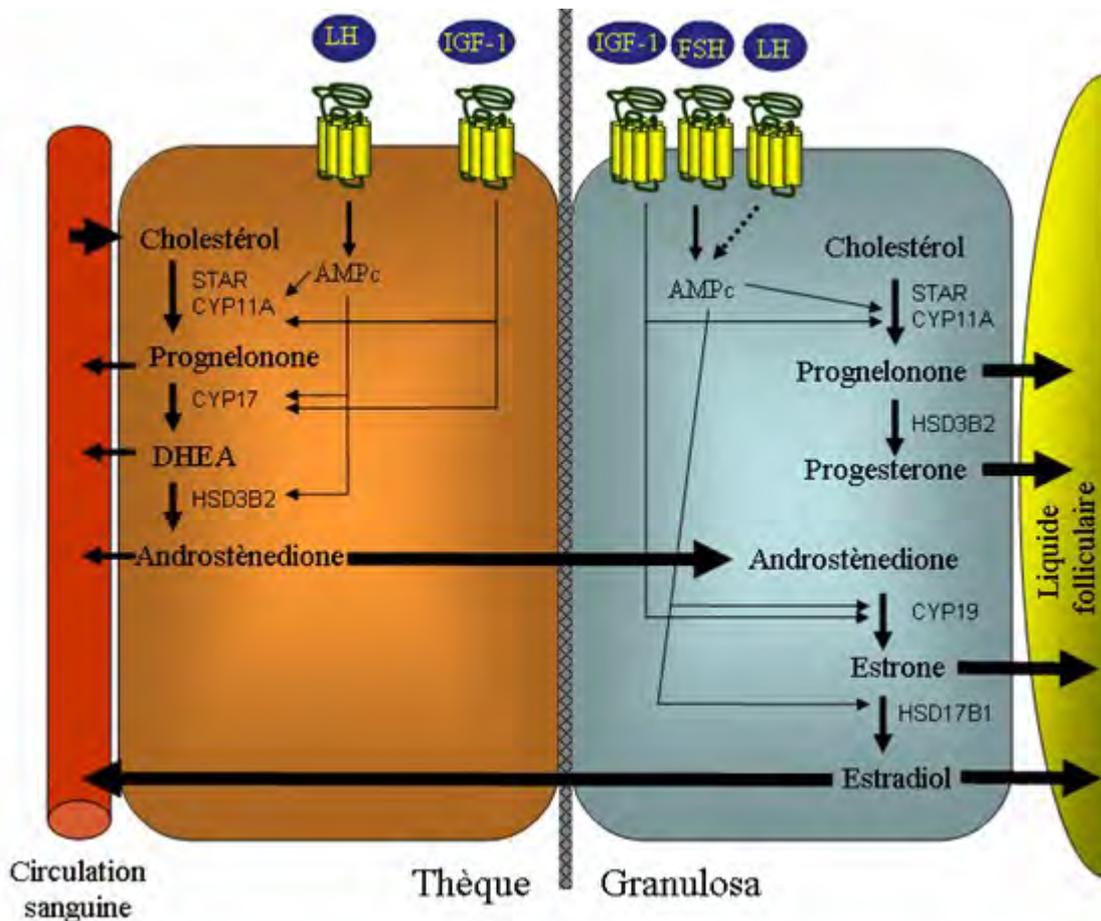
(d'après Tostain et al., Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, Prog Urol, 2004, 14(5), 639-660)

#### 2.1.2 Femme

La stéroïdogénèse féminine suit les même voies métaboliques mais se déroule au niveau des ovaires et plus précisément dans les follicules ovariens dans deux types cellulaires différents, les cellules thécales et les cellules de la granulosa.

Pour caractériser cette particularité, on parle de modèle « Deux cellules, deux gonadotrophines ». En effet, les cellules thécales possèdent seulement des récepteurs à la LH alors que les cellules de la granulosa expriment les récepteurs à FSH et secondairement ceux à la LH, après sélection du follicule dominant.[276-277]

Les mêmes étapes se déroulent suite à la liaison de la LH et la FSH à leurs récepteurs, par l'activation de l'AMPc qui va permettre la métabolisation du cholestérol en pregnénonone (intervention de StAR, CYP11A) et ce dans les deux types cellulaires. Les voies divergent ensuite pour aboutir à la synthèse d'androstènedione dans les cellules thécales qui gagnera la circulation générale ou sera adressé aux cellules de la granulosa pour être converti en oestrogènes (CYP19, 17β-HSD). En effet, seules ces cellules possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse d'oestrogènes. Elles sont également les seules à produire la progestérone via la prégnénonone (3β-HSD).



Régulation de la stéroïdogénèse chez la femme, selon le modèle «deux cellules, deux gonadotrophines ».

(d'après Sasseville et al. New insight into the role of phosphodiesterase 3A in porcine oocyte maturation. BMC Dev Biol. 2006, 12;6:47

## 2.2 Implication des voies de l'AMPc et des MAPK

Les investigations menées sur la régulation de la stéroïdogénèse mettent en avant l'implication prépondérante de deux voies de signalisation cellulaire; celles de l'AMPc et des MAPK.

Nous avons vu précédemment que ces voies peuvent être déclenchées par l'insuline et la leptine, ce qui vient renforcer l'idée que leur action sur la stéroïdogénèse est importante. En effet, au cours des états de surcharge pondérale, une altération du métabolisme des stéroïdes a lieu avec un déséquilibre du ratio oestrogènes/androgènes, notamment dû à l'action de l'insuline sur la SHBG. La boucle de rétrocontrôle est alors perturbée et l'on observe des états d'hypogonadisme associés à une augmentation relative du taux de stéroïdes circulants.

Bien que la résultante globale de l'atteinte du métabolisme des stéroïdes conduise à un rétrocontrôle négatif de l'axe par augmentation relative des oestrogènes, les données recueillies au niveau gonadique diffèrent et mettent en avant un certain degré d'inhibition de la sécrétion de stéroïdes relatif à l'excès pondéral. Cela reste toutefois cohérent avec l'augmentation relative des oestrogènes et représente un argument supplémentaire permettant d'expliquer le déséquilibre de leur sécrétion.

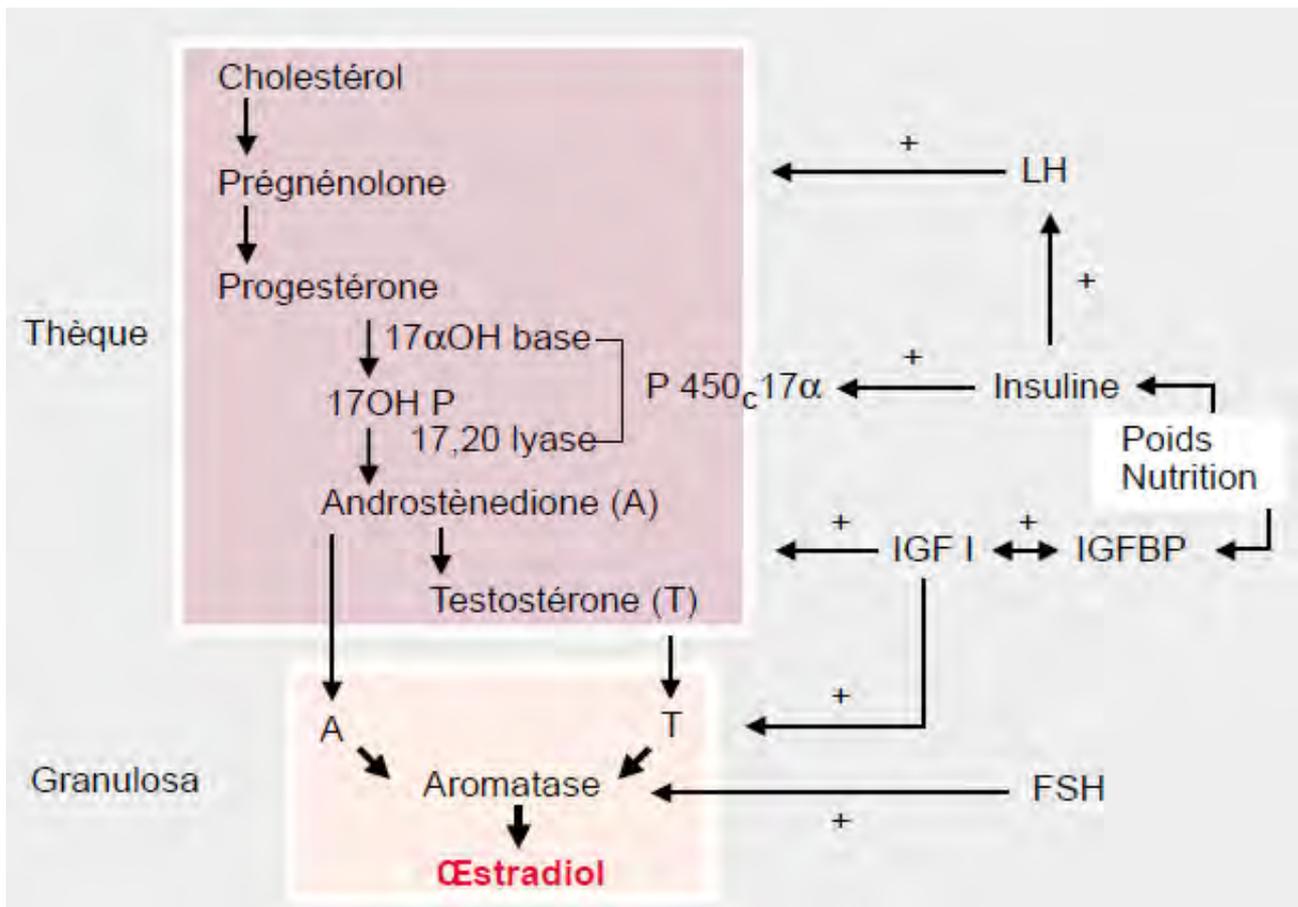
### 2.2.1.1 L'insuline

L'insuline agit sur le taux de stéroïdes circulants via son action sur la SHBG mais possède également un effet direct au niveau gonadique par sa liaison sur ses récepteurs.[278]

Son action promotrice sur la stéroïdogénèse est démontrée depuis de nombreuses années à partir de modèles humains ou animaux et met en avant une stimulation de la sécrétion ovarienne et testiculaire d'oestrogènes, androgènes et progestérone.

La formation du complexe insuline/IGF-1 active différentes voies de signalisation qui vont agir à plusieurs niveaux du métabolisme gonadique des stéroïdes pour activer entre autre l'expression de gènes codant pour des protéines essentielles à la formation des différents intermédiaires.[279]

Les études retrouvent ainsi une production accrue d'androgènes par les cellules de la thèque et de la granulosa chez les femmes soumises à des doses élevées d'insuline. Cette hormone agit aussi en synergie avec la LH en augmentant son effet promoteur de la stéroïdogénèse.



Action ovarienne de l'insuline et du système IGF-1/IGFBP

(d'après Bringer et al. Nutrition et fonction ovarienne, M/S 1999, 15, 197-203)

Des expériences d'inhibition des voies de signalisation des MAPK, dont on sait que PI3K et ERK sont des signaux majeurs dans l'ovaire, confirment le rôle de ces voies avec notamment une absence de stimulation de la stéroïdogénèse en cas d'inhibition d'Akt. L'induction de la voie PI3K/Akt par l'insuline est démontré comme responsable de la stimulation de la 17 $\alpha$ -hydroxylase dans les cellules de la thèque.

L'effet stimulateur de l'insuline est retrouvé également chez l'homme.

Des expériences menées sur IGF-1 démontrent que sa présence augmente la production basale de testostérone et que des concentrations élevées activent d'autant plus cette production au niveau des cellules de Leydig.[280-281] IGF-1 semble également potentialiser de façon dose-dépendante la production de testostérone induite par HCG ainsi que l'activation de l'AMPc. En effet, il promouvoit la métabolisation des androgènes en oestrogènes en augmentant l'activité de l'aromatase via la voie dépendante de l'AMPc.[282]

Des études d'inhibition des voies PI3K/Akt, ERK, ou PLC/PKC chez le rat, connues pour être déclenchées par IGF-1, font émerger l'existence d'un double mécanisme potentialisant l'activité de l'aromatase. L'inhibition concomitante de ces voies résulte en une diminution d'expression de l'enzyme et par conséquent de la production d'oestrogènes, mais l'ajout d'IGF-1 dans ce milieu reverse les effets. IGF-1 agit ainsi de manière directe et indirecte sur la production d'oestrogènes, et cela en activant le facteur de transcription SF-1, impliqué dans la régulation de l'aromatase.[283] Suite à ces observations, on pourrait penser que chez nos sujets en excès pondéral souffrant de problèmes de fertilité, l'effet de l'insuline est absent du fait de leur insulino-résistance. On s'attend alors à trouver chez ces patients une production de stéroïdes plutôt inhibée. Or il n'en est rien et comme nous l'avons exposé auparavant, cette population tend plutôt vers une production accrue de stéroïdes et un hyperandrogénisme.

L'équipe de Sheng Wu et al. a pu démontrer qu'en présence de forte concentration en insuline, alors que les tissus périphériques sont insulino-résistants, les gonades restent sensibles à l'effet de l'hormone.[284] Cela s'explique par un degré de sensibilité des récepteurs différent selon la localisation et la nécessité d'une concentration en insuline supérieure au niveau gonadique que les autres tissus périphériques et le cerveau pour déclencher les mêmes voies de signalisation. Cette expérience s'est appuyée sur un modèle murin d'obésité induite caractérisé par un hyperinsulinisme et une infertilité. L'insulino-résistance est retrouvée au niveau périphérique (muscle, foie,...) mise en évidence par le faible taux d'Akt (activation faible des voies de signalisation), alors que la signalisation insulinique au niveau ovarien est suractivée.

En plus des perturbations causées sur l'axe HT-HP par un hyperinsulinisme, les effets de cet état pathologique au niveau gonadique sont une clé supplémentaire permettant d'expliquer les altérations de la stéroïdogénèse.

#### 2.1.1.2 Leptine

La leptine entretient un lien étroit avec les stéroïdes en agissant sur leur sécrétion et vice-versa. En plus de son action centrale sur le système neuro-endocrine, elle exerce aussi une action au niveau périphérique, directement sur les gonades. Ses récepteurs sont retrouvés à la surface des cellules de Leydig dans les testicules, et des cellules folliculaires (granulosa et thèque) dans les ovaires.[285-288]

La mise en évidence de ses effets périphériques s'est faite à partir de l'observation d'une forte

relation entre les taux de leptine et de stéroïdes, qui semble mettre en avant un effet inhibiteur direct de cette adipokine sur les tissus stéroïdogènes majeurs, à savoir les ovaires, testicules et surrénales. L'étude du cycle menstruel féminin, dont l'avancement est sous le contrôle des stéroïdes, a notamment montré une corrélation inverse entre le taux de leptine et d'hormones sexuelles. Les chercheurs se sont aperçus que celui-ci variait suivant la période considérée parallèlement au taux de progestérone et qu'un pic de leptine avait lieu pendant la phase lutéale, au moment où la progestérone est à son maximum. Se pose dès lors la question des éventuelles conséquences sur le déroulement des cycles d'une forte concentration en leptine au long cours. En effet, l'ovulation qui marque la fin de la phase folliculaire et l'obtention d'un follicule dominant apte à libérer un ovule est rigoureusement sous le contrôle du taux de stéroïdes. Une croissance de ce taux signifie que la maturation folliculaire progresse et l'atteinte d'une concentration critique constitue le signal que le follicule est mûr, prêt à libérer l'ovule. Or, les individus obèses ayant des taux anormalement élevés en leptine et par conséquent une concentration en hormones sexuelles inférieure à la normale, il est possible que la concentration nécessaire à l'ovulation ne soit jamais atteinte, expliquant le nombre élevé de cycles anovulatoires chez ces patientes.

De nombreuses expériences *in vitro* de culture de cellules folliculaires (murines, bovines, humaines) en présence de concentrations croissantes en leptine montrent une corrélation inverse avec les taux de progestérone et d'estradiol et lui attribuent ainsi un effet inhibiteur sur la stéroïdogénèse.

Des observations similaires sont faites chez l'homme où la leptine influence négativement la production d'androgènes médiée par LH et hCG. [289] On remarque ainsi une baisse de la sécrétion testiculaire de testostérone suite à l'administration de leptine.

Que ce soit chez l'homme ou l'animal, les résultats se recoupent et s'accordent à dire que cette adipokine diminue la sécrétion de stéroïdes médiée par divers signaux, dont essentiellement la LH, l'insuline et hCG. A doses physiologiques, les expériences ne notent aucun effet sur la sécrétion de stéroïdes par les gonades, alors qu'à doses plus élevées, comparables à celles rencontrées chez les individus obèses, une altération systématique est retrouvée.

Ces éléments renforcent une fois de plus le rôle de cette hormone dans les troubles de la fertilité liés à l'obésité et peuvent permettre d'expliquer certains dysfonctionnements comme les états d'hypogonadisme et les anovulations. Il a été démontré *in vitro* que de fortes concentrations de Leptine inhibent la production de stéroïdes, aussi bien des follicules en croissance que terminaux. Une telle atteinte chez un sujet obèse, en modifiant les taux d'hormones sexuelles, peut altérer le déroulement normal du cycle menstruel et mener à des cycles anovulatoires.

A doses supra-physiologiques, la Leptine paraît ainsi capable d'inhiber directement au niveau gonadique la stéroïdogénèse induite par la LH, l'insuline...

Une expérience menée par Qing Li et al. sur des cellules de la granulosa humaine immortalisées va dans ce sens. Elle démontre une fois de plus que cette adipokine agit de façon dose dépendante sur la concentration en stéroïdes et ceci via une voie de signalisation qui va déréguler celle de l'AMPC et de la PK, voie primordiale dans la synthèse des hormones sexuelles puisqu'elle mène à la transcription de facteurs essentiels à la stéroïdogénèse. Or, des travaux menés à ce sujet relèvent un effet inhibiteur de la Leptine sur l'expression de ces facteurs et notent une baisse dose-dépendante de l'expression de SF-1, StAR et P450scc. [290-292] L'étude portant sur les cellules de la granulosa humaine immortalisées montre que l'effet inhibiteur de la Leptine passe par son action via la voie des MAPK qui vient interférer avec la stéroïdogénèse déclenchée par la voie de l'AMPC/PKA . [293] En effet, l'infusion de concentrations croissantes en Leptine inhibent à la fois la sécrétion de progestérone et de StAR médiée par l'AMPC via sa liaison sur l'isoforme court de son récepteur. Cet isoforme court Ob-Ra, est connu pour déclencher la voie des MAPK qui peut agir par l'intermédiaire de différentes protéines, ERK1/2, p38, JNK. Grâce à l'inhibition spécifique que chacune de ces signalisations, on sait maintenant que l'effet dépresseur de la Leptine sur la production de progestérone et de StAR passe par l'activation de ERK1/2 et p38.

On retrouve au niveau gonadique pour leur rôle primordial dans la stéroïdogénèse l'insuline et la Leptine, les deux même hormones dont l'action centrale sur la régulation de la reproduction est indispensable et réglée sur le taux de masse adipeuse. Cela confirme un peu plus le rôle charnière qu'elles remplissent dans la reproduction et cela à tous les niveaux. Bien que les effets que chacune d'elle conduit sur la sécrétion des stéroïdes soient contradictoires, les études s'accordent pour dire qu'un poids excessif perturbe leur concentration et donc leur action au niveau gonadique. Là encore, on remarque leur synergie d'action comme observé au niveau hypothalamo-hypophysaire et le recoupement de leurs voies de signalisation. Cela permet sans doute d'expliquer que bien qu'en ayant un effet opposé sur la stéroïdogénèse, une modulation spécifique se déroule sur certains versants de leurs voies cellulaires pour aboutir à un résultat concordant avec l'altération de l'homéostasie énergétique.

Cependant, la stéroïdogénèse gonadique ne se résume pas à leur seule action et d'autres molécules, dont le métabolisme dépend de la masse grasse rentrent en jeu, même si leur impact semble plus restreint. Cela ajoute encore à la complexité des mécanismes de régulation et à l'intrication des voies qui peut expliquer que le résultat final ne reflète pas toujours l'action indépendante de chaque molécule.

## 2.3 Rôle de certaines adipokines dans la stéroïdogénèse

En tant que sécrétions issues des cellules adipeuses, les adipokines, nous l'avons vu, présentent un profil de sécrétion perturbé en cas d'excès pondéral, et certaines d'entre elles influent sur la fertilité. Or, il se trouve que parmi ces adipokines ayant un rôle au niveau reproducteur, certaines ont également la capacité de réguler le métabolisme des stéroïdes sexuels, ce qui vient renforcer leur importance dans les fonctions reproductives et souligne la diversité des interconnexions existantes dans la régulation de l'appareil reproducteur.

Des études menées chez l'homme et l'animal permettent de mettre en évidence un lien entre les variations de certaines d'entre elles et le taux de stéroïdes, notamment l'adiponectine, le TNF- $\alpha$ , IL-6 et d'autres moins connues comme la Ghréline, la Résistine, la Visfatine ou encore la Chemerine. Leurs variations de concentration observées au décours d'une surcharge pondérale montrent un impact sur la stéroïdogénèse mais aucune ligne conductrice ne peut être mise en avant, à savoir que les actions reportées pour chacune d'entre-elles se contredisent. En effet, celles dont le taux est corrélé négativement à l'IMC présentent un effet activateur pour certaines et inhibiteur pour d'autres, idem pour celles dont le taux est augmenté. Cela rejoint l'idée développée depuis le début que les fonctions reproductrices sont régulées par un réseau complexe où les actions de chaque molécules sont intriquées dans un ensemble qui après traitement des multiples informations reçues en fait une « synthèse » globale qui constituera l'adaptation physiologique la mieux adaptée à l'état énergétique de l'individu. L'action isolée d'une molécule, en ne prenant pas en compte les autres signaux susceptibles d'interférer, peut ainsi ne pas refléter l'adaptation finale. On peut dès lors classer les adipokines influant sur la sécrétion de stéroïdes en fonction des variations de leur taux par rapport à la masse adipeuse.

### 2.3.1 Adipokines dont le taux diminue avec la masse adipeuse

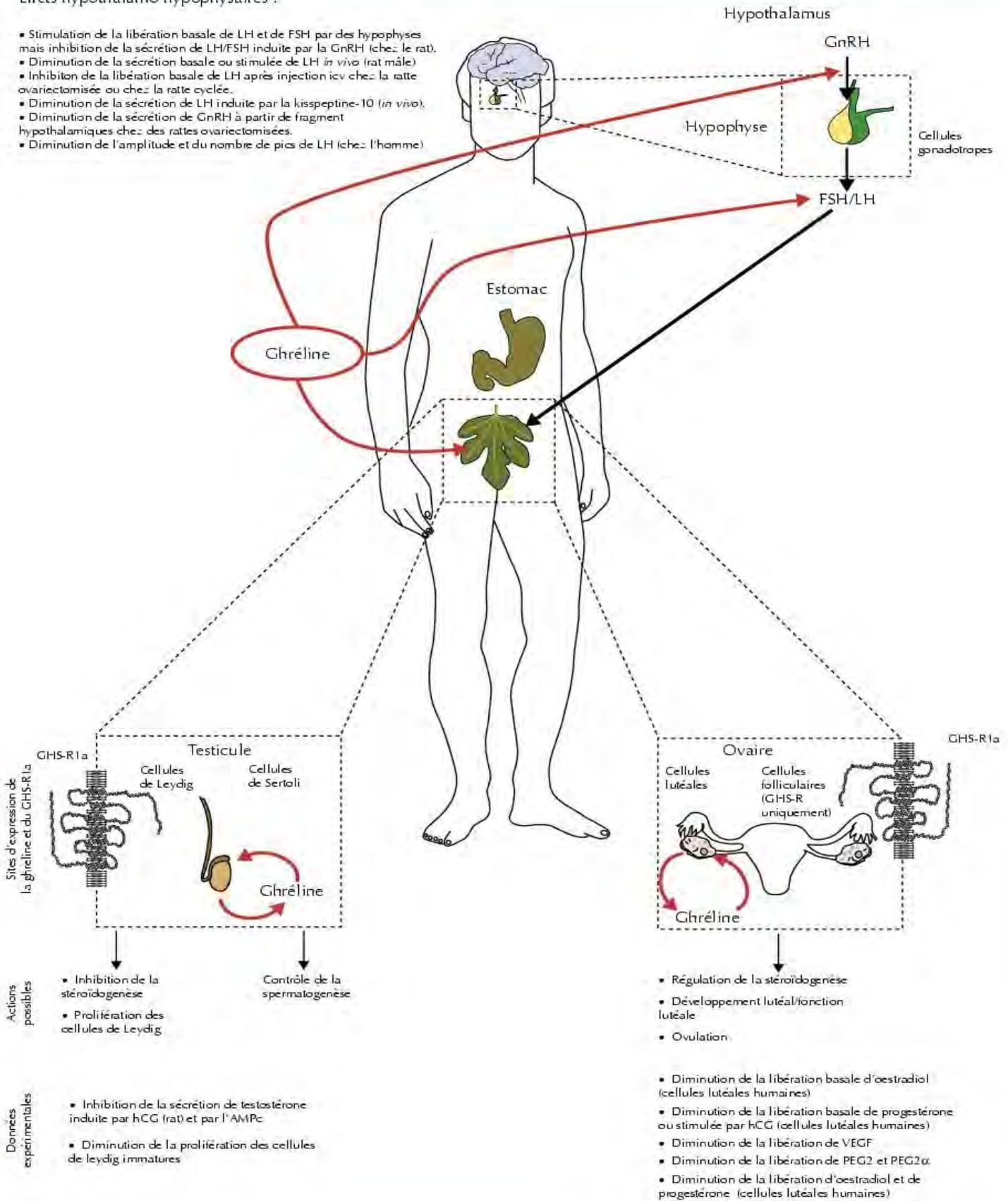
Tout d'abord, l'adiponectine, dont la présence est retrouvée dans les gonades ( testicules, ovaires, ovocytes, corps jaune, cellules thécales et de la granulosa,...) agit aussi sur la stéroïdogénèse.[294] Elle affecte la production de stéroïdes via ses propres récepteurs (AdipoR1 et R2) co-localisés au même endroit et via la modulation du système insuline/IGF. [295-296] A taux physiologique, elle module l'expression génique des protéines de la stéroïdogénèse, notamment StAR, et diminue l'activité de l'aromatase. Ces effets se manifestent via son rôle insulino-sensibilisateur qui améliore les réponses cellulaires à l'insuline et entraîne l'activation de la voie des MAPK, conduisant à une augmentation de la sécrétion de progestérone et oestradiol.[126, 132, 133] Elle promouvoit de la même manière l'action de la LH sur la production d'androgènes.

Les taux d'adiponectine sont cependant corrélés négativement à la masse grasse et son effet sur la stéroïdogénèse s'en trouve perturbé chez les personnes obèses.[135]

La Grhélina, tout comme l'adiponectine, voit son taux décroître avec la masse adipeuse. Elle est présente dans les ovaires et les testicules où elle se lie à son récepteur GHS-R. Son expression est partiellement sous le contrôle hormonal de la LH, argument en faveur de sa possible intervention dans la modulation de l'action de cette gonadotrophine sur la production de stéroïdes. [297-298] In vitro, elle exerce un effet inhibiteur sur la stéroïdogénèse dans les cellules de la granulosa, comme l'attestent la baisse de sécrétion de progestérone et oestradiol, ainsi que sur les cellules de Leydig avec une baisse de testostérone. Cet effet passe vraisemblablement par l'inhibition des voies induites par hCG et l'AMPc et suggère que son action se déroule en aval de la formation d'AMPc.[299] Une baisse d'expression des protéines de la stéroïdogénèse (StAR, P450sc $\alpha$ , 3-HSD,...) observé suite à l'administration de Ghréline peut expliquer cette baisse du taux d'hormones sexuelles.[299]

Effets hypothalamo-hypophysaires :

- Stimulation de la libération basale de LH et de FSH par des hypophyses mais inhibition de la sécrétion de LH/FSH induite par la GnRH (chez le rat).
- Diminution de la sécrétion basale ou stimulée de LH *in vivo* (rat mâle)
- Inhibition de la libération basale de LH après injection icv chez la ratte ovariectomisée ou chez la ratte cyclée.
- Diminution de la sécrétion de LH induite par la kisséptine-10 (*in vivo*).
- Diminution de la sécrétion de GnRH à partir de fragment hypothalamiques chez des rattes ovariectomisées.
- Diminution de l'amplitude et du nombre de pics de LH (chez l'homme)



Récapitulatif du rôle de la Ghréline dans la fonction de reproduction

(d'après Zizzari et al., Ghréline et reproduction, Médecine de la reproduction 2008, 10(2), 85-93)

### 2.3.2 Adipokines dont le taux croit avec la masse adipeuse

La résistine, une autre adipokine, voit son taux fortement augmenter en cas d'obésité morbide.[300-301] On la retrouve au niveau des tissus reproducteurs; HT, HP et gonades.[302-304] Des études menées sur les cellules de la granulosa humaine montrent que la Résistine inhibe la production de progestérone et d'oestradiol médiée par l'IGF-1 en agissant sur la P450<sub>scc</sub> et l'aromatase ainsi que sur la phosphorylation de ERK ½ dans la voie des MAPK. Les cellules thécales répondent aussi à l'action de la Résistine et voient l'activité de la 17 $\alpha$ -hydroxylase augmenter, mais seulement en présence d'insuline et de forskoline (activateur de l'adénylate cyclase). [305] Cette adipokine stimule vraisemblablement la production d'androgènes en agissant en synergie avec l'insuline, ce qui serait cohérent avec l'hyperandrogénie fréquemment retrouvée.

Une « nouvelle » adipokine, la Chemerine, dont le taux est corrélé à la masse adipeuse semble aussi impliquée dans la stéroïdogénèse.[306-307] Les études retrouvent sa présence dans le follicule ovarien, au niveau des cellules de la granulosa, de la thèque, et dans le liquide folliculaire.[308-309] Des expériences in vitro sur des follicules humains montrent qu'une administration de Chemerine déclenche rapidement une diminution de l'activité de la voie des MAPK, voie déjà empruntée par l'Adp, la Résistine et la Leptine, via une baisse de la phosphorylation. Elle interagit aussi avec IGF-1 pour diminuer sa production de progestérone et d'oestradiol ainsi que l'activation de l'aromatase, mais n'altère pas l'expression des protéines impliquées dans la stéroïdogénèse comme StAR, 3- $\beta$ HSD, P450<sub>scc</sub>. [309] Sa présence à des concentrations élevées lors de surcharges pondérales représente certainement un élément de plus, au vu des études déjà menées, permettant d'expliquer les altérations de la synthèse des stéroïdes.

Le TNF- $\alpha$ , dont nous avons déjà évoqué le rôle pro-inflammatoire dans l'obésité est aussi impliqué dans la stéroïdogénèse. Il est présent dans les gonades à un taux proportionnel à la masse adipeuse et influence négativement la production de stéroïdes.[310-312] Il inhibe la stéroïdogénèse médiée par les gonadotrophines, hCG et l'AMPc dans les cellules de la granulosa et de la thèque ainsi que dans les cellules de Leydig. Cette action passe par la régulation de l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse, avec entre autre la protéine StAR qui constitue une cible pour le TNF- $\alpha$  et dont le taux diminue suite à l'administration de la cytokine. [313-314] Il active différentes voies de signalisation mais il semble que sa liaison à Nf $\kappa$ B soit responsable de son action inhibitrice sur l'AMPc.

Il agit également sur les tissus non reproducteurs en favorisant l'expression du gène de l'aromatase

dans les cellules adipeuses.[315] Sa présence excédentaire chez les personnes en surpoids peut ainsi expliquer l'augmentation de la production d'oestrogènes extragonadale.

Enfin, l'IL-6, dont un tiers provient des adipocytes, est aussi augmentée en cas d'obésité. [316-318]C' est un marqueur clé de l'inflammation et son taux est associé à une baisse de sensibilité à l'insuline. Des études à partir de cellules de la granulosa humaine immortalisées montrent une inhibition de la synthèse d'oestrogènes induite par les gonadotrophines consécutive à la suppression de l'activité aromatasase par l'IL-6. [319]

A travers l'analyse des molécules rentrant en jeu dans la stéroïdogénese, il apparaît là encore que le tissu adipeux joue un rôle non négligeable via ses sécrétions adipocytaires. Un certain nombre d'entre-elles agissent sur les voies cellulaires de la stéroïdogénese et sont donc susceptibles de les déréguler si leurs concentrations s'écartent de manière exagérée des niveaux physiologiques. On note également la forte implication des voies de l'AMPc et des MAPK, qui constituent la cible de choix pour toutes les molécules décrites précédemment. La Leptine et l'Insuline, quant à elles, confirment leur place prépondérante dans cette régulation des fonctions reproductrices en tant que « messagers principaux ». En effet, il semble que leur signalisation ai un impact plus important que les informations véhiculées par les adipokines. Cependant, il est difficile au niveau de la stéroïdogénese de définir réellement les régulations qui se mettent en place en cas de surcharge pondérale étant donné les effets contradictoires que mènent les molécules impliquées. L'idée qui se dégage est celle d'une perturbation de la production de stéroïdes, avec un taux d'androgènes qui tend à diminuer au profit de la sécrétion d'oestrogènes, entraînant une modification du ratio dont l'équilibre semble être la clé d'un fonctionnement optimal de l'appareil reproducteur.

### 3) Atteintes périphériques: Gonades et annexes

Pour terminer avec les conséquences d'une surcharge pondérale sur la fonction reproductive, il faut traiter des retentissements engendrés au niveau des gonades et annexes (placenta,...).

Les modifications hormonales survenant chez la personne en surpoids, autrement dit l'hyperinsulinisme, l'hyperleptinémie, les variations du taux des stéroïdes et des adipokines se retrouvent également au niveau périphérique. Les gonades et les tissus annexes sont ainsi affectés de la même manière que d'autres tissus par l'obésité et il s'avère que cette atteinte périphérique, tout comme l'atteinte de la commande centrale génère des dysfonctionnements de la fonction

reproductive.

Il a été exposé depuis le début les effets d'un surpoids sur les fonctions centrales de la reproduction et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'appareil reproducteur. Nous allons maintenant traiter des atteintes potentielles dont peuvent faire l'objet les gonades et les tissus impliqués dans la gestation. Ainsi, à ce niveau, les altérations concernent de manière prépondérante les sujets féminins dont l'obésité est susceptible de perturber le fonctionnement physiologique de l'utérus, du placenta et d'interférer avec un déroulement normal de la grossesse.

### 3.1. Mise en évidence de différences intrinsèques

On aurait pu penser, au vu de tout ce qui a été présenté jusqu'à maintenant que les effets néfastes d'un excès pondéral sur le cycle reproducteur en terme de difficultés à concevoir (allongement du délai à la conception, cycle anovulatoire,...) se limitaient au fonctionnement de l'appareil reproducteur parental et n'entravait pas le déroulement d'une grossesse déjà « engagée ». Or, il semble que les gamètes elles-mêmes présentent des modifications intrinsèques, signe d'une qualité ovocytaire moindre qui pourrait avoir un impact sur le développement du fœtus. [320-321]

Des expériences à partir de modèles murins d'obésité induite ont permis de mettre en avant ces anomalies. Après avoir soumis les souris à un régime enrichi en lipides sur plusieurs mois, leurs ovocytes sont prélevés et cultivés *in vitro* puis fécondés par des spermatozoïdes issus de mâles de poids normal. On observe alors des différences de maturation et de croissance par rapport aux ovocytes contrôles extraits d'individus « sains ». En effet, la division cellulaire de la cellule-œuf obtenue est ralentie et l'atteinte du stade blastocyste est plus longue à se mettre en place.[322] L'environnement systémique dans lequel se développe l'embryon n'est donc pas seul responsable des troubles de la fertilité, la gamète semblant elle-même atteinte.

Une expérience identique mais portant cette fois sur les gamètes mâles donne des résultats similaires. Les spermatozoïdes issus de mâles obèses servent à féconder des ovules murins « normaux » et le même type d'anomalies est alors observé, à savoir une altération du développement pré-implantatoire de l'embryon (blastocyste),...

Chez l'homme, l'étude des cas de FIV avec don d'ovocyte confirme les données animales.

L'injection d'ovocyte provenant de femmes en surcharge pondérale chez des patientes de poids normal conduit à des troubles semblables à ceux observés pour une grossesse chez une femme en surpoids, alors que pour le cas inverse (implantation d'ovocytes « normaux » chez une femme obèse) ces troubles ne sont pas retrouvés.[323]

Les gamètes issues de parents obèses possèdent vraisemblablement des différences intrinsèques qui

altèrent le développement de l'oeuf fécondé même en dehors de leur micro-environnement.[324-326] Ainsi, un excès pondéral chez un des membres du couple paraît au vu des résultats, suffisant pour modifier le déroulement normal d'une grossesse et, selon les études statistiques, ces effets se surajoutent si les deux partenaires sont concernés. Les difficultés à concevoir ainsi que les taux d'échecs supérieurs chez les couples obèses peuvent ainsi en partie être expliqués par ce phénomène d'altération des gamètes dont nous allons voir les manifestations.

### 3.2. Mise en évidence d'une altération endométriale

En plus de l'atteinte des gamètes elles-même, l'utérus et les modifications dont il fait l'objet au cours du cycle menstruel afin d'accueillir un éventuel embryon semblent perturbés.

La forte incidence des taux d'avortements spontanés ainsi que de pathologies maternelles comme la pré-éclampsie, retrouvé aussi bien chez la femme obèse que les modèles animaux, font penser à une possible altération des tissus annexes. [44]

Leur mise en évidence s'est révélée plus difficile que pour les gamètes, avec l'obtention de certains résultats discordants selon les études, mais l'ensemble des données va dans le sens d'un effet délétère du surpoids sur le développement cyclique de l'endomètre. Ces conclusions se basent sur l'analyse de cas de FIV dont on étudie cette fois le destinataire et non plus le zygote implanté qui provient uniquement de femmes de poids normal, à priori sans pathologies reproductives.[327-332] Les destinataires sont divisées en plusieurs groupes selon leur IMC et le déroulement de la grossesse est analysé. Il en ressort que les taux d'implantation et d'avortements spontanés augmentent pour le groupe obèse, ce qui implique un défaut émanant de l'utérus.

### 3.3 Atteinte de l'appareil reproducteur masculin

#### 3.3.1 Incidence sur les gamètes mâles

Les altérations qualitatives et quantitatives dont font l'objet les spermatozoïdes en cas d'excès pondéral ont déjà été exposé au début de ce travail et ne vont pas être redétaillées mais elles représentent un élément supplémentaire dans la compréhension de l'impact négatif de l'obésité sur la fertilité. Ainsi, les données collectées aussi bien chez l'animal que chez l'homme démontrent que les individus atteints d'obésité morbide présentent une qualité spermatique diminuée se manifestant le plus souvent par une baisse de la motilité et de la progression des spermatozoïdes. L'étude de ces paramètres sur l'homme donne des résultats contradictoires de par les nombreux biais existants et

pouvant avoir un impact délétère sur les spermatozoïdes, tels que les habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac,...), les pathologies associées ou encore la présélection pour les études d'individus présentant déjà des signes de « sous-fertilité ». Pour éliminer ces facteurs confondants, les expériences se sont basées sur des modèles murins pour lesquels les résultats s'accordent sur une baisse de la motilité et une altération de la morphologie des spermatozoïdes.[69-70,72, 90] Il est tentant de considérer ces anomalies comme se déroulant aussi chez l'homme, en gardant à l'esprit que des différences entre espèces ne sont pas à négliger.

On note également des altérations plus nombreuses de la structure moléculaire de l'ADN de ces spermatozoïdes qui sont moins aptes à mener à bien une fécondation et un développement embryonnaire normal, comme le montre la corrélation négative entre la faible intégrité de l'ADN et le taux de grossesses réussies. [78,-80, 333, 334]

Ainsi, ces multiples atteintes de la qualité spermatique associées à une baisse de concentration en gamètes de l'éjaculat semble indiquer une altération de la spermatogenèse.

### 3.3.2 Incidence sur les testicules

Le dysfonctionnement érectile, développé plus haut, est clairement une conséquence néfaste du surpoids chez l'homme et une explication facilement identifiable de baisse de fertilité..

### 3.4 Atteinte de l'appareil reproducteur féminin

Les données cliniques concernant les troubles de la fertilité chez la femme en surpoids, notamment les taux plus élevés de fausses-couches et d'échecs des techniques d'AMP peuvent provenir en partie d'une déficience au niveau de l'ovule émit, comme semblent le montrer les expériences de transfert d'embryons.

Différents paramètres mesurant la qualité ovocytaire ont été étudiés sur des modèles animaux d'obésité induite et la femme elle-même, et les résultats obtenus s'accordent pour conclure à une réduction de qualité des gamètes chez les personnes en excès pondéral. Les anomalies rencontrées touchent essentiellement le développement et la maturation de l'ovocyte et du futur embryon.

### 3.4.1 Altération de la gamétogenèse

Une altération de la gamétogenèse a été mise en évidence grâce à la comparaison d'ovocytes de femmes en excès pondéral et bénéficiant d'une AMP vs ovocytes provenant de femmes de poids normal mais ayant également recours à ces techniques. En effet, les données recensant un taux d'échec plus élevé chez les bénéficiaires en obésité morbide, les chercheurs ont tenté de comprendre l'origine du problème et se sont intéressés au devenir de l'ovocyte suite à sa sélection.[335-336] Ainsi, il apparaît qu'après le protocole de stimulation ovarienne, le ratio « ovocytes de bonne qualité/mauvaise qualité » est fortement altéré chez les individus d'IMC > 25 par rapport aux femmes de poids adéquat ( $20 < \text{IMC} < 25$ ). [337] On entend par ovocyte de « bonne qualité » ceux ayant subi la première division de méiose et se trouvant au stade d'ovocyte secondaire. Seuls ces ovocytes peuvent prétendre à une éventuelle fécondation et leur diminution chez la femme en surpoids peut constituer un élément de réponse à la baisse du taux de fécondation, l'échec important des AMP et les délais augmentés à la conception.

### 3.4.2 Altération de l'embryogenèse

L'étude du cycle ovocytaire de souris rendues obèses a permis de mettre en évidence une baisse du taux d'ovulation, que l'on retrouve également pour la femme obèse et qui pourrait expliquer leurs difficultés à concevoir.

Une autre découverte intéressante est la mise à jour d'une altération de la qualité ovocytaire même dans le cas où certaines de ces souris ont présenté une ovulation normale, avec lorsque cela se présente un nombre d'ovocytes plus élevés que pour le groupe témoin. Afin d'étudier leur développement, ces ovocytes ont été prélevés, fécondés et mis en culture en parallèle d'ovocytes issus de souris normales. Le taux de fertilisation rencontré dans les deux groupes est alors similaire mais la vitesse de maturation est ralentie dans le groupe « obèses ». En effet, l'atteinte du stade blastocyste est plus longue à se mettre en place, évoquant un défaut au niveau de la méiose.

La morphologie de ces blastocystes est également différente de celle espérée. Le stade blastocyste classique comporte un bouton embryonnaire (embryoblaste) constitué par les cellules les plus internes de la morula qui vont s'accumuler à un pôle et à partir desquelles se formera l'embryon. Au pôle opposé se développe le trophoblaste, qui servira lui à constituer les enveloppes et les parties du placenta provenant du fœtus. Le ratio « nombre de cellules de l'embryoblaste/ nombre de cellules

du trophoblaste » est physiologiquement en faveur du pôle embryonnaire. Au contraire, pour les zygotes obtenus à partir d'ovocytes de souris obèses, ce rapport est inversé, indiquant que les blastomères sont préférentiellement tournés vers la formation du placenta que vers celle des cellules embryonnaires.[322] Cette dernière donnée pourrait ainsi concorder avec les difficultés à procréer que rencontrent les femmes en surpoids qui présentent pourtant des cycles réguliers. Des expériences identiques sur des brebis donnent les mêmes résultats.

### 3.4.3 Altération de l'endomètre

D'autres anomalies rencontrées durant la grossesse chez la femme en surpoids touchent au développement du fœtus et à sa croissance et semblent trouver leurs explications dans une atteinte des tissus nécessaires à la gestation (utérus, placenta).[338-343]

L'augmentation du nombre de fausses-couches et de nouveau-nés de poids anormal à la naissance (soit supérieur, soit inférieur), ainsi que les risques de pré-éclampsie chez la mère, problèmes que l'on rencontre fréquemment chez la femme obèse enceinte, sont décrit également pour les modèles murins d'obésité induite. Sur une population de femelles soumise à un régime hypercalorique développant les signes métaboliques d'une obésité, on note ainsi une hausse de l'incidence du nombre de mort-nés, un poids réduit à la naissance et une baisse de survie néonatale. Pour tenter de trouver une explication à ces résultats, l'analyse du placenta s'est révélée intéressante en mettant en évidence une altération de son architecture, notamment au niveau vasculaire.

Les bouleversements métaboliques engendrés par l'obésité ont également une incidence sur l'utérus et les annexes permettant un maintien de la gestation.

### 3.5. Origine de ces anomalies

Les conséquences d'un excès pondéral au niveau gonadique résultent comme pour l'atteinte périphérique d'une combinaison de facteurs qui mènent à terme à une altération des gonades et gamètes.

Le point d'appel de ces perturbations est le stockage des lipides en excès dans les tissus non adipeux, à savoir ici ovaires et testicules qui va entraîner des anomalies métaboliques (hyperinsulinémie, hyperleptinémie,...) elles-mêmes à l'origine de troubles touchant l'appareil reproducteur.

### 3.5.1. Lipotoxicité

Le mécanisme de lipotoxicité, qui résulte d'un excès de lipides et de leur accumulation dans les tissus non adipeux représente le facteur déclenchant des autres anomalies métaboliques perturbant le fonctionnement des gonades. Un stockage anormal au niveau gonadique est mis en évidence chez les individus obèses et contribue comme nous allons le voir aux perturbations gonadiques que nous venons d'énoncer.

#### 3.5.1.2. Accumulation lipidique dans les ovaires

- Etude du liquide folliculaire

Le stockage de lipides dans les ovaires a été mis en évidence notamment grâce à l'étude du liquide folliculaire. [344-347] Celui-ci résulte des sécrétions des cellules thécales et de la granulosa et du passage d'éléments de la circulation sanguine systémique de la mère à travers la barrière folliculaire. Sa production augmente au cours de la maturation folliculaire et il constitue à terme une cavité (antrum) dans le follicule dominant où se développe l'ovocyte, rattaché aux cellules de la granulosa par une formation appelée « cellules du cumulus ». De par la perméabilité des échanges entre circulation générale et follicule, ce fluide reflète la composition sanguine maternelle. On peut alors penser que les dérégulations hormonales présentes chez les femmes en surpoids se répercutent sur l'ovaire et la maturation des ovocytes et sont susceptibles de modifier l'avancement normal du cycle. Ces suppositions ont été mises en avant dans plusieurs études portant sur des ovocytes humains et murins qui décrivent un taux supérieur de triglycérides dans le liquide folliculaire des follicules pré-ovulatoires d'individus obèses vs individus de poids normal. Les anomalies ne s'arrêtent pas là et concernent aussi le taux d'insuline, ..., la CRP qui voient leur taux augmenter alors que la SHBG diminue. [347] On retrouve donc au niveau gonadique les mêmes variations que celles énumérées dans la circulation générale qui témoignent que les altérations systémiques touchent aussi le micro-environnement folliculaire.

La composition du liquide est ainsi cohérente avec les atteintes métaboliques propres à l'obésité qui ont été décrites précédemment, et nous allons voir les effets de l'hyperinsulinémie, l'inflammation chronique et la dyslipidémie sur les organes reproducteurs.

### 3.5.1.2. Accumulation lipidique dans les testicules

La mise en place du mécanisme de lipotoxicité chez les individus en surpoids va perturber les voies de régulation du stress oxydatif et impacter sur l'intégrité des gonades. Comme il a été détaillé auparavant, deux réactions de stress répondant à l'augmentation des lipides intracellulaires sont impliquées, une siégeant au niveau des mitochondries et l'autre du réticulum endoplasmique.

### 3.5.1.3 Réactions de stress

#### 3.5.1.3.1 Stress oxydatif

Le métabolisme mitochondrial joue un rôle décisif dans l'étiologie des dysfonctionnements induits par les acides gras. En effet, ceux-ci sont principalement métabolisés par la  $\beta$ -oxydation prenant place dans les mitochondries qui va être suractivée en présence d'une concentration supérieure en lipides intracellulaires. Cela va se traduire par un relargage plus important d'espèces réactives de l'oxygène, hautement cytotoxiques pour la cellule si non neutralisées par des enzymes anti-oxydantes, qui peuvent entraîner des dommages membranaires et de l'ADN. La mitochondrie est d'autant plus sensible à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène que ses capacités de réparation de l'ADN mitochondrial sont limitées par rapport à l'ADN nucléaire, apparaissent alors des anomalies de sa structure membranaire et moléculaire.

- Effets du stress oxydatif chez la femme

De nombreuses études ont été entreprises pour identifier l'implication des mitochondries et du stress oxydatif dans certains aspects des troubles de la fertilité. On sait déjà que la consommation régulière de tabac et alcool est à l'origine d'une production accrue de radicaux libres qui affectent la qualité ovocytaire, ainsi, si l'obésité accentue elle aussi le stress oxydatif, il est probable que cela ait un impact au niveau gonadique.

L'étude du fluide folliculaire a déjà démontré que les ovocytes de femmes en surpoids se développaient dans un micro-environnement riche en triglycérides et en marqueurs de l'inflammation.[347] L'exposition in vitro d'ovocytes à des concentrations importantes en acides gras estérifiés a révélé une baisse du nombre de cellules en parallèle d'une augmentation des

cellules apoptotiques. Ces ovocytes présentent également un métabolisme oxydatif altéré et une activité transcriptionnelle aberrante. [348-349] Les ROS semblent donc avoir un impact délétère, à forte concentration, comparable à celle retrouvée chez les femmes en excès pondéral.

D'autres recherches ont pourtant démontré que les radicaux libres sont un pré-requis pour la folliculogénèse et la première division de méiose. [350-351] La reprise de la méiose (1ère division) est déclenchée par leur augmentation et inhibée par l'administration d'antioxydants. Il semble que le follicule pré-ovulatoire soit capable de réguler la production de ROS au cours de son développement pour parvenir à maturité. Néanmoins, une production continue de ces marqueurs de stress oxydatif est délétère sur la fonction ovarienne et induit une défaillance prématurée de l'ovaire. D'un autre côté, un excès de radicaux libres est préjudiciable pour la progression de l'ovocyte I vers la seconde division de méiose. En effet, il a été démontré que les cellules lutéales et de la granulosa (homme, rat) voient leurs actions sur la sécrétion de gonadotrophines et stéroïdes réprimées, une augmentation des dommages de l'ADN et une baisse de production d'ATP en réponse aux ROS, ce qui perturbe la deuxième division de méiose. [352]

Les antioxydants et les radicaux libres jouent un rôle complexe au niveau de l'ovaire et nécessitent une régulation tout le long du cycle pour permettre la maturation de l'ovocyte, étant donné leurs effets contradictoires suivant le stade de développement de l'ovocyte. [353-354]

Pour étudier ce phénomène et mettre en évidence le stress oxydatif au niveau mitochondrial, les chercheurs se sont servis de modèles murins d'obésité induite. Suite à un régime adéquat sur environ six semaines afin de développer chez ces souris les signes d'un surpoids, leurs ovocytes ont été prélevés puis fécondés et mis en culture. Il a été ainsi possible de mesurer le potentiel de membrane mitochondrial sur ces ovocytes et zygotes, un marqueur indirect de l'activité de l'organite. Le statut d'oxydo-réduction a également été évalué et les résultats concluent à une augmentation du potentiel de membrane et des marqueurs de l'oxydation chez ces souris obèses. [349-355]

L'étude des capacités anti-oxydantes est cohérente et montre une diminution dans les mitochondries notamment de la GSH, entraînant une réponse inadaptée à l'augmentation des radicaux libres observée en présence d'obésité.

Le dépassement des capacités de gestion du stress oxydatif est ainsi décelable au niveau du liquide folliculaire. Parmi les marqueurs de l'inflammation retrouvés en excès, les LDL sont présents en forte concentration chez la femme obèse. Ils sont substrats du récepteur scavenger LOX1, dont l'expression est elle aussi augmentée en cas d'obésité. Leur liaison active la signalisation Nfκ-B, à l'origine de la sécrétion de cytokines inflammatoires et d'induction de voies de l'apoptose. [356-357] Cela permet d'expliquer le taux élevé de mort cellulaire retrouvé pour les cellules folliculaires, qui

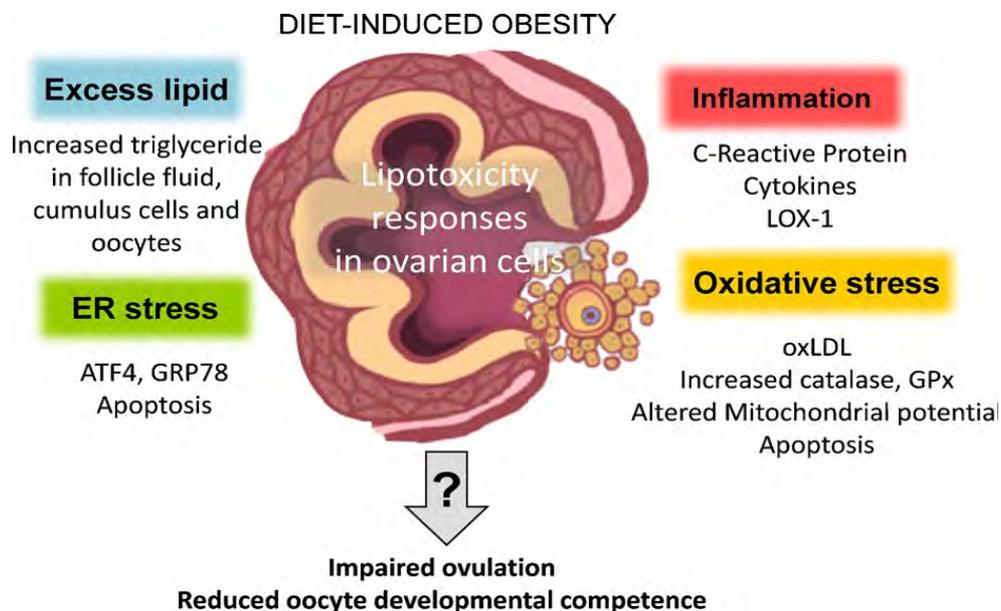
induit par la suite les anomalies de maturation recensées, à savoir des ovocytes plus petits et présentant un retard à l'acquisition du stade blastocyste.

L'excès de radicaux libres affecte l'ovocyte et les cellules adjacentes (folliculaires,...) mais touche aussi les mitochondries elles-même, non sans conséquences pour le développement du futur embryon. Les effets délétères du stress oxydant sont visibles au niveau de la membrane avec altération de son potentiel et du statut d'oxydo-réduction.

L'ADN mitochondrial est aussi la cible des radicaux libres et l'on constate une augmentation des copies de cet ADN chez les femmes en surpoids, qui va de pair avec une hausse de l'expression de gènes impliqués dans sa biogenèse (PGC-1, mtTFA, NRF-1).[349]

La distribution des mitochondries dans l'ovocyte est également perturbée. Elles ne sont plus réparties de façon homogène mais concentrées en amas au niveau du cytoplasme cortical et autour du noyau. Cela peut avoir des conséquences sur le développement de l'ovocyte et des études ont démontré l'importance de cette localisation.

Le stress mitochondrial observé au niveau des gamètes femelles est délétère ainsi à la fois directement et indirectement via son impact sur la biogenèse de cet organite. En effet, l'embryon hérite seulement du matériel mitochondrial maternel et donc des anomalies de celui-ci si la mère est obèse.



Effets du stress oxydatif au niveau ovarien

- Effet du stress oxydatif chez l'homme

Chez l'homme, le stress oxydatif est susceptible de prendre une place importante dans le fonctionnement des gonades de par sa forte incidence au niveau des spermatozoïdes.

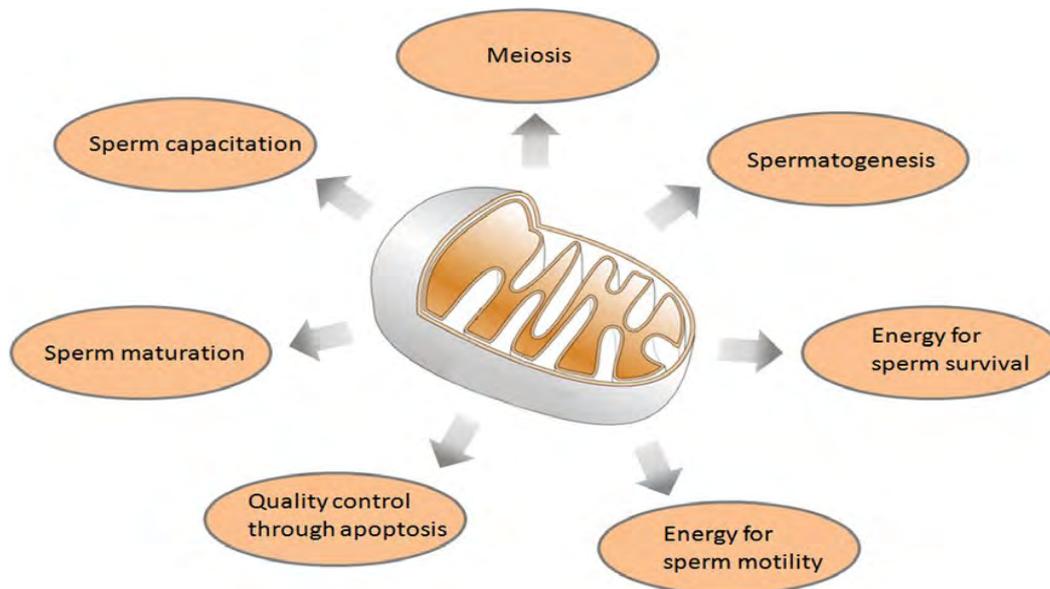
En effet, entre 70 et 80 mitochondries sont à peu près retrouvées dans la pièce intermédiaire, qui serviront à produire l'énergie nécessaire aux mouvements du flagelle et à la motilité des spermatozoïdes.[358] Une concentration aussi importante dans une cellule si différenciée laisse penser que ces organites jouent un rôle essentiel au niveau des gamètes mâles, d'autant plus qu'ils sont éliminés au moment de la fécondation et n'assurent pas la formation du zygote.[359]

L'excès de lipides et leur accumulation dans les organes génitaux masculins induit les mêmes perturbations du métabolisme mitochondrial que celles observées chez la femme. L'élévation du taux de radicaux libres, surpassant les moyens de neutralisation par les anti-oxydants, va entraîner des dommages mitochondriaux et plus généralement de la cellule elle-même.

La membrane plasmique des spermatozoïdes étant riche en acides gras poly-insaturés, elle constitue une cible privilégiée de ces radicaux libres. On observe ainsi chez les individus obèses une augmentation du taux de peroxydation des lipides, qui affecte par la suite la fluidité de la membrane et les mouvements du flagelle.[360] Ce phénomène représente une possible explication des anomalies spermatiques et des troubles de la motilité retrouvés dans les gamètes mâles, qui rendront plus difficile l'atteinte de l'ovule et sa fécondation.

Au niveau de la mitochondrie, le stress oxydatif va entraîner des anomalies moléculaires susceptibles de provoquer des mutations de l'ADNmt. Les radicaux libres réagissent avec les nucléotides en causant l'oxydation des bases ou leur modification (méthylation,...) qui pourront mener à des cassures de brins et à la fragmentation de l'ADN, paramètre que l'on retrouve corrélé à l'importance du surpoids et qui est délétère pour la fertilité masculine.

De nombreuses autres études, non axées sur l'incidence de l'IMC sur les capacités reproductives, se sont penchées sur le rôle des mitochondries dans la reproduction masculine. Il en ressort que celles-ci rentrent en jeu dans de nombreuses étapes de la maturation des gamètes, allant de la méiose à la capacitation, en passant par la fourniture nécessaire d'énergie à la survie, au développement et à la motilité des spermatozoïdes (voir figure). Les perturbations avérées de l'obésité sur les mitochondries sont donc susceptibles de toucher un de ces paramètres et de mener à une infertilité. [361]



#### Rôles de la mitochondrie au niveau de l'appareil reproducteur masculin

(d'après Rajender et al., Mitochondria, spermatogenesis and male infertility, Mitochondrion 2010, 419-428)

#### 3.5.1.3.2 Stress du réticulum endoplasmique

Comme énoncé précédemment, le stress du RE est lui aussi déclenché par une augmentation des acides gras libres dans les cellules et va perturber la voie UPR (« Unfolded Protein), destinée à éliminer de l'organisme les protéines mal repliées. Cet organite intervient également pour une part importante dans l'homéostasie calcique de la cellule et pour cette raison est étroitement lié aux voies métaboliques du stress mitochondrial. En effet, il est capable de stocker une quantité importante de  $Ca^{2+}$  qui intervient dans la régulation de différentes voies métaboliques. Il a été démontré qu'un « stress cellulaire » (accumulation d'acides gras?) entraînait un relargage important de calcium et que la signalisation ainsi déclenchée affectait les fonctions mitochondriales.[362-363] En effet, cela induit chez ces dernières une production accrue de radicaux libres et de cytokines pro-apoptotiques conduisant à la mort cellulaire. [364]Les études menées in vitro sur des ovocytes murins montrent que la présence de fortes concentrations en acides gras déclenchent ce stress du réticulum endoplasmique. Il est dès lors raisonnable de penser que cette voie métabolique, qui croise avec celle du stress mitochondrial et entraîne en bout de chaîne l'apoptose, ajoute ses effets aux modifications observées dans les mitochondries.

Les deux voies agissent ainsi semble t-il en synergie, et chez les personnes en excès pondéral, en réponse à l'accumulation lipidique, dérèglent le métabolisme mitochondrial qui mène à des altérations des gamètes, voire à l'apoptose. On comprend mieux pourquoi les zygotes dont un au

moins des parents est obèse présentent un retard de développement et une taille inférieure à la normale. De même, les délais de conception allongés et les fausses couches à répétition trouvent leur explication dans les nombreuses altérations qui touchent les gamètes et la cellule-oeuf et qui sont parfois trop importante pour permettre un maintien de la grossesse.

#### 3.5.1.3.3 Effets sur l'endomètre

Les effets combinés du stress oxydatif émanant des mitochondries et du réticulum endoplasmique sont également visibles au niveau des organes assurant la gestation. Des études menées sur le rat mettent en évidence l'accumulation de lipides au niveau de l'utérus et plus précisément dans l'épithélium luminal de l'endomètre qui accueille l'embryon. On retrouve à ce niveau une hausse des marqueurs de l'inflammation et des voies métaboliques qui en résultent et qui mènent notamment à l'apoptose (NfκB, JNK,...).[365] Ces données se vérifient à partir de l'étude de tissus placentaires de femmes obèses ayant présenté une fausse-couche et suggère que l'augmentation du taux de ROS est dû à l'établissement prématuré de la perfusion placentaire maternelle. On observe aussi une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie lipidique, l'angiogenèse et la communication cellule-cellule.[366] Ainsi, la lipotoxicité semble avoir un impact sur l'utérus et il transparaît que l'atteinte principale de ce stress oxydatif réside dans la mise en place de la circulation materno-foetale.

Durant la grossesse, une adaptation physiologique se met en place afin d'assurer les conditions optimales pour une implantation correcte de l'embryon, ce qui se traduit par un certain niveau d'hypoxie et de stress cellulaire. Dans ces conditions, l'effet des ROS et du manque d'oxygène est bénéfique, mais l'exacerbation de ce phénomène lors de l'obésité ne donne, nous le verrons, pas les même résultats.

Au cours de la placentation, l'embryon est entouré d'une couche de trophoblaste qui va donner naissance à la circulation materno-foetale. Ces cellules vont infiltrer progressivement l'endomètre en direction des artères spiralées maternelles et fusionner entre-elles pour former des lacunes à travers lesquelles va s'engouffrer le cytotrophoblaste. Au contact des cellules trophoblastiques, les artères spiralées subissent d'importantes altérations de leur structure avec une perte de l'endothélium, la destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes qui vont être remplacées par un tissu fibreux, plus souple.[367-369] Ce remaniement par le cytotrophoblaste permet une augmentation importante du débit sanguin en direction du placenta en rendant les artères insensibles aux médiateurs locaux du tonus vasculaire. On observe aussi une obturation des terminaisons de ces artères par du syncytiotrophoblaste, qui laisse seulement s'échapper du plasma

dans les chambres intervillieuses. De ce fait, la pO<sub>2</sub> est réduite et l'hypoxie engendrée stimule encore plus l'invasion et le remodelage de l'endomètre. À partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, les bouchons filtrants disparaissent et laissent le sang circuler dans les espaces intervilloux.

Tout ces remaniements ont fait l'objet d'études et il est admis qu'ils sont rendus possible par la mise en place d'une hypoxie physiologique qui favorise l'invasion de la décidue par le trophoblaste et le remodelage des artères spiralées. En effet, certains gènes responsables de ces modifications sont exprimés en réponse au manque d'oxygène, comme celui du VEGF, GLUT1, leptine via l'induction de HIF1, un facteur de transcription inductible par l'hypoxie. [370] Cela se retrouve au niveau expérimental, où des explants cultivés en présence de 2% d'oxygène développent des excroissances à partir du cytotrophoblaste, alors que sous 20% d'O<sub>2</sub> ces poussées n'apparaissent pas.

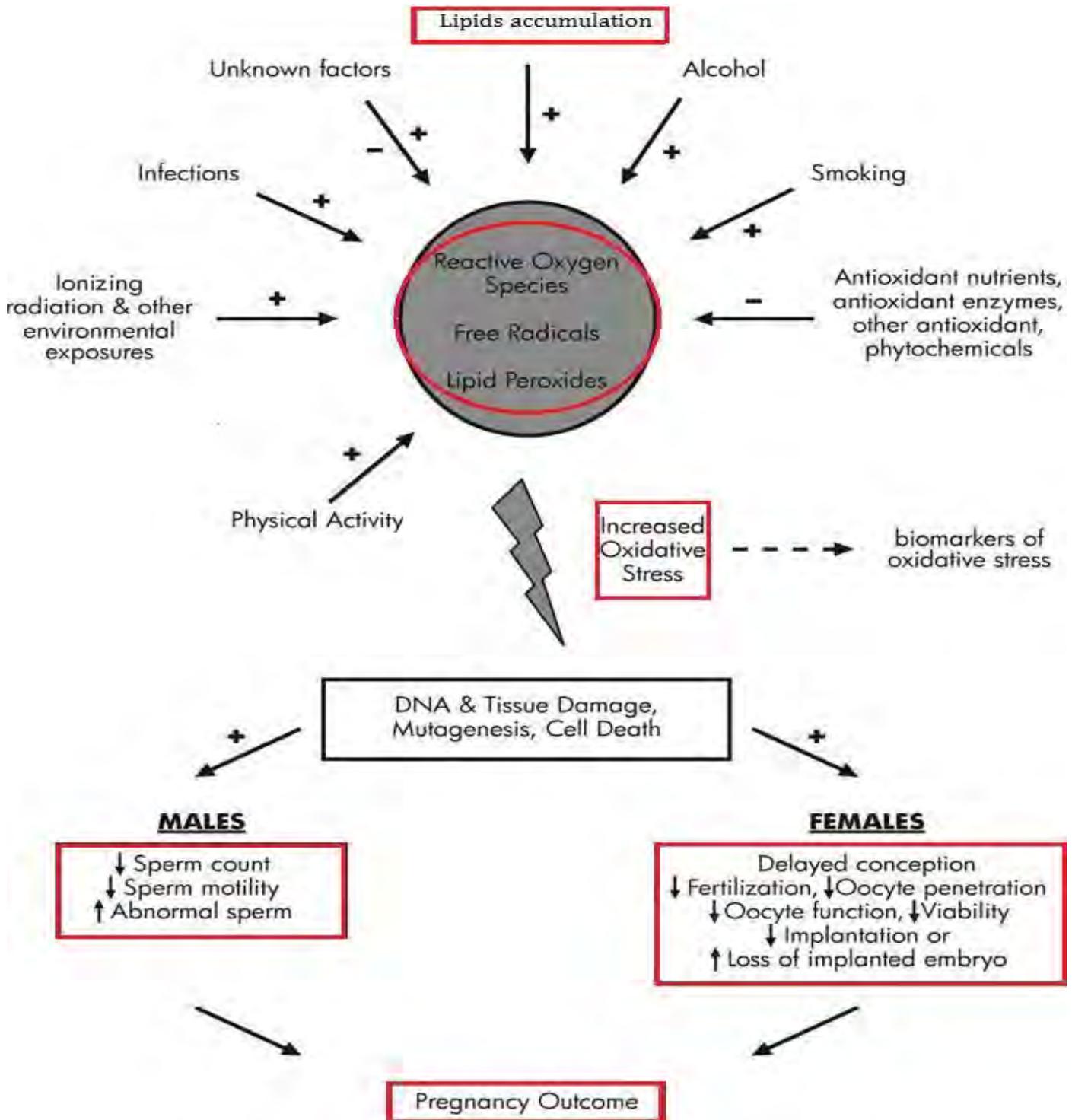
Pour en revenir à la lipotoxicité observée chez la femme obèse, celle-ci va induire une production de radicaux libres exagérée par rapport au taux qualifié de « bénéfique », qui va alors avoir un impact négatif sur l'invasion de l'endomètre. Une étude a en effet démontré que des lipoprotéines oxydées étaient présentes dans le cytotrophoblaste villeux et extra-villeux du placenta humain et qu'elles inhibaient l'invasion de l'endomètre de manière dose-dépendante.[371] Dans le même esprit, une expérience in vitro a mis en avant l'impact négatif de LDL humaines oxydées sur la migration de cellules endothéliales aortiques bovines. [372]

Le stress oxydatif altère donc le processus d'implantation en limitant l'invasion trophoblastique. Il s'en suit un remaniement incomplet qui n'atteint pas suffisamment les artères spiralées. Leur structure, moins modifiée par le cytotrophoblaste, est plus résistante aux échanges qui devraient normalement s'établir entre circulation maternelle et foetale. Ces anomalies de l'architecture vasculaire sont à la base de la physiopathologie de la pré-éclampsie, courante chez la femme obèse et qui compromet fortement la suite de la grossesse. On comprend aussi aisément qu'une baisse de perfusion du fœtus mène aux taux d'avortements spontanés observés ainsi qu'à des nouveaux-nés de faible poids.[373] Ce remodelage défectueux des artères spiralées accentue lui-même les effets néfastes du stress oxydatif en étant à l'origine de radicaux libres dont certains ont une activité vasomotrice, comme O<sub>2</sub><sup>-</sup> et son effet vasoconstricteur qui va réduire encore plus la perfusion.[374] D'autres agents vasoconstricteurs vont être également synthétisés en réponse au dysfonctionnement endothélial (endothéline, thromboxane,...) alors que les agents relaxants (prostacyclines, NO) voient leur concentration diminuer.

L'analyse morphologique du placenta d'un modèle murin d'obésité induite confirme ce défaut de vascularisation. Le faible développement de la musculature du placenta, résultat de l'hypoxie locale et donc de la baisse du débit sanguin. Les taux de VEGF sont augmentés en réponse à la souffrance tissulaire afin de promouvoir l'angiogenèse et l'on note une hausse de CD31, un cluster de

différentiation spécifique des cellules endothéliales.

Ces modifications appauvrissent les échanges materno-foetaux avec les conséquences qui en découlent.



Récapitulatif des effets du stress oxydant sur la fertilité

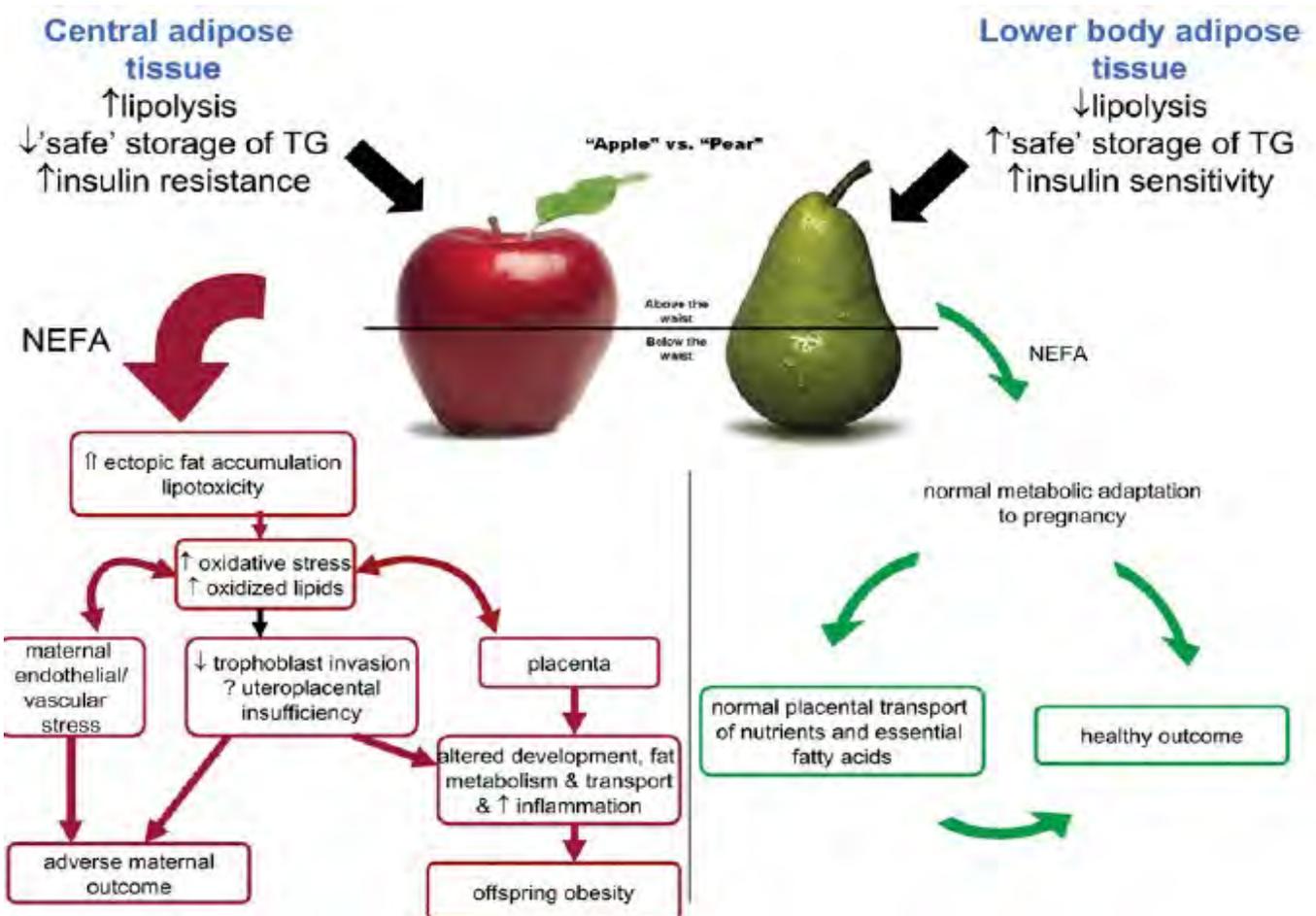
( d'après Ruder et al., Oxidative stress and antioxydants: exposure and impact on female fertility, Human Reproduction Update 2008, 14 (4), 345-357)

3.5.1.4. Impact des perturbations métaboliques

### 3.5.1.4.1 Rôle des acides gras

Les acides gras sont délétères sur la fonction reproductive via leur accumulation qui accentue le phénomène de stress oxydatif.

Cependant, leurs effets ne s'arrêtent pas là et en plus de leur rôle de substrat énergétique, ils agissent aussi comme molécules informatives, tantôt bénéfiques, tantôt délétères pour la reproduction selon leur nature.



#### Effets délétères de l'obésité centrale sur le placenta et le développement du fœtus

(d'après Jarvie et al, Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential rôle in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring, Clinical Science 2010, 119, 123-129)

Des études, essentiellement sur les ruminants, ont mis en évidence un effet bénéfique de certains

acides gras sur le développement des gamètes. L'administration d'une alimentation enrichie en acides gras à longue chaîne conduit notamment à une hausse du nombre de follicules et à l'augmentation de diamètre du follicule pré-ovulatoire.[379, 380] Ils auraient ainsi un effet positif sur la maturation du follicule dominant.[381-384] Une différence « d'efficacité » est même retrouvée entre les AG poly-insaturés qui favorisent davantage la croissance folliculaire que les mono-insaturés.[382]

Ces mêmes AG agissent également au niveau de la production des stéroïdes ovariens et activent des voies bénéfiques au maintien du corps jaune et à la gestation. Les bovins nourris avec un régime enrichi en AGPI présentent une augmentation de la sécrétion de progestérone par les cellules de la granulosa, possèdent un taux de cholestérol (précurseur direct de la progestérone) supérieur dans le liquide folliculaire, le plasma et le corps jaune, ainsi qu'une concentration en oestradiol dans le liquide folliculaire plus faible.[380; 385-388]

En ce qui concerne l'ovocyte, ce régime a les mêmes impact sur sa maturation que pour le développement folliculaire, avec une augmentation du nombre et de la qualité des ovocytes soumis à des acides gras poly-insaturés essentiellement. [389]

L'étude approfondie des mécanismes sous-tendant ces phénomènes a mis en évidence l'implication de PPAR $\gamma$  dans cette signalisation, un récepteur de la super famille des récepteurs nucléaires activés par des ligands. C'est un facteur de transcription impliqué dans différents processus touchant la reproduction (métabolisme lipidique, stéroïdogenèse, angiogenèse, remodelage tissulaire, apoptose,...), semblant médier des effets bénéfiques au niveau gonadique. Il est activé par une multitude d'agents naturels et synthétiques parmi lesquels on distingue essentiellement des acides gras à longue chaîne poly-insaturés, des métabolites de prostaglandines et les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone,...). [390-391] PPAR $\gamma$  est l'un des trois isoformes connus à ce jour et le plus étudié. Pour cette raison, nous ne traiterons pas les isoformes PPAR $\alpha$  et PPAR $\beta/\delta$  qui semblent avoir un impact moindre sur la fertilité.

PPAR $\gamma$  est présent dans les tissus reproducteurs, testicules, ovaires et utérus chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales.[392-394] Différents polymorphismes du gène existent dont certains sont responsable d'une altération de la fertilité féminine, d'où l'intérêt grandissant qu'on lui prête. [395] De même, l'invalidation du gène codant ce récepteur chez les souris conduit à une baisse de la fertilité, vraisemblablement dû à un échec de l'implantation et non à un trouble survenant durant la folliculogenèse. Cela se traduit par une importante mort in utero aux alentours du 10ème jour, suite à une mauvaise vascularisation et un développement anormal du placenta. [396] Cette hypothèse d'un effet bénéfique de PPAR $\gamma$  sur l'implantation de l'embryon est cohérente avec les observations précédentes qui relevaient des changements hormonaux en faveur du maintien

du corps jaune (augmentation progestérone, baisse oestradiol). Les données chez la vache vont dans ce sens avec une concentration en PPAR augmentée dans le corps jaune suite à l'ovulation puis un retour à son niveau basal en cas de non fécondation.[397-398] Le fait que les agents insulino-sensibilisants (thiazolidinones) soient ligands de ce récepteur est également très intéressant dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de l'obésité et des troubles de la fertilité qui en découlent. Il permet de mettre en évidence une fois de plus les passerelles existantes entre métabolisme lipidique, glucidique et leur rôle dans la reproduction. En effet, l'altération du métabolisme lipidique chez les individus en excès pondéral va généralement de pair avec une altération de celui des glucides et le développement d'une insulino-résistance, et il semblerait que PPAR améliore ces perturbations. L'administration de thiazolidinones à des femmes atteintes de SOPK (caractérisé par un état d'insulino-résistance) donne ainsi des résultats encourageants sur l'amélioration des troubles de la reproduction. L'insulino-sensibilité est améliorée grâce à une augmentation de l'utilisation de glucose et une baisse de sa synthèse hépatique. L'hyperandrogénie est elle aussi corrigée, et l'on note une hausse des cycles ovulatoires et du taux de grossesse.[399-402]

Le mode d'action de PPAR $\gamma$  n'est pas certain mais il semble, par comparaison avec d'autres modèles cellulaires, qu'il soit capable de réguler l'expression de plusieurs gènes nécessaires à l'ovulation et la maturation de l'ovocyte. Paraissent ainsi concernés, entre autres, la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), l'oxyde nitrique synthase (NOS), les métalloprotéases et les gènes responsables de l'angiogénèse (VEFG,...). [375-378]

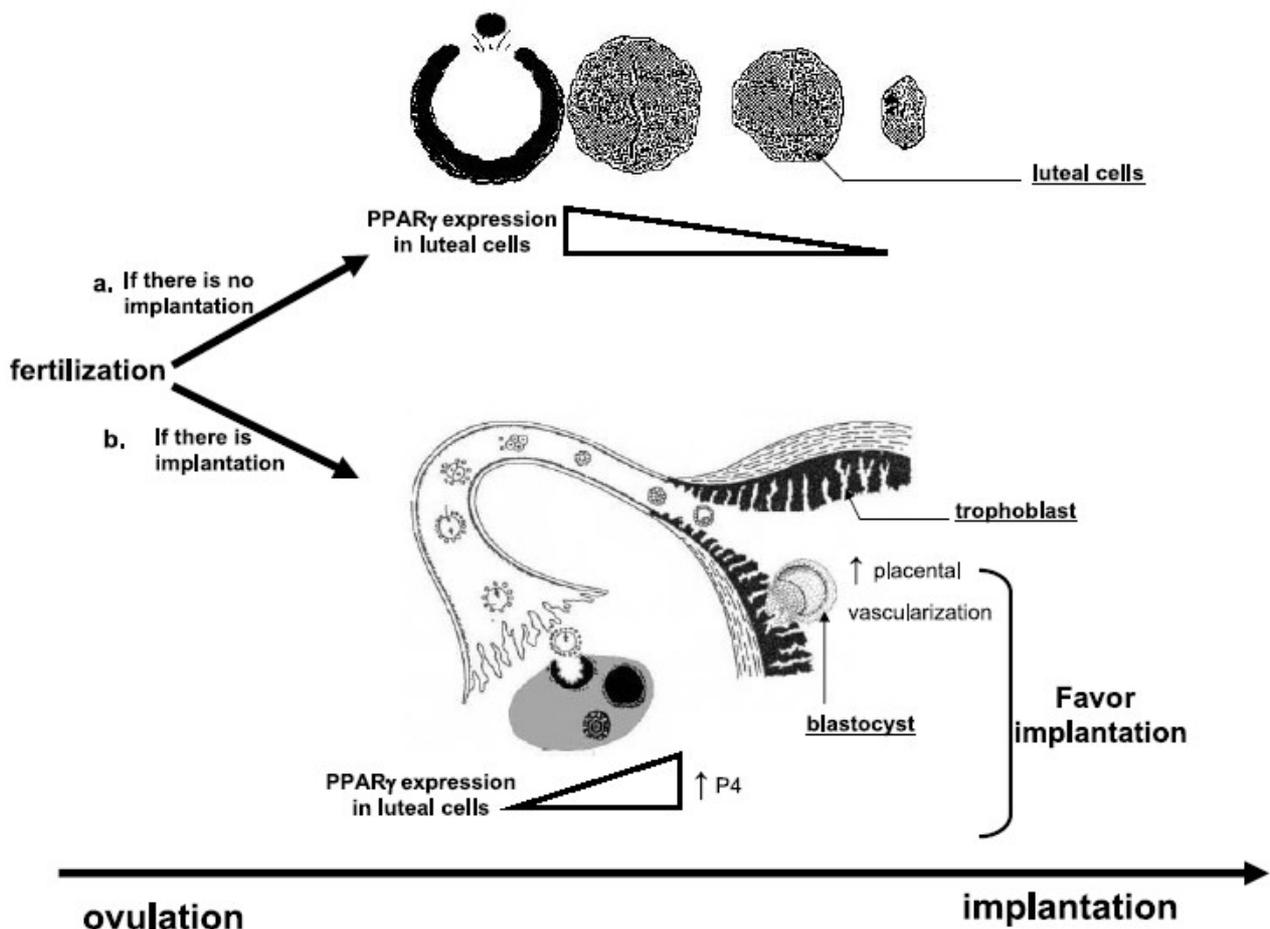
PPAR $\gamma$  engendre également des effets placentaires et utérins indispensables au déroulement physiologique d'une grossesse. Il est fortement exprimé au niveau du blastocyste, que ce soit dans le trophoctoderme ou la masse cellulaire interne, et on le retrouve ensuite dans le tissu placentaire (cyto- et syncytiotrophoblaste).[403]

Cette forte présence suggère un rôle important, confirmé par des études d'invalidation chez la souris. En effet, ces modèles présentent un défaut de vascularisation du placenta qui conduit à une mort embryonnaire au cours de la gestation. Cet effet peut être reversé en remplaçant les cellules placentaires « KO » pour PPAR $\gamma$  par des cellules sauvages exprimant le récepteur.[396, 404, 405] PPAR semble donc indispensable à un développement et un fonctionnement placentaire adéquat ainsi qu'à l'attachement de l'embryon à l'utérus.

Ses ligands sont produits pendant la gestation au niveau de l'utérus par les cellules épithéliales (dérivés d'acides gras comme l'acide arachidonique), et l'utilisation d'enzymes inhibant la synthèse de ces métabolites réduit fortement le taux d'implantation, restauré par l'administration de

Rosiglitazone.[406]

PPAR $\gamma$  intervient aussi dans le développement du fœtus en stimulant la sécrétion d'hormones nécessaires au maintien de la grossesse (hCG, hormone lactogène,...), en stimulant la prise d'AG et leur accumulation dans les trophoblastes afin de garantir un apport suffisant de nutriments au fœtus, et en participant à l'envahissement de la paroi utérine par le trophoblaste. De nombreuses métalloprotéases (MMP-9, PAI,...) impliquées dans le remodelage endométrial sont régulées par ce récepteur, tout comme COX-2, un médiateur de l'inflammation (à l'origine de la synthèse des PG) qui intervient aussi dans ce processus et dont la région promotrice du gène contient un élément de réponse à PPAR. [407-408]



### Rôles de PPAR $\gamma$ dans l'implantation

(d'après Froment et al., Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition, Journal of Endocrinology 2006, 189, 199-209)

**En absence de fécondation, les taux de PPAR $\gamma$  diminuent. Si la fécondation a lieu, le blastocyste et le tissu utérin vont sécréter PPAR $\gamma$  qui va stimuler la sécrétion de progestérone et la vascularisation du placenta, afin de favoriser l'implantation.**

Les changements métaboliques engendrés par l'obésité, que ce soit au niveau du métabolisme

lipidique (lipotoxicité, sécrétions adipocytaires altérées,...) ou glucidique (hyperinsulinisme,...) agissent de concert via des voies de signalisation commune, comme nous avons pu le démontrer à plusieurs reprises. Les gonades et tissus annexes n'échappent pas à la règle et sont eux-aussi victimes des effets conjoints de ces perturbations.

Concernant l'hyperinsulinisme, son influence est clairement mise en évidence grâce à des modèles de souris diabétiques. L'étude d'ovocytes pré-ovulatoires montre un délai de maturation et un taux anormalement élevé d'apoptose des cellules de la granulosa, associé à une baisse de l'activité de la voie de l'AMPK et une augmentation du ratio AMP/ATP.

Ce rapport AMP/ATP est un indicateur de la balance énergétique de la cellule, et la baisse de production d'ATP, notamment en réponse à un stress cellulaire, une hypoxie,...signe un état métabolique défavorable et déclenche la voie de l'AMPK afin de rétablir l'homéostasie. Or, chez ce type de souris, bien que le ratio soit déséquilibré, l'activité de l'AMPK est diminuée en raison des perturbations engendrées par l'hyperinsulinisme. L'administration de AICAR (activateur de cette voie) dans les ovocytes pendant la phase pré-ovulatoire corrige les désordres métaboliques et le retard méiotique.[409]

Les effets délétères de l'insulino-résistance sont également mis en évidence grâce aux expériences de transfert. Un embryon au contact d'un tissu insulino-résistant, comme c'est le cas pour les femmes en excès pondéral, développe lui aussi des signes de résistance. Il s'en suit une baisse de la disponibilité en glucose et une mort cellulaire par apoptose. Cela s'observe avec une exposition de seulement 72h d'une cellule-oeuf à un excès d'IGF-1. Lorsque cet embryon est transféré chez une souris « saine », on observe une baisse du taux d'implantation, signant une atteinte intrinsèque, qui perdure puisque à un stade embryonnaire plus avancé sa taille est plus petite que les contrôles. Une étude approfondie montre que ces blastocystes présentent une expression réduite d'IGF-1, pourtant indispensable à la signalisation insulinique et au transport du glucose, expliquant l'insulinorésistance.[384] Au niveau du placenta, on constate une hausse de l'expression du récepteur IGF-2 en partie responsable du ralentissement de la croissance foetale. Ainsi, un hyperinsulinisme, même transitoire affecte la qualité de l'embryon et son développement. Cette idée avait déjà été abordée avec l'observation d'une régression des défauts ovocytaires suite au traitement par insulino-sensibilisateur qui permettait une correction de l'hyperinsulinisme et une baisse des TG. [410]

Le placenta, baigné par le sang maternel, permet les échanges entre la mère et le fœtus. Bien que

constituant une barrière physique entre les deux entités, c'est un filtre imparfait assurant entre autre le passage d'éléments nutritifs indispensables à la croissance de l'embryon. Ces échanges se font soit par simple diffusion soit via un mécanisme actif, et les perturbations métaboliques présentent chez la mère obèse sont susceptibles d'atteindre le fœtus et d'affecter le développement *in utero*.

Ainsi, l'altération de la concentration en nutriments dans le sang maternel peut donner lieu à des perturbations des mécanismes de transfert siégeant au niveau placentaire. Pour ce qui concerne la diffusion passive, l'altération du gradient avec une hausse de la concentration en nutriments côté maternel induit une force de diffusion supérieure et donc un passage plus important d'éléments vers la circulation foetale. On constate par exemple chez le rats une corrélation entre l'hyperinsulinisme et l'augmentation de poids du placenta et du fœtus. Or, si le passage en nutriments est accentué, on devrait observer des embryons de plus grande taille que dans la population moyenne, et non pas un développement foetal restreint comme c'est le cas. Pour expliquer cela, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. [411]

En effet, l'apport exagéré en nutriments que reçoit le fœtus n'est pas synonyme d'un régime alimentaire équilibré. Les femmes obèses, suivant leurs habitudes alimentaires sont susceptibles d'être carencées en micronutriments essentiels pour la croissance foetale qui s'ils sont absents ne peuvent provenir d'aucune autre source. De plus, les femmes en excès pondéral ne gagnent que peu de poids durant leur grossesse, et l'on peut penser que leur prise alimentaire sert avant tout à soutenir leur métabolisme avant celui du fœtus.[412] Enfin, comme nous l'avons déjà vu, certains nutriments peuvent avoir, en excès, des effets inattendus sur la structure et les fonctions du placenta, notamment la vascularisation. [413] Les mécanismes de transport actif, siégeant au niveau du syncytiotrophoblaste sont susceptibles d'être altérés, et les données recueillis vont dans ce sens. [414- 415] Des changements d'activité des transporteurs ont été décelé chez des femmes diabétiques, et une étude sur des souris obèses met en avant la dérégulation de mécanismes spécifiques, dont le système A de transport des acides aminés. L'atteinte de ce transporteur est visible également chez la femme, parallèlement à la présence d'une hyperleptinémie. Ce taux de leptine accrue, au lieu de stimuler l'activité du transporteur, donne l'effet inverse et amène à penser que les troubles métaboliques déclenchés par un excès de sécrétions adipocytaires (résistance à la leptine, à l'insuline...) apparaissent également au niveau du placenta.[416] D'autres travaux portant sur les adipokines met en évidence un lien entre leur présence et les mécanismes de transport actif du placenta. IGF-1, TNF- $\alpha$  et l'IL-6 dont nous avons parlé ultérieurement car augmentés lors d'un surpoids, activent ce système de transport.[417-418] Au contraire, l'Adiponectine dont le taux est abaissé, diminue elle la stimulation de ce système induit par l'insuline.

Des études complémentaires sont donc nécessaires afin d'établir avec précision le lien entre

transport des nutriments et sécrétions adipocytaires, d'autant plus qu'elles n'agissent pas toutes dans le même sens, mais leur implication dans ce mécanisme est certaine. Cela pourra peut-être permettre de comprendre pourquoi l'on observe dans certains cas un développement foetal restreint et à l'inverse un nouveau-né de poids supérieur à la normale.

Au-delà des mécanismes de transport, l'architecture du placenta est un facteur important dans les échanges. Ses caractéristiques physico-chimiques vont réguler sa perméabilité et l'on peut penser qu'une surface d'échange réduite, en limitant le nombre de transporteurs et l'espace dédié à la communication mère-foetus, ainsi qu'une épaisseur augmentée peuvent être à l'origine des retards de croissance observés. Les études à ce sujet sont contradictoires mais d'autres arguments comme une apoptose excessive des cellules placentaires viennent conforter cette idée de réduction de taille du placenta et de morphologie altérée.

#### IV Solutions envisageables

Malgré tout ce que l'on vient de décrire, l'obésité n'est pas systématiquement synonyme de troubles de la reproduction, mais il est vrai que les difficultés à concevoir sont plus fréquentes.

Cet « état » est toutefois réversible et il existe des moyens plus ou moins évidents à mettre en place afin de retrouver un IMC dans la norme, sous réserve d'une réelle envie et motivation du patient.

Suite à toutes les dérégulations que l'on vient d'exposer, il apparaît évident que l'un des objectifs principaux pour pallier aux troubles de la fertilité dans la population en surpoids est de normaliser le taux de stéroïdes sexuels en diminuant avant tout l'insulino-résistance via une perte de poids et de lipides au niveau abdominal.

Pour cela, plusieurs alternatives sont envisageables, des plus simples à mettre en oeuvre aux plus complexes, nécessitant une prise en charge chirurgicale.

L'obésité, en tant que maladie multifactorielle, est difficile à prendre en charge. Certains de ses déterminants peuvent être corrigés afin de limiter l'excès pondéral et d'améliorer la qualité de vie du patient. Le déséquilibre qui s'instaure dans la balance énergétique est la résultante de facteurs divers; génétiques, environnementaux, psychologiques,... qui ne sont pas tous modifiables, du moins dès lors que l'obésité est installée.

##### 1. Modification des habitudes de vie

L'approche la plus évidente et à la portée de tous consiste en la modification des habitudes de vie de cette population afin de retrouver un mode de vie sain et équilibré.

Il est maintenant admis qu'une perte de poids chez la femme obèse permet d'améliorer la fertilité et les chances de conception. Ainsi, une étude de Clark et al. basée sur l'exercice physique (à raison de deux heures par semaine) et la modification des habitudes alimentaires sur une durée de six mois donne des résultats encourageants. Elle montre qu'une perte de poids, même limitée (environ 6,5 kg) permet le retour à une ovulation spontanée chez 90% des femmes obèses anovulatoires de ce groupe. Le taux de conception est également amélioré, avec 77,6% de grossesses dans le groupe témoin contre aucune dans le contrôle. De plus, le tiers de ces fécondations ont lieu naturellement, sans recourir à un traitement de la fertilité. [419]

Tout l'intérêt d'une réadaptation du mode de vie des femmes obèses se pose alors, au vu des effets bénéfiques d'une perte de poids sur la grossesse, la santé de la mère et du fœtus à court et long terme, ainsi que l'économie pour la santé publique que représente une moindre utilisation des traitements visant à restaurer la fertilité.

La modification des habitudes de vie, même entraînant une perte pondérale limitée, est bénéfique et améliore le profil métabolique des patientes concernées. Malgré un IMC > à 30 kg/m<sup>2</sup> à la fin du programme de 6 mois, 90% des femmes testées retrouvent une ovulation normale, mettant en évidence le rôle clé de la localisation de l'excès adipeux. En effet, on note une amélioration de leur sensibilité à l'insuline et une réduction de la graisse abdominale, résultats qui se retrouvent dans d'autres études mettant en parallèle deux groupes d'individus obèses avec un taux de masse grasse identique mais une répartition lipidique différente. En effet, les troubles métaboliques (résistance à l'insuline,...) se retrouvent pour un dépôt viscéral et non un dépôt sous-cutané, ou dans une moindre mesure. Une perte de poids faible, à hauteur de 5% du poids initial, réduit de près de 30% la graisse abdominale et par conséquent améliore le profil métabolique des patients.

Concernant les bénéfices d'une perte de poids sur la fertilité masculine, peu d'études ont été menées. Il est cependant avéré qu'un contrôle de l'excès adipeux améliore le profil métabolique des patients et est donc susceptible d'atténuer les anomalies hormonales perturbant, nous l'avons évoqué, les paramètres spermatiques.[420] De même, la réduction de l'obésité abdominale ne peut être que bénéfique sur la production locale de chaleur et les dysfonctionnements érectiles.

Ne reste plus qu'à mettre en place un rythme de vie adéquat, associant activité physique et régime alimentaire équilibré et adapté aux besoins.

### 1.1. Activité physique

Les bienfaits d'une activité physique sur la santé et la prévention de certains risques ne sont plus à démontrer et devraient faire partie du quotidien de chaque individu suivant ses capacités. Des études spécifiques ont été menées sur des sujets en excès pondéral afin de mettre en évidence une possible amélioration de la fertilité.

Ainsi, les données issues de la Nurse's Health Study II révèlent que la pratique d'une activité physique soutenue chaque semaine est corrélée avec la réduction du risque d'infertilité ovulatoire, et ce, quel que soit l'IMC. L'effet positif de l'activité physique passe semble-t-il par la réduction du taux de masse adipeuse et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, qui ne se traduisent pas nécessairement par une perte de poids.[33]

Le même type d'étude sur des patientes obèses en attente d'ICSI montre que la pratique d'une activité régulière avant reproduction assistée augmente les chances de conception et d'arrivée à terme de la grossesse.[421]

Des programmes d'activité physique, associés ou non à un régime alimentaire encadré, vont dans le même sens. Une étude pilote de 24 semaines comparant l'activité physique versus diète chez des femmes obèses atteintes de SOPK montre une amélioration des cycles menstruels et de la fertilité, avec une normalisation des paramètres hormonaux (taux d'hormones stéroïdes, insulino-résistance,...), et ce dans les deux groupes, sans différence significative.[422]

Les bénéfices de l'activité physique sont aussi visibles « post-conception », concernant les complications maternelles et foetales.

Des souris obèses soumises à des exercices physiques réguliers voient leur fertilité améliorée en même temps que les paramètres métaboliques rentrant en jeu dans la reproduction (glucose, insuline, TG, stress oxydatif,..), et ces effets se retrouvent dans leur progéniture. Bien qu'aucune modification de poids ne soit enregistrée tant chez la mère que les nouveaux-nés, chacun présente une amélioration des constantes du métabolisme, qui se traduit par une augmentation de la fertilité chez la mère et une prévention des troubles métaboliques pour la progéniture, avec notamment une hausse de leptine et de TG limitée. [423]

Les complications maternelles fréquemment retrouvées en cas d'obésité (pré-éclampsie,...) sont diminuées par l'exercice physique, ainsi que celles touchant le nouveau-né (accouchement prématuré, faible poids ou au contraire poids augmenté à la naissance).[424-425]

L'impact de l'activité physique a également été étudié chez l'homme, mais de manière moins poussée. Grâce à des expérimentations animales, un parallèle a été fait entre l'exercice physique et l'amélioration des paramètres spermatiques. Pour cela, on a utilisé des souris rendues obèses (10 semaines de nourriture enrichie) que l'on a soumis soit à une diète soit à des exercices physiques

(natation) durant 8 semaines. A l'issue de ce test, différents paramètres ont été mesurés dans les deux groupes, et l'exercice physique s'est révélé améliorer la sensibilité à l'insuline, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes et diminuer les dommages de l'ADN spermatique ainsi que les espèces réactives de l'oxygène. La diète seule donne les mêmes résultats avec en plus une baisse du taux d'adiposité et de cholestérol. Chez l'homme, la comparaison entre un groupe de sujets actifs vs sédentaires montre aussi une amélioration des paramètres spermatiques et hormonaux.[426]

Les bénéfices de l'activité physique sur les troubles reproductifs sont au vu des données actuelles indéniables et en font un élément clé de la prise en charge de la personne obèse. Les recommandations sont semblables à celles de la population générale et préconisent l'équivalent de 30 minutes d'effort par jour, suivant les capacités de l'individu, et pouvant être répartie dans la semaine. Une activité physique pré-conceptionnelle permet de réduire les troubles reproductifs (♂ et ♀) et les risques de complication chez la mère et le fœtus.

Le maintien d'une activité adéquate durant la grossesse est également primordial pour les femmes en excès pondéral, afin de limiter le gain de poids et les complications possibles. Il est préconisé de privilégier la marche, la gymnastique d'entretien et la natation. Le pharmacien se doit d'être le relais de ces informations sans dramatiser les choses mais en insistant sur le caractère bénéfique pour le déroulement de la grossesse, la santé future du bébé et évidemment celle de la mère.

## 1.2. Alimentation

(d'après Cours de Nutrition, 5eme Année Pharmacie, Mr Campistron)

Depuis quelques années, les pouvoirs publics se préoccupent de l'augmentation incessante du nombres d'obèses et multiplient les campagnes publicitaires (« Mangez au moins 5 fruits et légumes par jour », « Manger-Bouger ») visant à promouvoir une alimentation équilibrée et un mode de vie sain. Ces mesures s'inscrivent dans le cadre du PNNS, Plan National Nutrition Santé, initié en 2001 et reconduit depuis, avec de nouveaux objectifs en terme de réduction de l'obésité et du surpoids, d'amélioration des pratiques alimentaires,...pour le PNNS 2011-2015.[427]

Une alimentation équilibrée est définie par la présence de trois macronutriments en proportions variables. Idéalement, l'apport recommandé est de 12% de protéines, 30-32% de lipides et 55% de glucides. Chez les personnes en surpoids, cette balance n'est pas respectée aussi bien quantitativement que qualitativement. La prise alimentaire est supérieure aux besoins et non adaptée (excès de lipides, sucres rapides,...) et rend la population obèse plus vulnérable et sujette aux carences.

Il n'est pas question d'établir un « régime », au sens de « restriction » chez ce type de personne mais de revenir aux apports caloriques recommandés, à savoir environ 1800 Kcal/j pour la femme et 2000 Kcal/j chez l'homme.

### 1.2.1. Glucides

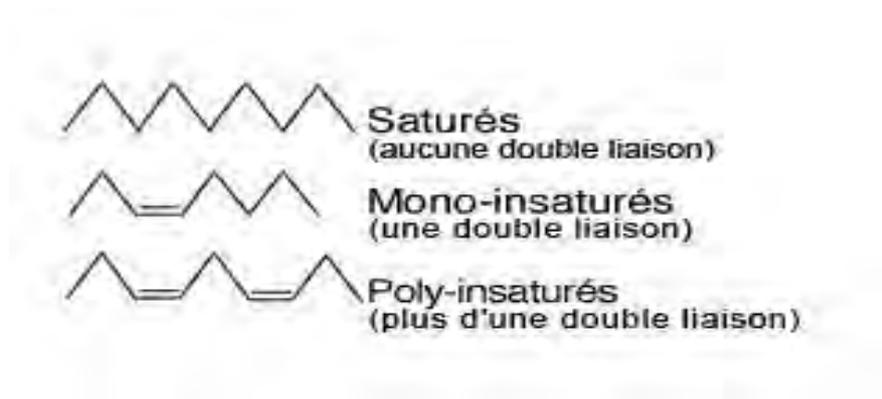
Les glucides représentent plus de la moitié de l'apport journalier et sont la seule source d'énergie utilisable par le cerveau et les globules rouges. On distingue les glucides assimilables par l'organisme des fibres, qui ne sont elles pas digérées. Ces dernières sont essentielles au transit digestif et leur apport journalier recommandé (25g/j) est difficile à atteindre et doit être compensé par l'activité physique.

Les glucides assimilés sont classés selon leur index glycémique (IG) faible ou élevé. Le glucose sert de référence avec un IG à 100 qui correspond à une libération d'insuline immédiate. Une alimentation à base principalement de glucides à IG bas est recommandée pour éviter une trop forte libération d'insuline réactionnelle et les grignotages entre deux repas.

### 1.2.2. Lipides

Les lipides nécessaires pour couvrir nos besoins journaliers doivent provenir de manière équitable du règne animal et végétal.

On distingue trois sortes d'acides gras en fonction de leur structure, les acides gras saturés, mono- et poly-insaturés. Les lipides d'origine animale sont saturés et mono-insaturés alors que dans le règne végétal on ne retrouve que des acides gras insaturés. Une alimentation équilibrée devrait apporter en quantité égale ces trois types d'acides gras, avec donc 2/3 de lipides poly-insaturés pour 1/3 de saturés.



#### Les différents types d'acides gras

(d'après Cours de 1ère Année Biochimie, Mme Doisneau Sixou)

#### 1.2.2.1. Acides gras saturés

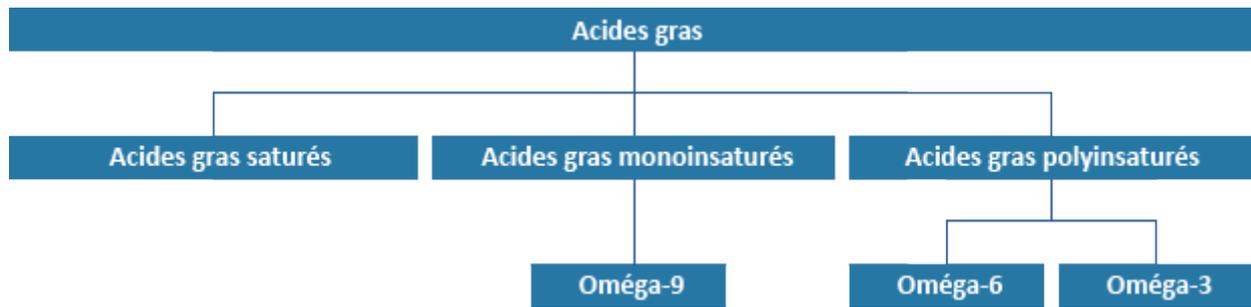
Les acides gras saturés, bien qu'indispensables à l'équilibre nutritionnel ont plutôt mauvaise réputation étant donné leur sur-consommation. De nombreuses études pointent du doigt leur rôle dans la formation de la plaque d'athérome et la majoration du risque cardiovasculaire chez les personnes qui les consomment en excès. On les retrouve dans les graisses d'origine animale (beurre, fromage, crème fraîche,...) et certaines huiles végétales (huile de palme,...), ainsi que tous les produits industriels fabriqués à partir de ces matières premières (charcuterie, viennoiseries,...).

#### 1.2.2.2. Acides gras insaturés

Ces acides gras sont à privilégier dans le cadre d'une alimentation équilibrée de par leur effet protecteur sur le système cardio-vasculaire. On distingue les mono-insaturés, présents dans le règne animal et végétal et les poly-insaturés, retrouvés uniquement dans le règne végétal.

Parmi eux on distingue les acides gras dits « essentiels », devant être apportés par l'alimentation car non métabolisables par l'organisme, l'acide linoléique, précurseur de la famille des  $\omega$ -6 et l'acide  $\alpha$ -linoléique, précurseur des  $\omega$ -3.

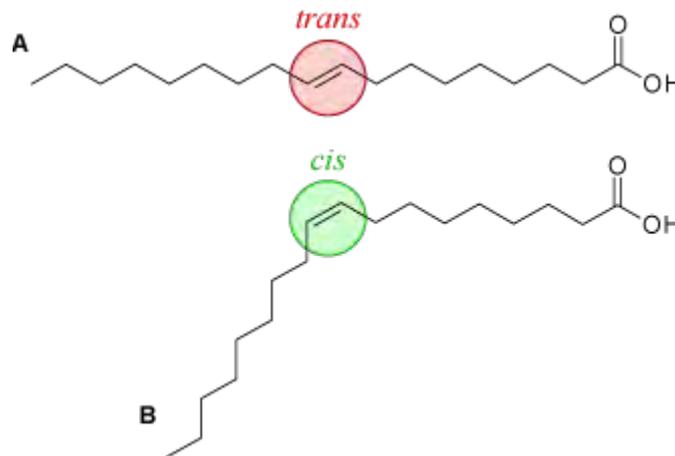
Ces lipides sont bénéfiques au niveau cardiovasculaire, et également nous l'avons vu, au niveau reproducteur via leur action sur les récepteurs PPAR $\gamma$ . Ils sont présents dans les poissons, les huiles végétales.



Clasification des acides gras suivant leur nombre d'insaturations

(d'après [www.omega-life.ch](http://www.omega-life.ch))

Il faut cependant distinguer les acides gras *trans* et *cis*, suivant le positionnement de la double-liaison, qui suite à plusieurs études apparaissent n'avoir pas les mêmes bénéfices.



Conformation spatiale des acides gras

(d'après [www.obesite.org](http://www.obesite.org))

Les AG *trans* existent peu à l'état naturel. On les trouve dans la viande, les produits laitiers. Ils sont surtout le résultat de manipulations industrielles (hydrogénation des huiles végétales,...) qui permettent une conservation plus facile des denrées. Un excès de leur apport est néfaste au niveau cardiovasculaire avec une augmentation du « mauvais » cholestérol (LDL) et une baisse du cholestérol HDL. Présents dans beaucoup de produits industriels, gâteaux, viennoiseries, plats cuisinés,..., leur apport est généralement excessif, notamment chez les personnes en surpoids. Il a été démontré également un effet délétère de ces acides gras au niveau reproducteur, avec une corrélation entre leur concentration et le taux d'infertilité ovulatoire. Il semble que contrairement

aux AG cis, les trans régulent négativement l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$ , avec donc les conséquences que l'on connaît pour la mère et le développement du fœtus.[428-430]

### 1.2.3. Protéines

Ces macro-nutriments ne sont pas stockés dans l'organisme, leur apport doit donc être régulier et varié afin d'éviter les carences.

Certains acides aminés sont absents des protéines végétales (Cystéine, Tryptophane, Méthionine), parmi lesquels le Tryptophane et la Méthionine sont des acides aminés dits « essentiels » qui doivent impérativement provenir de l'alimentation., tout comme la Leucine, l'Isoleucine, la Lysine, la Valine, la Thréonine et la phénylalanine.

Un apport de 1 g/kg/jour est recommandé chez la femme enceinte afin de garantir un apport suffisant au fœtus et à la mère (0,8 g/kg/jour en temps normal), idéalement de 50 % d'origine animale et 50 % d'origine végétale.

Les protéines sont retrouvées dans presque tous les aliments, exceptés le sucre et l'huile, et une alimentation variée permet d'éviter toute carence. Les régimes végétariens, végétaliens sont déconseillés durant la grossesse, par la difficulté qu'ils représentent pour établir un apport idéal en acides aminés.

### 1.3. Rôle du pharmacien d'officine

Ces règles de base d'une alimentation et d'un mode de vie équilibré s'appliquent à la population entière et pratiquées avec assiduité chez les individus en excès pondéral donnent de bons résultats sur la perte de poids et la santé en général, y compris la rémission des troubles de la fertilité.

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des difficultés de conception chez les personnes en surpoids est limité. En effet, les demandes spontanées à ce sujet sont rares et il ne représente pas le professionnel de santé privilégié vers qui les patients vont se tourner instinctivement pour obtenir des réponses. Le réflexe est plus souvent une consultation médicale avec le généraliste ou un spécialiste, qui réalisera des examens afin d'écarter toute anomalie pouvant expliquer ces difficultés.

Dans le cas où cette demande survient, il est également délicat de faire comprendre à la personne que le problème peut venir de son surpoids ou du moins être aggravé par celui-ci, en dehors de toute pathologie. Le rôle du questionnement est alors important pour cerner l'origine du problème et

amener progressivement la réflexion et l'idée qu'une perte de poids serait bénéfique à la fois pour la santé du patient et pour résoudre les problèmes hormonaux très probablement à l'origine de ses troubles de la conception.

Il faut aussi sensibiliser les parents sur les conséquences pour le fœtus, à court et long-terme d'une obésité parentale (risque supérieur de fausse-couche, d'obésité à l'âge adulte,...), qui représentent un argument de taille pour leur motivation.

Le second cas de figure où le pharmacien peut avoir un rôle important de conseil à jouer vis à vis des problèmes de conception engendrés par l'obésité est lorsqu'une femme enceinte obèse ou en surpoids se présente à l'officine. Souvent, ces femmes ne sont pas informées quant aux risques que représente leur grossesse et les moyens relativement simples qu'elles peuvent mettre en place pour les minimiser. Le pharmacien peut les sensibiliser sur les bénéfices d'une perte de poids et utiliser la grossesse comme une opportunité pour donner une motivation supplémentaire à la mère afin de se prendre en main et d'adopter des habitudes bénéfiques pour la suite.

Le pharmacien est alors là pour rappeler les règles de base d'un mode de vie sain et équilibré et orienter si besoin vers un nutritionniste afin de repartir sur des bases stables.[431]

Les conseils fondamentaux à donner:

- Encourager le patient à pratiquer une activité physique régulièrement, au minimum 30 minutes de marche soutenue chaque jour, qui va réadapter le corps à l'effort et permettre un maintien voire une perte de poids en association avec un régime équilibré.
- Diversifier son alimentation, manger de tout de manière raisonnable en limitant les aliments à forte valeur énergétique et de faible qualité nutritionnelle: sucreries, gâteaux, biscuits apéritif, charcuteries, viennoiseries, sodas, plats cuisinés,...
- Privilégier la consommation de fruits et légumes de saison, dans la mesure du possible 5 par jour. Consommer des féculents à chaque repas et selon sa faim; pain, pâtes, riz, légumes secs, en préférant les produits complets, à IG plus bas permettant d'éviter la sensation de faim jusqu'à l'heure du prochain repas.
- Consommer deux à trois fois par jour des produits laitiers; fromages, yaourt, en limitant les spécialités fromagères à une portion par jour.
- Boire suffisamment, à raison d'au moins 1,5 L d'eau chaque jour.

Des conseils supplémentaires sont à apporter à la femme enceinte, afin de garantir une couverture des besoins nutritionnels du fœtus. [432]

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'apport alimentaire ne doit pas être augmenté énormément, sous prétexte de répondre aux besoins du fœtus. En effet, l'apport journalier recommandé pour une femme, environ 2000 Kcal/jour, n'augmente que d'une centaine de calories à chaque trimestre, pour atteindre 2300 Kcal/jour au dernier trimestre de grossesse. L'exemple de deux tranches de pain avec un morceau de fromage permet d'illustrer cet apport calorique supplémentaire et peut aider la patiente à se le représenter. Une surveillance de la prise de poids au cours de la grossesse chez ces femmes est très importante et bien que nécessaire doit être limitée. Celle-ci varie suivant l'IMC et chez la femme en obésité morbide ne dépasse pas 9 kg (contre environ 18 kg pour un IMC<18. Une prise maximale de 5 kg semble selon une étude la limite supérieure afin d'éviter toute complication obstétricale liée à l'obésité.

Les recommandations générales que l'on vient d'énoncer diffèrent peu pour les femmes enceintes, mais certaines précautions spécifiques doivent être mises en place.

L'alimentation adoptée est, dans le cas où elle est bien conduite, suffisamment variée pour garantir un apport vitaminique adéquat. Une supplémentation n'est donc pas nécessaire, exceptée pour la vitamine D, à raison d'une dose unique (Uvedose 100 000 UI) au début du troisième trimestre afin d'éviter une perte osseuse chez la mère et des problèmes de minéralisation, rachitisme chez le fœtus. Un apport systématique en acide folique (vitamine B9) sera aussi mis en place, un mois avant la grossesse et jusqu'à la fin du premier trimestre (400 µg/jour), afin de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural et un retard de croissance intra-utérin.

Afin de limiter les risques sanitaires liés à certains aliments (Listériose, Toxoplasmose), leur consommation devra être suspendue durant la grossesse, notamment fromages au lait cru, charcuteries (rillettes, foie gras,...), crustacés, viande crue ou insuffisamment cuite. Il faut aussi rappeler de laver soigneusement les fruits et légumes.

Les aliments riches en vitamine A, potentiellement tératogènes (si >3000 UI/jour), devront être consommés modérément (foie +++).

Evidemment, l'alcool et le tabac sont à proscrire et café et thé doivent être limités. Des précautions sont aussi à prendre pour les produits à base de phytostérols dont les risques éventuels ne sont pas connus, et ceux à base de soja (phytoestrogènes) où l'on se limitera à un par jour.

## 2. Méthode médicamenteuse

(d'après [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

En France, un seul médicament possède une AMM dans la perte de poids chez le sujet obèse, l'Orlistat, disponible sur prescription médicale au dosage de 120 mg (Xenical) ou en vente libre à 60 mg (Alli).

Ce traitement est préconisé uniquement dans un second temps, après mise en place des stratégies basées sur un retour à une alimentation équilibrée et une activité physique, avec un suivi du patient de 6 mois à un an afin d'évaluer la perte de poids.

Les recommandations de la HAS sont claires et préconisent l'utilisation de l'Orlistat dans le but de maintenir la perte de poids plutôt que de l'accentuer. [433] Ce médicament ne doit pas se substituer à une modification des habitudes de vie mais peut les compléter pour aider à une perte de poids plus significative. Il n'est mis en place que chez un individu ayant compris l'intérêt d'une bonne hygiène de vie et mettant en application ces règles .

Ce traitement n'a pas été évalué en terme de fertilité, mais étant donné l'effet positif de la perte de poids sur les paramètres de la reproduction, la prise en charge des patients souffrant de problèmes de fertilité peut être envisagée avec ce médicament, en complément des règles nutritionnelles, afin de prolonger la perte de poids et de la maintenir.

Les recommandations concernant l'Orlistat préconisent son utilisation chez des patients avec un  $IMC > 30$  ou ayant un  $IMC > 28$  et présentant des facteurs de risque associés. Une réévaluation du traitement a lieu au bout de trois mois pour décider ou non de la poursuite de la médication, si les résultats obtenus sur la perte de poids sont suffisants et donnent un rapport bénéfices/risques favorable. Une perte de poids inférieure à 5 % du poids initial justifie un arrêt de l'Orlistat. La poursuite du traitement sera discutée ensuite pour aider à un maintien du poids, sur une durée de plus de 12 mois.

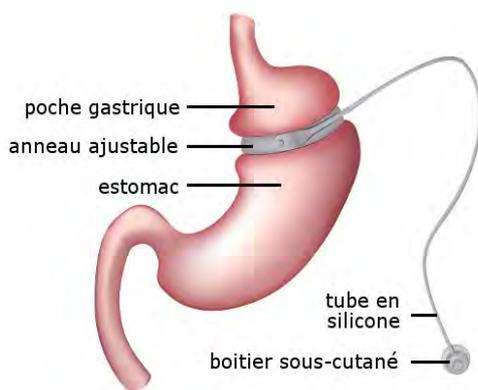
Son utilisation chez la femme enceinte est cependant déconseillée, étant donné le manque de recul et les effets indésirables qu'il entraîne. Il faut donc que les femmes en excès pondéral prennent conscience de la nécessité de se prendre en charge pour elle-même et leur futur enfant avant une grossesse avérée, afin de diminuer les risques de complications durant la grossesse et les difficultés à concevoir.

### 3. Méthode chirurgicale

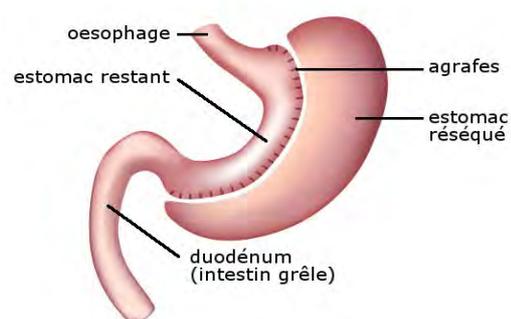
La prise en charge de l'obésité par chirurgie bariatrique n'est envisagée qu'en dernier lieu, suite à une retombée insuffisante des modifications des habitudes de vie et l'échec des méthodes médicamenteuses. [434-436] Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire du patient qui sera suivi au long cours afin de surveiller la perte de poids et l'accompagner, le soutenir dans les adaptations quotidiennes qu'implique ce type de chirurgie.

Elle n'est proposée que pour des patients en obésité morbide ( $IMC > 40$ ) ou pour un  $IMC > 35$  avec co-morbidités. Il est important d'informer les femmes en âge de procréer des modalités de ces interventions et du fait qu'elles peuvent retarder de plusieurs années une grossesse, le temps de parvenir à une stabilisation du poids, phase qui dure en moyenne entre 12 et 18 mois.

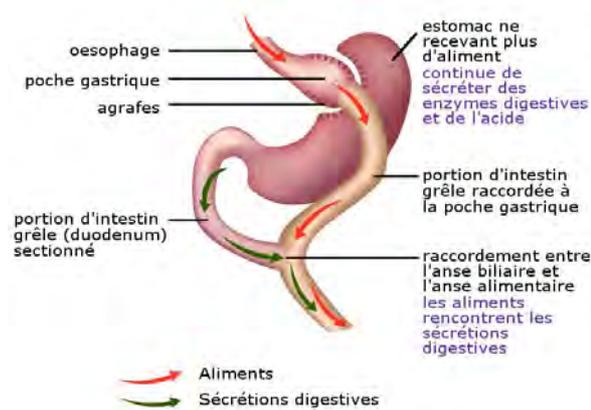
Il existe différents types d'interventions reposant sur le même mécanisme d'action, à savoir une perte de poids par restriction gastrique (diminution de la capacité gastrique donc de l'ingestion) et/ou malabsorption intestinale (création d'un court-circuit). On trouve ainsi des mesures uniquement restrictives avec les gastroplasties (anneau gastrique) qui créent un compartiment gastrique étroit et diminuent la prise alimentaire; des techniques malabsorptives avec le bypass bilio-pancréatique ou le switch duodénal qui privent l'intestin grêle des sécrétions biliaires et pancréatiques, et des techniques mixtes avec le by-pass gastrique qui agit sur les deux composantes.



Anneau gastrique



Bypass bilio-pancréatique



By-pass

### Chirurgies de l'obésité

(d'après Woodard et al., Pregnancy following bariatric surgery, J Perinat Neonat Nurs 2004, 18 (4))

Quelques études ont été menées pour évaluer le bénéfice de ces techniques chez les personnes souffrant de troubles de la reproduction. Les résultats paraissent plutôt satisfaisants mais doivent être approfondis et mieux encadrés, afin de limiter les nombreux biais présents dans les données actuelles. [437]

Il n'est pas facile de « mesurer » une amélioration de la fertilité après chirurgie bariatrique. Cependant, les études portant sur la perte de poids sont unanimes quant à l'augmentation de la fécondité et la régression des troubles du cycle reproducteur que ce soit chez l'homme ou la femme. Il paraît donc logique que la chirurgie de l'obésité s'inscrive dans cette lignée et permette une réduction des délais à la conception et par la suite une grossesse plus sereine vis à vis des complications touchant la mère et le fœtus en cas d'obésité.

Une étude basée sur les paramètres hormonaux de femmes obèses montre un effet positif de la chirurgie sur la correction des altérations hormonales. On note ainsi une augmentation de la SHBG, des gonadotrophines, et une diminution de testostérone corrélées à une amélioration de la fertilité. De la même façon, des travaux sur des femmes présentant soit des troubles menstruels, une infertilité ou des grossesses antérieures à risque (complications obstétricales), démontrent qu'une perte de 50% de leur masse grasse excédentaire permet une amélioration de chacun de ses paramètres de manière significative. Les exemples du même type se multiplient dans la littérature et sont en faveur d'un effet bénéfique de la chirurgie sur les paramètres hormonaux, qui tendent à se normaliser.

Concernant les risques encourus par la mère et l'enfant, toute technique de chirurgie bariatrique confondue, les études rapportent qu'ils diminuent fortement après intervention et redeviennent

comparables à ceux de la population générale. Ainsi, une étude portant sur la pose d'anneaux gastriques note une baisse des complications maternelles (diabète gestationnel, pré-éclampsie) par rapport aux mères obèses n'ayant pas bénéficié de la chirurgie. Au niveau des complications foetales (accouchement prématuré, faible poids de naissance, mactosomie), les résultats sont similaires ou légèrement améliorés.

Les données chez l'homme, si l'on raisonne uniquement d'un point de vue fertilité, sont moins encourageantes et divergent selon les études.[438-439]

La majorité d'entre elles s'accordent sur le fait que la chirurgie bariatrique permet par la perte de poids, une amélioration des paramètres hormonaux, notamment une augmentation de la SHBG, de la testostérone libre et totale et une baisse des oestrogènes. Elle impacte aussi positivement sur la qualité de vie sexuelle de ces hommes qui présentent moins de dysfonctionnement érectile.[437]

La perte de poids induite par la chirurgie tend donc à normaliser les altérations hormonales et dans ce sens est bénéfique pour la fertilité masculine. Cependant, d'autres données relatent l'effet inverse avec une infertilité majorée et persistante au delà d'un an après l'intervention. Une série de cas, décrits par Di frega et al. présentent une azoospermie irréversible et un arrêt de la spermatogénèse après un suivi de plus d'un an. [438] Une autre étude centrée sur trois patients montre une aggravation de leurs paramètres séminaux, au-delà de la première année après la procédure, mais cette fois sans arrêt de la spermatogénèse, avec néanmoins une amélioration des paramètres séminaux pour un des patients, deux ans après l'intervention. [439]

Plusieurs hypothèses permettant d'expliquer ce phénomène sont formulées et sont relatives à la perte de poids rapide induite par ces techniques. Ces changements pondéraux, extrêmement brutaux, peuvent être comparés à un état de sous-nutrition relatif qui, de la même manière que pour un excès énergétique, va déréguler la sécrétion pulsatile des hormones hypophysaires et mettre l'axe au repos. A cela vient s'ajouter des déficits vitaminiques dus à la malabsorption engendrée par certaines techniques (bypass, switch duodéal,...) avec un manque en fer, calcium, vitamines B1, B12, B9... délétère pour la spermatogénèse. La dernière hypothèse concerne le relargage massif de substances toxiques liposolubles, préférentiellement stockées dans le tissu adipeux et qui agissent comme dérégulateurs endocriniens.

Au vu des résultats, il est délicat à l'heure actuelle de parler chez l'homme d'amélioration de la fertilité après chirurgie bariatrique. Cette intervention ne doit donc pas être motivée par un problème de fertilité mais pour une question de santé générale. Il est important que les professionnels de santé informent le patient à propos de ces risques et suivant son désir de paternité

ou non, envisagent le recours à la cryopréservation du sperme, pour pallier à la déficience qui semble survenir, au moins dans les deux années suivant l'opération.

D'une manière générale, des investigations approfondies sur le sujet sont encore nécessaires afin de déterminer le réel bénéfice de ce type de chirurgie chez les patients en obésité morbide désireux de parentalité. Cependant, les observations actuelles sont plutôt positives d'un point de vue reproductif, notamment chez les femmes, et surtout ne positionnent pas la chirurgie bariatrique comme un facteur de risque supplémentaire en cas de désir de grossesse.

Sa réalisation chez la femme en période d'activité sexuelle n'est donc pas contre-indiquée mais nécessite un suivi rigoureux et une pleine connaissance par le patient des risques potentiels et des bénéfices espérés.

Cet accompagnement rapproché de la part de l'équipe soignante est un point essentiel et systématique pour la réussite de l'intervention, mais nécessite une attention encore plus particulière chez la femme enceinte.

Certaines complications propres à la chirurgie bariatrique peuvent survenir ou être accentuées durant cette période et font l'objet d'un suivi étroit afin de ne pas entraver la santé du fœtus et de la mère. L'efficacité de ces techniques, dûes à la malabsorption, entraîne en contrepartie des déficits nutritionnels qu'il convient de suppléer et ce, chez tous les individus opérés et pas uniquement en cas de grossesse. Tout désir de maternité doit être discuté avec l'équipe médicale qui décidera si la phase de stabilisation du poids est atteinte, pré-requis majeur pour entamer une grossesse, en général 18 à 24 mois post-acte. À cette occasion, un bilan nutritionnel complet sera réalisé afin de déterminer les éventuelles carences et les pallier si besoin, examen qui sera réitéré chaque trimestre de grossesse pour s'assurer que la supplémentation est adéquate ou plus souvent si des déficits persistent. [434]

Systématiquement, on proposera aux femmes enceintes un apport exogène en fer, folates, vitamine B12, vitamine D et calcium. Suivant le bilan sanguin, d'autres ajustements pourront s'avérer nécessaires (magnésium,...).

Ces déficits en micronutriments sont le principal effet indésirable des chirurgies gastriques, qui peuvent être accentués lors d'une grossesse dans les suites d'une chirurgie restrictive. Les notifications rapportent un taux élevé d'hyperémésie chez les femmes suite à cette technique, qui peut justifier un ajustement de l'anneau gastrique afin de subvenir aux besoins foetaux.

## Conclusion:

À la vu des données scientifiques actuelles qui ont tenté d'être résumées dans ce travail, l'implication de l'obésité ou du moins d'un excès adipeux sur la fonction reproductive ne fait plus de doutes.

Les effets délétères de l'accumulation lipidique se manifestent au niveau du système de régulation neuro-endocrinien, qui induira une adaptation physiologique et répercutera les effets en périphérie, notamment via le contrôle des gonadotrophines. Prendront place également des effets directs au niveau des gonades, venant accentuer les désordres centraux.

Parmi les anomalies métaboliques causées par l'obésité, celles touchant la leptine, l'insuline et les stéroïdes sexuels se démarquent par leur omniprésence dans les voies impliquées dans la régulation des fonctions de reproduction. Leurs effets sont d'autant plus importants que ces molécules empruntent la même signalisation, accentuant ainsi leurs effets délétères réciproques et expliquant l'augmentation des troubles suivant l'intensité de l'excès adipeux.

Cette intrication est retrouvée entre autre pour l'insuline et la leptine via leur action conjointe (centrale et périphérique), notamment au niveau des voies MAPK et AMPK. De même, leur intégration au niveau du système de régulation neuro-endocrinien renseigne sur l'état énergétique de l'individu et en réponse, mène à la sécrétion de nombreux messagers qui serviront de relais aux signaux « primaires » véhiculés par ces deux hormones. A cela s'ajoute les anomalies touchant les stéroïdes sexuels (influencés aussi par la leptine et l'insuline) dont le rôle sur l'axe HT-HP et la gamétogenèse en font un des piliers de la reproduction.

Un véritable « réseau de communication » se profile à mesure des avancées scientifiques et dévoile peu à peu la complexité des liens unissant le profil énergétique d'un patient et ses capacités reproductives.

La normalisation de l'ensemble de ces désordres métaboliques est la clé pour parvenir à une amélioration de la fertilité et cela passe par une perte de poids, qui via la baisse de l'accumulation lipidique va diminuer l'insulinorésistance, l'hyperleptinémie et par voie de conséquence rétablir la balance androgènes/oestrogènes.

Le rôle du pharmacien dans la prévention de ces troubles et plus généralement des méfaits de l'obésité est primordial en amont, avant toute plainte du patient. Le rappel de quelques règles hygiéno-diététiques et l'information sur l'impact que peut avoir un excès adipeux sur la fertilité, effet encore méconnu dans la population générale, permet de sensibiliser les personnes concernées et d'avoir peut être un impact plus important. Aborder notamment le sujet de la fertilité avec de jeunes femmes peut, à mon sens, constituer un argument plus décisif pour la prise de conscience de

la patiente et sa décision de se prendre en charge, que la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Reste à trouver au pharmacien la meilleure façon d'aborder ce sujet délicat, sans atteindre la susceptibilité du patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Linn'e Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004;5:137-43.
2. Gesink Law et al., Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:414-20
3. Jan Willem van der Steeg Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women *Human Reproduction* Vol.23, No.2 pp. 324-328, 2008
4. Sallmen et al. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520-3.
5. Elin V. Magnusdottir et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility [Hum Reprod](#). 2005 Jan;20(1):208-15. Epub 2004 Nov 26.
6. Hollmann et al., Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:476-483
7. Zhang, Stern et al., Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women., *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 58(6), 1077-1083
8. Wabitsch et al., Body fat distribution and steroid hormone concentration in obese adolescent girls before and after weight reduction, *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80 (12), 3469-3475
9. Zaadstra, Seidell et al., Fat and female fecundity : prospective study of effect of body fat distribution on conception rates, *BMJ* 1993; 306(6876): 484-487.
10. Wise et al., Body size and time to pregnancy in black women, *Hum Reprod* 2013, 28(10), 2856-2864
11. Walvoord et al., The Timing of Puberty: Is It Changing? Does It Matter?, *Journal of Adolescent Health* 2010, 47(5), 433-439
12. Biro, Khoury et al., Influence of obesity on timing of puberty. *International Journal of Andrology* 2006, 29(1), 272-277
13. Ong, Ahmed et al., Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006, 8(12), 254-255
14. Euling, Herman-Giddens et al., Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings, *Pediatrics* 2008, 121(3), 172-191
15. David B. Dunger et al. Early and late weight gain and the timing of puberty *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Jul 25;254-255:140-5
16. Qing He and Johan Karlberg, BMI in Childhood and Its Association with Height Gain, Timing of Puberty, and Final Height *Pediatric Research* (2001) 49, 244-251
17. Kaplowitz et al. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty *PEDIATRICS* Vol. 121 No. Supplement 3 February 1, 2008
18. Linda S. et al. Size at Birth Predicts Age at Menarche *PEDIATRICS* Vol. 107 No. 4 April 2001
19. Sloboda DM. et al. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):46-50
20. Renato Pasquali Obesity, fat distribution and infertility *Maturitas* 54 (2006) 363-371

21. Alex J. Polotsky et al. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity – SWAN, the study of women's health across the nation *Fertil Steril*. 2010 April ; 93(6)
22. E.A. Nohr et al. Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI *Human Reproduction*, Vol.24, No.1 pp. 226–232, 2009
23. Markus Jokela et al. Lower fertility associated with obesity and underweight: the US National Longitudinal Survey of Youth [1](#),[2](#),[3](#) *Am J Clin Nutr* 2008; 88:886 –93.
24. Jokela M. et al. Body mass index in adolescence and number of children in adulthood. *Epidemiology* 2007 Sep;18(5):599-606.
25. Wolfe H. High prepregnancy body-mass index – a maternal-fetal risk factor. *N Engl J Med* 1998;338:191-2.
26. D.H. Abbot et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction Update*, Vol.11, No.4 pp. 357–374, 2005
27. Emily S et al. Diet-Induced Obesity Model: Abnormal Oocytes and Persistent Growth Abnormalities in the Offspring *Endocrinology*. August 2010; 151 (8):4039-4046
28. Berkey et al., Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 446-52
29. Catherine S. Berkey et al. Relation of Childhood Diet and Body Size to Menarche and Adolescent Growth in Girls *American Journal of Epidemiology* 2000;152(5) 446-452
30. Chavarro JE. Et al. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* 2007;110:1050–8)
31. Cedrin-Durnerin et al., Nutrition et reproduction: aspects féminins, *M/T*, 13(4), 233-239
32. Kanga C. et al. Obésité et fertilité. *Bulletin scientifique de la clinique Ovo*. 2012. (7)
33. Rich-Edwards et al. Physical Activity, Body Mass Index, and Ovulatory Disorder Infertility *Epidemiology* 2002. 13(2) 184-190
34. Lake, J K et al. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders*. 1997, 21(6), 432-439
35. D.C. Gesink Law et al. Obesity and time to pregnancy *Human Reproduction*. 22(2) 414–420, 2007
36. Ramlau-Hansen et al. Subfecundity in Overweight and Obese Couples *Hum Reprod*. 2007;22(6):1634-1637
37. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004;5:137-43.
38. Metwally et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence 2008. 90(3) 714-726
39. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. ABC of obesity. *Obesity and reproduction*. *Bmj* 2006;333:1159–62.
40. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19:2523–8.
41. S. Le Goff, N. Lédée, G. Bader. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 543–550
42. Balen et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *Bjog* 2006;113:1195–202

43. Souter I., Baltagi LM et al. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility Sterility* 2011 Mar 1;95(3):1042-7.
44. J X Wang et al. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study *British Medical Journal* 2000; 321 (7272); 1320-1321
45. A. Maheshwari, Lawrise et al. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review *Human Reproduction Update* 2007, 13(5) 433–444
46. Wanx, Davies et al. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res* 2002 Jun;10(6)
47. Rebecca L. Robker, Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos, *Pathophysiology* 15 (2008) 115–121
48. Pasquali. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006, 54(4); 363-371
49. Van Santbrink, Eijkemans et al. Patient-tailored conventional ovulation induction algorithms in anovulatory infertility *Trends Endocrinol Metab* 2005 Oct;16(8):381-9
50. A.M.E. Lintsen, P.C.M. Pasker-de Jong et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human Reproduction* 2005 20(7) 1867–1875
51. Spandorfer, Kump et al. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome *J Reprod Med* 2004 Dec;49(12):973-7
52. RICARDO AZZIZ, KESLIE S. WOODS et al. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 89(6):2745–2749
53. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2004; 81(1);19-25
54. Carmina E., Bucchieri S., et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007, 92(7); 2500-2505
55. Dominik Rachon, Helena Teede, Ovarian function and obesity—Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 316(2); 172-179
56. Gambineri, Pelusi et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal Of Obesity* 2002; 26(7); 883-896
57. Abbott DH., Barnett DK., et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005;11(4); 357-374
58. Slama R, Eustache F. et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities; *Human Reproduction* 2002; 17(2); 503-515
59. Jens Peter E Bonde, Erik Ernst et al., Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners; *The Lancet* 1998; 352(9135); 1172-1177
60. Stephanie Thomas, Dorothea Kratzsch et al.; Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa; *Fertility and Sterility* 2013; 99; 1256-1263
61. I. Fejes, S. Koloszar et al., Is semen quality affected by male body fat distribution?; *Andrologia* 2005; 37; 155-159
62. Fatima Hammiche, Joop S.E. Laven et al.; Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples; *Human Reproduction* 2012, 27, (8) 2365–2372

63. Hammoud AO., Wilde N. et al.; Male obesity and alteration in sperm parameters; *Fertility and Sterility* 2008; 90(6):2222-5
64. Jensen, Andersson et al., Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men; *Fertility and Sterility* 2004; 82(4); 863-870
65. Kort HI., Massey JB. Et al.; Impact of body mass index values on sperm quantity and quality; *Journal of Andrology* 2006; 27 (3); 450-452
66. Nicole O. Palmer, Hassan W. Bakos et al.; Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition; *Landes Bioscience* 2012; *Spermatogenesis* 2(4), 253-263
67. Thomas S., Kratzsch D., Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa, *Fertility and Sterility* 2013, 99(5), 1256-1263
68. Guzick, Overstreet et al., Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men, *N Eng J Med* 2001, 345(19), 1388-1393
69. Nicole O. Palmer, Hassan W. Bakos et al., Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function; *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2012, 302(7), 768-780
70. Bakos HW., Mitchell M. et al., The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model, *International Journal of Andrology* 2011; 34(5); 42-48
71. Burhan I. Ghanayem et al., Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity, *Biol. Reprod.* 2010, 82(1), 96-104
72. Mitchell, Bakos et al., Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse, *Fertility and Sterility* 2011, 95(4), 1349-1353
73. Carla DB Fernandez, Fernanda F Bellentani et al., Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011, 9(32)
74. Nicole O. Palmer A, Tod Fullston, et al., SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity, *Reproduction, Fertility and Development* 2011, 23(7) 929-939
75. Gopalkrishnan, Padwal et al., Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2000, 45(2):111-117
76. Bungum, Humaidan et al., The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI., *Hum Reprod.* 2004, 19(6), 1401-1408
77. Nicole O. Palmer, Hassan W. Bakos et al., Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition, *Spermatogenesis* 2012, 2(4), 253-263
78. Kumar, Deka et al., Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception., *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2012, 29(9), 861-867
79. Bakos, Thompson et al., Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. *International Journal of Andrology* 2008, 31(5), 518-526
80. Brahem S., Mehdi M., Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss, *Urology* 2011, 78(4), 792-796
81. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson et al., Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity

and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20:208–15

82. Esposito et al., High Proportions of Erectile Dysfunction in Men With the Metabolic Syndrome, *Diabetes Care* 2005, 28(5), 1201-1203

83. Corona, Mannucci et al., Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction, *Eur Urol.* 2006, 50(3), 595-604

84. Pasquali et al., Obesity, fat distribution and infertility, *Maturitas* 2006, 54(4), 363-371

85. Bacon CG., Mittleman MA. et al., Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Annals of Internal Medicine* 2003, 139(3), 161-168

86. Hammoud AO., Gibson M., Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature, *Fertility and sterility* 2008, 90; 897-904

87. Froment, Monget et al., Insuline, métabolisme énergétique et fertilité, *Médecine/Sciences* 2001, 17, 217-218

88. Burks, Font De Mora et al., IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis., *Nature* 2000, 407(6802), 377-382

89. Bruning, Gautam et al., Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction, *Science* 2000, 289 (5487), 2122-2125

90. Ghanayem, Bai et al., Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity, *Biology of Reproduction* 2010, 82(1), 96-104

91. Ferretti et al., Dysfonction érectile, diabète et obésité: Quels liens ? *Diabète et obésité* 2014, 9 (75), 10-18

92. Pirola et al., Modulation of Insulin Action, *Diabetologia* 2004, 47, 170-184

93. Samaan et al., L'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 : l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules musculaires, *Endocrinologie* 2008, 8(7)

94. Abdul-Ghani et al., Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle, *J Biomed Biotechnol.* 2010,

95. Capeau et al., Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance, *Medecine Sciences* 2003, 19(8-9), 834-839

96. Le Roith et al., Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance, *Diabetes Care* 2001, 24(3-5), 588-597

97. Taniguchi, Emanuelli et al., Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006, 7(2), 85-96

98. Biddinger, Emanuelli, Insulin Resistance in the Metabolic Syndrome, *Metabolic Basis of Obesity* 2011, 10, 175-198

99. Lee, Giraud et al., c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem.* 2003, 278:2896- 902.

100. Robertson, Leininger et al., Molecular and Neural Mediators of Leptin Action 2008, 94(5), 637-642

101. Meyers, Leibel et al., Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect, *Trends Endocrinol Metabol.* 2010, 21(11), 643-651

102. Horlick, Rosenbaum et al., Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(7), 2509-2518

103. Elias, Purohit et al., Leptin signaling and circuits in puberty and fertility, *Cellular and Molecular Life Sciences* 2013, 70, 841-862

104. Cunningham et al., Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms, *Biology of Reproduction* 1999, 60, 216-222
105. Elias, Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions, *Trends Endocrinol Metab.* 2012, 23(1), 9-15
106. Roa, Garcia-Galiano et al., Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 324(1-2), 87-94
107. Terasawa, Kurian et al., ) Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female rhesus monkeys. *Endocrinology* 2012, 153(4), 1696-1705
108. Teerds et al., Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human Reproduction Update* 2011; 17(5):667–83
109. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950 ; 41 : 317-8.
110. Lane PW, Dickie MM. The effect of restricted food intake on the life span of genetically obese mice. *J Nutr* 1958 ; 64 : 549-54.
111. Chehab, Mounzih et al., Early onset of reproductive function in normal female mice treated with Leptin, *Science* 1997, 275, 88-90
112. De Luca, Kowalski et al., Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/dbmice by neuron-specific LEPR-B transgenes, *The Journal of Clinical Investigation* 2005, 115(12), 3484-3493
113. Clement, Vaisse et al., La mutation du gène du récepteur de la leptine entraîne chez l'homme une obésité massive associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires, *Medecine/Sciences* 1998, 14, 675-678
114. Isad, Strobel et al., La leptine : un signal pour le déclenchement de la puberté dans l'espèce humaine ? *Medecine/Sciences* 1998, 14, 349-351
115. Bates, Stearns et al., STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003, 421(6925), 856-859
116. Yuga, Ogawa et al., Accelerated puberty and late onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic mice overexpressing leptin, *Clin Invest* 2000, 105, 749-755
117. Zabeau et al., The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Letters* 2003;546(1):45–50.
118. El-Haschimi et al., Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;105(12):1827–32.
119. Banks, Coon et al., Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier, *Diabetes* 2004, 53(5), 1253-1260
120. Banks, Farrell et al., Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible, *American Journal of Physiology* 2003, 285, E10-E15
121. Howard, Cave et al., Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3, *Nature Medicine* 2004, 10, 734-738
122. Bjørbaek, El-Haschimi et al. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 199, 9274: 30059–30065
123. Bjørbaek, Elmquist et al., Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998, 139: 3485–3491
124. Morris, Rui, Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance, *Am J Physiol Endocrinol*

Metab 2009, 1247-1259

125. Myers, Leibel et al., Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect, Trends in Endocrinology and Metabolism, 21(11), 643-651

126. Escobar-Morreale HF, Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. Human, 747 Reproduction 2006, 21, 2257-2265

127. Gavrilu, Peng et al., Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. J Clin Endocrinol Metab 2003 88 2838-2843

128. Pietilainen, Kannisto et al. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor-alpha and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. J Clin Endocrinol Metab 2006 91 2776-2781.

129. Michalakis KG & Segars JH, The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. Fertility and Sterility 2010, 94, 1949-1957

130. Machell, Blaschuk et al., Developmental expression and distribution of N- and E- cadherin in the rat ovary, Biol Reprod. 2000, 63, 797-804

131. Bohler H, Mokshagundam et al., Adipose tissue and reproduction in women. Fertility and Sterility 2010, 94 795-825.

132. Luo, Guo et al., Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. Exp Cell Res 2005, 309 99-109

133. Ouchi, Kobayashi, Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem 2004, 279 1304-1309

134. Ledoux, Campos et al., Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. Endocrinology 2006, 147 5178-5186

135. Lagaly, Aad et al., Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. Mol Cell Endocrinol 2008, 284 38-45.

136. Dos Santos, Serazin et al., Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. Fertil Steril 2012 97 771-778

137. Rajala, Scherer et al., Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis., Endocrinology 2003, 144(9), 3765-3773

138. Suganami, Ogawa et al., Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling., J Leukoc Biol. 2010, 88(1), 33-9

139. Weisberg, McCann, Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, Journal of Clinical Investigation 2003, 112(12), 1796-1808

140. Xu, Barns et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance., Journal of Clinical Investigation 2003, 112(12), 1821-1830

141. Brookheart, Michel et al., As a matter of fat, Cell Metab. 2009, 10(1), 9-12

142. Rains, Jain, Oxidative stress, Insulin signaling and Diabetes, Free Radic Biol Med. 2011, 50(5), 567-575

143. Agarwal, Gupta et al., Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications., Antioxidants & Redox Signaling 2008, 10(8): 1375-1404

144. Agarwal, A., et al., Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. Fertil. Steril. 2003, 79, 829-843.

145. Schroder, Kaufman et al., The mammalian unfolded protein response, *Annu Rev Biochem* 2005, 74, 739-789
146. Rutkowski, Kaufman, That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress, *Trends in Biochemical Sciences* 2007, 32(10), 469-476
147. Breckenridge, Germain et al., Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways., *Oncogene* 2003, 22(53), 8608-8618
148. Hayes, Seminara et al., Aromatase Inhibition in the Human Male Reveals a Hypothalamic Site of Estrogen Feedback, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 85(9), 3027-3035
149. Hayes, Decruz et al., Differential Regulation of Gonadotropin Secretion by Testosterone in the Human Male: Absence of a Negative Feedback Effect of Testosterone on Follicle-Stimulating Hormone Secretion, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001, 86(1), 53-58
150. Deffieux et al., Inhibins, activins and anti-Müllerian hormone: structure, signalling pathways, actions and clinical relevance in assisted reproductive therapy, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2003, 31(11), 900-911
151. Willis et al.; Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:302–309
152. McGee et al., The effect of insulin and insulin-like growth factors on the expression of steroidogenic enzymes in a human ovarian thecal-like tumor cell model. *Fertil Steril* 1996, 65:87–93
153. Barbieri et al., Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983, 40:237–241
154. Poretsky et al., The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987, 8:132–141
155. Poretsky et al., The Insulin-related ovarian regulatory system in health and disease, *Endocrine Reviews* 1999, 20(4), 535-582
156. Pasquali et al., Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;9:359–72
157. Le Goff et al., Obesity and reproduction: revue de la littérature, *Gynecologie, Obstétrique, Fertilité* 2008, 36, 543-550
158. Tchernof, Després, Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women., *Horm Metab Res.* 2000, 32(11-12), 526-536
159. Pasquali, Casimirri et al., Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm Metab Res.* 1990, 22(5), 303-306
160. Pasquali R. Obesity and androgens: fact and perspectives. *Fertility and Sterility* 2006;85:1319–40
161. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest* 1969;48(48):2191–201
162. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women, *Human Reproduction Update* 2003, 9(4), 359-372
163. Quinkler, Sinha et al., Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity -a site -specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol.* 2004; 183:331–42.
164. Strain, Zumoff et al., Sex difference in the effect of obesity on 24-hour mean serum gonadotropin levels. *Horm Metab Res.* 2003; 35:362–6.
165. Taponen, Martikainen et al., Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:141–7.

166. Kaufman, Vermeulen, The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications, *Endocrine Reviews* 2005, 26(6), 833-876
167. MacDonald, Herbison et al., The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:293-311
168. Wu et al., Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:2737-45.
169. Vermeulen et al., hormones, body composition, metabolic effects. *World Journal of Urology* 2002; 20(1):23-7
170. De Pergola et al., Inhibitory effect of obesity on gonadotropin, estradiol, and inhibin B levels in fertile women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1954-60.
171. Williams, Bing et al., The Hypothalamus and the control of Energy Homeostasis: different circuits, different purposes, *Physiol Behav*. 2001, 74(4-5), 683-701
172. Schwartz, Woods et al., Central nervous system control of food intake, *Nature* 2000, 404(6778), 661-671
173. Friedman. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;4046778: 632-4.
174. Schwartz, Woods et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;4046778:661-71.
175. Roux, C.W.L., Bloom, S.R., 2005. Peptide YY, appetite and food intake. *Proc. Nutr. Soc.* 64 (2), 213-216.
176. Clarke et al., (2005) Y2 receptor-selective agonist delays the estrogen-induced luteinizing hormone surge in ovariectomized ewes, but y1-receptor-selective agonist stimulates voluntary food intake. *Endocrinology* 146, 769-775.
177. Fernandez-Fernandez et al., Effects of polypeptide YY(3-36) upon luteinizing hormone-releasing hormone and gonadotropin secretion in prepubertal rats: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 2005, 146,1403-1410.
178. Pinilla et al., Stimulatory effect of PYY-(3-36) on gonadotropin secretion is potentiated in fasted rats, *American Journal of Physiology-Endocrinology and metabolism* 2006, 290 (E1162-E1171),
179. Arora et al., Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review, *Neuropeptides* 2006, 40, 375-401
180. Fraley, Scarlett et al., Effects of diabetes and insulin on the expression of galanin-like peptide in the hypothalamus of the rat. *Diabetes* 2004; 53:1237-1242
181. Jureus A, Cunningham et al., Distribution and regulation of galanin-like peptide in the hypothalamus of the mouse. *Endocrinology* 2001; 142: 5140-5144.
182. Kumano S, Matsumoto et al. Changes in hypothalamic expression levels of galanin-like peptide in rat and mouse models support that it is a leptin-target peptide. *Endocrinology* 2003; 144: 2634-2643.
183. Shen J, Gundlach et al. Galanin-like peptide mRNA alterations in arcuate nucleus and neural lobe of streptozotocin-diabetic and obese Zucker rats. Further evidence for leptin-dependent and independent regulation. *Neuroendocrinology* 2004; 79: 327-337.
184. Gehlert, Introduction to the reviews on Neuropeptide Y. *Neuropeptides* 2004, 38 (4), 135-140
185. Kaynard et al., Third-ventricular infusion of neuropeptide Y suppresses luteinizing hormone secretion in ovariectomized rhesus macaques. *Endocrinology* 1990; 127:2437-2444.
186. McDonald JK. Role of neuropeptide Y in reproductive function. *Ann NY Acad Sci* 1990; 611:258-272.
187. Catzeflis et al., Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology* 1993; 132:224-234.
188. Mercer et al., Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse

hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996; 8:733–735.

189. Finn et al., The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139: 4652–4662.
190. Goldstone et al., Hypothalamic NPY and agouti-related protein are increased in human illness but not in Prader–Willi syndrome and other obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 927–937.
191. Haskell-Luevano et al., Characterization of the neuroanatomical distribution of agouti-related protein immunoreactivity in the rhesus monkey and the rat. *Endocrinology* 1999, 140 (3), 1408–1415.
192. Yang et al., Characterization of agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol. Endocrinol.* 1999, 13, 148–155.
193. Miltenberger et al., The role of the agouti gene in the yellow obese syndrome. *J. Nutr.* 1997, 127, 1902S–1907S
194. Fan et al., Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome 1997, *Nature* 385, 165–168.
195. Sakurai et al., Role of orexin in regulation of energy homeostasis. *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents* 3, 2003 (3), 229–241.
196. Hara et al., Difference in obesity phenotype 505 between orexin knockout mice and neuron-deficient mice with same genetic 506 background and environmental conditions. *Neuroscience Letters* 2005, 380 239 – 242
197. Smart et al. The hypocretins are weak agonists at recombinant human orexin-1 and orexin-2 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 129, 1289–1291
198. Pu et al., Orexins, a novel family of hypothalamic neuropeptides, modulate pituitary luteinizing hormone secretion in an ovarian steroid-dependent manner, *Regulatory Peptides* 1998, 78, 133-136
199. Louis et al., Direct Innervation and Modulation of Orexin Neurons by Lateral Hypothalamic LepRb Neurons, *The journal of neuroscience* 2010, 30(34), 11278-11287
200. Zhenjun et al., Galanin inhibits gut-related vagal neurons in rats. *J. Neurophysiol.* 2004 91, 2330–2343.
201. Odorizzi et al. Galanin receptor antagonists decrease fat preference in Brattleboro rat, *Neuropharmacology* 2002, 42, 134-141
202. Leibowitz et al., Regulation and effects of hypothalamic galanin: relation to dietary fat, alcohol ingestion, circulating lipids and energy homeostasis, *Neuropeptides* 2005, 39, 327-332
203. Mitchell et al., Evidence for expression of galanin receptor Gal-R1 mRNA in certain gonadotropin releasing hormone neurons of the rostral preoptic area, *J Neuroendocrinol* 1999, 11, 805-812
204. Porteous et al., Kisspeptin neurons coexpress met-enkephalin and galanin in the rostral periventricular region of the female mouse hypothalamus, *J Comp Neurol* 2011, 519, 3456-3469
205. Mountjoy et al., Localization of the melanocortin-4 receptor in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 1994, 8, 1298-1308
206. Huszar, Lynch et al., Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice, *Cell* 1997, 88, 131-141
207. Bittencourt JC 2011 Anatomical organisation of the melanin-concentrating hormone peptide family in the mammalian brain. *General and Comparative Endocrinology* 172 185 – 197

208. Sita et al., Connectivity pattern suggests 655 that incerto656 hypothalamic area belongs to the medial hypothalamic system. *Neuroscience* 2007, 148: 949–969
209. Smith MS & Grove KL 2002 Integration of the regulation of reproductive function and energy balance: lactation as a model. *Frontiers in Neuroendocrinology* 23 225 – 256
210. Williamson-Hughes et al., Melanin-concentrating hormone (MCH): A novel neural pathway for regulation of GnRH neurons. *Brain Research* 2005, 1041 117 – 124
211. Naufahu et al., The roles of MCH in energy balance and reproductive function: are they connected?, *Reproduction* 2013, 146(5), 141-150
212. Kristensen et al., CART is a new anorectic peptide regulated by Leptin, *Nature* 1998, 393, 72-76
213. Larsen et al., Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART (42-89) peptide inhibits food intake and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. *Obes. Res.* 2000, 8, 590–596.
214. Elias et al., Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21 (6), 1998, 1375–1385
215. Maulon-Feraille et al., Appetite-boosting property of pro-melanin-concentrating hormone(131-165) (neuropeptide-glutamic acid-isoleucine) is associated with proteolytic resistance. *J. Pharmacol. 2002 Exp. Ther.* 302 (2), 766–773
216. Inui, A., Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacol. Rev.* 2000 52 (1), 35–62.
217. Pereira-da-Silva et al., Melanin-concentrating hormone induces insulin resistance through a mechanism independent of body weight gain. *J. Endocrinol.* 2005, 186 (1), 193–201.
218. Williamson-Hughes et al., Melanin concentrating hormone (MCH): A novel neural pathway for regulation of GnRH neurons, *Brain Research* 2005, 1041(2), 117-124
219. Gnanapavan et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2988
220. Gaytan et al., Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 879-87
221. Caminos JE, Tena-Sempere M, Gaytan F, et al. Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology* 2003, 144 : 1594-602
222. Kamegai et al. , Central effect of Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression, *Endocrinology* 2000, 141, 4797-4800
223. Nakazato et al., A rôle for Ghrelin in the central regulation of feeding, *Nature* 2000, 409, 194-198
224. Furuta et al. Intracerebroventricular administration of Ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats, *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 288, 780-785
225. Fernandez-Fernandez et al., Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats, *Neurosci Lett* 2004, 362, 103-107
226. Iqbal et al., Effects of central infusion of Ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, LH, prolactin and cortisol secretion in sheep, *Endocrinology* 2006, 147, 510-519
227. Kawamura et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 2623-33.
228. Fuglsang J. Ghrelin in pregnancy and lactation. *Vitam Horm* 2008 ; 77 : 259-84.

229. Martini AC, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 2374-82.
230. Fernandez-Fernandez R, Navarro VM, Barreiro ML, et al. Effects of chronic hyperghrelinemia on puberty onset and pregnancy outcome in the rat. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 3018-25.
231. Hakansson et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J. Neurosci.* 1998 18, 559–572
232. Guan et al., Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997, 133, 1–7.
233. Mercer, Hoggard et al., 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, 113-116
234. Elmquist, Bjorbaek et al., Distributions of leptin receptors mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol.* 1998, 395, 535-547
235. Fei, Okano et al., Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-Rb) in mouse brain and other tissues, *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 7001-7005
236. Louis et al., Molecular mapping of the neural pathway linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis, *Endocrinology* 2011, 152, 2302-2310
237. Quennell et al, Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 2009, 150, 2805-2812
238. Ojeda et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach *Endocrinology* 2006 147, 1166–1174
239. Hill et al., Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2008; 294(5):E827–32.
240. Shi et al., The roles of Leptin receptors on POMC neurons in the regulation of sex-specific energy homeostasis, *Physiol Behav* 2010, 100, 165-172
241. Polkowska et al., The effect of intracerebroventricular infusions of Leptin on the immunoreactivity of neuropeptide Y and gonadotrophin releasing hormone neurons in the hypothalamus of pre-pubertal sheep in conditions of short fasting, *J Chem Neuroanat* 2006, 32, 65-73
242. Takahashi and Cone, Fasting induces a large, leptin-dependent increase in the intrinsic action potential frequency of orexigenic arcuate nucleus neuropeptide Y/AgRP neurons, *Endocrinology* 2005, 146, 1043-1047
243. Schwartz et al., Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus, *J Clin Invest* 1996, 98, 1101-1106
244. Takatsu et al., Distribution of Galanin-like peptide in the rat brain, *Endocrinology* 2001, 142, 1626-1634
245. Jureus et al., GALP is a target for regulation by leptin in the HT on the rat, *Endocrinology* 2000, 141, 2703-2706
246. Bruning, Gautam et al., Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction, *Science* 2000, 289, 2122-2125
247. Baskin, Figlewicz et al., Insulin in the brain, *Annu Rev Physiol.* 1987, 49, 335-347
248. Benoit, Coolen et al., The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins, *J Neurosci.* 2002, 22, 9048-9052
249. Burcellin et al., GnRH secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology* 2003, 144, 4484-4491
250. Kim et al., Insulin regulation of GnRH gene expression through MAP kinase signaling pathways. *Mol Cell*

Endocrinol 2005, 242, 42-49

251. Hill et al., Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294:E827–32.

252. Pralong, Insulin regulation of reproductive brain: rodent and human studies, *Endocrine Abstracts* 2010, 22,

253. Divall et al., Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *J Clin Invest* 2010, 120, 2900-2909

254. Wintermantel et al., Definition of Estrogen Receptor Pathway Critical for Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons and Fertility. *Neuron* 2006 ; 52 : 271-80.

255. Seminara et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614–27.

256. Anglemont de Tassigny et al. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10714–9.

257. Lapatto et al. Kiss1<sup>-/-</sup> mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54<sup>-/-</sup> mice. *Endocrinology* 2007;148:4927–36.

258. Chan et al., . Kisspeptin/Gpr54- independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol* 2009;21:1015–23

259. Clarkson et al., Kisspeptin–GPR54 Signaling Is Essential for Preovulatory Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Activation and the Luteinizing Hormone Surge, *The Journal of Neuroscience* 2008, 28(35), 8691-8697

260. Rometo et al., Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2744–50.

261. Franceschini et al., Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett* 2006 ; 401 : 225-30.

262. Hrabovszky et al., Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2827–30.

263. Wintermantel et al. Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron* 2006;52:271–80.

264. Hameed et al., Kisspeptin and fertility. *J Endocrinol* 2011;208:97–105.

265. Smith et al., Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 3686-92

266. Smith JT. Kisspeptin signalling in the brain : Steroid regulation in the rodent and ewe. *Brain Res Rev* 2007 ; (Apr 19).

267. Rodet et al., Le couple kisspeptine/GPR54, un acteur majeur de la régulation neuroendocrine de la reproduction, *M/T* 2008, 10(2), 123-130

268. Mayer et al., Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor  $\alpha$ -signaling in kisspeptin neurons, *PNSA* 2010, 107(52), 22693-22698

269. Smith et al., KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298–303

270. Luque et al. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology* 2007;148(10):4601–11.

271. Navarro et al., Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility, *Nature Reviews Endocrinology* 2012, 8, 40-53
272. Ascoli M, Fanelli F & Segaloff DL 2002 The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. *Endocrine Reviews* 23 141–174.
273. Stocco DM, Wang X, Jo Y & Manna PR 2005 Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought. *Molecular Endocrinology* 19 2647–2659.
274. Stocco DM & Clark BJ 1996 Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocrine Reviews* 17 221–244
275. Tostain et al., Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, *Prog Urol*, 2004, 14(5), 639-660
276. Hillier et al., Rôles respectifs des gonadotrophines sur la croissance folliculaire et la maturation ovocytaire, *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2004, 33(6), 3511-3514
277. Lecureuil et al. La signalisation FSH a t-elle un sexe?, *M/S* 2007, 1(25), 75-80
278. Denner et al., Insulin-Like Growth Factor-I Activates Extracellularly Regulated Kinase to Regulate the P450 Side-Chain Cleavage Insulin-Like Response Element in Granulosa Cells, *Endocrinology* 2010, 151, 2819-2825
279. Wang et al., Effects of Insulin-Like Growth Factor I on Steroidogenic Enzyme Expression Levels in Mouse Leydig Cells, *Endocrinology* 2003, 144(11), 5058-5064
280. Benahmed et al., Somatomedin C/insulin-like growth factor 1 as a possible intratesticular regulator of Leydig cell activity. *Mol Cell Endocrinol* 1987 50:69–77
281. Gelber et al., Effects of insulin-like growth factor-I on androgen production by highly purified pubertal and adult rat Leydig cells. *J Androl* 1992, 13:125–130
282. Rigaudiere N, Grizard G, Boucher D. Aromatase activity in purified Leydig cells from adult rat. Comparative effects of insulin, IGF-I, and hCG. *Acta Endocrinol Copenh* 1989; 121:677–85.
283. Sirianni et al., IGF-1, Regulating aromatase expression through steroidogenic factor 1, supports estrogen-dependent tumor leydig cell proliferation, *Cancer Res* 2007, 67, 8368-8377
284. Wu et al., Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity, *Diabetes* 2012, 61, 114-123
285. Caprio et al. Ontogenesis of leptin receptor in rat Leydig cells. *Biology of Reproduction* 2003;68(4):1199–207
286. El-Hefnawy et al. Expression of the leptin receptor during germ cell development in the mouse testis. *Endocrinology* 2000;141(7):2624–30.
287. Glander et al., Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia* 2002;34(4):227–33.
288. Ishikawa et al., Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia* 2007;39(1):22–7.
289. Tena-Sempere et al., Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *The Journal of Endocrinology* 1999;161(2):211–8.
290. Tena-Sempere et al., Molecular mechanisms of leptin action in adult rat testis: potential targets for leptin induced inhibition of steroidogenesis and pattern of leptin receptor messenger ribonucleic acid expression. *The Journal of Endocrinology* 2001;170(2):413–23
291. Tena-Sempere et al. Developmental and hormonal regulation of leptin receptor (Ob-R) messenger ribonucleic acid expression in rat testis. *Biology of Reproduction* 2001;64(2):634–43.

292. Lin et al., Leptin interferes with 30,50-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. *Reproductive Biology and Endocrinology RB&E* 2009;7:115
294. Pierre et al., Role of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in the steroidogenesis of the human granulosa tumor cell line, KGN. *Human Reproduction* 2009, 24 2890–2901.
295. Chabrolle et al., Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertility and Sterility* 2009, 92 1988–1996.
296. Campos et al., The ‘beneficial’ adipokines in reproduction and fertility. *International Journal of Obesity* 2008, 32 223–231.
297. Barreiro et al. Developmental, stage-specific, and hormonally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor messenger RNA in rat testis. *Biol Reprod* 2003 ; 68 : 1631–40.
298. Gaytan et al., Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 400-9
299. Tena-Sempere et al., Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*. 2002;143:717–725.
300. McTernan et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2407.
301. Savage et al., Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001 50: 2199-2202
302. Maillard et al. Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation. *Reproduction* 2011;141:467–79.
303. Spicer et al Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. *Anim Reprod Sci* 2011;124:19–27
304. Nogueiras et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *J Cell Sci* 2004;117:3247–57.
305. Reverchon et al., Resistin decreases insulin-like growth factor I–induced steroid production and insulin-like growth factor I receptor signaling in human granulosa cells, *Fertility and sterility* 2013, 100(1), 247-255
306. Ress et al., Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur J Clin Invest* 2010;40:277–280.
307. Sell et al., Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2892–2896.
308. Goralski et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282:28175–28188
309. Reverchon et al. Chemerin inhibits IGF-1 induced progesterone and oestradiol secretion in human granulosa cells, *Human Reproduction* 2012, 27(6), 1790-1800
310. Hales, D. B. 2002. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J. Reprod. Immunol.* 57:3–18
311. Mealy, et al. The testicular effects of tumor necrosis factor. *Ann. Surg.* 1990, 211:470–475
312. van der Poll et al. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism* 1993, 42:303–307
313. Xiong, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the regulation of mouse Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology* 1993, 132: 2438–2444.

314. Mauduit, Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits Leydig cell steroidogenesis through a decrease in steroidogenic acute regulatory protein expression. *Endocrinology* 1998 139:2863–2868
315. Hong et al., Molecular Mechanism of Suppression of Testicular Steroidogenesis by Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor Alpha, *Molecular and cellular biology* 2004, 24(7), 2593-2604
316. Trayhurn et al., Adipokines: inflammation and the pleiotropic rôle of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347–55
317. Bastard et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4–12.
318. Mohamed-Ali et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–200.
319. Deura et al., Reduction of estrogen production by interleukin-6 in a human granulosa tumor cell line may have implications for endometriosis-associated infertility. *2005 Fertil Steril* 83(Suppl 1),1086–1092
320. D.T. Carrell, et al., Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome, *Reprod. Biomed. Online* 3 (2) (2001) 109–111.
321. Metwally, et al., Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients, *Reprod. Biomed. Online* 15 (5) (2007) 532–538.
322. Minge, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality, *Endocrinology* (2008).
323. Luke et al., Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011; 26:245–252.
324. Ng SF, Lin et al. Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010; 467:963-6
325. Fullston et al., Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum Reprod* 2012
326. Mitchell et al., The effect of paternal obesity in mice on reproductive and metabolic fitness of F1 male offspring. *Reprod Fertil Dev* 2010; 22:21-21
327. Bellver et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136–40.
328. Wattanakumtornkul et al, Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003;80:336–40.
329. Styne-Gross et al, Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005;83:1629–34.
330. Diaz et al., Impact of stage III–IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74:31–4.
331. Valbuena et al, Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl 2): 107–11.
332. Bellver et al, Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium, *Fertil Steril* 2007, 88, 446-451
333. Gallagher et al.,  $^{32}\text{P}$ -postlabeling analysis of DNA adducts in human sperm cells from smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:581-5;
334. Thomson et al., Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate

in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2011

335. Salha et al., Influence of body mass index and selfadministration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study, *Hum. Fertil. (Camb.)* 4 (1) (2001) 37–42.

336. Van Swieten, et al., Obesity and Clomiphene Challenge Test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, *Gynecol. Obstet. Invest.* 59 (4) (2005) 220–224.

337. Wittemer, et al., Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J. Assist. Reprod. Genet.* 17 (10) (2000) 547–552

338. Arendas et al. Obesity in pregnancy: pre-conceptual to postpartum consequences. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, 30: 477–488.

339. Becker et al., Maternal obesity and the risk of placental vascular disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 30: 1132–1136.

340. Arroyo et al., Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol* 2008 32: 172–177.

341. Nohr et al., Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005, 106: 250–259.

342. Kristensen et al. Prepregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Bjog* 2005 112: 403–408.

343. Ray et al., Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction. *J Obstet Gynaecol* 2005 Can 27: 1095–1101.

344. Valckx et al., BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Human Reproduction* 2012

345. Jungheim et al., Preimplantation exposure of mouse embryos to palmitic acid results in fetal growth restriction followed by catch up growth in the offspring. *Biology of Reproduction* 2011, 85 678–683.

346. Jungheim et al., Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2011, 95 1970–1974.

347. Robker et al., Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate weight women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009, 94 1533–1540

348. Jungheim et al., Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology* 2010, 151:4039–4046

349. Igosheva et al, Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One* 2010, 5:e10074

350. Downs et al., Fatty acid oxidation and meiotic resumption in mouse oocytes. *Mol Reprod Dev.* 2009;76:844–53.

351. Dunning et al., Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development. *Biol Reprod.* 2010;83:909–18.

352. Behrman et al., Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001;8(Suppl 1 Proceedings):S40–S42.

353. Tropea et al. Regulation of vascular endothelial growth factor synthesis and release by human luteal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2303–2309

354. Ruder et al., Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update* 2008;14:345–57

355. Poston et al., rôle of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders, *Am J Clin Nutr* 2011, 94, 1980–1985

356. Mutlu-Turkoglu et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin. Exp. Med.* 2003 2, 171–174.
357. Bausenwein et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Mol. Hum. Reprod.* 2010 16, 117–124.
358. St. John et al. A role for mitochondrial DNA and sperm survival. *J. Androl.* 2000 21, 189–199.
359. Spiropoulos et al, Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction? *Mol. Human Reprod.* 2002 8, 719–721
360. Wathes et al., Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction, *Biology of Reproduction* 2007,77, 190-201
361. Rajender et al., Mitochondria, spermatogenesis and infertility, *Mitochondrion* 2010, 10, 419-428
362. Rutkowski et al., That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic er stress. *Trends Biochem. Sci.* 2007, 32, 469–476.
363. Schroder et al., The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.* 2005, 74, 739–789
364. Breckenridge et al., Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 2003, 22, 8608–8618.]
365. Roberts et al., Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity, *Placenta* 2011, 32(3), 247-254
366. Myatt, Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta, *Placenta* 2010, 31, 66-69
367. Challier JC. Molécules d'adhérence dans l'implantation et la placentation, *Implantation et placentation*. Paris: Masson, 2001 : 51-60.
368. Hamilton et al., Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat* 1960; 94: 297-328.
369. Kaufmann P, Benirschke K. Early development of the human placenta. *Pathology of the human placenta*. New York: Springer, 1999 : 42-9.
370. Semenza et al. Hypoxia, HIF-1, and the pathophysiology of common human diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 475: 123-30.
371. Pavan et al., Oxidized low-density lipoproteins inhibit trophoblastic cell invasion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:1969–1972
372. Murugesan G, Chisolm GM, Fox PL 1993 Oxidized low density lipoprotein inhibits the migration of aortic endothelial cells in vitro. *J Cell Biol* 120:1011– 1019
373. Khankin et al., Placental vasculature in health and disease 2010. *Semin Thromb Hemost* 36: 309–320
374. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009;30(suppl A):S43–8.]
375. Mendez M & LaPointe, PPARgamma inhibition of cyclooxygenase-2, PGE2 synthase, and inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Hypertension* 2003 42 844–850.
376. Minge et al., Troglitazone regulates peroxisome proliferator-activated receptors and inducible nitric oxide synthase in murine ovarian macrophages. *Biology of Reproduction* 2006, 74 153–160

377. Shu et al., Activation of PPAR $\alpha$  or  $\gamma$  reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000 267 345–349.
378. Kaczmarek MM, Schams D & Ziecik AJ 2005 Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology – an overview. *Reproductive Biology* 5 111–136.
379. Lucy et al., Effect of feeding calcium soaps to early postpartum dairy cows on plasma prostaglandin F<sub>2a</sub>, luteinizing hormone and follicular growth. *J Dairy Sci* 1991;74:483–9.
380. Staples et al., Influence of supplemental fats on reproductive tissues and performance of lactating cows. *J Dairy Sci* 1998;81:856–71
381. Ambrose et al. Lower pregnancy losses in lactating dairy cows fed a diet enriched in alpha-linolenic acid. *J Dairy Sci* 2006;89:3066–74.
382. Bilby et al., Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: II. Endometrial gene expression related to maintenance of pregnancy. *J Dairy Sci* 2006;89:3360–75.
383. Robinson et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on ovarian and uterine function in lactating dairy cows. *Reproduction* 2002;124:119–31.
384. Mattos et al., Effects of dietary fatty acids on reproduction in ruminants. *Rev Reprod* 2000;5:38–45.
385. Wehrman et al. Diet-induced hyperlipidemia in cattle modifies the intrafollicular cholesterol environment, modulates ovarian follicular dynamics, and hastens the onset of postpartum luteal activity. *Biol Reprod* 1991;45:514–22.
386. Hawkins et al. An increase in serum lipids increases luteal lipid content and alters the disappearance rate of progesterone in cows. *J Anim Sci* 1995;73:541–5.
387. Lammoglia et al., Effects of dietary fat and season on steroid hormonal profiles before parturition and on hormonal, cholesterol, triglycerides, follicular patterns, and postpartum reproduction in Brahman cows. *J Anim Sci* 1996;74:2253–62.
388. Ryan et al., Ovarian follicular characteristics, embryo recovery, and embryo viability in heifers fed high-fat diets and treated with follicle-stimulating hormone. *J Anim Sci* 1992;70:3505–13
389. Fouladi-Nashta et al., Impact of dietary fatty acids on oocyte quality and development in lactating dairy cows. *Biol Reprod* 2007;77:9–17.
390. Hostetler et al., Peroxisome proliferator- activated receptor  $\alpha$  interacts with high affinity and is conformationally responsive to endogenous ligands. *J Biol Chem* 2005;280: 18667–82
391. Kliewer et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4318–23
392. Lee et al., “Targeted disruption of the  $\alpha$  isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators,” *Molecular and Cellular Biology*, vol. 15, no. 6, pp. 3012–3022, 1995.
393. Lambe et al., “A human peroxisome proliferator- activated receptor- $\gamma$  is activated by inducers of adipogenesis, including thiazalidinedione drugs,” *European Journal of Biochemistry*, vol. 239, no. 1, pp. 1–7, 1996.
394. M. Mu et al., “Insulin sensitizer, troglitazone, directly inhibits aromatase activity in human ovarian granulosa cells,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 271, no. 3, pp. 710–713, 2000
395. Minge et al., PPAR  $\gamma$ : coordinating Metabolic and Immune Contributions to Female Fertility. *PPAR Res* 2008;243791:1–19.
396. Barak et al., “PPAR $\gamma$  is required for placental, cardiac, and adipose tissue development,” *Molecular*

Cell, vol. 4, no. 4, pp. 585–595, 1999

397. Lohrke et al., “Detection and functional characterisation of the transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in lutein cells,” *Journal of Endocrinology*, vol. 159, no. 3, pp. 429–439, 1998.

398. Viergutz 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,” *Journal of Reproduction and Fertility*, vol. 118, no. 1, pp. 153–161, 2000

399. Rouzi et al., “A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome,” *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 2, pp. 428–435, 2006

400. Ortega-Gonzalez et al., “Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 3, pp. 1360–1365, 2005.

401. Brettenthaler et al., “Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 8, pp. 3835–3840, 2004.

402. Belli et al., “Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome,” *Fertility and Sterility*, vol. 81, no. 3, pp. 624–629, 2004

403. Mohan et al., Analysis of gene expression in the bovine blastocyst produced in vitro using suppression-subtractive hybridization. *Biology of Reproduction* 2002 67 447–453.

404. Kubota et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Molecular Cell* 1999 4 597–609.

405. Wendling et al. Retinoid X receptors are essential for early mouse development and placentogenesis. *PNAS* 1999 96 547–551.

406. Li et al. A novel pathway involving progesterone receptor, 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates implantation in mice. *Journal of Biological Chemistry* 2004 279 11570–11581.

407. Knobil et al. *The Physiology of Reproduction, Second*, New York: Raven Press; 1994.

408. Meade et al. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:8328–34.

409. Ratchford et al., Maternal diabetes adversely affects AMP-activated protein kinase activity and cellular metabolism in murine oocytes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 293, 1198-1206

410. Sarfati et al., Obésité et fertilité de la femme, *Annales d'endocrinologie* 2010, 71, 49-53

411. Higgins et al., Obesity and the placenta: a consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth, *Placenta* 2011, 32 (1), 1-7

412. Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstetrics and Gynecology* 2007;110(4):752e8

413. Redmer et al., Fetoplacental growth and vascular development in overnourished adolescent sheep at day 50, 90 and 130 of gestation, *Reproduction* 2009, 137 (4), 749-757

414. Sibley C, Boyd RH. p. 111e21. In: Polin R, Fox WW, Abman S, editors. *Mechanisms of transfer across the human placenta*. West Philadelphia: Saunders; 2003

415. Johansson et al., Activity and protein expression of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase are reduced in microvillous syncytiotrophoblast plasma membranes isolated from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction, *J Clin Endocrinol Metabol* 2003, 88 (6), 2831-2837
416. Jansson et al., Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments, *J Clin Endocrinol Metabol* 2003, 88 (3), 1205-1211
417. Roos et al., Regulation of amino acid transporters by glucose and growth factors in cultured primary human trophoblast cells is mediated by mTor signalling, *Am J Phy Cell* 2009, 297 (3), 723-731
418. Jones et al., IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT 3 and increased expression of SNAT2, *Am J Physiol Cell* 2009, 297 (5), 1228-1235
419. Clark et al., Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment, *Human Reproduction* 1998, 13 (6), 1502-1505
420. Hakonsen et al., Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men, *Reproductive Health* 2011, 8 (24)
421. Palomba, S., Falbo, A., Valli, B., Morini, D., Villani, M.T., Nicoli, A., Sala, G.B.L., Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study, *Reproductive BioMedicine Online* (2014)
422. S. Palomba et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study *Human Reproduction* Vol.23, No.3 pp. 642–650, 2008
423. Vega et al. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism *International Journal of Obesity*, 2013
424. Clapp et al., Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1484–8
425. Campbell et al., Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):403–8.
426. Vaamonde et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men *European Journal of Applied Physiology* September 2012, 112 (9), 3267-3273
427. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, Programme national nutrition santé 2011-2015, [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
428. Brown et al. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR signaling by CLA in human preadipocytes. *J Lipid Res* 2003;44:1287–300
429. Saravanan Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2005;153:159–65
430. Chavarro et al., Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility, *Am J Clin Nutr* 2007, 85, 231-237
431. Afssa- Guides nutritionnels du programme national nutrition-santé, Le guide nutrition pendant et après la grossesse, 2007
432. Office Fédéral de la Santé Publique. Alimentation durant la grossesse et la période d'allaitement. Berne : OFSP ; 2008
433. Haute Autorité de Santé, Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premier recours, 2011, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

434. Haute Autorité de Santé, Obésité, prise en charge chirurgicale chez l'adulte, 2009, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
435. Laville et al. Recommendations regarding obesity surgery. *Obes Surg* 2005;15(10):1476-80.
436. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obesity in pregnancy. ACOG committee opinion n° 315. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):671-5.
437. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese women, *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94, 1329-1332
438. Di Frega et al., Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Hum. Reprod.* 2005, 20, 997–998
439. Sermondade et al., Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery : three case series, *Reproductive biomedecine online* 2012, 24, 206-210

---

## **Overweight and obesity's impact on fertility**

Abstract:

Obesity and overweight in general , with their steady rise , our society has become a real public health issue . Information and prevention campaigns multiply to promote a healthy and balanced lifestyle and try to reverse the trend for future generations. In the popular mind, obesity is often synonymous with cardiovascular disease and diabetes, but its reach does not end there and disrupt metabolic processes modulating various body functions , including reproduction. Metabolic changes caused by excess weight; increased adipocyte secretions , hyperinsulinemia and dysregulation of steroid metabolism , act to the central and peripheral levels and lead to reproductive disorders of varying intensity , up to and infertility. The reproductive organs are direct targets of these secretions as the hypothalamic- pituitary axis, whose effects affect the whole reproductive function. These changes affect both men and women, whatever the age and time in reproductive life. Difficulties in conceiving occur in both sexes and deleterious effects also affect pregnancy course, fetus via uterine and placental mother's pathology as well as long-term on the future child.

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : fertilité, obésité, impact, leptine, insuline, stéroïdes, axe hypothalamo-hypophysaire, gonades**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraîchers  
31062- TOULOUSE CEDEX 9**

**Directeur de thèse : Gérard CAMPISTRON**