



N° d'ordre :
N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET
MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

**L'influence de la balance énergétique sur la
fonction ovarienne chez la femme.**

Dirigé par :

☞ BEL MESSAOUD Rachid

Présenté par :

✍ CHERAIT Mouna

✍ DOUDI Zineb

✍ GUEDDA Khaoula

Année universitaire : 2012/2013

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour mener à bien ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont principalement à notre directeur de mémoire, Monsieur **BEL MESSAOUD Rachid** pour son encadrement, son attention et sa patience, nous le remercions pour sa confiance en nos capacités, ainsi que pour sa politesse et son soutien moral. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à remercier **Mr Zrige Bachir, Md Rezzage Zeoizi Samira, Cherait Moncef** pour leurs soutien et aidé.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour nos amies **Arbia Cherait, Asma Serouti et Mareim Babboukha**. Merci de nous avoir aidé et encouragé, et pour nous avoir changé les idées quand nous en avions besoin.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université d'El-oued, qui ont contribué à notre formation.

Et enfin, nous voulons remercier tous ceux qui nous avons aidé de près ou de loin dans l'élaboration et la finalisation de ce travail.

Sommaire

SOMMAIRE

Introduction générale	
Chapitre I : La balance énergétique	
I .Généralités sur le métabolisme	3
II. La balance énergétique	3
II.1. Définition	3
II.2. Le métabolisme basal	4
II.2.1. Définition	4
II.2.2.Facteurs de variation	4
II.2.3.Régulation hormonale	5
II.3. Effet thermique des aliments ou Diet Induced Thermogenesis	5
II.3.1. Définition	5
II.3.2.Tissu adipeux et activité physique	6
II.3.3.La localisation du tissu adipeux	8
II.3.4.Le capital adipeux de la femme	9
II.3.5.DIT et tissu adipeux brun	10
II.4. Dépense énergétique liée au travail musculaire	10
II.4.1.Définition	10
II.4.2. Dépense énergétique non liée à l'exercice physique	11
II.4.3.La dépense énergétique liée à l'activité physique	11
II.5. Thermorégulation	12
II.5.1.La dépense énergétique de thermorégulation	12
II.6.Processus de prise de poids	12
II.6.1.Poids de santé	13
II.7. Les déterminants d'une balance énergétique positive	14
II.8. Une balance oxydative positive	15
II.8.1.Les apports énergétiques de l'alimentation moderne	16
II.8.2.Métabolisme différentiel entre les substrats	17
II.9. Régulation de la balance énergétique	18
chapitre II : La fonction ovarienne chez la femme	
I .Généralités sur la fonction ovarienne	20
II. La gamétogenèse femelle	20

II.1. Anatomie de l'appareil génital féminin	20
II.2. L'ovogenèse et la folliculogénèse	22
II.2.1. L'ovogenèse	22
II.2.1.1. Etapes de l'ovogenèse et cycle ovarien	22
II.2.2. Folliculogénèse	24
II.2.2.1. Anatomie	24
II.2.2.2. Définition	25
II.2.2.3. Les étapes de folliculogénèse	25
II.2.2.4. Cinétique de la croissance folliculaire	31
II.2.2.5. L'ovulation	32
III. La fonction lutéale cyclique	34
III. 1. Caractéristiques morphologiques du corps jaune	34
III. 2. La fonction du corps jaune	34
III. 2.1. Sécrétion de progestérone et facteurs lutéotropes	35
III. 2.1.1. Sécrétion de progestérone	35
III. 2.1.2. Facteurs lutéotropes : LH, prolactine	36
III. 2.1.2.1. Mécanisme d'action de LH	36
III. 2.1.2.2. Mécanisme d'action de la prolactine	36
IV. Les mécanismes de la lutéolyse	37
IV. 1. Mise en évidence du rôle de l'utérus dans le processus lutéolytique	37
IV. 2. Identification des prostaglandines F2 α comme facteur lutéolytique	37
IV. 3. Mécanismes de régulation de la lutéolyse	38
V. La fonction lutéale pendant la grossesse	39
V. 1. Rôle clé de la progestérone dans le maintien de la grossesse	39
V. 1.1. Sécrétion de la progestérone au cours de la grossesse	39
V. 1.2. Rôle de la progestérone	39
V. 1.3. Maintien de la grossesse	39
V. 2. Reconnaissance maternelle de la grossesse	39
chapitre III: la relation entre la balance énergétique et la fonction ovarienne	
I. Le métabolisme et la reproduction	41
I.1 Généralités	41
I.2. Les Fuels	41
I.2.1. Le glucose et les acides gras	41

I.2.2. Les acides aminés	43
I.2.3. PPAR γ : senseur métabolique clé	43
I.3.Régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne	44
I.3.1. Influence des peptides périphériques sur la fonction gonadotrope et ovarienne	44
I.3.1.1.L'insuline	44
I.3.1.2.Le système IGF	45
I.3.1.3.Le leptine	48
II. Mécanismes de la régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne	50
II.1.Troubles de l'ovulation d'origine nutritionnelle	50
II.1.1.Les mécanismes de l'anovulation	50
III. Trouble de la fonction ovarienne en rapport avec un déséquilibre de balance énergétique	51
III.1.Le rôle de la perte de poids (maigreur)	51
III.2.Le déclenchement de la puberté	52
III.3.L'aménorrhée chez la femme	52
III.4. Le syndrome des ovaires poly kystiques	53
III.5.Les troubles du cycle chez la femme sportive	54
III.5.1.Déficit énergétique chronique chez la sportive	55
III.5.2. Physiopathologie des troubles du cycle chez la sportive	57
III.5.3. Rôle du déficit énergétique chronique	57
III.5.4. Les troubles du cycle chez la sportive sont d'origine hypothalamo-hypophysaire	57
III.5.5. Traitement de l'aménorrhée de la sportive	59
Conclusion générale	60
Résumé	61
Références bibliographiques	62
Résumé	73

LISTE DES FIGURES

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Influences s'exerçant sur la balance énergétique et la prise de poids.	15
Figure 2	Contrôle de la prise alimentaire et régulation de l'AMPK hypothalamique .	19
Figure 3	L'appareil reproducteur féminin.	21
Figure 4	Les étape de l'ovogénèse.	24
Figure 5	A : follicule 1er ordre B : follicule primaire.	26
Figure 6	Follicule secondaire.	27
Figure 7	Croissance basale.	28
Figure 8	Le follicule tertiaire.	29
Figure 9	Follicule de Graaf.	30
Figure 10	Développement de follicule et ovulation.	33
Figure 11	Effet de l'hystérectomie sur les concentrations plasmatiques en progestérone .	37
Figure 12	l'expression des PPARγs au niveau du tractus génital féminin	43
Figure 13	l'expression des PPARγs au cours de la folliculogénèse	44
Figure 14	Insulinorésistance, hyperinsulinisme et hyper androgénie.	46
Figure 15	Action ovarienne de l'insuline et du système IGF-I – IGFBP.	47
Figure 16	Physiopathologie des anovulations hypothalamiques hypo métaboliques.	50
Figure 17	Mécanisme de L'aménorrhée de la sportive.	56

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Concentration des IGFBP dans le liquide folliculaire et le sérum lors des prises ou de la restriction alimentaire	48

Liste des abréviations

A	Androgènes
ADP	Adénosine-Di Phosphate
AgRP	Agouti-Related Protein
AHF	Aménorrhée Hypothalamique Fonctionnelle
AMH	Anti Müllerian Hormone
AMPK	Adénosine Mono Phosphate kinas
AND	Acide désoxyribonucléique
ANT	Adénine Nucléotide Translocase
ARNm	Acide RiboNuclique message
ATP	Adénosine-Tri Phosphate
BAT	Tissu Adipeux Brun
BE	Balance Energétique
BMP-15	Bone Morphogenetic Protein 15
BMPs	Bone Morphogenetic Protein s
CART	Cocaïnand Amphetamin-Regulated Transcript
Cox	Cytochrome oxydase
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DIT	Diet Induced Thermogenesis
E	Estradiol
EGF	Epidermal Growth Factor
EPOC	Excess Post-exercise O2 consumption
FGFb	Fibroblast Growth Factor b
FGF2	Fibroblast Growth Factor 2

FRP	Follicular Regulatory Protein
FSH	Follicle Stimulating Hormone
G	Granulosa
GDF-9	Growth Differentiation Factor-9
GnRH	Gonadotropine-releasing hormone
HCG	Hormone Gonadotrophine Chorionique
HDL	Hight Density Lipoprotein
HH	Hypothalamo-Hypophyso
HHG	Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique
HHO	Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
Hpl	Hormone lactogène placentaire
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGFBPs	Insulin-like growth Factor binding protein
IGFs	Insulin-like Growth Factor s
IGF-2	Insulin-like Growth Factor -2
IL-1	Interleukine- 1
IL-1 β	Interleukine- 1 β
IMC	Indice de masse corporelle
IR	Insulino-Résistance
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Hormone Lutéinisante
NA	Nor Adrénaline
NEAT	Non Exercise Activity Thermogenesis
NPY	Neuro Peptide Y

NST	Non Shivering Thermogenesis
OP	Prédisposés à l'Obésité
OR	Résistants à l'Obésité
PCr	Phospho Créatine
PGE	Prosta Glandines E
PGE2	Prosta Glandines E2
PGF	Prosta Glandines F
PGF2 α	Prosta Glandines F2 α
POM	Pro-OpioMélanocortine
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activité Récepteurs
SOPK	Syndrome Ovaires Poly Kystiques
StAR	Steroidogénie Acute Regulatory
T	Thèque
TCA	Troubles Comportement Alimentaire
TGF α	Transforming Growth Factor α
TGF β	Transforming Growth Factor β
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
TNZ	Zone Neutralité Thermique
UCP3	UnCoupling Protein 3
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Introduction générale

La nutrition joue un rôle essentiel dans la prévention de plusieurs maladies, elle englobe toutes les fonctions physiologiques nécessaires à l'utilisation des nutriments pour la croissance, l'entretien, le fonctionnement de l'organisme ainsi que pour produire la chaleur et l'énergie. De plus l'alimentation est importante pour la croissance du corps humain au cours des premières années de la vie, également pour la maturité et le développement mentale du cerveau chez l'enfant. L'alimentation a une influence sur la santé et l'efficacité du travail (**Angelo M. et Tremblay Ph., 2006**).

Ainsi. Il est connu que le métabolisme énergétique exerce une influence sur la fertilité de la femme et des femelles mammifères. L'état nutritionnel semble avoir un impact important sur la fonction de reproduction et sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les espèces mono ou poly-ovulantes (**Charballe Ch., 2008**).

Les anomalies de la reproduction dans leurs aspects tant physiologiques que comportementaux, trouvent en partie leurs causes dans des déséquilibres de la nutrition et des réserves corporelles. Les intermédiaires métaboliques mis en jeu dans les interactions nutrition/reproduction restent pourtant encore mal connus. La composition corporelle et plus particulièrement la réserve en masse grasseuse sont des facteurs impliqués dans le développement et l'efficacité de la fonction de reproduction, au même titre que l'état hormonal (insuline) et la disponibilité en nutriments directement métabolisables (glucose, acides gras, protéines) (**Bringer J et al., 1999**).

Les variations de ces facteurs, dans un sens comme dans l'autre, sont associées, dans l'espèce humaine, à des problèmes de fertilité.

L'objectif de cette travaille se l'influence de la balance énergétique sur la fonction ovarienne.

Pour élucider la relation entre nutrition et fonction ovarienne plusieurs question devraient se poser :

- Quels intermédiaires métaboliques peuvent être mis en jeu dans les interactions nutrition/ reproduction ?
- La composition corporelle et la réserve en masse grasseuse sont-elles impliqués dans le développement et l'efficacité de la fonction de reproduction.
- L'état hormonal et la disponibilité en nutriments métabolisâtes sont-ils impliqués ainsi ?

- Les troubles de la fonction ovarienne et la problème de fertilité sont-ils associés à des variations des facteurs métaboliques et hormonaux ?

Pour répondre à ces questions de recherche, on a abordé la balance énergétique et sa régulation dans un premier chapitre, la fonction ovarienne chez la femme fait l'objet du deuxième chapitre, la relation entre la balance énergétique et la fonction ovarienne chez la femme sera élucidée dans un dernier chapitre et on achève notre sujet par une conclusion générale.

CHAPITRE I

La balance énergétique

I .Généralités sur le métabolisme

Le métabolisme se définit par un ensemble de transformations qui visent à assurer l'homéostasie énergétique d'un organisme vivant. Il stocke et « épargne » pendant les phases d'alimentation et mobilise les réserves pendant les périodes de jeûne. Les fonctions du métabolisme sont multiples : produire de l'énergie (métabolisme basal, fonctions spécifiques, activité physique) à partir d'un apport de substrats, les extraire du milieu extérieur ou synthétiser des molécules, assurer le renouvellement des composants et/ou les dégrader et éliminer les déchets. Les principaux combustibles de l'organisme sont le glucose, les acides gras et les corps cétoniques. Les réserves énergétiques sont représentées par le glycogène hépatique, les triglycérides du tissu adipeux et les protéines du muscle. Les fonctions du métabolisme sont régulées au niveau cellulaire ou au niveau tissulaire. Il existe un véritable partage des tâches entre le foie, les muscles squelettiques, le tissu adipeux et le cerveau. Il doit être en permanence informé de l'état des réserves énergétiques de l'organisme (**Augdigie C.et Zonszian F., 1988**).

II. La balance énergétique

II.1. Définition

La balance énergétique ne résulte donc pas de la simple équation : apport énergétique = stockage de l'énergie + utilisation de l'énergie, mais bien de la destinée de chacun des nutriments. Si l'on considère que dans les conditions habituelles (c'est-à-dire en dehors de la suralimentation artificielle), le bilan non lipidique s'équilibre, la balance énergétique équivaut à la balance lipidique avec l'équation: apport lipidique = oxydation des lipides + stockage des lipides (**Lecerf J ., 2001**)

Le stockage et la mobilisation des substrats métaboliques sont réglés de manière à favoriser le maintien des réserves en glycogène et donc la fumature de glucose au cerveau et aux autres organes consommateurs de glucose, puisque le glycose ne peut être synthétisé à partir des acide gras. Cette domination des glucides pour le choix des carburants s' observe aussi en cas de suralimentation (**Claude J.et Pellet J., 2005**).

La dépense énergétique d'un individu est divisée en trois composantes : le métabolisme basal, la thermogenèse et l'activité physique. Les principaux facteurs qui affectent (**Jequier E ., 1994**).

II.2. Le métabolisme basal

II.2.1. Définition

Le métabolisme basal il constitue la dépense d'énergie d'un sujet mesurée le matin au repos, dans une ambiance thermique confortable, 12 à 14 heures après le repas de la veille. Le métabolisme basal n'est pas le métabolisme minimal car, au cours du sommeil, la dépense énergétique est 4 à 5 % plus basse que le métabolisme basal.

L'intérêt du concept du métabolisme basal réside dans le fait que les conditions de la mesure sont décrites de façon standardisée ; le métabolisme basal constitue ainsi une référence à partir de laquelle la dépense d'énergie totale peut être estimée. Le métabolisme basal est principalement fonction de l'importance de la masse de tissus maigres (**Jequier E., 1994**).

II.2.2. Facteurs physiologique

Le métabolisme de base est lié à la masse cellulaire active, c'est-à-dire essentiellement à la masse maigre. La masse maigre conditionne 90% du métabolisme de base, celle-ci étant liée à **l'âge**, au **sexe** et au **poids** : ces trois paramètres influenceront beaucoup le métabolisme de base (**Claude J. et Pellet J., 2005**) :

***avec l'âge** : la masse maigre diminue et donc le métabolisme de base également. Le meilleur moyen pour entretenir la masse maigre est l'activité physique, de sorte que l'activité physique permette de maintenir un métabolisme de base plus élevé : donc des dépenses énergétiques plus élevées et donc des apports plus élevés (**Claude J. et Pellet J., 2005**).

***avec le sexe** : l'homme ayant une taille habituellement supérieure à celle de la femme, et pour un même poids plus de masse maigre, son métabolisme de base est plus élevé (**Claude J. et Pellet J., 2005**).

***avec le poids** : toute augmentation du poids s'accompagne d'un accroissement de la masse grasse et maigre et de la masse maigre. Bien que la masse grasse ne représente que 4% du métabolisme de base, une augmentation du poids s'accompagne obligatoirement d'une augmentation du métabolisme de base. Rapporté au Kilogramme de masse maigre, le métabolisme de base est estimé à 30-35Kcal /Kg mais peut varier de plus ou moins 10% chez le même individu en fonction du statut nutritionnel. Il est plus bas en cas de malnutrition protéino-énergétique par carence d'apport ou chez le sujet post-obèse après amaigrissement, et plus élevé chez l'obèse surnourri. La

répartition du tissu adipeux n'a pas d'influence sur ce paramètre (**Claude J. et Pellet J., 2005**).

II.2.3. Régulation hormonale

Certaines hormones stimulent le métabolisme basal, parmi elles, les hormones thyroïdiennes et la noradrénaline sont les principaux régulateurs du métabolisme. L'hypothyroïdie induit une diminution de 30 à 50% du métabolisme basal, quand l'hyperthyroïdie l'amplifie. Ce phénomène serait dû à l'influence des hormones thyroïdiennes sur la respiration mitochondriale couplée et découplée. En effet, l'hormone 3,5 -diiodo-L-thyronine (T2) induit une stimulation de l'oxydation des substrats, donc de la respiration mitochondriale, ainsi qu'une augmentation des fuites de protons au sein de la membrane mitochondriale interne, donc de la respiration découplée, et que l'on pourrait leur attribuer 52% de la consommation d'oxygène du muscle de rat au repos (**Augdigie C. et Zonszian F., 1988**).

Affecter les fuites de protons dans le muscle squelettique de rat induirait donc bien des variations du métabolisme de base. L'effet des hormones thyroïdiennes est trop rapide pour être imputé uniquement à un mécanisme de transduction, transcription et traduction qui conduirait à une synthèse *de novo* de protéines. Cependant, l'adénine nucléotide translocase (ANT) et l'« uncoupling protein 3 » (UCP3), protéines de la membrane mitochondriale interne, connues pour augmenter la conductance aux protons, seraient impliquées dans l'effet découplant sur les mitochondries de muscle induit par les hormones thyroïdiennes (**Augdigie C. et Zonszian F., 1988**).

La leptine, sécrétée principalement par les adipocytes, exerce une stimulation de la dépense énergétique en affectant notamment le statut thyroïdien. Le stress affecte également le métabolisme basal en stimulant le système nerveux sympathique : on observe alors une libération d'adrénaline qui stimule le métabolisme basal.

L'action de la noradrénaline s'effectue à plusieurs niveaux : à court terme, elle permet notamment d'augmenter la fourniture en substrats à différents tissus (stimulation de la lipolyse, augmentation de l'activité cardiaque...), ainsi que l'activité de protéines impliquées (**Augdigie C. et Zonszian F., 1988**).

II.3. Effet thermique des aliments ou Diet Induced Thermogenesis (DIT)

II.3.1. Définition

Toute prise alimentaire induit une thermogénèse. Cet effet spécifique et dynamique des aliments est appelé thermogénèse alimentaire (« diet-induced thermogenesis », DIT)

ou thermogénèse postprandiale. Elle est le résultat de 2 composantes : l'une dite obligatoire, et l'autre facultative (**Belouze M ., 2009**).

- Thermogénèse postprandiale « obligatoire »

La composante « obligatoire » de la thermogénèse postprandiale dépend des voies métaboliques impliquées dans la mise en réserve des nutriments. La transformation de glucose en glycogène nécessite une dépense énergétique équivalant à 5 % de l'énergie contenue dans le glucose. La lipogénèse à partir du glucose implique un coût équivalant à environ 25 % de l'énergie ingérée sous forme de glucides.

Le stockage de lipides alimentaires dans le tissu adipeux ne nécessite qu'une faible dépense énergétique (équivalant à 2 à 3 % de l'énergie des lipides stockés). L'ingestion des protéines induit une forte augmentation de la dépense énergétique postprandiale (équivalant à environ 25 % de l'énergie des protéines ingérées).

Cette thermogénèse résulte des coûts énergétiques de la néoglucogénèse, de l'uréogénèse et de la stimulation de la synthèse protéique consécutive à l'ingestion de protéines (**Antoun E ., 2010**).

- Thermogénèse postprandiale « facultative »

La thermogénèse postprandiale « facultative » entraîne une dépense d'énergie supplémentaire et correspond à la stimulation sympathique de la dépense énergétique pour dissiper, sous forme de chaleur, l'apport excessif d'énergie. L'effet thermique des repas représente environ 10% des dépenses énergétiques quotidiennes . Il varie selon la taille, la composition du repas et la palatabilité de l'aliment. Un régime équilibré induit un faible DIT par comparaison à un régime déséquilibré, hyperlipidique par exemple (**Zerguine M., 2002**).

II.3.2.Tissu adipeux et activité physique

Le tissu adipeux (gras) est composé de cellules adipeuses. Sous l'influence des hormones, les hommes sont plus susceptibles d'accumuler un excès de tissu adipeux au niveau de la taille, alors que les femmes sont plus susceptibles de stocker la graisse en fines couches sous la peau, ainsi que sur les hanches et les cuisses. Plus l'accumulation de tissu adipeux est importante, particulièrement au niveau de la taille, plus le risque de développer des problèmes de santé augmente (**Ruiz J et al., 2006**).

Le niveau d'activité physique (NAP) d'un individu, correspond au rapport entre sa dépense énergétique totale et sa dépense énergétique de repos au cours d'une journée (24 heures). Plus une personne est active, plus son niveau d'activité physique est élevé. Un niveau d'activité physique bas correspond à une valeur inférieure à 1,49, un NAP moyen à une valeur de l'ordre de 1,5 et un NAP élevé à une valeur supérieure à 1,9.

Les recherches montrent qu'il existe un rapport évident entre l'activité physique intensive et la stabilité pondérale (**Erlichman J et al., 2002**). L'activité physique intensive est une activité qui accélère la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire (autrement dit qui provoque un essoufflement) et nécessite un effort prononcé. Parmi les activités physiques intensives figurent la course à pied, la bicyclette à un rythme rapide, l'exercice aérobique et les sports de compétition comme le football, le hockey et le volley-ball.

Les recherches menées sur les enfants et les adolescents ont montré que ceux qui se livrent à une activité physique relativement importante ont moins de tissu adipeux que ceux qui ne font pas d'exercice (**Ekelund U et al., 2004**). Les enfants européens âgés de 9 à 10 ans qui pratiquent une activité physique vigoureuse plus de 40 minutes par jour ont moins de tissu adipeux que ceux qui ne font que 10 à 18 minutes d'activité physique intensive par jour.

Les études laissent penser qu'un niveau d'activité physique de l'ordre de 1,8 est nécessaire pour éviter de prendre du poids (**Erlichman J et al., 2002**). Ce niveau d'activité physique de 1,8 correspond à une activité physique modérée, c'est-à-dire rester debout ou marcher comme le font les femmes au foyer, les vendeurs, les serveurs de restaurant, les mécaniciens ou les commerçants. Pour parvenir à la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 30 minutes d'activité physique presque tous les jours de la semaine, il faut dans la plupart des cas prévoir une activité physique supplémentaire au cours de la journée. Ceux qui pratiquent une activité physique intensive auront un niveau d'activité physique plus élevé parce qu'ils dépensent plus d'énergie (**Black A., 1996**).

Inversement, les recherches ont montré qu'un niveau d'activité physique faible ou moyen est significativement lié à une augmentation du tissu adipeux chez l'homme, comme chez la femme. En conséquence, il faudra marcher 60 à 90 minutes à pas vif ou pratiquer une activité d'une intensité équivalente chaque jour pour dépenser

suffisamment d'énergie et maintenir son poids¹. Bien que la réduction des apports caloriques puisse contribuer au maintien de l'équilibre énergétique, cela n'apporte pas les bénéfices associés à l'activité physique (**Gutin B., 2005**).

II.3.3. La localisation du tissu adipeux

Il existe une sensibilité différente aux effets de l'entraînement selon la localisation du tissu adipeux et selon le sexe (**Nindl B et al., 2000**). ont montré que si dans les deux sexes, la masse grasse diminuait après entraînement, la hiérarchie de mobilisation des différents dépôts adipeux variait en fonction du sexe. Dans leur travail, la quantification régionale du tissu adipeux a été obtenue par absorptiomètre bi photonique et par IRM. Trente et une femmes (environ 35 % de masse grasse) ont bénéficié d'un programme de 24 semaines d'entraînement (1,5 h/j, 5 j/sem.) qui associait endurance et résistance.

A l'issue des 24 semaines, la perte de poids totale était de 1,7 kg. Elle s'accompagnait d'une augmentation de la masse musculaire totale (environ + 1 kg) et d'une diminution de la masse grasse totale (- 2,6 kg). La diminution de masse grasse se situait surtout au niveau des bras (- 31 %, sans gain de masse musculaire) et le gain de masse musculaire au niveau des jambes (+ 5,5 %, sans perte de masse grasse). Ces résultats paraissent d'autant plus surprenants que les jambes contiennent 8,2 kg de masse grasse, représentant 34 % de la masse grasse totale et qu'il n'y a eu aucune mobilisation des réserves adipeuses à partir de cette région. Mais ils confirment les données antérieures montrant une résistance à la mobilisation et à l'utilisation des lipides du tissu adipeux fémoral chez la femme (**Jeck H. et dawid L., 1994**).

En tenant compte des résultats d'une précédente étude réalisée chez des sujets masculins dans les mêmes conditions (**Nindl B et al., 2000**), les auteurs proposent une hiérarchie de mobilisation du tissu adipeux, différente selon le sexe :

- homme :abdomen-tronc>bras>jambes,
- femme :bras >tronc>jambes.

Dernière particularité observée chez les femmes : les lipides utilisés au cours de l'exercice ne proviennent pas exclusivement du tissu adipeux, car les femmes dégradent plus de triglycérides (TG) intramusculaires pendant l'exercice que les hommes. Ceci est intéressant car le muscle squelettique contient environ 300 mmol de TG, ce qui représente une énergie potentielle de 2 500 kcal. D'autre part, l'utilisation des TG

intramusculaires pendant l'exercice est particulièrement efficace, car elle ne requiert pas la mobilisation de moyens de transport depuis un site extra musculaire (tissu adipeux), les TG intramusculaires étant à côté de leur site d'oxydation (les mitochondries musculaires) **(Nindl B., 1997)**.

II.3.4 .Le capital adipeux de la femme

A poids et taille identiques, la femme a en moyenne 30 à 50 % de masse grasse en plus qu'un sujet masculin (valeurs normales de la masse grasse, en pourcentage du poids total, chez l'homme : 10 à 25 % versus 18 à 30 % chez la femme). Cette différence s'accompagne d'une moindre masse musculaire (environ moins 30 %) ainsi qu'un contenu total de l'organisme en eau inférieur (56 % chez les hommes versus 51,7 % chez les femmes) **(Chatard C., 2004)**.

Ces différences quantitatives s'accompagnent aussi de différences de répartition du tissu adipeux en fonction du sexe : la répartition du tissu adipeux varie selon le sexe et évolue différemment avec l'âge dans chacun des sexes. Ces différences sont vraisemblablement déterminées par les différences en hormones sexuelles, puisqu'elles apparaissent à la puberté et s'amenuisent après la ménopause. En effet, lors de la puberté, la masse grasse (principalement sous-cutanée) augmente significativement chez la fille (+ 120 %, alors que le poids total augmente de 40 à 50 %) sous l'action des œstrogènes. Cet effet n'est pas observé chez le garçon. Ces variations de répartition régionale du tissu adipeux selon le sexe recouvrent des différences dans la cellularité du tissu, mais aussi des différences dans les aptitudes métaboliques des adipocytes des différents dépôts et donc, dans leur rôle métabolique. En effet, selon sa localisation, le tissu adipeux a un rôle différent **(Chatard C., 2004)**.

La localisation sous-cutanée fémorale (typiquement féminine) semble être une réserve d'énergie qui sera utilisée au cours de la grossesse et de l'allaitement car, en dehors de ces circonstances, ces adipocytes ont une activité lipolytique très faible. Les adipocytes mésentériques et mentaux (tissu adipeux viscéral ou intra-abdominal) constituent une réserve d'énergie immédiatement disponible puisque les acides gras libérés arrivent directement au foie, à partir duquel ils peuvent être libérés dans la circulation générale, utilisés in situ par voie oxydative ou transformés en glucose (néoglucogenèse). Enfin, les adipocytes sous-cutanés (autres que glutéo-fémoraux) ont une activité lipolytique intermédiaire. Ainsi, chez des sujets de poids normal et à quantité de masse grasse identique, les hommes ont plus de masse grasse abdominale

alors que les femmes concentrent leur masse grasse au niveau sous-cutané (**Saint-Martin J ., 2005**).

II.3.5. Effet thermique de alimente et tissu adipeux brun (BAT)

La fonction principale du tissu adipeux brun est de brûler les graisses pour produire de la chaleur, Il joue un rôle essentiel dans l'homéothermie (**Zarrouki B., 2007**). En particulier chez les nouveau-nés humains et les mammifères de petites tailles .Il a été récemment mis en évidence que le tissu adipeux brun est présent sous forme active chez l'homme adulte .Cette observation prend toute son importance car il a été montré chez les rongeurs qu'il est capable de brûler le surplus énergétique consommé au cours d'un régime cafétéria et donc qu'il pourrait avoir un rôle décisif dans l'homéostasie énergétique et la régulation de la masse corporelle (**Lefils- Lacourtablaise J., 2010**).

L'oxydation des acides gras et la production de chaleur par les cellules adipeuses brunes sont dues à l'activité métabolique intense grâce à la présence d'un grand nombre de mitochondries et de l'expression de la protéine découplant 1 (UCP1) UCP1 permet la dissipation du gradient électrochimique de protons généré par la chaîne respiratoire mitochondriale. Le découplage entre la consommation d'énergie et la synthèse d'ATP favorise la dissipation de l'énergie en chaleur (**Zarrouki B., 2007**).

Chez les Mammifères nouveau-nés, les hibernants et les rongeurs, la thermogénèse induite par le froid dans le tissu adipeux brun contribue au maintien de la température corporelle. Le carburant est fourni en tant qu'acides gras provenant de la lipolyse des tissus adipeux brun et blanc (**Lefils- Lacourtablaise J., 2010**).

II.4. Dépense énergétique liée au travail musculaire

II.4.1. Définition

L'activité physique spontanée représente 8 à 20% de la dépense énergétique totale chez une personne sédentaire (**Ravussin et al., 1986**), mais cette part est très variable et peut atteindre jusqu'à 60% de la dépense énergétique totale lors d'efforts prolongés. Le rendement du travail musculaire est de l'ordre de 20 à 25%, le reste de l'énergie est « gaspillé » sous forme de chaleur.

Il convient en fait de distinguer 2 composantes de la dépense énergétique associée au travail musculaire: d'une part l'énergie dépensée dévolue à une activité physique qui n'est pas de l'exercice (non exercise activity thermogenesis, NEAT), et d'autre part l'énergie dépensée associée à l'exercice (**Von-jeanne M., 2000**).

II.4.2. Dépense énergétique non liée à l'exercice physique

La NEAT concerne au sens strict du terme uniquement les mouvements involontaires tels que la contraction spontanée des muscles et le maintien de la posture. Le frisson thermique, ainsi que la contraction cardiaque entraînent une NEAT. Usuellement, de nombreuses études associent les activités de la vie courante à la NEAT, excluant seulement l'exercice physique programmé. Ce terme d'exercice programmé définit une pratique sportive volontaire : telle que la course d'endurance chez l'homme ou l'activité physique spontanée en roue d'activité chez le rongeur. Une étude montre que, chez l'homme, une NEAT plus élevée induit une résistance au stockage des graisses par dissipation accrue de l'énergie superflue (**Jeck H. et dawid L., 1994**).

Il a été également observé que des rats résistants à l'obésité (OR) sont, comme les rats prédisposés à l'obésité (OP), actifs essentiellement au cours de la phase nocturne. En revanche, les rats OR présentent des épisodes ambulateurs plus fréquents, et plus longs. Les rats OR dépensent alors plus d'énergie liée à cette NEAT, et restent maigres, alors même qu'ils ingèrent plus de nourriture que les rats OP (**Kotz et al., 2008**).

Un réseau de médiateurs très complexe (ghréline, AgRP, orexine, ...) semble être en cause dans la régulation de la NEAT (**Kotz et al., 2008**). Bien que les mécanismes neurobiologiques exacts sous-tendant la stimulation de la NEAT ne soient pas encore clairement élucidés, ils apparaissent comme une voie d'étude prometteuse dans la compréhension des phénomènes de résistance à l'obésité.

II.4.3. La dépense énergétique liée à l'activité physique

Dans les conditions physiologiques, le principal facteur de modification de la dépense énergétique est l'activité physique en tant qu'élément le plus variable de la dépense énergétique journalière. L'activité physique correspond à l'ensemble des mouvements corporels produits par la contraction des muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique au-dessus de la dépense énergétique de repos (**Emmanuel V., 2008**).

En fait les modifications de la dépense énergétique sont surtout le fait de l'intensité et de la durée de l'effort musculaire consenti, plus que celui de la variation de l'énergie dissipée au cours d'un effort d'une puissance donnée. Ceci pourrait être plus explicite dans les conditions pathologiques : un sujet en conditions de dénutrition réduit son activité physique, il diminue aussi le coût énergétique des efforts dépendantes du poids. Chez un sujet sédentaire, le coût de l'activité physique peut représenter moins de la

moitié du métabolisme de repos. Ces proportions peuvent être inversées chez un sujet très actif (**Emmanuel V., 2008**).

L'intensité de l'activité physique peut être exprimée en valeur absolue (énergie dépensée par unité de temps) ou rapportée à une estimation de la DER. Ainsi, le coût de l'activité physique est souvent exprimé par un index d'activité, le PAL (Physical Activity Level) qui correspond au rapport de la dépense énergétique totale sur le métabolisme de repos. Un PAL de 1,0-1,4 caractérise des individus sédentaires alors qu'un PAL de 1,9-2,5 correspond à des individus très actifs (**Jeck H. et dawid L., 1994**).

La dépense énergétique liée à l'activité physique pourrait représenter chez un sujet sédentaire 15 à 20% de la dépense énergétique totale. Un PAL correspondant à une activité physique modérée déduit la prévalence de nombreuses maladies chroniques, Des données obtenues chez des femmes post-obèses suggèrent qu'un PAL de 1,75 est la limite inférieure en dessous de laquelle la régulation de la composition corporelle devient inopérante (**Schoeller et al., 1997**).

II.5. Thermorégulation

II.5.1. La dépense énergétique de thermorégulation

L'homme, homéotherme doit maintenir sa température corporelle dans d'étroites limites de température (31°C- 41°C) malgré des variations de grande amplitude de la température extérieure. Le maintien d'une température constante est nécessaire pour maintenir les structures atomiques cohérentes (membranes protéo-lipidiques) et les systèmes enzymatiques fonctionnels, L'énergie nécessaire à l'homéostasie thermique provient de la chaleur émise des transports d'énergie dans les réactions biochimiques. A la température de neutralité (22-24°C) où l'on mesure la DER, il n'y a pas de dépense supplémentaire liée à la thermorégulation (**Dowd H., 1980**).

II.6. Processus de prise de poids

Une balance énergétique positive qui est maintenue sur une longue période peut mener à une prise de poids si elle n'est pas contrebalancée par une dépense énergétique équivalente. Un apport alimentaire supérieur aux besoins pourrait être du soit à un apport énergétique total supérieur, soit à une diminution de la dépense énergétique totale, soit aux deux. On peut distinguer plusieurs phases dans la dynamique de prise de poids (**Schutz., 1995**).

Au cours de la phase de constitution, le bilan d'énergie est positif : les apports dépassent les dépenses mais le poids ne varie pas : c'est la phase pré-obèse statique. L'excès d'énergie est stocké sous forme de masse grasse mais aussi de masse maigre. Dans la phase dynamique le sujet est en balance énergétique positive et commence à prendre du poids sur une longue période. Cette augmentation de la masse et en particulier de la masse maigre entraîne une augmentation de la dépense énergétique.

Avec le temps, la balance énergétique se rétablit suite à l'augmentation de la dépense énergétique de repos engendrée par l'augmentation de la masse maigre et à la dépense énergétique liée au déplacement d'un poids plus élevé. C'est la phase de stabilité pondérale. Ainsi, l'individu dépense plus d'énergie qu'avant sa prise de poids mais en ayant alors un bilan d'énergie équilibré ou les entrées égalent les sorties (Clement *et al.*, 2003).

II.6.1. Poids de santé

Il existe plusieurs tranches de poids : maigreur, poids normal, surpoids ou obésité, selon l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC se calcule en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (m^2). Par exemple, l'IMC d'une personne qui mesure 1,82 m et pèse 75 kg, sera de $75/(1,82)^2$, soit 22,64 kg/m^2 . Ce chiffre permet de déterminer dans quelle catégorie de poids se situe la personne en question (Renaud L., 2007).

Il faut toutefois savoir que l'IMC ne fait pas la différence entre la masse musculaire et la masse grasse. Les personnes physiquement en forme et très musclées peuvent en fait être considérées comme en surpoids ou obèses au regard de l'IMC, alors qu'une bonne partie de leur poids s'explique par l'importance de leur masse musculaire. Les chercheurs tendent à s'accorder pour dire que le tissu adipeux, plutôt que le poids total, est un meilleur indicateur de l'état de santé et du risque de maladie. C'est pourquoi la mesure de l'IMC doit être complétée par celle du tour de taille, qui fournit une indication sur la quantité de tissu adipeux abdominal. Le tissu adipeux abdominal est étroitement corrélé à différentes maladies. Plus la graisse abdominale est importante, plus le risque de développer un diabète de type 2, une hypertension artérielle et une maladie cardiaque coronarienne est élevé. Un homme en bonne santé doit avoir un tour de taille inférieur à 102 cm alors qu'une femme en bonne santé doit avoir un tour de taille inférieur à 80 cm (Renaud L., 2007).

II.7. Les déterminants d'une balance énergétique positive

Une balance énergétique positive résulte à la fois d'une prédisposition génétique et également d'une mode de vie favorisant la prise de poids. Ainsi, l'obésité témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (mode de vie, environnement) ou internes (déterminants psychologiques) (Figure 1) (**dorvil H., 2007**).

Les facteurs biologiques, souvent génétiques jouent un rôle le plus souvent permissif ; il a été que 40 à 70% de la variabilité interindividuelle dans la prévalence de l'obésité est d'ordre génétique. Les résultats des études concernant de très nombreux gènes candidats sont reportés chaque année (**dorvil H., 2007**).

Actuellement, on estime plutôt que les gènes impliqués dans la prise de poids augmentent le risque ou la prédisposition d'un sujet à l'obésité lorsqu'il est exposé à un environnement défavorable. Ainsi, selon Roland Wiensier : " Our genes permit us to become obese, the environment determines if we become obese ". De ce fait, bien que les gènes jouent un rôle dans la régulation du poids chez l'homme via la susceptibilité individuelle, ils ne peuvent à eux seuls expliquer l'évolution récente de l'obésité. L'un des points sur lequel nous différons notablement de l'Homo sapiens est notre mode de vie qui a considérablement changé au cours du dernier siècle. Si la génétique joue manifestement un rôle, elle ne permet cependant pas à elle seule d'expliquer la spectaculaire progression de la prévalence de la maladie de l'obésité sous l'influence de facteurs comportementaux, sociaux et économiques. Ainsi, la génétique détermine une susceptibilité à l'environnement. Des individus soumis à une même suralimentation pendant 3 mois diffèrent dans leur Capacité à prendre du poids : certains gagnent 2kg d'autres plus de 10Kg : mais la prise de poids de jumeaux homozygotes est parfaitement corrélée (**Pélssier E., 2012**).

La contribution de l'hérédité à l'obésité pourrait donc résulter de l'interaction d'un grand nombre de variant génique fréquents, associés de manière variable selon les Individus et les populations (hérédité polygénique). Cependant, la contribution de ces gènes de susceptibilité ne devient significative qu'en interaction avec des facteurs environnementaux prédisposant à leur expression phénotypique (suralimentation, baisse d'activité physique) (**Pélssier E., 2012**).

En revanche, les études longitudinales sur l'activité physique montrent que de nombreux facteurs environnementaux et sociaux peuvent aussi induire l'adoption d'un

mode de vie actif. Il s'agit notamment de la participation à des sport organisés ,les relations sociales, l'intérêt et l'encouragement parental à l'activité physique. l'environnement local. Une bonne autre-perception de la santé, et une baisse de la consommation d'acides gras saturés

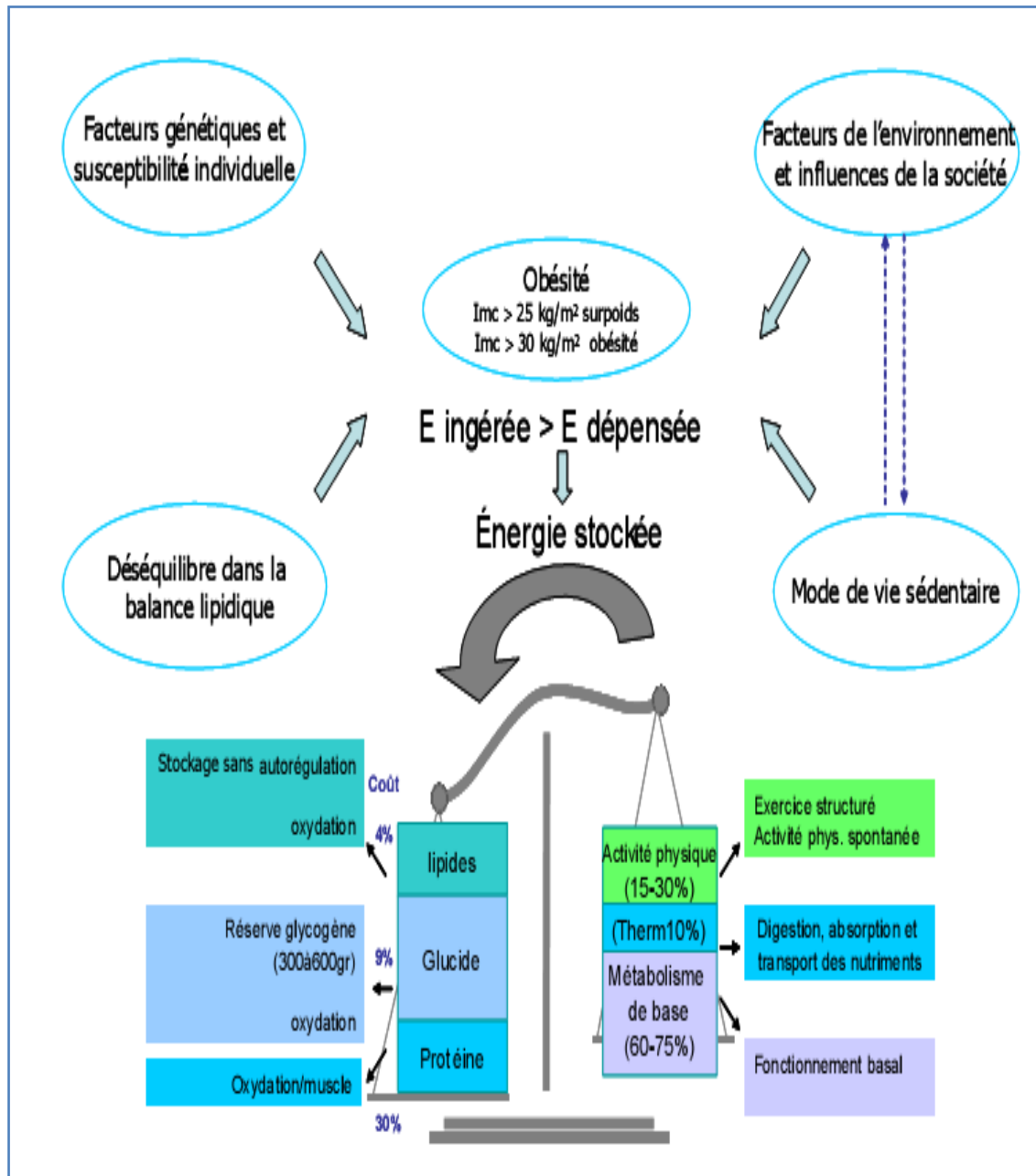


Figure 1: Influences s'exerçant sur la balance énergétique et la prise de poids (Pélissier E., 2012).

II.8. Une balance oxydative positive

Hormis le rôle primordial de la régulation de la balance énergétique dans le maintien d'un poids stable, la balance oxydation joue un rôle tout aussi important. La proportion des substrats oxydé doit être représentative de la composition des macronutriments in

gérés notamment les lipides, glucides et protéines d'où la notion d'une balance oxydative des substrats **(Kayser C., 1969)**.

II.8.1. Les apports énergétiques de l'alimentation moderne

Les apports alimentaires jouent un rôle important dans le bilan énergétique. En effet, des études ont mis en évidence une corrélation positive avec l'apport alimentaire et l'indice de masse corporelle. L'apport énergétique total est influencé par plusieurs facteurs. L'augmentation de la densité calorique de l'alimentation, l'augmentation de la taille des portions, la diminution de la consommation de glucides complexes (féculents, fibres), la déstructuration des rythmes alimentaires, la diversité et la disponibilité des aliments sont des facteurs susceptibles de prendre en défaut les mécanismes régulant le bilan d'énergie. Il faut aussi considérer les déterminants psychophysiologiques de la prise alimentaire et le plaisir engendré par les déterminants olfactifs, visuels ou cognitifs. La vitesse de consommation au cours et entre les repas est influencée par la sapidité des aliments, les macronutriments ont des teneurs énergétiques différentes. Le niveau des apports susceptibles d'entraîner un bilan positif est éminemment variable d'un individu à l'autre : la notion d'un dépassement des besoins caloriques est individuelle et non normative **(Kurt M., 2007)**.

Les modalités d'augmentation des apports alimentaires sont variables. Chez certains sujets, la prise alimentaire est influencée par la disponibilité et la palatabilité des aliments, les habitudes familiales et les sollicitations. Ailleurs, des troubles du comportement alimentaire sont en cause. Globalement, la densité d'énergie de notre alimentation a augmenté : l'alimentation traditionnelle africaine est à $\sim 450 \text{ KJ} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ par rapport à la densité moyenne de l'alimentation britannique ($\sim 670 \text{ KJ} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) ou la densité moyenne de régime fast-food ($\sim 1100 \text{ KJ} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) et notre alimentation est devenue plus douce et plus raffinée, avec plus de sucres simples et une réduction des fibres alimentaires. Bien que l'apport total en matières grasses a diminué, les lipides saturés et artificiels ont augmenté. Ces changements ont largement accompagné l'urbanisation, l'accroissement des richesses, l'augmentation des aliments et des boissons transformés et la diminution de la consommation des aliments crus, des grains complets, des fruits et des légumes. Ces changements de la composition de l'alimentation peuvent modifier les processus normaux de métabolisme **(Kurt M., 2007)**.

L'apport énergétique total est aussi influencé par la palatabilité qui joue un rôle important sur le comportement alimentaire. Par ailleurs, la sapidité des aliments joue

sur la vitesse de consommation des aliments et sur la sensation de faim au cours des repas et entre ceux-ci. Bien que les glucides semblent avoir un impact plus marqué sur le système de satiété de l'organisme, le sucré est l'un des goûts les plus puissants et qui procure le plus de plaisir. Les lipides présentant la densité énergétique la plus importante sont responsables de l'effet d'hyperphagie, ou surconsommation passive. Ainsi, un régime faible en calorie et riche en lipides résulte une hyperphagie par rapport à un régime faible en énergie et en lipides. Des études nutritionnelles montrent une relation entre la réduction de l'apport lipidique et la réduction de l'apport énergétique total. D'autres études suggèrent une corrélation, entre les apports en lipides alimentaires et le pourcentage de masse grasse corporelle. Mis à part l'effet différentiel que joue le type des macronutriments sur l'apport énergétique total et par conséquent la prise de poids, les substrats présentent aussi une différenciation au niveau métabolique (Kurt M., 2007).

II.8.2.Métabolisme différentiel entre les substrats

Le type des macronutriments ingérés agit également sur la quantité d'énergie en excès qui va être stockée dans l'organisme. En effet, l'oxydation et le stockage des substrats ne sont pas égaux entre les macronutriments, il existe une hiérarchie dans l'oxydation des substrats d'origine exogène qui dépend de la capacité de stockage de l'organisme pour chacun d'entre eux. Lorsque les apports dépassent les besoins, les substrats qui sont préférentiellement oxydés sont ceux ayant une faible capacité de stockage. La capacité de stockage des protéines coûte environ 25% de la capacité de stockage. Celle des glucides est restreinte et limitée au niveau des stocks de glycogène et coûte 15% de la charge (Jonathan B et al., 1994).

En revanche, la capacité de stockage des lipides, considérée comme quasi illimitée, ne coûte que 4%. Toute consommation en excès de glucides ou de protéides stimule leurs propres oxydations de sorte qu'à court terme, les balances glucidique et protéidique sont finement réglées.

Cette régulation rapide de l'oxydation des substrats s'explique aussi par l'importance fonctionnelle des protéines et par la dépendance du cerveau envers les glucides (Jonathan B et al., 1994).

En revanche, toute surconsommation de lipides n'est pas associée à une augmentation immédiate de l'oxydation lipidique. Quand le rapport lipides /glucides est

altéré dans un régime alimentaire, le métabolisme des glucides est autorégulé (**Shetty et al., 1994**). à l'opposé avec la régulation du métabolisme lipidique qui ne l'est pas (**Schutz et al., 1989**). Dans les conditions d'excès d'apport glucidique, il n'y a pas seulement une augmentation de l'oxydation glucidique (**Stubbs et al., 1995**) mais aussi une diminution dans l'oxydation lipidique (**Jebb S et al., 1996**). En revanche, lorsqu'il y a un surplus d'apport lipidique, il n'y a quasiment pas d'augmentation d'oxydation lipidique correspondante (**Horton et al., 1995**).

Donc, en réponse à un surplus d'apport énergétique, les lipides s'accumulent même avec des régimes alimentaires riches en glucides. Ainsi, alors que des changements dans les apports en glucides induisent de larges variations au niveau du stock des glycogènes qui sont rapidement ajustés par l'oxydation glucidique, des changements d'apports en lipides ne provoquent que de faibles variations et ne sont donc pas suivis par des modifications équivalentes de l'oxydation lipidique. D'où le rôle important des lipides alimentaires dans la balance énergétique (**Flatt., 1995**).

II.9. Régulation de la balance énergétique

Comme il a été décrit précédemment la dépense énergétique est contrôlée, qu'elle soit liée au métabolisme basal de l'organisme, à la prise d'un repas, à l'activité physique ou à la thermorégulation. Mais la prise alimentaire est également régulée. L'hypothalamus joue un rôle prépondérant dans la régulation centrale de la prise alimentaire, induisant ainsi une sensation de faim ou de satiété (figure 2) (**Dowd H., 1980**).

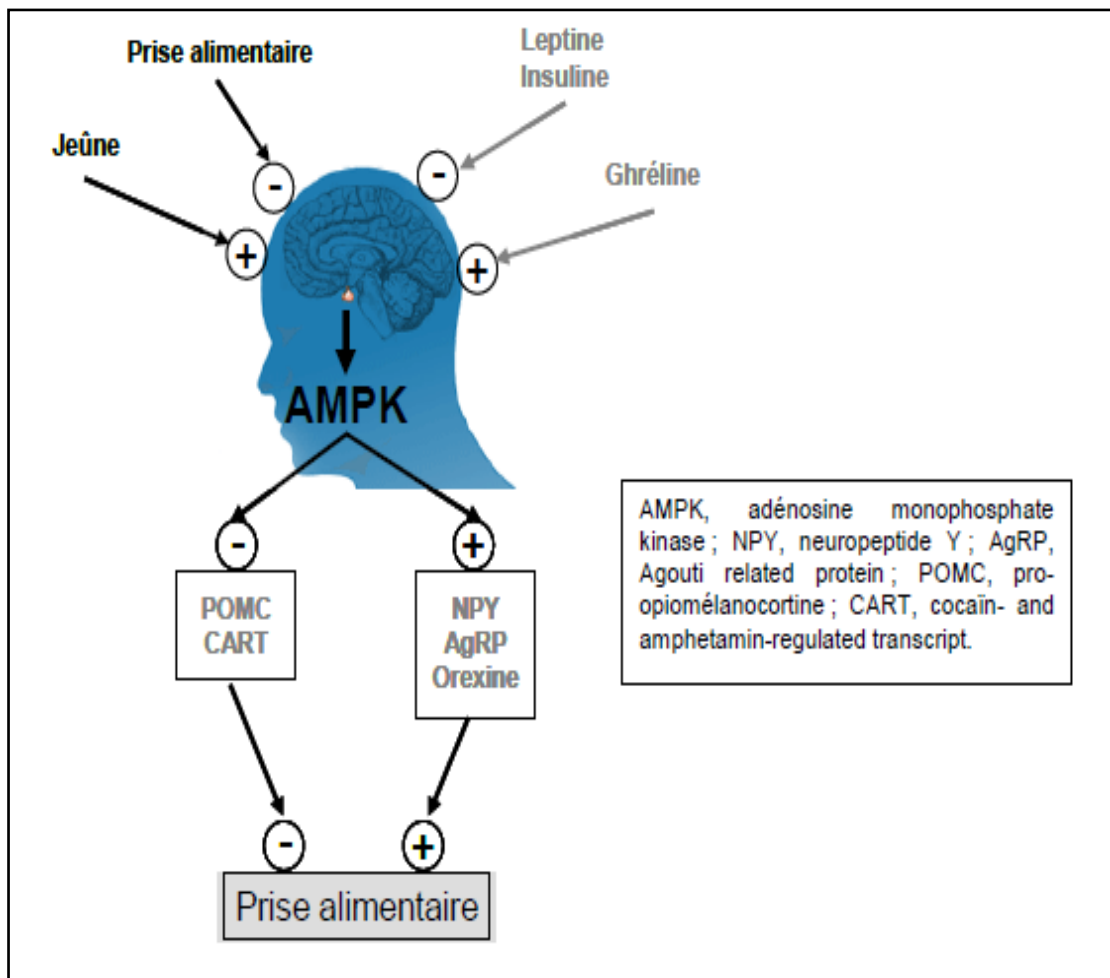


Figure 2 : Contrôle de la prise alimentaire et régulation de l'AMPK hypothalamique (Dowed H., 1980).

L'hypothalamus produit un certain nombre de neuropeptides qui stimulent la prise alimentaire, tels que le neuropeptide Y (NPY), l'Agouti-related protein (AgRP) ou l'orexine, et qui inhibent la prise alimentaire tels que la pro-opiomélanocortine (POMC) ou la « cocaïnand amphetamin-regulated transcript » (CART). Au niveau périphérique, la sécrétion d'insuline par le pancréas et de leptine par les adipocytes influence négativement la prise alimentaire au niveau central. A l'inverse, la ghréline, produite par l'estomac, le pancréas et l'hypothalamus, est une hormone orexigène, c'est-à-dire accroissant la prise alimentaire. L'adénosine mono phosphate kinase (AMPK) hypothalamique joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. En effet, son activité varie avec le statut nutritionnel, si le jeûne active l'AMPK, la prise alimentaire l'inhibe. L'AMPK serait un régulateur potentiel de l'expression des neuropeptides fortement impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. L'AMPK constitue également une voie de signalisation commune à de nombreux facteurs affectant le comportement alimentaire (Tounian P., 2006).

CHAPITRE II

La fonction ovarienne chez la femme

I. Généralités sur la fonction ovarienne

La fonction de reproduction est rendue possible grâce aux interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires. Ils forment l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO). Les hormones libérées par l'axe HH agissent sur les ovaires. Elles induisent la séquence d'événements survenant au cours du cycle menstruel chez la femme. Le caractère cyclique. Le cycle menstruel est la succession d'un ensemble de phénomènes physiologiques et fonctionnels se répétant régulièrement en dehors des périodes de grossesse, de la puberté à la ménopause. L'ensemble de ces phénomènes est en général silencieux, et la seule manifestation apparente du cycle est l'hémorragie menstruelle (les règles, du latin *menstrua*, dérivé de *mensis*=mois) qui correspond à un écoulement sanguin périodique d'origine utérine, elle constitue le seul repère clinique. Cette physiologie cyclique est due à un cycle hormonal sous jacent, qui agit sur les organes cibles dont l'endomètre, est à l'origine de la menstruation. L'apparition des règles à la puberté marque, pour la femme l'entrée dans la vie reproductive qui s'achève plus tard à la ménopause. La durée du cycle menstruel qui va du début d'une menstruation au début de la suivante est en moyenne de 28 jours (**Chabrolle Ch., 2008**).

II. La gamétogenèse femelle

II .1. Anatomie de l'appareil génital féminin

Trompes de Fallope (oviductes) Elles mesurent de 10 à 14 cm de longueur. Elles relient les ovaires qu'elles coiffent à l'utérus. La lumière des trompes de Fallope est tapissée par un épithélium de revêtement, dont la forme et les fonctions varient en fonction du cycle menstruel (**Lindda J. et heffner., 2003**).

Utérus Il se présente sous forme d'une poire aplatie à l'avant et à l'arrière. Il mesure de 6 à 7 cm de longueur sur 4 cm de largeur. La paroi utérine offre à décrire de l'extérieur vers l'intérieur :

L'endomètre: c'est un tissu conjonctif dont l'épaisseur, la vascularisation et le rythme de sécrétion se modifient pendant le cycle menstruel et le myomètre : c'est un tissu musculaire lisse épais (**Raymond T., 2009**).

Col utérin Il fait saillie à la partie haute du vagin. La partie vaginale du col est bordée par un épithélium pavimenteux stratifié identique à celui du vagin. Le canal cervical et l'entrée de la cavité utérine sont bordés par un épithélium simple prismatique muco-sécrétant. Il renferme de nombreuses glandes tubuleuses ramifiées qui sécrètent la glaire cervicale et d'autres sécrétions (pertes). La glaire cervicale sélectionne et facilite le passage des spermatozoïdes du vagin vers la cavité utérine.

Vagin : Il constitue un conduit dans lequel s'effectuent la copulation et le dépôt du sperme. La paroi vaginale est constituée de l'intérieur vers l'extérieur par :

La muqueuse : elle est constituée par un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié, non kératinisé délimitant la cavité vaginale. Il est sensible aux variations des taux hormonaux ovariens (œstrogène + progestérone). Il repose sur une lame basale qui à son tour, fait jonction avec un tissu conjonctif sous-jacent dense

La musculuse : elle est formée de deux couches de muscles lisses : l'une externe épaisse, et l'autre interne mince (**Bourouina R., 2008**).

L'ovaire : La double fonction ovarienne exocrine et endocrine s'exerce au sein d'une même unité morphologique, le follicule ovarien, et se caractérise par son évolution cyclique entre la puberté et la ménopause. Les ovaires se situent dans la cavité pelvienne, l'un à droite, l'autre à gauche. En moyenne, l'ovaire mesure 1 cm de largeur sur 3 cm de longueur. Il est partiellement recouvert par le pavillon de l'oviducte (trompe de Fallope). Selon Roger E., 1999 une coupe longitudinale de l'ovaire offre à décrire de l'extérieur vers l'intérieur (**Roger E., 1999**) :en présenté comme suit ;

L'albuginée : c'est un tissu conjonctif qui enveloppe l'ovaire.;

L'épithélium germinatif : c'est à partir de cet épithélium que dérivent les cellules folliculaires qui entourent les follicules primordiaux. ;

Le cortex ovarien : il occupe la partie périphérique de l'ovaire, on y trouve les différents stades de la folliculogénèse.;

La médulle : elle constitue la partie centrale de l'ovaire. Elle est composée de tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques ainsi que des nerfs.

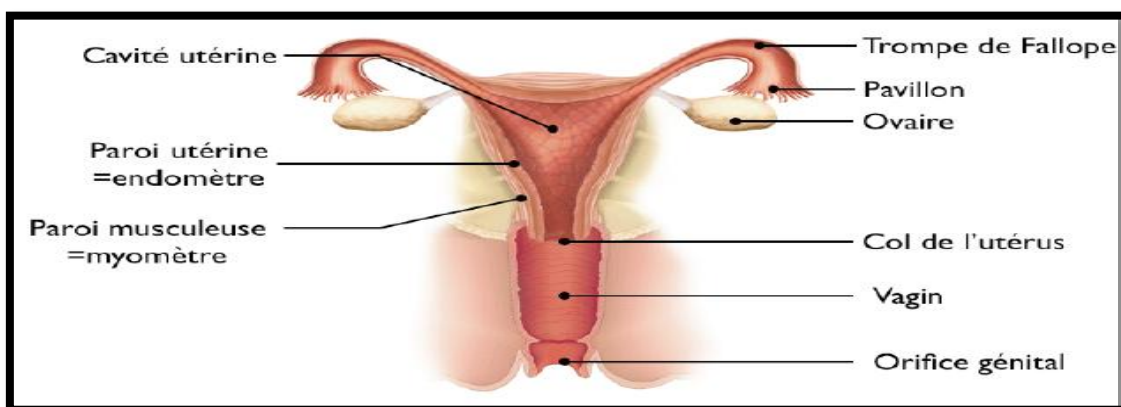


Figure 3: l'appareil reproducteur féminin (Kohler S., 2004).

II.2. L'ovogenèse et la folliculogénèse

II .2.1. L'ovogenèse

Manière continue, l'ovogénèse est un phénomène cyclique qui est sous le contrôle des hormones ovariennes. Un cycle menstruel dure vingt-huit jours, il comporte deux parties. La première, qui va du premier au quatorzième jour, moment de l'ovulation, est la phase folliculaire. La seconde, d'une durée équivalente, est la phase lutéinique qui permet le début de la grossesse. Si la fécondation a eu lieu. Ou se termine par les règles, si elle n'a pas eu lieu. Ces cycles se déroulent seulement pendant une partie de la vie de la femme qui s'étend de la puberté à la ménopause vers 50 ans. Durant cette période où la reproduction est possible, un ovocyte parvient à maturité et l'utérus est préparé à la grossesse, chaque mois, s'il n'y a pas eu de fécondation lors d'un cycle précédent (Albert M. et Foucrier J., 1997).

II .2.1.1. Etapes de l'ovogenèse et cycle ovarien

L'ovogenèse se déroule dans la partie corticale de l'ovaire. Elle débute pendant la vie embryonnaire et s'achèvera avec l'ovulation après avoir été bloquée pendant plusieurs années, voir dizaine d'années (figure 4). On retrouve dans l'ovogenèse les 4 étapes (multiplication, accroissement, maturation et différenciation) relevées dans la spermatogénèse. La multiplication des gonocytes primordiaux (à peu près 1900 pour l'embryon humain) s'effectue très tôt pendant le développement embryonnaire. Ils fournissent des ovogonies qui se multiplient par mitoses successives pour donner environ quatre millions de cellules germinales vers le septième mois du développement prénatal (la multiplication comporte onze cycles de mitoses). La multiplication s'arrête dès qu'une répllication n de l'ADN, non suivie de division, met les cellules en situation pré mitotique et transforme en ovocytes I (cellules à 2n chromosomes et à 4c d'ADN) (Claude J.O. et Pellet J., 2005).

* **La maturation** débute alors avec l'engagement de la méiose I qui s'arrête à fin de la prophase (figure 4). La transformation des ovogonies en ovocytes I s'effectue pendant la période fœtale du développement prénatal et elle établit une population méiotique très inférieure au stock cellulaire issu de la phase de multiplication. Près 90% des cellules initiales dégénèrent et à la naissance on retrouvera dans la zone corticale ovarienne entre 150000 et 400000 follicules primordiaux constitués par un ovocyte I entouré de quelques cellules aplaties. Ce nombre continue d'ailleurs de se réduire ensuite : 85000 vers un an. 18000 à ans, et quelques centaines à la puberté.

* **L'accroissement** de l'ovocyte 1 débute à la puberté. Ce processus lui permet d'accumuler des réserves qui seront utilisées lors de l'achèvement de la méiose et dans les premières étapes du développement de l'œuf (figure 4). Cette période d'accroissement dure environ 6 mois. L'accroissement du follicule ovarien se produit en même temps que celui de l'ovocyte1. Le follicule primordial se transforme en follicule primaire d'abord, puis secondaire et enfin tertiaire dit de De Graaf. Sa taille augmente considérablement: de 30 micros environ pour le follicule primordial à 300 microns pour le follicule tertiaire. L'ovocyte I acquiert **(Blanc B et al., 2004)** .

A ce stade, la méiose peut reprendre. Ayant atteint sa taille définitive (environ 120 microns), l'ovocyte I acquiert la (compétence méiotique). Pendant la période d'activité génital, plusieurs follicules primordiaux s'engagent en même temps dans la phase d'accroissement que nous venons de décrire, mais en principe un seul donne un ovule fécondable. Si en début de cycle menstruel, plusieurs follicules sont à des niveaux d'évolution équivalents et paraissent apte à ovuler, un seul d'entre eux augmente considérablement sa taille, les autres dégénèrent par un phénomène d'atresie. En deux semaines, le follicule dominant voit sa taille passer de 4 ou 5mm à 20mm pour le follicule de De Graaf mur et c'est celui-ci qui ovulera au quatorzième jour du cycle menstruel. L'ovocyte I qu'il contient reprend alors sa maturation. un jour et demi avant l'ovulation, la méiose 1 s'achève et l'ovocyte I devient un ovocyte II à n chromosomes et à 2c d'ADN grâce à l'expulsion du premier globule polaire, la méiose 2 s'engage jusqu' à la métaphase ou la maturation se bloque à nouveau. lorsqu' elle est libérée, l'ovule, s'il est bien haploïde, n'a pas encore achevé sa maturation (la méiose 2n'est pas terminée) et il contient une quantité d'ADN équivalente à celle d'une cellule diploïde. Cette question se résoudra lors de la fécondation alors que le spermatozoïde a déjà pénétré à l'intérieur de l'ovule, par achèvement de la méiose 2 et expulsion d'un second globule polaire (figure 4) **(Claude J.O.et Pellet J., 2005)**.

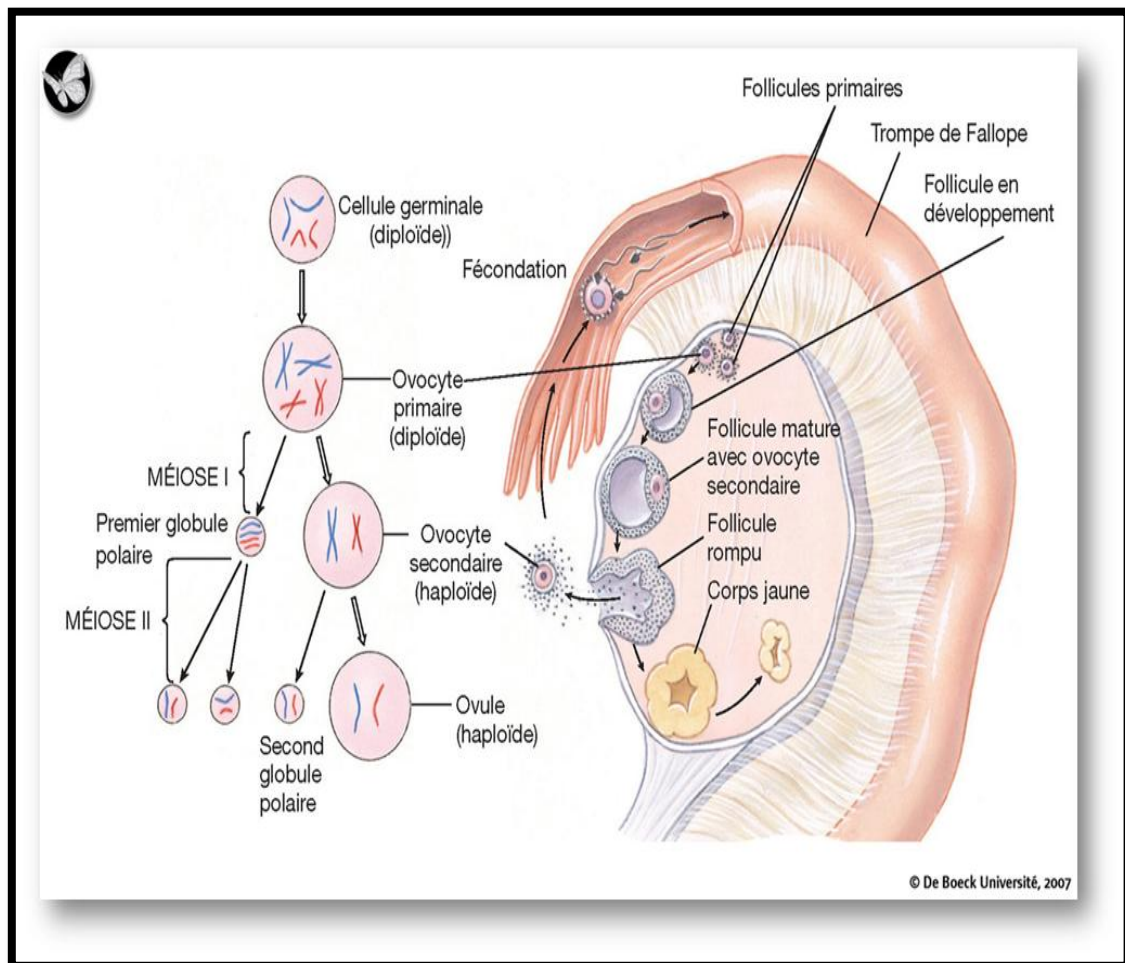


Figure 4 : les étape de l'ovogénèse (Barillier., 2007).

II.2.2. Folliculogénèse

II.2.2. 1. Anatomie

L'ovaire est fait de 2 régions : cortex et medulla. La medulla présente de la vascularisation, du tissu conjonctif, éventuellement des reliquats embryonnaires. Elle peut changer de forme en fonction des variations des follicules. La corticale contient les organites ovariens (follicules en tous genres, corps jaune), et sous l'épithélium ovarien on trouve une couche appelée l'albuginée. Au cours du cycle l'ovaire change d'aspect. En période pré -ovulatoire, le follicule préovulatoire est de grande taille : il déprime la médulla et déforme le cortex. En 2^{ème} partie de cycle, le follicule s'est rompu et on a un corps jaune (Claude M ., 2011).

II.2.2.2. Définition

La folliculogénèse est l'ensemble des phénomènes qui caractérisent l'apparition, la croissance, et la maturation des follicules (**Fassi Fihri A., 2006**).

- Dure 13 à 14 jours.
- Pendant cette phase les follicules vont passer par plusieurs stades pour arriver au follicule de Graaf qui atteint 10 à 12 mm.
- Ce dernier se présente comme une vésicule contenant un liquide folliculaire et 2 couches.
- Cellulaires : intérieure formée par la granulosa et extérieure formée par les thèques sont alors différenciées autour du follicule : thèque interne et thèque externe .
- Les follicules sont contenus dans le stroma cortical. Il existe deux types de follicules :
 - * Les follicules évolutifs ou gamétogénèses dont un seul par cycle atteindra la maturité (follicule de Graaf) qui pondra un ovule.
 - * et les follicules involutifs qui dégèneront. Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement :

- **Le follicule primordial**

- **Le follicule primaire**

- **Le follicule secondaire**

- **Le follicule tertiaire (follicules antraux ou cavitaires)**

- **Le follicule mûr ou follicule de Graaf** Chaque follicule contient un ovocyte de premier ordre ou ovocyte I (2n chromosomes) bloqué au stade de la prophase de la 1ère méiose (diplotène) (**Albert M. et Foucrier J., 1997**).

II.2.2.3. Les étapes de folliculogénèse

La folliculogénèse est marquée par la croissance et la maturation folliculaire. Elle comporte plusieurs phases : l'initiation, la croissance folliculaire basale, la croissance folliculaire terminale (**Albert M. et Foucrier J., 1997**) .

*** L'initiation :**

Pendant l'initiation, appelée aussi recrutement, un follicule primordial quitte le pool des follicules quiescents et débute son développement. La croissance folliculaire débute dès la vie fœtale par la croissance lente et continue des follicules primordiaux jusqu'à l'épuisement de la réserve ovarienne. La durée de cette croissance est variable selon les espèces, plusieurs mois chez la femme. Elle est marquée par une croissance ovocytaire bloquée en prophase de la méiose I et par une prolifération des cellules de la granulosa. Le follicule primordial se transforme en follicule primaire (ovocyte entouré de cellules

conoïdales) puis secondaire (intense prolifération de cellules de la granulosa) (**Chabrolle C., 2008**) . L'ovocyte et les cellules de la granulosa qui l'entourent forment le cumulus. Des jonctions communicantes relient les différents types cellulaires et permettent la communication entre les cellules. Ces dialogues sont nécessaires au bon développement des follicules et de la maturation ovocytaire.

- Le follicule primordial :

Chaque ovocyte du 1er ordre entouré par une mince couche uni stratifiée de cellules folliculeuses fusiformes et une mince membrane basale constitue un follicule primordial (Figure 5) (**Pascal-jean P., 1999**).

- Le follicule primaire :

Une partie des follicules primordiaux va débuter une croissance et se transformer en follicules primaires (Figure 5). Lors du passage du follicule primordial au follicule primaire, l'épithélium folliculaire qui entoure l'ovocyte devient cubique ou prismatique. L'ovocyte bloqué en prophase de première division de méiose depuis la vie fœtale se remet à croître (**Blanc B et al., 2004**).

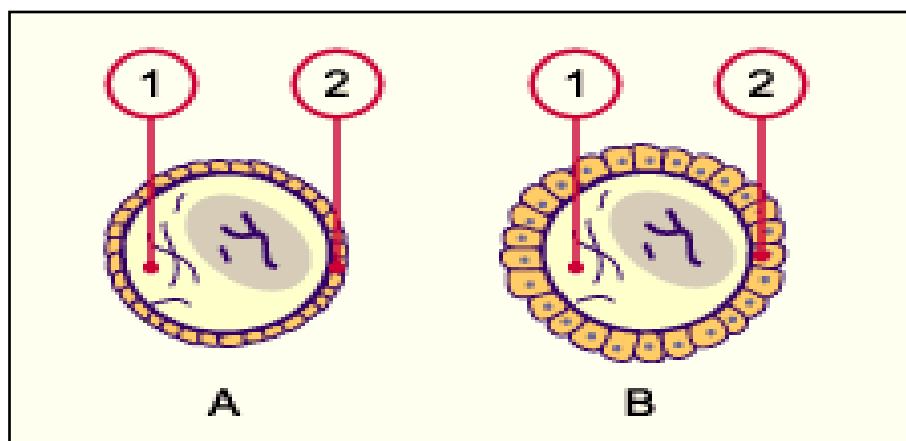


Figure 5 : A : follicule 1er ordre B : follicule primaire (Savale M.et Zorn J., 2005).

- Le follicule secondaire :

Les follicules primaires se transforment en follicules secondaires au moment où l'épithélium folliculaire devient pluristratifié. Ce dernier va alors former la couche granuleuse. La zone pellucide, apparaît à ce stade entre l'ovocyte et l'épithélium du follicule secondaire. Au-delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule (Figure 6) (**Pascal P., 1999**).

- 1 Ovocyte/ovule
- 2 Zone pellucide
- 3 Couche granuleuse (granulosa)
- 4 Thèque du follicule

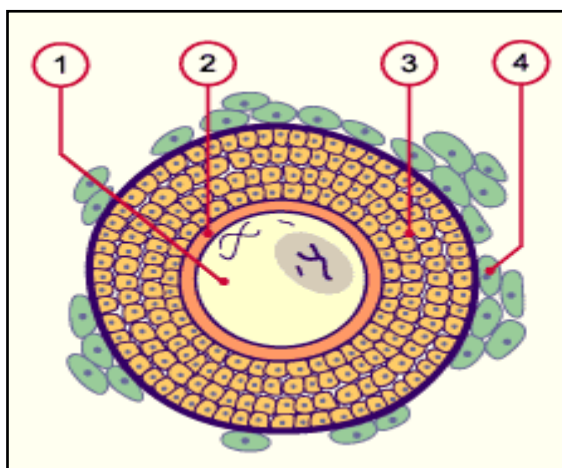


Figure 6: Follicule secondaire (Savale M.et Zorn J., 2005).

*** La croissance basale :**

La croissance folliculaire basale débute par la transformation des follicules secondaires en follicules préantraux de classe 1 (follicules tertiaires) ; elle est principalement régulée par des facteurs ovariens. Chez la femme, à chaque cycle, des cohortes de follicules deviennent préantraux, mais une seule vague de croissance folliculaire donnera naissance à un follicule de taille ovulatoire. Les autres vagues disparaissent avec leurs follicules. La croissance de la cohorte de follicules pré-antraux, qui dure 65 jours, commence en début d'une phase lutéale. La thèque composant ces follicules est alors très vascularisée, conséquence d'une production locale de facteurs angiogéniques (VEGF, bFGF, TGF α) Vingt cinq jours plus tard, en fin de phase folliculaire du cycle suivant, 70% de ces follicules évoluent du stade préantral au stade antral débutant (classe 2). Une cavité, appelée antrum (classe 4), se forme entre les cellules de la granulosa par l'accumulation de liquide (Figure 7) **(Blanc B., 2010)**.

La multiplication des cellules de la granulosa et la différenciation de la thèque (interne et externe) se poursuit. Au cours de cette période, on observe une augmentation lente du nombre de récepteurs de LH sur les cellules de la thèque interne tandis que le nombre de récepteurs de FSH sur les cellules de la granulosa ne varie pas. La croissance folliculaire basale semble, chez la femme, être en grande partie indépendante de FSH car elle peut se produire en l'absence de concentrations détectables de cette hormone (grossesse, syndrome de Kallmann) ou en présence d'une mutation in activatrice de son récepteur. Comme le montre la présence d'une croissance basale chez des souris invalidées pour le récepteur de la LH et de la FSH, celle-ci pourrait être indépendante des deux gonadotrophines. Elle pourrait être sous la dépendance de facteurs sécrétés par l'ovocyte et/ou les cellules de la granulosa tels l'EGF (epidermal growth factor β), le

TGF β (transforming growth factor) ou bien le facteur GDF-9 (growth differentiation factor-9) et BMP-15 (bone morphogenetic protéine 15). L'AMH (anti müllerian hormone) semble inhiber le développement des follicules primordiaux chez la souris. Les androgènes favorisent chez le primate le premier stade du développement folliculaire. Ils augmentent l'expression de l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) et de son récepteur dans les cellules de la granulosa et celles de la thèque in vitro (PERKS C *et al.*, 1992).

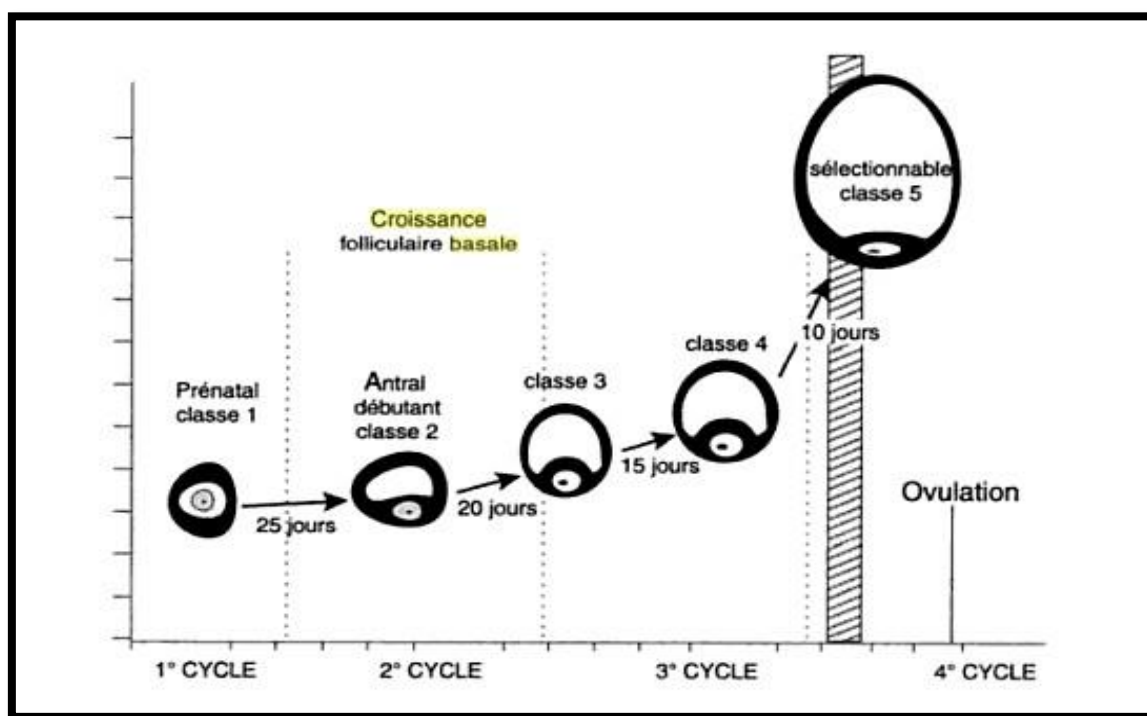


Figure 7:croissance basale (Savale M.et Zorn J., 2005).

-Le follicule tertiaire :

Lorsque les follicules secondaires persistent, ils se transforment en follicules tertiaires. Ils se caractérisent par l'apparition des petites lacunes remplies de liquide dont la confluence forme la cavité folliculaire dans la granulosa (antrum). Autour de l'ovocyte, la granulosa fait saillie dans la l'antrum constituant le cumulus oophorus. Le tissu conjonctif autour du follicule s'est déjà différencié en une thèque interne bien vascularisée (production hormonale) et en une thèque externe qui forme la transition avec le stroma de l'ovaire. Les cellules thécales vont répondre aux stimulations hormonales (Figure 8) (Lansac J *et al.*, 2007).

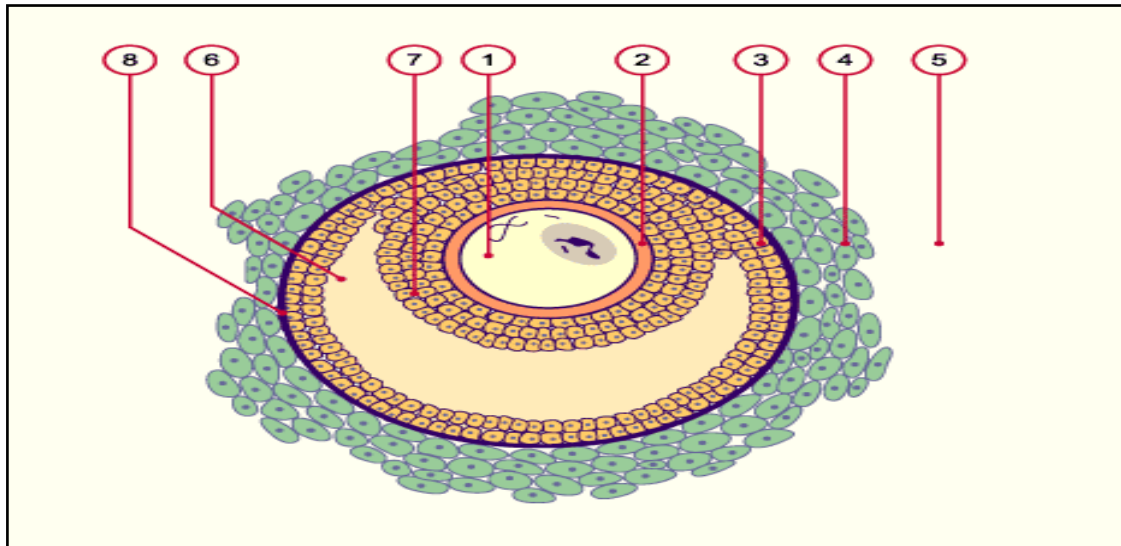


Figure 8: Le follicule tertiaire (Savale M. et Zorn J-R., 2005).

1. Ovocyte/ovule
2. Zone pellucide
3. granulosa
4. Thèque interne
5. Thèque externe
6. Cavité folliculaire
7. Cumulus oophorus
8. Membrane basale entre thèque et couche granuleuse

- La croissance folliculaire terminale :

La fin de la croissance basale coïncide avec la fin d'une phase lutéale (follicules, classe 5) (Figure 7) ; c'est le début de la croissance folliculaire terminale, dépendante des gonadotrophines. Elle dure 2 semaines chez la femme. La dépendance aux gonadotrophines est liée à la taille folliculaire. La FSH est le signal endocrinien du *Recrutement*. C'est à partir de ce pool de follicules encore petits (entre 2 et 5 mm chez la femme) avec un *antrum*, qu'est sélectionné le follicule destiné à ovuler. Les autres dégènèrent par atrophie (un seul follicule est sélectionné chez les espèces monovalentes contre plusieurs chez les espèces polyovulantes). Le mécanisme de sélection n'est pas connu. L'inhibine et l'œstradiol exercent un rétrocontrôle négatif important sur la sécrétion de la FSH. Le follicule sélectionné pourrait avoir un seuil de réponse à la FSH plus bas. L'action de l'IGF-1 (Perks C., 1992), sur l'expression et le fonctionnement du récepteur de la FSH. L'apparition de la dépendance aux gonadotrophines est induite par une taille folliculaire précise. A ce stade, les follicules ont une sensibilité de plus en plus grande à la FSH, malgré le nombre constant de ses récepteurs. Ils produisent peu

d'œstradiol mais les cellules de la thèque interne du follicule « sélectionnable » contiennent beaucoup plus de récepteurs de LH, d'où une plus grande production d'androstènedione. Enfin, le follicule sélectionné semble plus sensible à la LH qu'à la FSH (**Lansac J et al., 2007**).

- Le follicule mûr ou follicule de Graaf :

Le follicule de De Graaf correspond à un follicule tertiaire particulièrement grand (20mm) et qui ira jusqu'à l'ovulation (Figure 9).

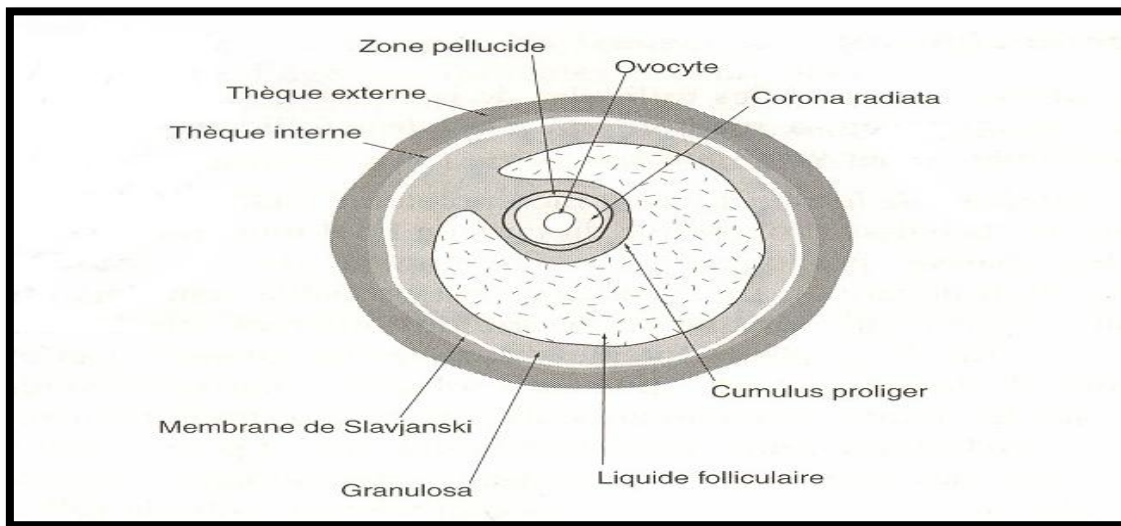


Figure 9: follicule de Graaf (**Savale M. et Zorn J., 2005**).

La maturation préovulatoire du follicule dit Dominant est caractérisée par sa croissance malgré une diminution constante des taux de FSH induite par l'œstradiol et l'inhibine. Ainsi, les autres follicules sélectionnables de la cohorte ne se développent plus en sa présence. Il existe un blocage de recrutement et une atresie des follicules de la cohorte. Le follicule dominant sécrète une protéine appelée FRP (follicular regulatory protein) qui supprime la réponse aux gonadotrophines des follicules sélectionnables. A ce jour cette protéine n'est pas caractérisée (**Chabrolle Ch., 2008**). Le follicule dominant est plus sensible à la FSH que les autres follicules sélectionnables, en rapport probablement avec une meilleure transduction du signal puisque le nombre de récepteurs de la FSH n'augmente pas. Le follicule préovulatoire augmente de taille en raison de l'accumulation de liquide au sein de l'antrum. Au cours de cette étape, le follicule dominant produit des facteurs angiogéniques : augmentation de l'expression de VEGF (vascular endothelial growth factor) et de FGF2, impliqués dans le processus de vascularisation. Dans ce follicule préovulatoire, les cellules de la granulosa acquièrent une activité aromatasase plus importante. La FSH induit cette activité de la P450-aromatasase (impliquée dans la sécrétion de l'œstradiol 179), stimule la production d'inhibine et de follistatine et inhibe l'expression des IGFBPs, ce qui augmente la

biodisponibilité des IGFs, en particulier de L'IGF-2 (**Richardson G et al .,1983**). L'IGF-2 agit par un mécanisme autocrine, en synergie avec la FSH. Par ailleurs, l'IGF-1 amplifie lui-même la réponse des cellules de la granulosa à la FSH. La concentration des IGFBPs diminue dans le liquide folliculaire. Cette baisse est associée à une augmentation de l'ARNm de l'IGF-1 dans les cellules de la granulosa et à une production d'inhibine. L'IGF1 potentialise les effets de la LH sur les cellules de la thèque et ceux de la FSH sur les cellules de la granulosa. La thèque interne produit plus d'androgènes, et donc plus de substrats pour la synthèse d'oestradiol. Cette phase est aussi marquée par l'apparition des récepteurs de la LH sur les cellules de la granulosa dépendante de la FSH. L'achèvement de la maturation préovulatoire est favorisé par l'augmentation de l'APMc suite à la liaison de la LH sur son récepteur.

II.2.2.4. Cinétique de la croissance folliculaire

* La production de gamètes femelles se fait pendant une période limitée entre la puberté et la ménopause : période d'activité génitale (**Sirois J.et Fortune J., 1988**). .

* La durée de l'ovogenèse est très longue : la période allant de la formation des ovogonies jusqu' à l'ovulation dure plusieurs dizaines d'années .cette longue durée est due à la période de quiescence qui correspond au blocage en prophase de l'ovocyte1. * La durée de la croissance folliculaire, depuis la sortie de la réserve jusqu' à l'ovulation est estimée chez la femme à plus de 85 jours (**Fortune J et al., 1988**).

* Le rendement de l'ovogenèse est très faible, seuls 400 à 500 follicules ovariens atteignent au cours de la vie génitale, le stade follicule mur ou pré ovulatoire : en moyenne 13 par an A partir d' un ovocyte1, 1seul gamète est produit et non 4 puisque les autre sont des globules polaires destinés à dégénérer.

* pendant la période fertile, une quinzaine de follicules quittent la réserve chaque jour et entament leur croissance (**Fortune J et al., 1988 ; Sirois J et Fortune J., 1988**).

Au début de chaque cycle menstruel, 2 à 3 follicules cavitaires entrent en phase de croissance terminale, mais habituellement un seul devient mur et expulse son ovocyte au moment de l'ovulation : les autres s'atrécient à des moments différentes. Cette entrée en phase de croissance terminale ou recrutement folliculaire est sous la dépendance des gonadotrophines et concernent les follicules antraux de plus de 2mm de diamètre (**Sirois J.et Fortune J., 1990**). Parmi les follicules recrutés. un seul sera sélectionné pour devenir follicule ovulatoire. Le follicule sélectionnée est celui qui développe le premier des récepteurs à LH sur la granulosa (**Ireland J.et Roche J., 1982**). Il devient dominant et entraîne la régression des autres follicules recrutés et le blocage du recrutement de nouveaux follicules.

* Le recrutement se produit 14 jours avant l'ovulation. Il est induit par la FSH qui agit sur les cellules de la granulosa en stimulant la transformation par ces cellules des androgènes d'origine thécale en œstrogènes (**Fortune J., 1994**).

* La sélection se produit le 6ème jour du cycle menstruel. Elle est due à l'action inhibitrice de l'œstradiol sur la sécrétion hypophysaire de FSH. En effet, la réduction du taux circulant de cette hormone entraîne l'arrêt du recrutement et l'entrée en atresie de l'excédent des follicules recrutés. Le follicule sélectionné continue à croître bien que le taux de FSH est toujours bas. Ceci est dû d'une part à l'acquisition de récepteurs à LH et l'augmentation de sa sensibilité à FSH (**Savale M., Zorn J., 2005**).

II.2.2.5. L'ovulation

Le follicule de Graaf va éclater et expulser l'ovocyte qui est captée par le pavillon de la trompe (Figure 10), à ce moment là, la 2^{ème} mitose reprend. Libération à l'extérieur de l'ovaire de l'ovocyte II bloqué en métaphase de la méiose II, entouré du cumulus, précédé et accompagné par le liquide folliculaire. La paroi du follicule reste dans l'ovaire et constitue le follicule déhiscent (**Smokovitis A et al., 1988**). Le follicule mûr fait saillie à la surface de l'ovaire (apex). Au niveau de la thèque interne, vasodilatation qui provoque une augmentation du volume de la cavité folliculaire (**Okuda Y et al., 1983**). Effondrement de la membrane de Slavjanski Sécrétion d'acide hyaluronique par les cellules du cumulus qui provoque la séparation du cumulus et de la granulosa (**Epsey L. et Lipner H., 1993**). L'ovocyte entouré de cellules folliculeuses flotte dans le liquide folliculaire dans la région de l'apex, vasoconstriction et nécrose de la paroi ovarienne L'ovocyte achève sa maturation cytoplasmique et nucléaire qui aboutit à la formation de l'ovocyte II qui se bloquera en métaphase de la méiose II La chute de pression dans la cavité folliculaire engendre la contraction des myofibroblastes de la thèque externe et l'expulsion de l'ovocyte II dans son cumulus et d'une partie du liquide folliculaire (Figure 4) (**Blandine C., 2010**).

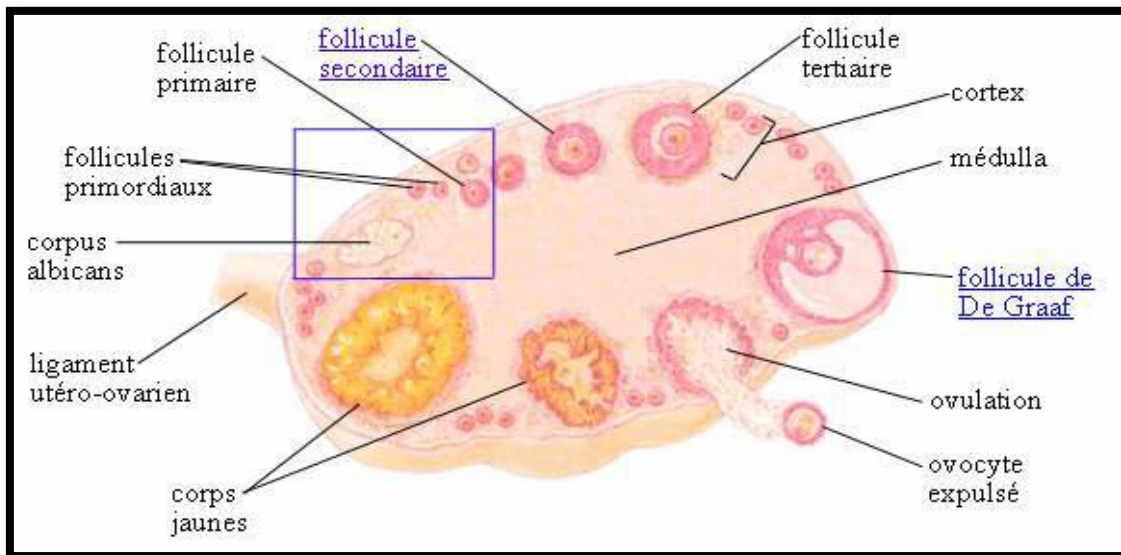


Figure 10 : Développement de follicule et ovulation (Encha F. et Scudier E., 2012).

En réponse à l'augmentation des taux circulants d'œstradiol en fin de croissance terminale, la décharge gonadotrope ovulante est induite et permet l'expulsion de l'ovocyte mûr : c'est l'ovulation. Cette rupture est l'aboutissement de remaniements morphologiques et cytologiques. Après le pic de LH (Beers W *et al.*, 1975), la synthèse des prostaglandines (PGE et PGF) augmente (Richardson G *et al.*, 1983). Ces dernières sont responsables de la libération des enzymes protéolytiques. Le liquide folliculaire contient du plasminogène, précurseur de la plasmine, qui est une protéase impliquée dans l'ovulation. Ce sont les cellules de la granulosa qui produisent l'activateur du plasminogène qui le transforme en plasmine active. Des cellules épithéliales de surface se remplissent d'inclusions de type lysosome (Chabrolle Ch., 2008). La libération d'enzymes protéolytiques entraîne la rupture des différentes couches de la thèque. Le collagène et l'albuginée se dissocient. Il existe une rupture des jonctions entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte, une expansion des cellules du cumulus zoophores due à une forte sécrétion d'acide hyaluronique et disparition de la lame basale. Le mur folliculaire est affaibli, les cellules folliculaires situées à l'apex du follicule meurent par apoptose ou par nécrose, ce qui permet l'infiltration du liquide folliculaire. Tous ces phénomènes favorisent la rupture permettant ainsi l'expulsion de l'ovocyte. La rupture de la membrane folliculaire résulte en fait d'une réaction inflammatoire localisée. En effet, les macrophages et les lymphocytes sont présents dans l'ovaire autour des follicules pré-ovulatoires. Ils sécrètent l'interleukine 1 β (IL-1 β) et le tumor necrosis factor. α (TNF α) In vitro, l'IL-1'IL-1 β augmente le taux 'ovulation (Richardson G *et al.*, 1983).

III. La fonction lutéale cyclique

Le corps jaune est un organe endocrine transitoire formé à partir des cellules du follicule qui a ovulé. La rythmicité des événements cellulaires ovariens dépend des étapes successives de sa formation, croissance et régression ; le corps jaune constitue ainsi l'horloge du cycle menstruelle. La fonction lutéale cyclique, dépend des facteurs lutéotropes. La régression du corps jaune ou lutéolyse à la fin du cycle est nécessaire à la reprise d'un nouveau cycle. L'utérus est indispensable au déroulement de la lutéolyse ; les prostaglandines F2 α d'origine utérine ont été identifiées comme le principal facteur lutéolytique chez la femme (**Encha F. et Scudier E., 2012**).

III.1. Caractéristiques morphologiques du corps jaune

Le corps jaune résulte de la transformation du follicule déhiscent ; La membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires des thèques dans la granulosa, qui viennent alors s'ouvrir dans l'ancienne cavité folliculaire, la remplissent formant ainsi un caillot sérofibrineux : le coagulum central. Les cellules folliculeuses de la granulosa se transforment : elles augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides (d'où leur aspect vacuolisé en technique banale, et sécrètent un pigment légèrement jaune, le lipochrome, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais ; c'est le phénomène de lutéinisation. La microscopie électronique montre que ces cellules ont les caractères ultra-structuraux des cellules stéroïdogènes (réticulum endoplasmique abondant, gouttelettes lipidiques, mitochondries à crêtes tubulaires) ; ce sont les grandes cellules lutéales ou cellules lutéiniques ; elles forment une couche épaisse et sécrètent la progestérone (**Encha F. et Escudier E., 2008**).

III. 2. Le fonction du corps jaune

Le corps jaune exerce une fonction essentielle dans la régulation du cycle. Il joue en plus un rôle déterminant dans la mise en place et le maintien de la gestation. Le corps jaune (corpus luteum) est qualifié de :

-corps jaune cyclique : en l'absence de fécondation, il régresse spontanément après une période plus ou moins longue suivant les espèces. Lorsqu'il régresse, l'oblitération des capillaires, la dégénérescence graisseuse des cellules et la prolifération du tissu conjonctif étouffent les éléments glandulaires. Seul un petit amas, blanchâtre ou jaunâtre, conjonctive-fibreux persiste sur l'ovaire et constitue le corpus albicans qui ne semble jouer aucun rôle physiologique ;

-il est qualifié de corps jaune gestatif lorsqu'il assure le maintien de la gestation. Le corps jaune produit la progestérone, l'inhibine, l'ocytocine en fin de phase lutéale

cyclique et la relaxine en fin de gestation. Chez la femme (**Encha F. et Escudier E., 2008**).

III. 2.1. Sécrétion de progestérone et facteurs lutéotropes

III. 2.1.1. Sécrétion de progestérone

La lutéinisation correspond à la formation du corps jaune. Elle débute immédiatement après la rupture du follicule mature. Au moment de la décharge gonadotrope de la LH, un envahissement vasculaire des cellules de la granulosa lutéinisées se produit par des capillaires provenant de la thèque interne. Le réseau vasculaire se distribue à toutes les cellules folliculaires surtout après l'ovulation. Ces cellules lutéinisées sont alors capables de synthétiser de l'œstradiol et de la progestérone. Cette lutéinisation coïncide avec une augmentation très importante des sécrétions de progestérone accompagnée chez la femme. La fonction principale du corps jaune est la sécrétion de progestérone. L'évolution du taux plasmatique de progestérone circulant reflète les étapes de croissance, maintien et régression du corps jaune. La nécessité de LH pour le maintien d'une sécrétion normale de progestérone par le corps jaune est bien établie pour la plupart des espèces. La prolactine hypophysaire exerce une fonction lutéotropes d'où le nom de d'Hormone lutéotropes ou LTH qui lui est également attribué (**Drion P et al., 1996b**). L'accouplement induit la sécrétion de prolactine pendant la durée de la pseudogestation. Le rôle indispensable de l'association de prolactine à LH, évident chez la femme.

***Les autres hormones**

Le corps jaune assure également la production d'autres hormones :

- l'œstradiol : les primates (dont la femme) conservent une stéroïdogènes lutéale plus élaborée que les autres espèces par transformation possible de la progestérone issue du cholestérol en œstradiol .
- la relaxine est une hormone polypeptidique dont l'origine est à la fois placentaire et lutéale ; bien qu'elle soit aussi retrouvée chez la femelle non gestante, elle est surtout considérée comme une hormone de l'état de gestation. La relaxine intervient dans la relaxation des ligaments sacro-sciatiques en fin de gestation, dans la dilatation du col utérin et dans la croissance de l'utérus. Son action présuppose la sensibilisation des tissus intéressés par les hormones stéroïdes femelles, notamment les œstrogènes. l'ocytocine, bien que majoritairement d'origine post hypophysaire, peut également provenir du corps jaune ; elle intervient à ce titre dans la lutéolyse cyclique, en synergie avec la prostaglandine F2 α et les œstrogènes folliculaires (**Pascal P., 1999**).

III. 2.1.2. Facteurs lutéotropes : LH, prolactine

La progestérone, comme toute hormone stéroïde, provient essentiellement du cholestérol sanguin, libre ou estérifié, présent dans les lipoprotéines LDL et HDL. C'est principalement les LDL qui pénètrent dans la cellule lutéale en se liant à des récepteurs spécifiques situés à la face externe de la membrane plasmique. La fixation des lipoprotéines à leurs récepteurs est suivie d'une internalisation de l'ensemble et le cholestérol est séparé de la partie peptidique des lipoprotéines dans les lysosomes puis acheminé vers les gouttelettes lipidique, pour y être stocké, ou vers les mitochondries pour y être transformé en stéroïdes (**Watson H et al., 1993**).

III. 2.1.2.1. Mécanisme d'action de LH

La nécessité de LH pour le maintien d'une sécrétion normale de progestérone par le corps jaune est bien établie pour la plupart des espèces. Selon le mode classique, la LH entraîne une activation de la protéine kinase A, laquelle phosphoryle alors un certain nombre de protéines cytoplasmiques. La conséquence ultime de cette cascade est l'augmentation quasi instantanée de la conversion du cholestérol en prégnénolone par le cytochrome P 450 dans la membrane interne des mitochondries. Ce phénomène n'implique pas la biosynthèse de nouvelles molécules d'enzymes. Il semble résulter principalement de l'activation, par phosphorylation, d'une protéine à turnover rapide appelée "StAR" (Steroidogénie Acute Regulatory) qui accélère le transfert du cholestérol de la membrane externe de la mitochondrie vers sa membrane interne. D'autres mécanismes concourent à accélérer l'apport du cholestérol à la mitochondrie : activation, par phosphorylation, de l'enzyme cholestérol estérase qui libère le cholestérol à partir de ses esters stockés dans les gouttelettes lipidiques du cytoplasme et véhiculées par le cytosquelette qui participe à son transit intracellulaire (**Charles Th et al., 2001**).

III.2.1.2.2. Mécanisme d'action de la prolactine

Le rôle lutéotrope de la prolactine a été surtout analysé. La prolactine stimule le turnover du cholestérol en activant d'une part la cholestérol ester-synthétase qui permet d'augmenter les stocks de cholestérol estérifié et, d'autre part, la cholestérol estérase qui transforme le cholestérol estérifié en cholestérol libre. La prolactine induit et maintient la présence des récepteurs de LH sur la cellule lutéale (**Charles Th et al., 2001**).

IV. Les mécanismes de la lutéolyse

IV. 1. Mise en évidence du rôle de l'utérus dans le processus lutéolytique

Le rôle de l'utérus dans le processus de lutéolyse a été mis en évidence par Loeb qui en 1923 a montré que l'hystérectomie prolongeait la durée de vie du corps jaune chez le cochon d'Inde (65 à 70 jours). Cette étude a été étendue à de nombreuses espèces (mammifères domestiques et rongeurs). Ainsi Chez le cobaye, l'hystérectomie, suivie par une forte augmentation de la sécrétion de progestérone, prolonge l'activité lutéale pendant près du double de la durée de la gestation. L'hystérectomie ne fait que ralentir la chute progressive du taux circulant de progestérone. Chez la femme, elle ne modifie pas la durée de la phase lutéale. Il faut noter que l'utérus des mammifères sécrète également des prostaglandines E (PGE) qui sont lutéotrophiques (Figure 11) (Drion P *et al.*, 1996a).

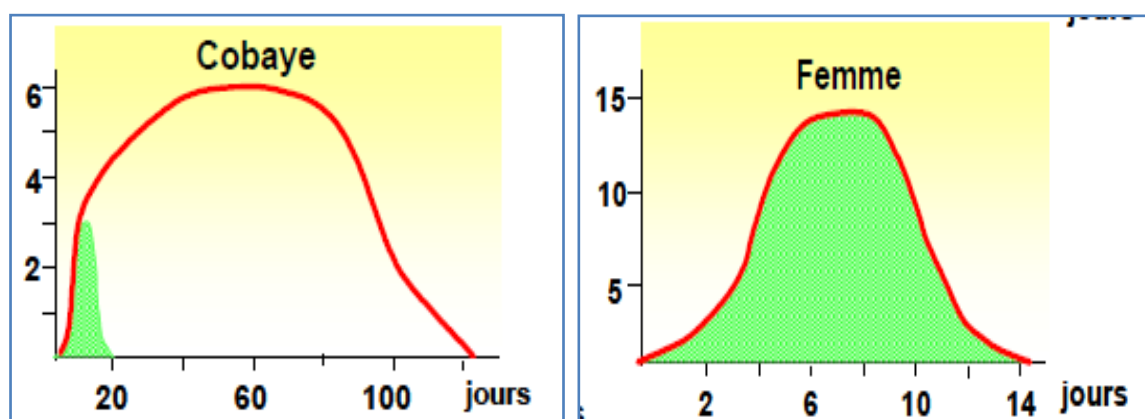


Figure 11: Effet de l'hystérectomie sur les concentrations plasmatiques en progestérone (ng/ml) (Drion P *et al.*, 1996a).

Chez la plupart des espèces, l'influence de l'utérus sur la fonction lutéale s'exerce localement et non de façon systémique. La régression du corps jaune de l'ovaire ipsilatéral est empêchée alors que la lutéolyse dans l'ovaire adjacent à la corne intacte se déroule normalement (Drion P *et al.*, 1996a). L'utérus produit une substance véhiculée par la veine utérine qui est transportée directement de la veine utérine vers l'artère ovarienne par un mécanisme à contre-courant et qui initie la lutéolyse.

IV. 2. Identification des Prostaglandines F2 α comme facteur lutéolytique

La lutéolyse ne peut être attribuée à une modification des taux sanguins d'hormones lutéotropes. En effet, des injections répétées de LH n'empêchent pas la lutéolyse. Le rôle des prostaglandines F2 α (PGF2 α) dans le processus de lutéolyse a été suggéré par l'induction d'une lutéolyse prématurée après l'administration de PGF2 α au cours de la phase lutéale, lorsque le corps jaune est fonctionnel. Ces résultats ne démontraient

cependant pas le rôle des prostaglandines endogènes dans le processus de lutéolyse (**Coujard R et al., 1980**).

-Chez la femme, les PGF2 α administrées par voie générale, ne sont pas lutéolytiques, elles peuvent cependant induire un raccourcissement de la phase lutéale si elles sont administrées dans l'ovaire, d'où l'hypothèse d'une action lutéolytique de type autocrine ou paracrine de la PGF2 α d'origine ovarienne.

-Chez la femme et le macaque, il existe également une synthèse d'ocytocine par le corps jaune mais les quantités produites sont très faibles suggérant une action de type paracrine et autocrine

IV. 3. Mécanismes de régulation de la lutéolyse

Chez les primates, le mécanisme de lutéolyse pourrait impliquer à la fois la PGF2 α , l'ocytocine et l'œstradiol (**Vendola K et al., 1999**). la régulation du moment et de l'amplitude de la production de prostaglandines par l'endomètre utérin fait intervenir l'interaction entre l'œstradiol, la progestérone et l'ocytocine au cours du cycle œstral. Chez ces espèces, l'administration d'œstradiol à la fin du di œstrus empêche ou retarde la régression du corps jaune alors que l'administration d'ocytocine est sans effet.

-La lutéolyse : La lutéolyse ne peut en aucune façon être attribuée à une diminution des taux sanguins d'hormones lutéotropes LH ou prolactine. Certes, chez tous les mammifères, une diminution du nombre des pulses de LH intervient au cours de la phase lutéale, mais des injections pulsatiles de GnRH ou de LH à un rythme constant n'empêchent pas la lutéolyse.

-Rôles de PGF2 α dans la régression du corps jaune :

PGF2 α est tout d'abord connue pour son rôle dans la reproduction femelle. En effet, chez de nombreux mammifères, la production de PGF2 α par l'utérus et/ou le corps jaune est impliquée dans la régulation du cycle ovarien par son action lutéolytique. Le corps jaune est une glande endocrine transitoire qui se développe à partir des cellules folliculaires subsistant après l'ovulation. Il joue un rôle central dans la régulation du cycle menstruelle et dans le maintien de la grossesse grâce à la synthèse de progestérone. Si l'œuf n'est pas fécondé, le corps jaune régresse et un nouveau cycle débute. L'implantation de l'œuf et/ou l'accouplement selon les espèces initie un mécanisme complexe visant à maintenir la fonction du corps jaune jusqu'à la fin de la gestation pour certaines espèces, ou jusqu'à la synthèse de progestérone. La lutéolyse est caractérisée par un déclin initial de la sécrétion de progestérone nommé lutéolyse fonctionnelle puis par la modification de la structure cellulaire de la glande et son involution nommée lutéolyse structurale. La structure qui en découle, le corpus albicans

ou corps blanc est composée de tissus conjonctifs qui persistent pendant plusieurs semaines dans l'ovaire. Beaucoup de données prouvent que PGF2 α est le principal agent lutéolytique chez la femme (Martin H *et al.*, 2002).

V. La fonction lutéale pendant la grossesse

V. 1. Rôle clé de la progestérone dans le maintien de la grossesse

V. 1.1. Sécrétion de la progestérone au cours de la gestation

-Le corps jaune gestatif :

Les mécanismes de reconnaissance maternelle de la incluent l'inhibition de la lutéolyse afin de maintenir la sécrétion de progestérone indispensable au maintien de la grossesse. La sécrétion lutéale n'est plus ensuite nécessaire si le placenta prend le relais. La transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif suppose à la fois l'inhibition de la lutéolyse et le maintien de stimuli hormonaux lutéotropes. La nature des médiateurs lutéotrophiques et anti lutéolytique varie considérablement selon les espèces : LH, prolactine, gonadotrophine chorionique, hormone lactogène placentaire, PGE2, estradiol, interféron tau. Chez femme, les niveaux de P4 et d'hPL (hormone lactogène placentaire) donne une indication du développement pondéral du placenta parce qu'il existe un parallélisme entre ces trois paramètres (Dinah G., 2001).

V. 1.2. Rôle de la progestérone

La progestérone produite par le corps jaune permet l'établissement et le maintien de la gestation. Mais chez quelques mammifères la quantité de progestérone placentaire devient suffisante pour maintenir la gestation après suppression expérimentale du corps jaune (Hervé G., 2001).

V. 1.3. Maintien de la grossesse

Une sécrétion suffisante de progestérone est indispensable au maintien de la grossesse. Elle agit en grande partie grâce à son action sur le myomètre, en diminuant sa contractilité, probablement en abaissant le taux de récepteurs adrénergiques. Il a en effet été démontré que les récepteurs α - et β -adrénergiques des fibres musculaires du myomètre étaient inversement régulés par l'œstradiol et la progestérone, permettant une réponse de type β . L'étude électrophysiologique utérine a mis en évidence une action frénatrice de la progestérone sur la conductibilité des fibres musculaires. Enfin, elle semble indispensable à la tolérance immunitaire du fœtus par la mère (Hervé G., 2001).

V. 2. Reconnaissance maternelle de la grossesse

On regroupe en général sous cette notion le contrôle endocrinien de la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif, afin d'assurer

l'environnement progestéronique nécessaire à l'établissement d'une gestation chez la plupart des mammifères. Ces processus physiologiques varient considérablement selon les espèces. Dans l'espèce humaine, l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) est sécrétée par le blastocyste dès l'implantation (6^{ème} jour après la fécondation). Elle possède les propriétés stéroïdogènes de la LH (hormone lutéinisante) et assure la persistance de la sécrétion de progestérone (P4) par le corps jaune (corps luteum). A partir du 50^{ème} jour, la P4 placentaire prend le relais de la P4 lutéale jusqu'à l'accouplement. L'HCG est sécrétée en quantité suffisante dans le sang maternel pour permettre le diagnostic précoce de grossesse couramment pratique (**Martal J., 2002**).

CHAPITRE III

La relation entre la balance énergétique et la fonction ovarienne

I. Le métabolisme et la reproduction

I.1. Généralités

Des liens étroits unissent le métabolisme énergétique et la fonction de reproduction. Toutes les cellules d'un organisme, y compris celles de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG), ont besoin, pour vivre, d'apports continus de substrats afin d'assurer le métabolisme et la biosynthèse cellulaire. De nombreuses études démontrent que le tissu adipeux est un organe endocrine. Certaines adipocytokines qu'il produit, influencent l'équilibre métabolique et la reproduction. Chez les femelles, le statut nutritionnel et les anomalies de masse corporelle (déséquilibre masse grasse - masse maigre) peuvent être à l'origine d'une perturbation de la fonction de l'axe HHG (**Martin G et al., 1994**). Dans ces cas, il peut exister un retard de la puberté, une diminution du nombre des ovulations chez les espèces polyvalentes, une irrégularité des cycles chez les espèces mono-ovulantes, et parfois un arrêt total de la cyclicité chez la femelle (**Monget P. et Martin G., 1997**). En cas de restriction alimentaire, les sécrétions de gonadotrophines sont diminuées chez l'humain. De plus, la fonction gonadique peut être directement ou indirectement affectée (**Loucks A. et Heath E., 1994**).

La balance énergétique, à l'équilibre (ni déficitaire, ni excédentaire), est donc essentielle pour permettre le fonctionnement normal de l'axe HHG chez les femelle (**Clarke I. et Henry B., 1999**). Les mêmes fuels métaboliques, les mêmes médiateurs hormonaux ou neuropeptidiques sont utilisés pour assurer la fonction de reproduction (contrôle neurohormonal de la cycle ovulatoire) et du métabolisme (la prise alimentaire, la constitution de réserves énergétiques et la dépense énergétique). Les conséquences d'un déséquilibre énergétique sur la fonction de reproduction chez la femelle. Puis, sont décrits les différents « fuels » utilisés et enfin, les médiateurs des interactions « métabolisme-reproduction » (**Schneider J et al., 2002**).

I.2. Les fuels

I.2.1. Le glucose et les acides gras

Chez la femelle, les principaux stimuli métaboliques sont le glucose et les acides gras libres et également le ratio ATP et autres nucléotides adényliques. Leur disponibilité et leur état d'oxydation sont deux signaux très importants pour le contrôle de la balance énergétique et du fonctionnement de l'axe HHG (**Schneider J., 2004**).

(Figures 12 A et B). Ce système de détecteurs métaboliques envoie des signaux vers le générateur de pulses de GnRH et permet une réponse extrêmement rapide. La sécrétion pulsatile de LH se modifie plus vite que lors d'un changement de composition corporelle (masse grasse) (**Cameron J., 1996 ; Schneider J., 2002 ; Bronson F.,**

1988). Une certaine glycémie doit être maintenue dans des concentrations physiologiques afin d'assurer une sécrétion optimale de GnRH (**Clarke I., 1999**). L'hypothalamus et l'hypophyse expriment le transporteur de glucose GLUT4 (**Brant A et al., 1993**) dont la translocation à la membrane plasmique est insulinodépendante (**Abel E., 2004**). Une carence insulinique, présente en cas de déficit énergétique, pourrait diminuer voire bloquer l'entrée de glucose dans les cellules de ces tissus (**Gomez-Merino et al., 2002**).

La prise alimentaire est augmentée et la fonction de reproduction est altérée par l'administration d'agents pharmacologiques bloquant spécifiquement l'oxydation du glucose ou des acides gras libres (**Friedman M. et Tordoff M., 1986**).

Le mécanisme comprend une inhibition du développement folliculaire ayant pour conséquence une diminution des taux circulants d'œstradiol et donc un arrêt du comportement d'œstrus. L'area postrema reçoit les afférences vagales issus du tractus gastro-intestinal. Cette aire cérébrale (bulbe) chémoréceptrice contient des cellules sensibles à la glycémie.

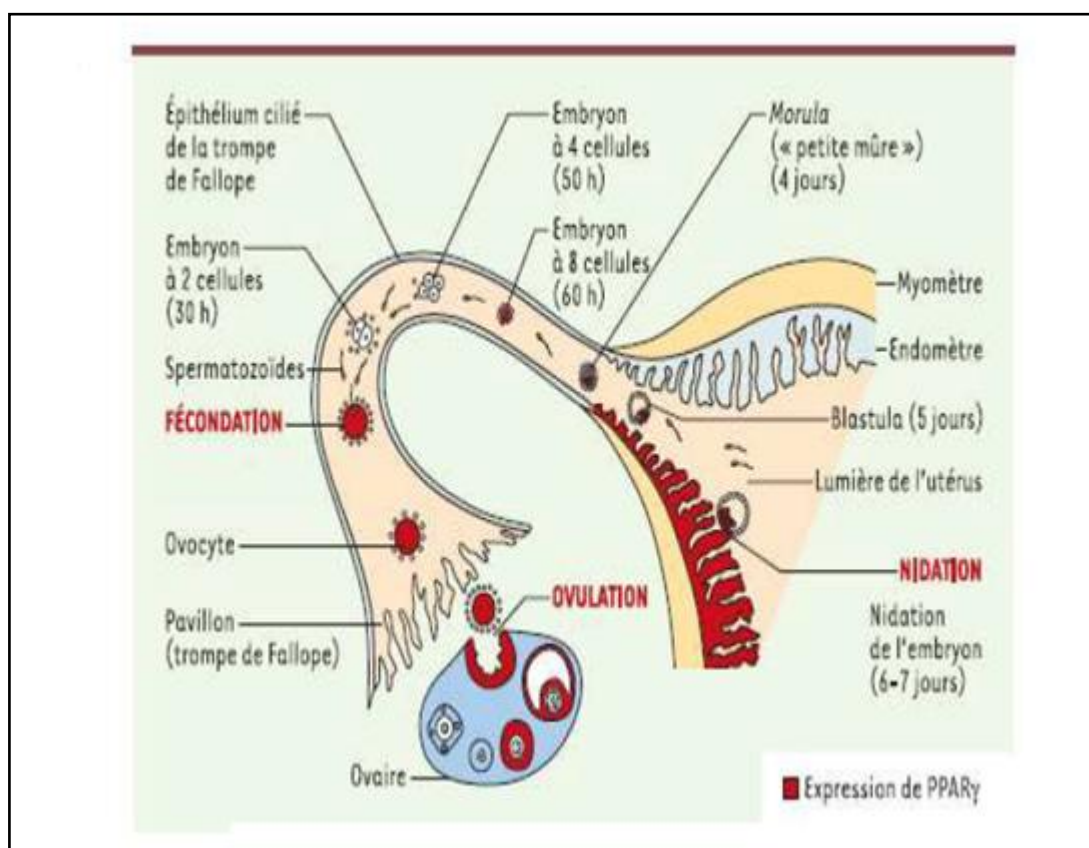


Figure 12: l'expression des PPAR γ s au niveau du tractus génital féminin (**Froment et al., 2005**).

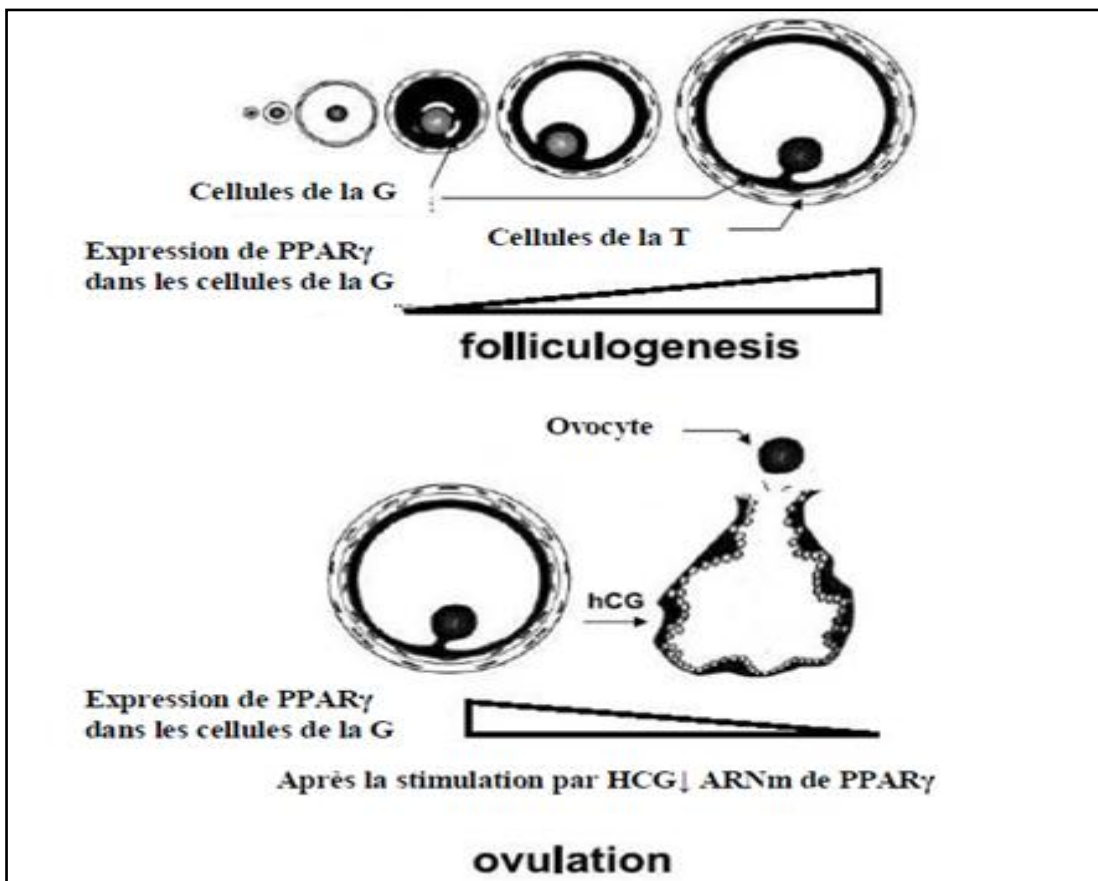


Figure 13: l'expression des PPARγs au cours de la folliculogénèse (augmentation régulière) et après l'ovulation (diminution) adapté de (Froment *et al.*, 2006).

I .2.2. Les acides aminés

Les acides aminés peuvent aussi influencer le fonctionnement de l'axe HHG. Ainsi, Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur libéré au niveau synaptique de beaucoup de neurones. Ce glutamate et ses récepteurs sont présents au niveau de l'hypothalamus et sont impliqués dans la sécrétion de la GnRH et de la LH chez les femelles (Mahesh V. et Brann D., 2005). Ce traitement au niveau ovarien et en particulier au niveau folliculaire réduit la stéroïdogènes et donc diminue la sécrétion d'œstradiol et de testostérone (Leatherland J *et al.*, 2004).

I .2.3. PPARγ : senseur métabolique clé

PPARγ est un récepteur nucléaire de la famille des peroxysome proliferator-activité récepteurs dont font également partie PPARα et PPARβ/δ. Il était difficile de parler des principaux fuels de l'organisme, que sont les glucides et les acides gras libres, sans évoquer les PPARGs. Les PPARGs régulent, en effet, le métabolisme glucidique et lipidique en fonction du statut énergétique. Ces PPARGs appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Ils sensibilisent les tissus à l'action de l'insuline et participent à la régulation de l'adipogénèse (Debril M *et al.*, 2001). Leur expression a été décrite au niveau de l'axe reproductif et en particulier dans les différents éléments du tractus

femelle (Figure 12) (**Froment P et al., 2005**). Ils influencent la maturation placentaire et le développement fœtal (**Toth B et al., 2007**). De plus, l'activation des PPAR γ s module *in vitro* la production de la progestérone par une action sur les cellules de la granulosa et sur celles de la thèque (**Froment P et al., 2003 ; Schoppee P et al., 2002**). Ces effets peuvent s'appliquer sur la régulation de l'activité des enzymes de la stéroïdogènes. En revanche, les PPAR γ s ne semblent pas moduler la sécrétion des gonadotrophines par les cellules gonadotropes ni celle de l'hormone de croissance par les cellules somatotropes (**Froment P et al., 2003**). Il faut noter que l'activation des PPAR γ s et des PPAR α s dans les cellules gonadotropes L β T2 de souris inhibe la transcription de l'ARN messager des gonadotrophines mais seuls les PPAR γ s semblent avoir des effets négatifs sur la signalisation des BMPs (Bone Morphogenetic Protein) (**Takeda M et al., 2007**). Ces facteurs ont été mis en évidence au niveau des cellules de la granulosa, de la thèque et de l'ovocyte (BMP-4,-6, -7, -15). Ils peuvent moduler la stéroïdogènes folliculaire (**Shimasaki S et al., 1999 ; Otsuka F et al., 2000**). Une diminution de l'expression des PPAR γ s dans le corps jaune après l'ovulation a été observée (**Viergutz T et al., 2000**). Ces résultats suggèrent un rôle déterminant des PPAR γ s au cours de la folliculogénèse et de l'ovogénèse (Figure 13) (**Froment P et al., 2006**).

I.3. Régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne

I.3.1. Influence des peptides périphériques (insuline, système IGF-I, leptine) sur la fonction gonadotrope et ovarienne

L'intervention des peptides périphériques sur la physiologie ovarienne s'exerce à trois niveaux : central et hypothalamique, hypophysaire par une action directe sur la sécrétion des hormones gonadotropes, et au niveau ovarien par une modulation autocrine et paracrine.

I.3.1.1. L'insuline

s'est vue attribuer, au cours des dernières années, un rôle pivot dans la régulation gonadotrope et ovarienne. Les femmes avec aménorrhée fonctionnelle hypothalamique, de poids normal ou maigre, ont une insulïnémie inférieure aux femmes témoins normalement réglées (**Laughlin G. et Dominguez C., 1998**). La constatation d'une corrélation positive entre les valeurs de l'insulïnémie et le degré de l'hyperandrogénie a suggéré l'intervention de l'insuline sur la production des androgènes ovariens (figure14). La baisse de l'insulïnémie obtenue par perte de poids ou médication favorisant l'insulinosensibilité (metformine, troglitazone) s'accompagne d'une réduction de l'hyperandrogénie observée dans le syndrome des ovaires polykystiques et facilite la survenue de l'ovulation (**Dunaif A., 1997 ; Nestler J., 1997**).

L'hypothèse d'une action directe de l'insuline au niveau du système nerveux central sur le générateur de GnRH reste controversée. L'insuline paraît capable de modifier l'expression du gène ou la libération de diverses substances hypothalamiques intervenant dans la régulation gonadotrope (IGF-II, neuropeptide Y). Une étude clinique récente suggère que l'hyperinsulinémie favorise l'amplitude des pics de sécrétion de LH chez les femmes obèses avec syndrome des ovaires poly kystiques. La réduction des taux d'insuline par la metformine s'accompagne en effet d'une réduction de la libération de LH à l'état de base et après stimulation par la GnRH (**Nestler J., 1997**). Cette amplification de la sécrétion de LH induite par l'insuline pourrait favoriser la synthèse des androgènes par la thèque ovarienne). L'insuline réduit les concentrations circulantes de SHBG et augmente donc la fraction libre des hormones stéroïdiennes disponibles au niveau des tissus périphériques. De nombreuses études in vitro et in vivo démontrent la capacité de l'insuline d'intervenir directement sur la physiologie ovarienne en stimulant la sécrétion des androgènes. Plusieurs mécanismes d'intervention de l'insuline au niveau ovarien sont possibles : (1) une activation directe du récepteur insulinique ; (2) une réaction croisée avec le récepteur de l'IGFIV ; (3) une modification de la biodisponibilité de l'IGF-I par réduction des taux intra folliculaires d'IGF-binding-protéine- I (IGFBP-I) avec augmentation des concentrations intra folliculaires de la fraction libre de l'IGF-I – qui est un puissant stimulant de la synthèse des androgènes – induite par la LH dans les cellules interstitielles ovariennes (**Bringer J. et Lefebvre P., 1997**) ; (4) une activation au niveau ovarien d'un signal de transduction distinct du système responsable du transport du glucose. Cette dernière hypothèse a l'avantage d'offrir une explication au caractère paradoxal de la conservation d'un effet ovarien de l'insuline dans les situations d'insulinorésistance dans lesquelles le transport du glucose est affecté.

I .3.1.2. Le système IGF

comprend IGF-I, IGF-II, leurs récepteurs et leurs protéines de liaison (IGFBP). A l'instar de l'insuline, IGF-I, IGF-II, leurs protéines de liaison et leurs récepteurs sont retrouvés aux trois niveaux réglant la fonction ovarienne (hypothalamus, hypophyse, ovaires) où ils peuvent contrôler une part de la réponse aux changements des signaux nutritionnels. La part relative des effets endocrines (liés aux variations des concentrations plasmatiques des IGF et BP) et celle des actions autocrine et paracrine reste mal définie à tous les niveaux de l'axe hypothalamo- hypophyso-ovarien. Il ressort que l'IGF-I intervient dans la neurosécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus et

de l'éminence médiane et sur la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines. Les variations d'IGFBP (1 à 4) paraissent régler l'action de l'IGF sur l'ovaire.

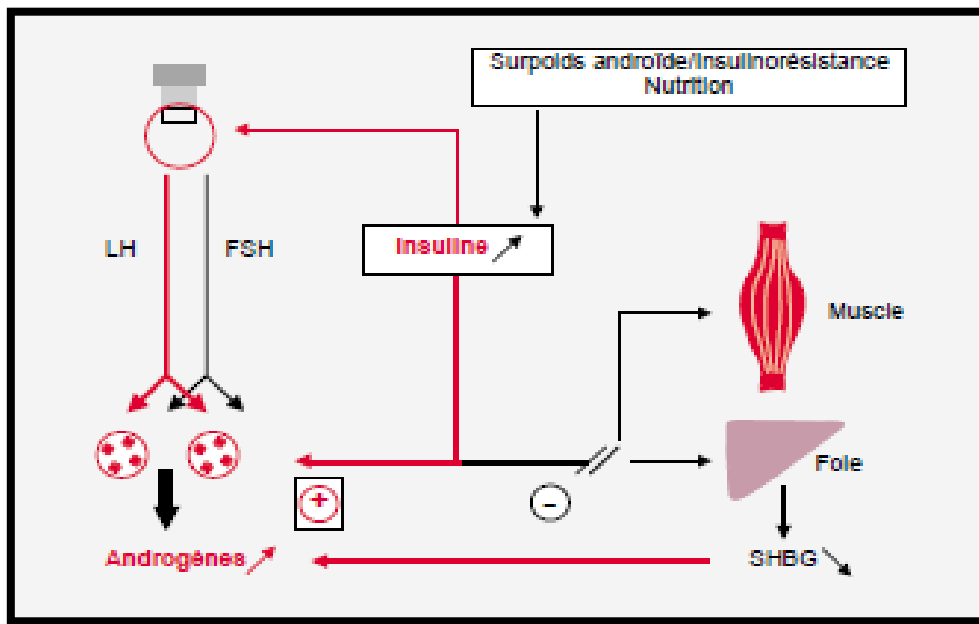


Figure 14 : Insulinorésistance, hyperinsulinisme et hyperandrogénie (Laughlin G. et Dominguez C., 1998).

La L'hyperinsulinisme pourrait agir directement sur le générateur du GnRH au niveau du système nerveux central et entraîner la libération des gonadotrophines LH et FSH. Au niveau de la thèque ovarienne, LH favorise la synthèse des androgènes. L'insuline pourrait aussi stimuler directement la synthèse des androgènes par l'ovaire. En outre, l'insuline réduit la concentration de SHBG (sex hormone binding globulin) augmentant ainsi la concentration des hormones stéroïdes libres, susceptibles de favoriser les effets biologiques de la sécrétion ovarienne d'androgènes (Figure 14).

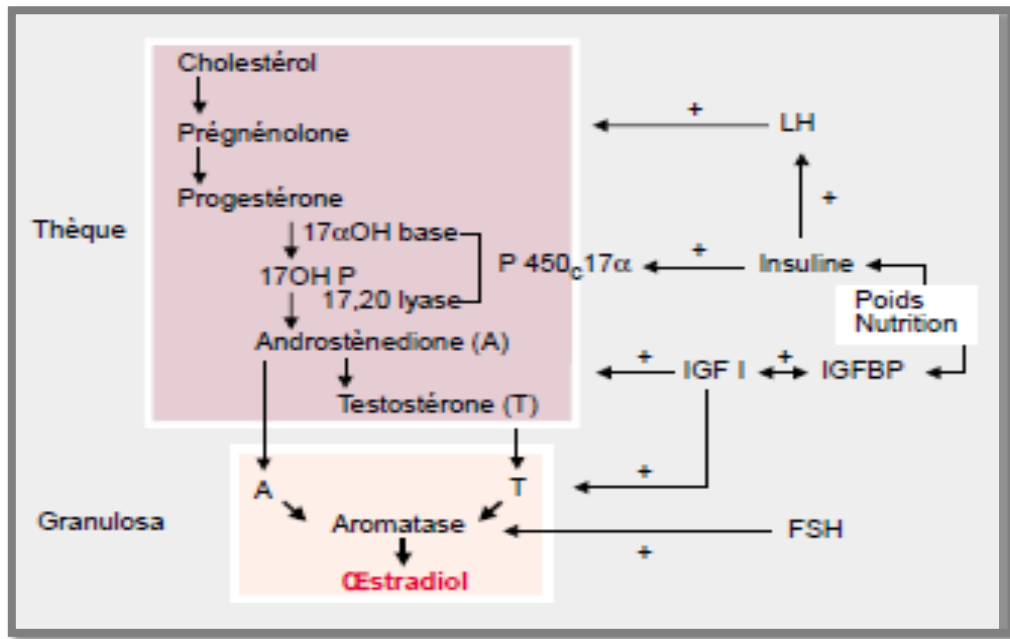


Figure 15 : Action ovarienne de l'insuline et du système IGF-I-IGFBP(Rajaram S., 1997).

L'insuline stimule LH et l'expression du gène P450c 17α intervenant dans la synthèse des androgènes au niveau des cellules thécales. IGF-I a une action semblable à l'insuline sur la thèque et favorise de surcroît l'aromatisation des androgènes en œstrogènes. Le poids et l'apport alimentaire interviennent sur l'ovaire en modulant les concentrations d'insuline et d'IGF-I et en modifiant la biodisponibilité d'IGF-I (BP). majorité des données expérimentales paraît indiquer que IGFBP-1 inhibe l'activité biologique de l'IGF sur les cellules thécales productrices d'androgènes. Une modification des différentes IGFBP survient au cours de la croissance folliculaire. L'ensemble des données montre que les protéines de liaison des IGF pourraient moduler la maturation folliculaire en intervenant sur la biodisponibilité des IGF (Figure 15) (Rajaram S., 1997).

La régulation nutritionnelle des IGFBP- 1, IGFBP-2 et IGFBP-3 a été mieux étudiée que celle des BP-4, BP-5 et BP-6 qui reste à déterminer (Tableau I). L'IGFBP-2 apparaît être essentiellement sous la dépendance de l'apport alimentaire protéique. La dénutrition élève légèrement les concentrations plasmatiques d'IGFBP-3. Cependant, ces modifications sont modestes et inconstamment retrouvées. La baisse du rapport IGF/IGFBP-3 observée chez l'obèse se corrige lors de l'amaigrissement.

De ces observations encore insuffisantes, deux conclusions peuvent être tirées : (1) les concentrations sériques d'IGFBP-1,-2 sont réglées différemment de celles d'IGFBP-3; (2) la diminution sérique d'IGFBP-3 et l'augmentation correspondante d'IGFBP-1 et d'IGFBP-2 au cours de la malnutrition diminue les demi-vies des IGF et facilite leur

transport à travers l'endothélium vasculaire en modulant ainsi leur biodisponibilité au niveau des tissus cibles. L'importance réelle du changement des valeurs d'IGF et de leurs protéines de liaison sur le développement des follicules pré-antraux et antraux reste encore hypothétique.

I.3.1.3. Le leptine

le rôle leptine sur la régulation gonadotrope et ovarienne (**Bruneau G et al., 1999**). Le mécanisme d'action de la leptine sur la fonction de reproduction n'est pas encore parfaitement éclairci. Un effet direct sur les gonades est possible puisque le récepteur de la leptine a été localisé dans les ovaires, suggérant la sensibilité des gonades à ce signal (**Karlsson C et al., 1997**). De plus, la leptine est capable d'agir sur les sécrétions gonadotropes en intervenant au niveau cérébral et/ou hypothalamique.

Cette constatation évoque la capacité de la leptine de protéger la sécrétion gonadotrope de l'inhibition induite par la restriction calorique.

Il reste à déterminer si dans les situations de restriction calorique, de dénutrition et de pratique extrême de l'exercice, la leptine maintient la fertilité. Chez la femme, une modification de la masse grasse est corrélée de façon significative aux variations des concentrations de leptine et la prise de poids s'accompagne d'une élévation des concentrations de leptine circulante.

Follicules		Sérum	
Atrétiques (A > E) ¹	Dominants (A < E) ¹	Prise alimentaire	Restriction
IGF BP-1	(A) ²	↘	↗
BP-2 ↗	↘	↘	↗
BP-3	↗	↗	↘
BP-4 ↗	↘		
BP-5	↘		

Tableau I : Concentration des IGFBP dans le liquide folliculaire et le sérum lors des prises ou de la restriction alimentaire (**Bringer J et al., 1999**).

Les concentrations de leptine s'abaissent de 26 % après 10 jours d'un régime à 1000 kcal/ jour. Les concentrations plasmatiques de leptine sont basses chez les femmes de poids normal présentant une aménorrhée hypothalamique expliquée par une réduction de l'apport en corps gras (**Laughlin G. et Dominguez C., 1998**). Finalement, une masse grasse faible et une réduction des apports alimentaires concourent toutes deux à la baisse de la leptine et à la perte de ses effets gonadotropes et ovariens (**Karlsson C et al., 1997**).

L'ensemble de ces données suggère que la variation des concentrations de leptine au cours des désordres nutritionnels peut être l'un des signaux de régulation de la reproduction. La leptine pourrait être l'un des liens essentiels entre l'état nutritionnel et la régulation ovarienne (**Laughlin G. et Dominguez C., 1998**).

• **Modulation neurohormonale :** Les états de dénutrition tels que l'anorexie mentale s'accompagnent d'une activation de l'axe corticotrope avec augmentation de la production de glucocorticoïdes. Cet effet est attribué à une élévation de la *corticotropin-releasing hormone* (CRH). L'insuffisance gonadotrope fonctionnelle observée dans ces états peut donc résulter d'un effet supprimeur de CRH sur la sécrétion de GnRH puisque l'administration de ce facteur induit une baisse de la pulsativité de LH. L'effet du neuropeptide Y (NPY) reste mal défini : il apparaît stimuler la libération de GnRH dans certains modèles expérimentaux mais son élévation s'accompagne d'une insuffisance gonadotrope dans les états de dénutrition.

Les concentrations de noradrénaline et de dopamine s'élèvent dans le sang périphérique au cours du jeûne. Cependant, l'éventuelle implication des catécholamines dans la régulation des gonadotrophines lors des déséquilibres nutritionnels n'est pas élucidée, même si l'on observe un effet inhibiteur des antagonistes α -adrénergiques sur la libération de LH induite par la prise alimentaire (**Zhang Y et al., 1994**). Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la β -endorphine est capable de stimuler la sécrétion insulinaire. Elle réduit également la libération de LH chez les femmes normalement réglées (**Zhang Y et al., 1994**). La β -endorphine a été aussi trouvée élevée dans les aménorrhées secondaires à l'anorexie mentale.

Une étude a montré que les inhibiteurs des opioïdes (naloxone et naltrexone) pouvaient restaurer le cycle dans ces états mais ce résultat n'a pu être confirmé par d'autres travaux. En résumé, la possibilité de la modulation de l'activité ovarienne par l'intermédiaire des perturbations du signal neurohormonal ne peut être exclue mais la responsabilité précise du système neurohormonal en cause n'est pas établie.

II. Mécanismes de la régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne

II.1. Troubles de l'ovulation d'origine nutritionnelle

Les facteurs environnementaux comme la nutrition mais aussi la pratique d'une activité physique intensive ou encore le stress peuvent influencer l'axe gonadotrope et perturber l'ovulation. Différents facteurs de la nutrition sont à prendre en compte. Les déséquilibres alimentaires quantitatifs (excès ou insuffisance) conduisent à des états d'hypermétabolisme (obésité) ou d'hypométabolisme (maigreur) qui sont associés, par des mécanismes physiopathologiques différents, à des anomalies de l'ovulation ou du développement pubertaire mieux compris. Les perturbations qualitatives (déséquilibre entre les nutriments, troubles du comportement alimentaire) associés à une carence énergétique sont également impliquées dans ces anomalies (**Bringer J. et Lefebvre P., 2005**).

II.1.1 .Les mécanismes de l'anovulation

Les mécanismes qui relient les anomalies nutritionnelles aux troubles de l'ovulation sont multiples et souvent intriqués. La perte de poids quand elle est observée, est ainsi souvent accompagnée de périodes de jeûne, de sélectivité alimentaire ou encore de stress et d'activité physique intense (figure 16). Les éléments cliniques évoqués sont :

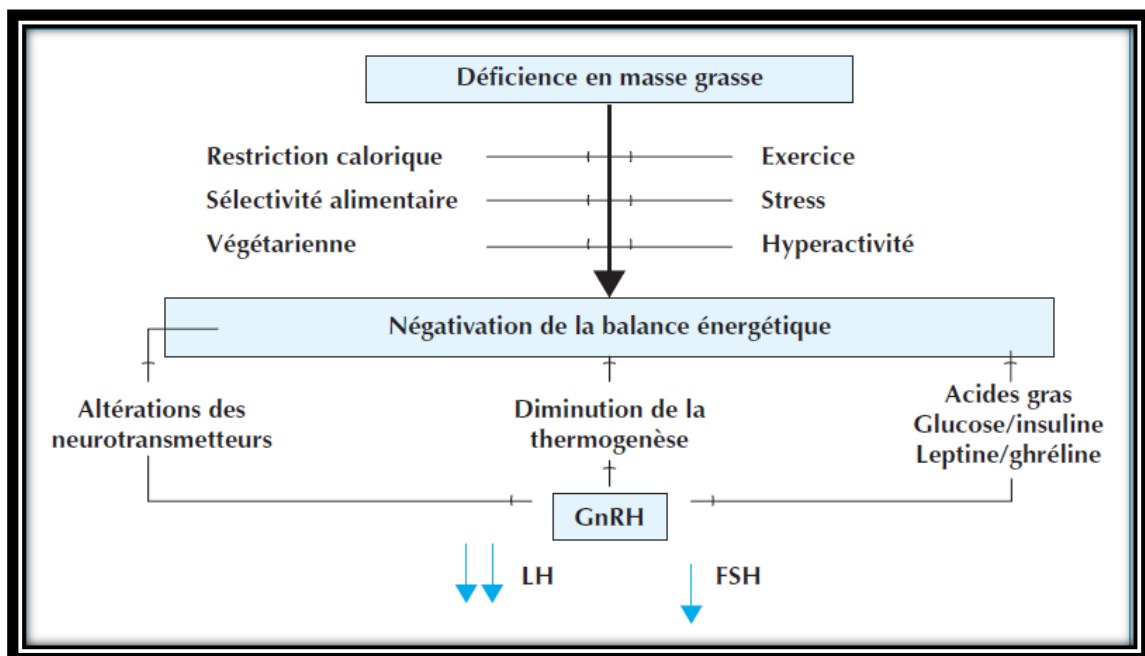


Figure 16 : Physiopathologie des anovulations hypothalamiques hypométaboliques (Bringer J et al., 1999).

III. Trouble de la fonction ovarienne en rapport avec un déséquilibre de balance énergétique

III.1. Le rôle de la perte de poids (maigreur)

Le retard pubertaire, les anomalies du cycle menstruel et les états d'infertilité sont plus souvent retrouvés chez les femmes dont la perte de poids est excessive avec une masse grasse faible. Il existe un seuil critique du poids et de la masse grasse nécessaire au maintien d'une fonction de reproduction normale comme de nombreuses études animales et humaines (**Raphael F et al., 1995**) l'ont montré. Cependant, d'autres facteurs sont impliqués. Certaines anorexiques sont en aménorrhée avant qu'une perte de poids importante se soit installée ou restent en aménorrhée alors que le poids est revenu à la normale (**Date Y et al., 2000**). Une perte de poids importante peut entraîner une diminution des réserves énergétiques endogènes liées à la perte de masse grasse. Cette déficience énergétique peut être suffisante en elle-même dans les situations caricaturales d'anorexie mais elle peut n'être qu'un élément sensibilisateur à l'effet délétère d'autres facteurs. Ainsi, l'insuffisance pondérale n'est pas invariablement associée à une irrégularité menstruelle comme on peut le constater dans les états de maigreur constitutionnelle avec persistance de cycles ovulatoires. L'étude de nombreux modèles animaux a confirmé l'effet considérable de la restriction alimentaire et de la perte pondérale sur la sécrétion des gonadotrophines. Une relation est retrouvée entre le poids, la masse grasse et la fertilité. Bien qu'un maintien du poids et de la masse grasse puisse être un prérequis essentiel au maintien des fonctions physiologiques de reproduction, d'autres facteurs sont manifestement impliqués (**Cummings D et al., 2001**). L'insuffisance du poids interviendrait plutôt comme un élément de plus grande sensibilité à l'impact défavorable du régime sur les processus ovulatoires.

***Exemple :** chez les hamsters, la disponibilité globale des fuels métaboliques apparaît plus importante que le poids lui-même (**Tschop M et al., 2000**). Le blocage pharmacologique simultané de l'oxydation des acides gras et de la glycolyse inhibe l'œstrus et la capacité de reproduire. À l'inverse, si l'une de ces voies est préservée avec uniquement blocage de l'autre voie métabolique, l'œstrus se poursuit. Dans ce même modèle, les hamsters minces sont plus susceptibles à l'impact défavorable du jeûne sur l'œstrus que les hamsters gras. Ces éléments suggèrent que le tissu adipeux peut intervenir dans la modulation des processus de régulation de l'ovulation. Cependant, son rôle n'est pas primordial si le déficit des réserves énergétiques endogènes s'associe à un apport nutritionnel suffisant permettant

d'équilibrer la balance énergétique de l'organisme. Le développement d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) est souvent associé à une perte de poids mais aussi à un exercice physique intense, à une sélectivité alimentaire ou à des troubles du comportement alimentaire (TCA) (**Bringer J. et Lefebvre P., 2005**).

III.2. Le déclenchement de la puberté

L'âge de la puberté apparaît déterminé par des facteurs génétiques et environnementaux comme la nutrition. Les impacts favorables d'un bon équilibre nutritionnel ne semblent plus à démontrer pour le bon déroulement de la puberté et la croissance osseuse (**Human R., 2004 ; Christin M., 2005**), les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans cette stimulation et dans son maintien (**Masson, 1995**). La sous-nutrition, selon son ampleur, peut aboutir à un impubérisme complet ou à une aménorrhée primaire avec développement pubertaire partiel. Si la sous-nutrition est associée à un âge plus tardif de la ménarche, l'obésité modérée est associée à une maturation sexuelle plus précoce. Les aspects qualitatifs de la nutrition sont également impliqués. La source de protéine (riche en origine animale vs végétale) vers l'âge de 3-5 ans peut influencer l'âge de la puberté vers une ménarche plus précoce (**Jahanfar S., 1995**). et l'utilisation des phytoestrogènes peut ainsi retarder l'âge pubertaire.

L'équilibre nutritionnel pendant la grossesse et la période néonatale pourrait avoir également un rôle sur l'âge de la puberté. L'âge de l'adrénarche et de la puberté, chez les filles nées avec un faible poids de naissance est plus précoce que chez les filles nées à un poids normal pour le terme. (**Cluskey M., 1991**). Les taux d'androgènes d'origine ovarienne sont également plus élevés (**Michelmore K., 2001**). Mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans toutes les études (**Morgan J., 2002**). et les facteurs de confusion sont nombreux (**Bringer J. et Lefebvre P., 2005**).

III.3. L'aménorrhée chez la femme

L'aménorrhée chez la femme peut être secondaire à l'anorexie mentale qui entraîne une perte de poids et de masse adipeuse. Dans ce cas, l'origine est hypothalamique (**Golden N. et Shenker I., 1994**), avec une diminution des pulses de GnRH et de la réponse des gonadotrophines. Là encore, il existe une diminution de la concentration plasmatique de la leptine, de l'IGF-1 et des stéroïdes sexuels (**Krassas G., 2003 ; Welt C et al., 2004**). De plus, l'altération du système

leptine/NPY peut contribuer à la persistance de l'aménorrhée après ré-alimentation et prise de poids (**Oswiecimska J et al., 2005**).

Les athlètes de haut niveau peuvent aussi souffrir d'aménorrhée primaire ou secondaire, oligoménorrhée et d'infertilité(**Warren M et al., 2000 ; Mastorakos G et al., 2005**). liée à la dépense énergétique excessive secondaire à un stress physique intense associée souvent à une restriction de la prise d'aliments (**Warren M et al., 2003**).

III.4. Le syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK)

Le syndrome des OPK illustre parfaitement toute la problématique des rapports existant entre le métabolisme et la fonction de reproduction. Chez les femmes porteuses d'un tel dérèglement, existent des troubles de la fertilité et des troubles du métabolisme. Selon les études, 5 à 10% des femmes en âge de procréer sont concernées. Elles présentent une hyperandrogénie clinique et /ou biologique, une irrégularité des cycles menstruels, témoin de l'oligo-anovulation chronique et un aspect échographique ovarien micropolykystique. Elles ont souvent un excès pondéral, une véritable insulino-résistance (IR) et une hyperinsulinémie. Elles peuvent développer une intolérance au glucose voire un diabète de type 2, une dyslipidémie (50% des cas) (**De Leo V et al., 2003**). et ont un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires. De plus, 40% de ces patientes sont infertiles et leur taux de fausses couches est double. La physiopathologie de ce syndrome et les mécanismes mis en jeu sont encore très mal connus. L'IR est périphérique mais pourrait aussi se rencontrer au niveau ovarien ou central. Ces effets sur l'axe HH, présents dans le SOPK, pourraient être multiples. Ils pourraient s'exercer sur l'hypersécrétion de LH (55-75% des cas) (**Froment P et al., 2006**) ou l'augmentation de la réponse de la LH à la GnRH ou bien encore sur la diminution de sensibilité hypothalamique au rétrocontrôle négatif. Ce dernier est, normalement, exercé par la progestérone, sur la sécrétion de LH (**Dumesic D et al., 2007**). Le fonctionnement du tissu adipeux endocrine, marqueur de l'IR, semble aussi altéré. Ainsi, les concentrations plasmatiques de la leptine et de la résistine sont trop élevées (corrélées à l'augmentation de IMC) et celles de la ghréline et de l'adiponectine sont trop basses (**Schofl C et al., 2002 ; Rea R. et Donnelly R., 2006**). Des agents sensibilisateurs de l'insuline tels la metformine et les TZD sont utilisés pour traiter ces patientes. Métabolique et de la fertilité (**Leo V et al., 2003**). Ces traitements permettent une diminution de la concentration de l'insuline et une restauration des concentrations plasmatiques de leptine, adiponectine, résistine et/ou

ghréline. Enfin, la metformine et les TZD entraînent une diminution de la sécrétion de LH et des androgènes et augmentent les taux d'ovulation et de grossesses (**Rouzi A. et Ardawi M., 2006**).

III.5. Les troubles du cycle chez la femme sportive

L'insuffisance lutéale et les cycles anovulatoires représentent les troubles du cycle les plus fréquemment rencontrés chez les femmes sportives. Cependant, la plupart de ces troubles ne sont pas diagnostiqués du fait de leur caractère asymptomatique (leur diagnostic ne peut être fait que sur des dosages plasmatiques ou urinaires d'hormones ovariennes). Chez les femmes qui pratiquent régulièrement la course à pied, la fréquence des troubles du cycle de type phase lutéale courte (durée des cycles < 24 jours) ou oligoménorrhée (durée des cycles > 35 jours) a été estimée à 21% pour (**Burrows et al., 2003**), 40% pour (**Rosetta et al., 1998**), et 78% pour (**Redman et Loucks., 2005**). Contre 9% dans la population de femmes sédentaires. Quant à l'aménorrhée, sa fréquence chez la sportive varie aussi suivant les études.

Sa fréquence est plus élevée dans les sports d'endurance (30,9%), dans les sports dits « esthétiques » (patinage artistique, gymnastique) (34,5%) et dans les sports à catégorie de poids (23,5%), c'est-à-dire dans les sports qui ont en commun d'être des sports dits portés, pour lesquels les contraintes mécaniques imposées par le poids sont une limite à la performance. Elle est plus faible pour les sports non portés (natation et cyclisme) : autour de 12% (ce qui correspond aussi à la fréquence retrouvée dans la population générale). Ces différences suggèrent que l'aménorrhée de la sportive est plus fréquente dans les sports où la maîtrise de la composition corporelle est un facteur de réussite, et pour lesquels les sportives se soumettent à des régimes permettant de maintenir une masse grasse faible. A l'inverse, dans les sports dits techniques (golf, plongeon, curling, équitation, tir) ou les sports de balle (volley, basket) la fréquence des troubles du cycle n'est pas plus élevée chez les athlètes ayant une activité sportive intensive (jusqu'à 12 à 18h d'entraînement par semaine) que chez les femmes sédentaires (**Duclos M., 2005**).

III.5.1. Déficit énergétique chronique chez la sportive

Bien que les mécanismes exacts sous-tendant ces troubles du cycle ne soient pas encore clairement définis, le déséquilibre énergétique entre les apports énergétiques alimentaires et les dépenses énergétiques est l'hypothèse la plus probable. De nombreuses données obtenues soit sur l'animal soit sur l'Homme confirment le rôle du déficit énergétique sur les troubles de la fonction ovarienne induits par l'exercice

musculaire, avec un continuum dans la gravité des troubles du cycle qui est parallèle à l'importance du déficit énergétique.

Chez les sportives ayant des cycles ovulatoires, la dépense énergétique des 24h est bien équilibrée par les apports alimentaires des 24h tandis que chez les femmes présentant une phase lutéale courte il existe souvent un déficit énergétique transitoire et modéré. L'anovulation chez la sportive s'associe plutôt à une alternance entre des périodes d'apports alimentaires équilibrés et des périodes de restriction alimentaire. Enfin, l'oligoménorrhée et plus encore l'aménorrhée s'accompagnent d'un déficit énergétique chronique. A l'inverse, si le bilan énergétique est équilibré (et à l'exception de charges d'entraînement aberrantes), le volume d'entraînement (jusqu'à 17h par semaine) n'induit pas de troubles du cycle.

L'altération voire l'arrêt des fonctions ovariennes observées dans le cas de l'aménorrhée chez la femme pratiquant l'exercice musculaire régulier est d'origine haute : hypothalamohypophysaire, au niveau du générateur hypothalamique de GnRH avec des modifications de la pulsativité de GnRH, conduisant à une diminution voire une abolition de la pulsativité de LH. De plus, les troubles du cycle, témoins de modifications de la fonction ovarienne d'origine hypothalamique, sont en rapport avec le métabolisme énergétique et non pas avec le stress de l'exercice (hyperthermie, sécrétion prolongée et répétée de cortisol...). Les adaptations neuroendocrines à une prise alimentaire insuffisante -et non pas à l'exercice musculaire régulier- sont la clé du problème ovarien chez les femmes pratiquant l'exercice musculaire régulier. On peut en effet reproduire les anomalies neuroendocrines et l'hypoestrogénie qui en résulte chez des femmes sédentaires en induisant un déficit énergétique (sans exercice associé), mais on n'arrive pas à reproduire ces anomalies endocriniennes si les femmes sont soumises à un entraînement musculaire sans déficit énergétique associé. En d'autres termes, les troubles du cycle associés à la pratique régulière de l'exercice musculaire sont dus à une inadéquation chronique entre apports alimentaires et dépense énergétique augmentée liée à l'exercice musculaire. L'implication des facteurs nutritionnels dans la physiopathologie de l'hypoestrogénie de la sportive est à la fois quantitative et qualitative. En effet, **(Laughlin et Yen., 1997)**. Ont montré que chez les femmes sportives en aménorrhée il existait un déficit nutritionnel global par rapport aux dépenses énergétiques (700 à -1000 kcal/jour) et un déficit qualitatif en apports lipidiques (12 à 15% de la ration alimentaire).

- **mécanisme de l'aménorrhée de la sportive** : Chez les sportives en aménorrhée, il existe un déficit énergétique chronique lié à une inadéquation entre les dépenses énergétiques et les apports alimentaires. Ce déficit énergétique conduit à une diminution de la masse grasse d'où une hypoleptinémie (la diminution de la taille des adipocytes, par diminution de leur contenu en triglycérides, se traduit par une diminution de la production adipocytaire de leptine). Les sites d'action de la leptine sont multiples. Au niveau de l'hypothalamus, la leptine a un effet permissif sur la sécrétion hypothalamique de GnRH. De plus, en périphérie, la leptine a un effet direct sur l'ovaire, favorisant la folliculogénèse (Figure17). Enfin, il a récemment été démontré la présence de récepteurs à la leptine au niveau de l'os, suggérant que l'hypoleptinémie pourrait être un second facteur – après l'hypoestrogénie – impliqué dans l'ostéoporose associée à l'aménorrhée.

% : Effet stimulant de la leptine à des concentrations physiologiques

--> : Effet inhibiteur de la leptine à des concentrations physiologiques.

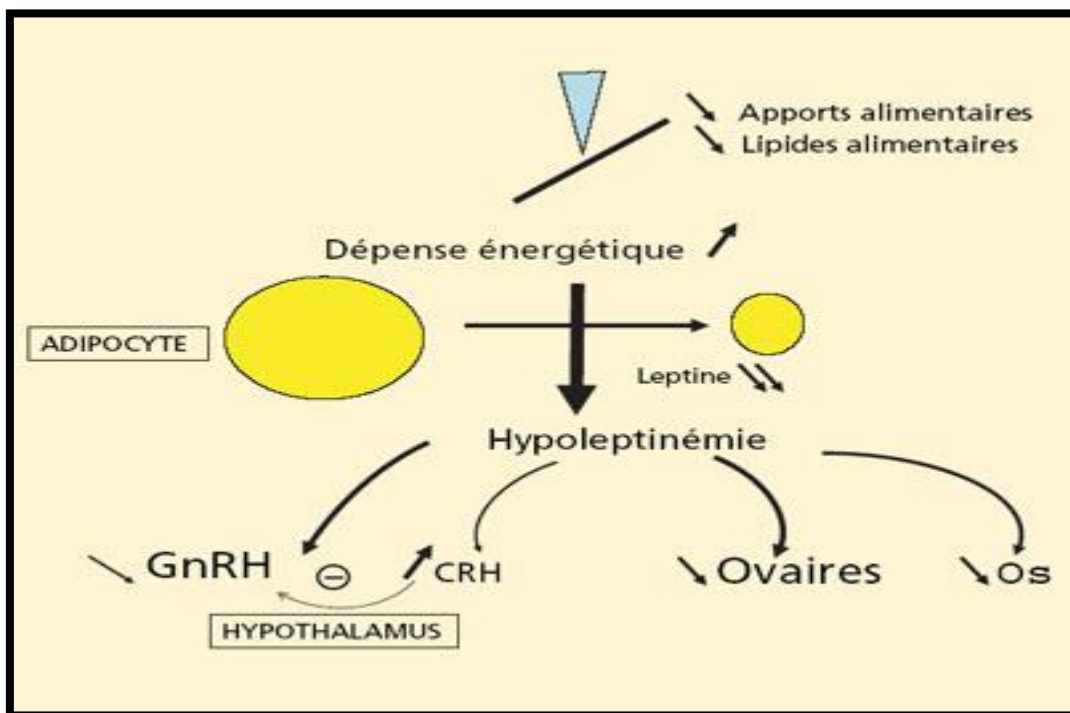


Figure 17: mécanisme de l'aménorrhée de la sportive(Ringer J et al., 1999).

- **Le lien entre le déficit énergétique et les troubles du cycle**

Le lien entre le déficit énergétique et les troubles du cycle se fait, entre autres, par la leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux. Les athlètes pourraient représenter un modèle dans lequel la leptine agit comme un signal métabolique pour l'axe gonadotrope. La moyenne de la concentration plasmatique de leptine sur 24h est trois fois plus faible chez les athlètes indépendamment de leur statut ovarien (cycles réguliers

ou non), par rapport à celle des sédentaires. Cette moyenne des 24h est inversement corrélée à la masse grasse. De plus, le rythme nycthéméral de la leptine mis en évidence chez les femmes sédentaires et sportives ayant des cycles réguliers est aboli chez les sportives en aménorrhée. Les données récentes montrant que l'administration de leptine recombinante pendant 3 mois chez des femmes en aménorrhée hypothalamique (dont des sportives) améliore les fonctions de reproduction (augmentation de la fréquence des pulses de LH et apparition de cycles ovulatoires) démontrent que la leptine, marqueur d'un niveau adéquat de réserves énergétiques, est nécessaire à une fonction de reproduction et à une fonction neuroendocrine normale (**Duclos M., 2005**).

III.5.2. Physiopathologie des troubles du cycle chez la sportive

Bien que les mécanismes exacts sous-tendant les troubles du cycle ne soient pas encore clairement définis, le déséquilibre énergétique entre les apports énergétiques alimentaires et les dépenses énergétiques est l'hypothèse la plus probable.

III.5.3. Rôle du déficit énergétique chronique

De nombreuses données obtenues soit sur l'animal soit sur la femme (**De Souza et al., 1998 ; Hilton et Loucks., 2000 ; Williams et al., 2001**). confirment le rôle du déficit énergétique sur les troubles de la fonction ovarienne induits par l'exercice musculaire, avec un continuum réversible (parallèle à l'importance du déficit énergétique) allant des cycles ovulatoires à la phase lutéale courte puis à l'anovulation, et enfin à l'oligoménorrhée et à l'aménorrhée. L'inverse, si le bilan énergétique est équilibré (et à l'exception de charges d'entraînement aberrantes), le volume d'entraînement (jusqu'à 17 heures par semaine) n'induit pas de troubles du cycle (**Torstveit et Sundgot-B., 2005**).

III.5.4. Les troubles du cycle chez la sportive sont d'origine hypothalamo-hypophysaire

Les modifications de la fonction ovarienne chez la femme sportive sont d'origine centrale en rapport avec le métabolisme énergétique et non pas avec le stress de l'exercice (hyperthermie, sécrétion prolongée...). Les adaptations neuroendocrines à une prise alimentaire insuffisante (et non pas à l'exercice musculaire régulier) sont la clé du problème ovarien chez les femmes pratiquant l'exercice musculaire régulier. On peut en effet reproduire les anomalies neuroendocriniennes et en particulier la diminution de la pulsativité de LH, chez des femmes sédentaires en induisant un déficit énergétique (sans exercice associé), mais on n'arrive pas à reproduire ces anomalies endocriniennes si les femmes sont soumises à un entraînement musculaire sans déficit énergétique associé (**Hilton et Loucks., 2000**). Ces résultats ont été confirmés et précisés par (**Loucks et**

Thuma., 2003). qui ont défini le seuil de disponibilité énergétique en dessous duquel les troubles de la pulsatilité de LH apparaissent. Des femmes sédentaires présentant des cycles réguliers, ont été soumises à différents niveaux de disponibilité énergétique par des apports alimentaires et une quantité d'activité physique rigoureusement contrôlés pendant 5 jours. La dépense énergétique des 24 h a été mesurée (calorimétrie indirecte, port d'un accéléromètre) ainsi que les apports alimentaires des 24 h. Chaque jour un exercice de marche sur tapis roulant était réalisé pendant 40 minutes à 70 % du VO2 max. Son coût énergétique exact était mesuré par calorimétrie indirecte. Compte tenu de tous ces éléments, les femmes ont été réparties en différents niveaux de disponibilité alimentaire. La disponibilité énergétique était définie par les apports alimentaires des 24 h (en kcal) moins la dépense énergétique liée à l'exercice, ce qui correspond à l'énergie apportée à l'organisme pour subvenir aux besoins des tissus métaboliquement actifs (métabolisme de base). Après cinq jours, des prélèvements veineux ont été réalisés toutes les 10 minutes pendant 24 h pour doser la LH et différents paramètres métaboliques. Les résultats montrent que la pulsatilité de la LH ne varie pas de façon linéaire avec la disponibilité énergétique mais diminue significativement en dessous d'un seuil de disponibilité énergétique de 30 kcal/kg de masse maigre par jour (ou à un déficit énergétique total dépassant -15 kcal/kg de masse maigre par jour). Ces résultats corroborent ceux obtenus chez les sportives en aménorrhée montrant que la disponibilité énergétique qu'elles s'autoadministrent est plutôt autour de 16 kcal/kg de masse maigre par jour contre 30 kcal/kg de masse maigre par jour chez les cyclistes ayant des cycles réguliers.

De plus, l'étude de **(Loucks.et Thuma., 2003).** montre que cette atteinte de la pulsatilité de LH est plus marquée chez les femmes ayant les durées de phase lutéale les plus courtes. En résumé, les troubles du cycle associés à la pratique régulière de l'exercice musculaire sont dus à une inadéquation chronique entre les apports alimentaires insuffisants et la dépense énergétique augmentée liée à l'exercice musculaire. De plus, l'implication des facteurs nutritionnels dans la physiopathologie de l'hypo-œstrogène de la sportive est à la fois quantitative et qualitative. En effet, plusieurs études montrent qu'il existe à la fois un déficit nutritionnel global par rapport aux dépenses énergétiques (-700 à -1 000 kcal/jour) et un déficit qualitatif en apports lipidiques (12 à 15 % de la ration alimentaire) chez l'athlète féminine en aménorrhée **(Duclos M.et Charles G., 2005).**

III.5.5. Traitement de l'aménorrhée de la sportive

Le traitement repose sur la physiopathologie de cette aménorrhée. Il s'agira de prendre le temps d'expliquer et de démontrer à la sportive que ses apports alimentaires sont insuffisants par rapport à ses besoins. Et que les troubles du cycle qu'elle présente, qu'elle peut parfois considérer comme intéressants pour sa pratique sportive, mettent en jeu sa santé en affectant parfois de façon irréversible sa densité osseuse. Cette diminution de la densité osseuse pourra soit retentir sur sa pratique sportive en favorisant les fractures de fatigue à répétition soit retentir sur sa qualité de vie ultérieure (risques de tassements vertébraux et autres complications liées à l'ostéoporose). Le traitement étiologique consiste donc à augmenter les apports alimentaires en kcal (Apports alimentaires totaux) et en lipides (% de lipides de la ration alimentaire) pour obtenir un gain de poids (qui est un gain de masse grasse et non pas de masse musculaire). Le plus souvent une prise de 2 à 3 kilos de masse grasse suffit à obtenir un retour des cycles (**Laughlin.et Yen., 1997**).

En d'autres termes, l'objectif n'est pas un retour à un pourcentage de masse grasse de 20% car même si, à charge d'entraînement identique, la quantité de masse grasse est significativement plus basse chez les athlètes en aménorrhée par rapport aux athlètes ayant des cycles réguliers, le seuil de masse grasse à partir duquel apparaissent les troubles du cycle est très variable d'une femme à l'autre. Dans certains cas, il est impossible d'obtenir un gain de poids car les athlètes (et parfois leur entourage sportif) refusent cette prise de poids. Quelles solutions proposer à la femme sportive pour protéger son os. Une des alternatives est la prise d'estroprogestatifs de façon à apporter de façon exogène des estrogènes qui remplaceront la production endogène (ovarienne) d'estrogènes. Cependant, les résultats des effets de la prise d'estroprogestatifs sur la densité osseuse de femmes en aménorrhée sont contradictoires selon les études : efficacité prouvée pour certains voire absence d'efficacité pour d'autres. Plusieurs éléments sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats des différentes études : le type d'aménorrhée (primaire ou secondaire), la durée de l'aménorrhée et l'importance de l'atteinte osseuse, le type de contraceptifs utilisés (estrogènes naturels ou de synthèse, progestatifs naturels ou de synthèse, progestatifs avec ou sans effet androgénique) et les dosages d'estroprogestatifs (pilule minidosée ou normodosée).

Pour conclure, l'équipe médicale qui entoure la sportive doit s'assurer de la normalité de son bilan hormonal et conserver un oeil vigilant sur l'axe gonadotrope. Tout bilan hormonal perturbé entraînera des hormones de la contre-performance. Une étude récente réalisée par *l'American College of Sciences* a montré que, pour avoir un niveau

de performance optimale, les apports énergétiques doivent compenser les dépenses énergétiques. Dès que les apports énergétiques diminuent, des troubles tels qu'ostéopénie voire ostéoporose et fractures de fatigue apparaissent chez la sportive, ce qui entraîne inévitablement une diminution de ses performances **(Duclos M., 2005)**.

Conclusion

Conclusion générale

Le statut nutritionnel et les anomalies de masse corporelle (déséquilibre masse grasse - masse maigre) peuvent être à l'origine d'une perturbation de la fonction de l'axe HHG). Dans ces cas, il peut exister un retard de la puberté, une irrégularité des cycles chez les espèces mono-ovulantes, et parfois un arrêt total de la cyclicité chez la femelle. En cas de restriction alimentaire, les sécrétions de gonadotrophines sont diminuées chez l'humain. De plus, la fonction gonadique peut être directement ou indirectement affectée.

D'abord la balance énergétique, à l'équilibre (ni déficitaire, ni excédentaire), est donc essentielle pour permettre le fonctionnement normal de l'axe HHG chez les femelles les mêmes fuels métaboliques, les mêmes médiateurs hormonaux ou neuropeptidiques sont utilisés pour assurer la fonction de reproduction (contrôle neurohormonal du cycle ovulatoire) et du métabolisme (la prise alimentaire, la constitution de réserves énergétiques et la dépense énergétique). Les conséquences d'un déséquilibre énergétique sur la fonction de reproduction chez la femelle.

Puis la leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, agit par l'intermédiaire de récepteurs disséminés dans l'organisme.

Outre son rôle dans la satiété, l'équilibre énergétique et la thermorégulation, elle tient une place centrale dans le développement et la régulation de la reproduction. Dans l'hypothalamus, elle règle la sécrétion pulsatile de la LHRH, dans l'hypophyse elle module la sécrétion des gonadotrophines ; elle agirait aussi directement sur les gonades. Chez les femelles, elle contribue largement au contrôle de l'ovulation, informant l'axe hypothalamo-hypophysaire des réserves énergétiques qui sont une condition limitant pour mener à bien la fécondation, la gestation et la lactation. Le retard pubertaire, les anomalies du cycle menstruel et les états d'infertilité sont plus souvent retrouvés chez les femmes dont la perte de poids est excessive avec une masse grasse faible. Il existe un seuil critique du poids et de la masse grasse nécessaire au maintien d'une fonction de reproduction normale chez la femme. Cependant, d'autres facteurs sont impliqués. Certaines anorexiques sont en aménorrhée avant qu'une perte de poids importante se soit installée ou restent en aménorrhée alors que le poids est revenu à la normale. Une perte de poids importante peut entraîner une diminution des réserves énergétiques endogènes liées à la perte de masse grasse.

Enfin, Nous espérons à l'avenir que ce travail permettra d'enrichir des expériences scientifiques pour renforcer l'étude théorique et de notre mieux pour prouver la relation entre la fonction ovarienne et la balance énergétique.

Résumé

Résumé

Le but de ce travail est l'étude de la relation entre la balance énergétique et la fonction ovarienne. Dans la puberté, les processus de maturation folliculaire et d'ovulation, la phase lutéale et l'ensemble des fonctions de reproduction dépendent des ressources énergétiques de l'organisme. Le poids, la composition corporelle, la distribution du tissu adipeux, le comportement alimentaire et l'exercice ont une influence importante sur le calendrier de la maturation sexuelle, le cycle menstruel et la fertilité. Chez les femmes, les modifications quantitatives ou qualitatives de l'apport alimentaire modulent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Elles sont relayées par les variations des flux métaboliques (acides gras ou glucose) au niveau central, et par les changements de signaux hormonaux (leptine, insuline, IGF1, IGF2 et de leurs protéines de liaison IGFBP) au niveau central et ovarien. La communication se produit au niveau cellulaire et moléculaire. Il est clair que les structures cérébrales et hypothalamiques reçoivent un signal endocrinien et / ou métabolique fournissant des informations sur l'état nutritionnel et le degré de réserves de graisse.

Enfin, le développement récent concernant l'effet de la leptine sur la fonction reproductive offre un nouvel éclairage sur les relations entre la nutrition et la fonction de reproduction et renforce l'importance de considérer les mécanismes nutritionnels dans de nombreux troubles de l'ovulation.

Mots clés: balance énergétique, femme, tissu adipeux, fonction ovarienne, exercice physique, leptine, Insuline, IGF.

المخلص

يهدف عملنا ه ذا إلى دراسة العلاقة بين الوظيفة المبيضية و التوازن الطاقوي في سن البلوغ والنضج الجريبي والإباضة و مرحلة الجسم الأصفر والوظائف الإنجابية كلها تعتمد على موارد الطاقة من الجسم و الوزن و تكوين الجسم و وتوزيع الدهون وسلوك التغذية والتمارين الرياضية لها تأثير هام على توقيت النضج الجنسي و الدورة الشهرية والخصوبة و في النساء والتغيرات الكمية أو النوعية في الإستهلاك الغذائي تعدل من نشاط الغدة النخامية والمبيض و يتم التعبير عن التغيرات التي تحدث في تدفق الأيض (الجلوكوز أو الأحماض الدهنية) على المستوى المركزي والتغيرات الهرمونية في إشارات (اللبتين والأنسولين و IGF1 و IGF2 بروتينات الربط IGFBP) في وسط ومستوى المبيض و تحدث هذه الإتصالات على المستوى الخلوي والجزيئي و فمن الواضح أن هياكل الدماغ والمهاد تتلقى الغدد الصماء الإشارة الأيضية بحيث تقدم معلومات عن الحالة الغذائية ودرجة الإحتياجات الدهنية. وأخيرا فإن التطورات الأخيرة لتأثير هرمون اللبنتين على وظيفة التناسل يضيف ضوءا جديدا على العلاقة بين التغذية ووظيفة الإنجاب ويعزز أهمية النظر في الآليات الغذائية في كثير من اضطرابات الإباضة .

الكلمات المفتاحية : التوازن الطاقوي, المرأة,الوظيفة المبيضية, النسيج الدهنية, النشاط الرياضي ,اللبتين ,الأنسولين , IGF .

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Abel ED. (2004). Glucose transport in the heart. *Front Biosci* 2004;9:201-15.
2. Albert L M ., Foucrier J.(1997). *Biologie du développement*. Ed :7 .dunod. paris.435p.
3. Antoun E. (2010).rôle du niveau d'activité physique dans la régulation de balance oxydative des lipides exogènes – Inférences dans la physiopathologie de l'obésité. Thèse doctorat :sciences du vivant/physiologie et biologie des organismes. université de Strasbourg. 270 p.
4. BakerE J and Gleeson T. (1999). The effects of intensity on the energetic of brief locomotors activity. *J Exp Biol* 202, 3081-7.
5. Barillier H. (2007). La stérilité féminine prise en charge actuelle en France. thèse doctorat : sciences pharmaceutiques. Université d'CAEN.france.206p.
6. Bartness TJ.(2002). Metabolic signals, hormones and neuropeptides involved in control of energy balance and reproductive success in hamsters. *Eur J Neurosci* 2002;16:377-9.
7. Beers WH., Strickland S., Reich E.(1975). Ovarian plasminogen activator ; relationship to ovulation and hormonal regulation. *Cell*, 1975;6:387-394.
8. Belouze M. (2009).Régulation originale de la balance énergétique. Un modèle d'hyperactivité et de résistance à l'obésité. Thèse doctorat : Physiologie. université claudes bernard lyon. 203p.
9. Black A., Coward W., Cole T., Prentice A. (1996). Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 575 doubly-labelled water measurements. *European Journal of Clinical Nutrition* 50:72–92.
10. Blanc B., Jamin C., sultan C .(2004). *traité de gynécologie* .Ed .springer-verlag France . paris .611p.
11. Borsheim E., Knardahl S., Hostmark, AT and Bahr R. (1998b). Adrenergic Control of post-exercise metabolism. *Acta Physiol Scand* 162, 313-23.
12. Brant AM., Jess TJ., Milligan G., Brown CM., Gould GW.(1993). Immunological analysis of glucose transporters expressed in different regions of the rat brain and central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:1297-302.
13. Bringer J., Lefebvre P. (1997). Poids et fertilité. *Cah Nutr Diet* 1997 ; 32 : 151-5.

14. Bringer J., Lefebvre P. (2005). Impact des facteurs nutritionnels sur les troubles de l'ovulation. Service des maladies endocriniennes, hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier cedex 5 médecine de la reproduction, P2-3.
15. Bringer J., Lefebvre P., Renard E. (1999). Nutrition et fonction ovarienne. médecine/sciences 1999 ; 15 : 197-203.
16. Bronson FH. (1988). Effect of food manipulation on the GnRH-LH-estradiol axis of young female rats. Am J Physiol 1988; 254: R616-21.
17. Bruneau G., Vaisse C., Caraly A., Monget P. (1999). La leptine : une clé pour la reproduction. Med Sci 1999 ; 15 : 191-6.
18. Burrows M., Nevill A., Bird S., Simpson D. (2003). Physiological factors associated with low bone mineral density in female endurance runners. Br J Sports Med 2003; 37: 67-71.
19. Cameron JL. (1996). Regulation of reproductive hormone secretion in primates by short-term changes in nutrition. Rev Reprod 1996; 1: 117-26.
20. Chabrolle Ch. (2008). Expression, régulation et rôle du système adiponectine dans l'ovaire chez trois espèces. Thèse doctorat : Sciences de la vie / Reproduction-Ecologie. Université François-Rabelais de Tours. 401p.
21. Charles Th., Marie-Claire L. (2001). La Reproduction chez les mammifères et l'homme. Ed. Quae. Paris. 917p. 23.
22. Christin-Maitre S. (2005). Syndrome des ovaires polykystiques et insulino-résistance. Médecine thérapeutique médecine de la reproduction 2005 ; 1 : 69-72.
23. Clarke IJ., Henry BA. (1999). Leptin and reproduction. Rev Reprod 1999; 4: 48-55.
24. Claude J., Pellet J. (2005). Introduction biologique à la psychologie. Ed: 2. bréal. 505p.
25. Clement K., Ferre P. (2003). Genetics and the pathophysiology of obesity. Pediatr Res 53: 721-725. par Antoun E. (2010).
26. Cluskey MC., Evans C., Lacey JH., Pearce JM., Jacobs H. (1991). Polycystic ovary syndrome and bulimia. Fertil Steril 1991 ; 55 : 287-91.
27. Coujard R., Poirier J., Racadot J. (1980). Précis d'histologie humaine. Ed. Masson. Paris. 728p.

28. Cummings DE., Purnell JQ., Frayo RS., Schmidova K., Wisse BE., Weigle DS.(2001). À preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans. *Diabètes* 2001 ; 50 : 1714-9.
29. Date Y., Kojima M., Hosoda H., et al.(2000). Ghrelin, a novel growthhormone-releasing acykated peptide, is synthetized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000 ; 407 : 908-13.
30. De Souza MJ., Miller BE., Loucks AB., Luciano AA., Pescatello LS., et coll.(1998). High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83 : 4220-4232.
31. De Leo V ., Marca A., Petraglia F.(2003). Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
32. Debril MB., Renaud JP., Fajas L., Auwerx J.(2001). The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Med* 2001;79:30-47.
33. Dinah G. (2001). Le corps humain étude structure et fonction le role infirmier dans la pratique clinique . Ed:2. De beck. Bruxelles.562p.
34. Dorvil H. (2007).problèmes sociaux théories et méthodologies de la recherche .Ed. prosses de l'université du québec, canada.527p.
35. Drion P., Ectors F., Hanzen C., Houtain P., Lonergam P., Beckers J.(1996). Régulation de la croissance folliculaire et lutéale :1. Folliculogenèse et atresie. *Le point veterinaire*, vol. 28, numéro spécial "Reproduction " 1996. P 883-890.
36. Drion P., Ectors F., Hanzen C., Houtanito P., Lonergam P., BeckersJ.(1996). Régulation de la croissance folliculaire et lutéale :2. Ovulation, corps jaune et lutéolyse. *Formation continue . LE POINT VETERINAIRE*, vol. 28, numéro spécial "Reproduction " 1996. P 893-896.
37. Dumesic DA., Abbott DH., Padmanabhan V.(2007). Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:127-41.
38. Dunaif A.(1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrinol Rev* 1997 ; 18 : 774-800.
39. Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, Harro M, Franks PW, Brage S, Cooper AR, Andersen LB, Riddoch C, Froberg K. (2004). Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9- to 10-

- y-old European children: a population-based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). *American Journal of Clinical Nutrition* 81(6):1449–50.
40. Emmanuel V. (2008). *physiologie de sport enfant et adolescent*. Ed. boeck.bruxelles.280p.
41. Encha-Razavi F., Escudier E. (2008). *Embryologie humaine de la molécule à la clinique*. Ed :4. masson.paris.36p.
42. Encha-Razavi F., Scudier E. (2012). *Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein organogénèse tératogénèse*. Ed.masson.paris.98p.
43. Epseyl L.(1963). Lipner H .Measurement of intrafollicular pressures in the rabbit ovary. *Am. J. Physiol.*, 1963;205:1067-1072.
44. Erlichman J., Kerbey AL., James WP. (2002). Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obesity Reviews* 3:273-287.
45. Fassi Fihri A. (2006). *Collecte et maturation des ovocytes bovins : effet de l'état nutritionnel sur le rendement et la qualité des ovocytes*. Thèse doctorat : biologie/biotechnologie. Etat Es-Sciences biologiques souissi.163p.
46. Flatt J.(1995). Use and strage of carbohydrat and fat.*Am J Clim Nutr* 61:952s-959s.par Antou E.(2010).
47. Fortune J.(1994). Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol. Reprod.*,1994, 50, 225-232.
48. Fortune JE., Sirois J .,Quirk SM.(1988). The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*, 1988, **29**,95-109.
49. Friedman MI., Tordoff MG. (1986).Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am J Physiol* 1986;251:R840-5.
50. Froment P., Fabre S., Dupont J., Pisselet C., Chesneau D., Staels B., Monget P.(2003). Expression and functional role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in ovarian folliculogenesis in the sheep. *Biol Reprod* 2003;69:1665-74.
51. Froment P., Gizard F., Defever D., Staels B., Dupont J., Monget P.(2006). Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. *J Endocrinol* 2006;189:199-209.
52. Froment P., Gizard F., Staels B., Dupont J., Monget P.(2005). A role of PPARgamma in reproduction?. *Med Sci (Paris)* 2005;21:507-11.

53. Froment P., Touraine P. (2006).Thiazolidinediones and Fertility in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). PPAR Res 2006;2006:73986.
54. Golden NH., Shenker IR.(1994). Amenorrhea in anorexia nervosa. Neuroendocrine control of hypothalamic dysfunction. Int J Eat Disord 1994;16:53-60.
55. Gomez Merino D., Chennaoui M., Drogou C., Bonneau D., Guezennec CY.(2002). Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. Med Sci Sports Exerc 2002;34:1594- 9.
56. Gutin B, Humphries MC, Barbeau P. (2005). Relations of moderate and vigorous physical activity to fitness and fatness in adolescents. American Journal of Clinical Nutrition 81(4):746–50.
57. Hennen G.(1996). Biochimie humaine introduction biochimique a la médecine intern.Ed.de boeck supérieur. Paris .780p.
58. Hilton LK., Loucks AB.(2000). Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. Am J Physiol 2000, 278 : E43-E49 .
59. Horowitz J F and Klein S. (2000). Lipid metabolism during endurance exercise. Am J Clin Nutr 72, 558S-63S.
60. Horton T,Drougas H, Brachey A, Reed G, Peters J, Hill J.1995. Fatt and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. Am J Clin Nutr 62:19-29. par Antoun E.(2010).
61. Human Reprod . (2004).The Rotterdam ESHRE/ASMR-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovaries syndrome (PCOS).2004; 19 : 41-7.
62. Ireland J., Roche J.(1982). Effect of progesterone on basal LH and episodic LH and FSH secretion in heifers. J. Reprod. Fert., 1982, 64, 295-302.
63. Jahanfar S., Eden JA., Nguyent TV.(1995). Bulimia nervosa and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1995 ; 9 : 113-7
64. Jebb S., Prentice A., Goldberg G., Murgatroyd P., Black A., Coward W.(1996).Chagesin macronutrient balance during over- and underfeeding assessed by 12-d continuous whole-body calorimetry.Am J Clin Nutr 64:259-266.
65. Jeck H., David L.(1994). Physiologie du sport et de l'exercice. Ed: 2 .de boeck superier universite, France. 716p.

66. Jequier E.(1994). Enseignement de la nutrition. Thèse doctoral : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse . 198 p.
67. Jonathan B., Kenneth A., Mason S., Sigger R. (1994). Biologie. Ed. boeck, France.1278p.
68. Kandall A. , Levitsky D., Strupp B., Lissner L.(1991). Weight loss on a low-fat diet: consequence of the imprecision of the control of food intake in humans. Am J Clin Nutr 53:1124-1129. par Antoun E.(2010).
69. Karlsson C., Lindell K., Svensson E., Bergh C., Lind P., Billig H., Carlsson LMS., Carlsson B.(1997). Expression de fonction leptine récepteur par les homme obèses. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 4144-8.
70. Kotz C M., Teske J A and Billington C J. (2008). Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 294, R699-710.
71. Koutnikova H., Auwerx J.(2001). Regulation of adipocyte differentiation. Ann Med 2001;33:556-61.
72. Krassas GE.(2003). Endocrine abnormalities in Anorexia Nervosa. Pediatr Endocrinol Rev 2003;1:46-54.
73. Kurt M.(2007). Les complements alimentaires Ed:alpen, France.94p.
74. Lansac J .,Lacomat P.,Marret H.(2007). Gynécologie pour le praticien. Ed :8. masson.paris.163p.
75. Laughlin GA., Dominguez CE., Yen SSC.(1998). Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 25-32.par Chabrolle Ch. (2008).
76. Laughlin GA., Yen SS.(1997). Hypoleptinemia in women athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1997, **82** : 318-321.
77. Leatherland JF., Lin L., Renaud R.(2004). Effect of glutamate on basal steroidogenesis by ovarian follicles of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2004;138:71-80.
78. Lecerf J-M. (2001). Poids et obésité. Ed.John libbey eurotext.Paris.85p.
79. Lefils., Lacourtablaise J .(2010).Métabolisme et fonction des acides gras oméga-3 à longue chaîne au niveau de l'adipocyte . Thèse doctorat : Biochimie. Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé .LYON.162 p.
80. Levine J A., Eberhardt N L and Jensen M D. (1999). Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. Science 283, 212-4.

81. Levine J A., Lanningham-Foster L M., McCrady SK., Krizan A C., Olson L R., Kane PH., Jensen M D and Clark M M. (2005). Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 307, 584-6.
82. Loucks AB., Heath EM. (1994). Dietary restriction reduces luteinizing hormone (LH) pulse frequency during waking hours and increases LH pulse amplitude during sleep in young menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:910-5 .
83. Loucks AB., Thuma JR.(2003). Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003, 88 : 297-311.
84. Mahesh VB., Brann DW.(2005). Regulatory role of excitatory amino acids in reproduction. *Endocrine* 2005;28:271-80.
85. Martal J. (2002). *L'embryon chez l'homme et l'animal*. Ed.Inserm. France. 208P. par Chabrolle Ch. (2008).
86. Martin GB., Tjondronegoro., SBlackberry MA.(1994) .Effects of nutrition on testicular size and the concentrations of gonadotrophins, testosterone and inhibin in plasma of mature male sheep. *J Reprod Fertil* 1994;101:121-8.
87. Martin H., Johnson ., Barry J.(2002).*Reproduction* . Ed :5. de boeck université. Paris. 292p.
88. Martine Duclos.,Charles-Yannick Guezennec. (2005).Activité physique et fonction de reproduction. *mt médecine de la reproduction*, vol. 7, n° 4, p.1-11.
89. Masson .(1996, 1995).American Psychiatric Association. Manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux. DSM IV. 1996, 1995.
90. Mastorakos G., Pavlatou M., Diamanti-Kandarakis E., Chrousos GP.(2005). Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 2005;4:73-89.
91. Michelmores KF., Balen AH., Dunger DB. (2001). Polycystic ovaries and eating disorders : Are they related? *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 765-9.
92. Miller W., Lindeman A., Wallace J., Niederpruem M. (1990). Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women.*Am J Clin Nutr* 52:426-430.
93. Monget P., Martin GB. (1997). Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. *Hum Reprod*1997;12 Suppl 1:33-52. par Chabrolle Ch. (2008).

94. Morgan JF., Mccluskey SE., Brunton JN., Hubert Lacey J.(2002). Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa : a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002 ;77 : 928-31.
95. Nestler JE.(1997). Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997 ; 12 (suppl 1) : 53-62.
96. Nindl BC., Friedl KE., Frykman PN et al.(1997). Physical performance and metabolic recovery among lean, healthy men following a prolonged energy deficit. *International Journal of Sports Medicine* 1997 ; 18 : 317-24.
97. Nindl BC., Harman EA., Marx JO et al.(2000). Regional body composition changes in women after 6 months of periodized physical training. *Journal of Applied Physiology*2000 ;88 :251-9.
- Okuda Y., Okarmara H., Kanzaki H. (1983). Capillary permeability of rabbit ovarian follicles prior to ovulation. *J. Anat.*, 1983;137:263-269. par Chabrolle Ch. (2008).
98. Oswiecimska J., Ziora K., Geisler G., Broll-Waska K.(2005). Prospective evaluation of leptin and neuropeptide Y (NPY) serum levels in girls with anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:301-4. par Chabrolle Ch. (2008).
99. Otsuka F., Yao Z., Lee T., Yamamoto S., Erickson GF., Shimasaki S.(2000). Bone morphogenetic protein-15. Identification of target cells and biological functions. *J Biol Chem* 2000;275:39523-8.
100. Pascal-jean P. (1999). Ed. beauchesne. L'evangile de la vie. Paris.209p.
101. Péliissier E. (2012).La brioche tue plus que le cholestérol. Ed. odilejacob. Paris.308P.
102. Perks C., Kendall P., Wathes D. (1992).Expression of insulin-growth factor-1 (IGF-1) mRNA in the corpus luteum of the ovine ovary. Program of the 183rd meeting of the society for reproduction. *J. Reprod . Fert.*, 1992, Abs 9:101.
103. Rachardson G., archbald G., Galton D.(1983).Effects of gonadotropin-releasing hormone and PGF2 α on reproduction. *heriogenology*,19:763-770.
104. Rajaram S., Baylink DJ., Mohan S.(1997). Insulinlike growth factor-binding proteins in serum and other biological regulation and functions. *Endocrinol Rev* 1997 ; 18 : 801-31. par Chabrolle Ch. (2008).
105. Raphael FJ., Rodin DA., Peattie A., et al.(1995). Ovarian morphology and insulin sensitivity in women with bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 ; 43 : 451-5.

106. Ravussin E., Lillioja S., Anderson T E., Christin L and Bogardus, C. (1986). Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 78, 1568-78.
107. Raymond T. (2009). *L'endomètre présent et avenir*. Ed. John Libbey Eurotext. Paris. 429p.
108. Rea R., Donnelly R. (2006). Effects of metformin and oleic acid on adipocyte expression of resistin. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:105-9.
109. Redman LM., Loucks AB. (2005). Menstrual disorders in athletes. *Sports Med* 2005, 35 : 747-755.
110. Renaud L. (2007). *les médias et le façonnement des normes en matière de santé*. Ed. L'université du Québec, Canada. 308p.
111. Roger E. (1999). *Physiologie animale mécanisme et adaptations*. 4 Ed. de Boeck université s.a. 800p.
112. Rosen ED., Walkey CJ., Puigserver P., Spiegelman BM. (2000). Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:1293-307.
113. Rosetta L., Harrison GA., Read GF. (1998). Ovarian impairments of female recreational distance runners during a season of training. *Ann Hum Biol* 1998, 25 : 345-357.
114. Rouzi AA., Ardawi MS. (2006). 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. *Fertil Steril* 2006;85:428-35.
115. Ruiz J., Rizzo N., Hurtig-Wennlöf A., Ortega F., Wärnberg J., Sjöström M. (2006). Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children: the European Heart Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 84(2):299-303.
116. Savale M., Zorn J-R. (2005). *la stérilité du couple*. Ed : 2. Masson. Paris. 146p.
117. Schneider JE., Buckley CA., Blum RM., Zhou D., Szymanski L., Day DE, Bartness TJ. (2002). Metabolic signals, hormones and neuropeptides involved in control of energy balance and reproductive success in hamsters. *Eur J Neurosci* 2002;16:377-9.
- Schneider JE. (2004). Energy balance and reproduction. *Physiol Behav* 2004;81:289-317.

118. Schofl C., Horn R., Schill T., Schlosser HW., Muller MJ., Brabant G.(2002). Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4607-10.
119. Schoppee PD., Garmey JC., Veldhuis JD.(2002).Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of porcine theca cells. *Biol Reprod* 2002;66:190-8 .
120. Scult Y, Flatt J, Jequier E.(1989). Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 50:307-314.
121. Shetty., Prentice A., Goldberg G., Murgatroyd P., McKenna A., Stubbs R,Volschenk P.(1994). Alterations in fuel selection and voluntary food intake in response to isoenergic manipulation of glycogen stores in humans. *Am J Clin Nutr* 60:534-543.
122. Shimasaki S., Zachow RJ., Li D., Kim H., Iemura S., Ueno N., Sampath K., Chang RJ., Erickson GF.(1999). A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7282-7.
123. Sirois J., Fortune JE.(1988). Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol. Reprod.*, 1988, 39, 308- 317.
124. Sirois J., Fortune JE.(1990). Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*, 1990, 127, 916-925.
125. Smokovitis A., Kokolis N., Alexaki –Tzivinadou E.(1988). The plasminogen activator activity is markedly increased mainly at the area of the rupture of the follicular wall at the time of ovulation. *Anim. Reprod. Sci.*, 1988;16:285-294.
126. Stubbs R.,Harbron C., Murgatroyd P., Prentice A.(1995).Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 62:316-329.
127. Sullo A., Brizzi G and Maffulli N. (2004). Triiodothyronine deiodinating activity in brown adipose tissue after short cold stimulation test in trained and untrained rats. *Physiol Res* 53, 69-76.
128. Takeda M., Otsuka F., Otani H., Inagaki K., Miyoshi T., Suzuki J., Mimura Y., Ogura Makino H.(2007). Effects of peroxisome proliferator-activated receptor activation on gonadotropin transcription and cell mitosis induced by bone

- morphogenetic proteins in mouse gonadotrope LbetaT2 cells. *J Endocrinol* 2007;194:87-99.
129. Torstveit MK., Sundgot-Borgen J.(2005). Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: a national survey of 1276 elite athletes and controls. *Br J Sports Med* 2005, 39 : 141-147.
130. Toth B., Hornung D., Scholz C., Djalali S., Friese K., Jeschke U.(2007). Peroxisome proliferatoractivated receptors: new players in the field of reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:289-310.
131. Tounian P. (2006).l'obésité de l'enfant.Ed. John libbey eurotext.paris.200p.-Zarrouki B.(2007).Tissu adipeux et inflammation :effet du stress oxydant sur le métabolisme des prostaglandines dans les adipocytes 3T3-L1 .thèse doctorat: biochimie. Ecole doctorale interdisciplinaire sciences-santé. Lyon.143 p.
132. Tschop M., Smiley DL., Heiman ML.(2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000 ; 407 : 908-13.
133. Vendola K., Zhou J., Wang J., Bondy CA.(1999). Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod* 1999;14:2328-32.
134. Viergutz T., Loehrke B., Poehland R., Becker F., Kanitz W.(2000). Relationship between different stages of the corpus luteum and the expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma protein in bovine large lutein cells. *J Reprod Fertil* 2000;118:153- 61.
135. Von-jeanne M.(2000). Travail encyclopedie de sécurité et de sante au travail .Ed. organisation international du travail. France.572p. -Warren MP., Shantha S.(2000). The female athlete. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:37-53.
136. Warren MP., Goodman LR.(2003). Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003;26:873-8.
137. Watson H., Kiddy D., Hamilton-Fairley D and coll. (1993).Hyper secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum. Reprod.*, 1993;8:829-833.
138. Welt CK., Chan JL., Bullen J., Murphy R., Smith P., DePaoli AM., Karalis A., Mantzoros CS.(2004). Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987-97.
139. Williams NI., Helmreich DL., Parfitt DB.,Caston-Baldrrama A., Cameron JL.(2001). Evidence for a causal role of low energy availability in the induction

- of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86 : 5184-5193.
- 140.** Withers RT., La Forgia J., Pillans RK et al.(1998). Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women. Journal of Applied Physiology 1998 ; 85 : 238-45.
- 141.** Zergouni M..(2002).Caractéristiques de l'obésité massive en lorraine. L'expérience du centre médico-diététique de l'alumnat. Thèse doctorat : Médecine.université henri poincaré Nancy.232 p.
- 142.** Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman JM.(1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.
- 143.** Zonszain F., Audigie L.(1988). Ed.dion , france.170p.