



République Algérienne Démocratique et Populaire  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique**

**Université Saad DAHLAB-1-Blida**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

Département de Biologie des Populations et des Organismes

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

« En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Biologie »

**Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction**

*Thème :*

***Model animal d'obésité et diabète type2  
et étude de leurs effets sur les  
performances reproductives chez les  
rongeurs et l'humain***

*Présenter par : Melle BOUFRACHE Ikram ET Melle ABBAD Amira*

*Soutenu le : 28 / 09 / 2020*

<b>Présidente : Mme BENAZOUZ F.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB 1</b>
<b>Examenatrice : Mme BENMANSOUR N.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>
<b>Promoteur: Mr BESSAAD M.A.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>
<b>Co-promotrice: Mme GHOURI I.</b>	<b>MCB</b>	<b>ISVB</b>

**Année Universitaire : 2019-2020**

## Remerciements

**En** premier lieu, **Nous** tenons à remercier **DI EU** tout puissant qui **Nous** a donné la force et le courage d'aller jusqu'au bout de nos études. Merci et mille fois merci à nos très chers parents pour le soutien moral que vous avez l'apporté durant ces derniers années de formation.

**Nous** remercions **Madame BENAZOUZ F** et **Madame BENMANSOUR N**, maître assistante et maître de conférence à la faculté science de la nature et du développement, département de biologie des populations et organismes à l'université Saad DAHLAB Blida-1, d'avoir accepté de juger et examiner ce travail, qu'elles trouvent ici l'expression de notre entière reconnaissance.

**Nous** tenons également à remercier l'ensemble des enseignants de département à la faculté science de la nature et du développement, département de biologie des populations et organismes à l'université Saad DAHLAB Blida-1 qui ont contribué à notre formation.

**Nous** remercions notre promoteur **Monsieur BESSAAD MA**, maître de conférence B à la faculté de science de la nature et du développement, département de biologie des populations et organismes à l'université Saad DAHLAB Blida-1, qui nous a beaucoup aidé et soutenu le long de la réalisation de ce mémoire, s'est montré patient et a fait preuve d'une générosité plus que souhaitée ; c'est grâce à ses conseils et le soutien en tout instants qu'il nous a apporté que notre travail a pu voir le jour .

**Un** grand merci à notre Co-promotrice **Madame GHOURI I**, Maître de Conférences B à Institut des Sciences Vétérinaires, Laboratoire des Biotechnologies liées à la Reproduction, Université de Blida - 1, Faculté des Sciences Biologiques, Laboratoire d'Endocrinologie, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), Alger, pour son aide et orientation . Merci pour votre gentillesse, soyez rassuré de notre profonde gratitude et respectueuse considération vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour nous l'exemple.

**En fin**, nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de loin ou de près pour l'élaboration de ce projet.

ABBAD Amira BOUFRACHE Ikram

*Dedicace :*

*Mes Chers parents, aucun mot ne pourrait exprimer mon respect, mon amour éternel que je vous porte.*

*Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de vos sacrifices de votre amour et de votre tendresse.*

*Chaque ligne de ce travail chaque mot et chaque lettres vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents*

*Je dedie ce travail :*

*A mon chers frere Abderrahmane*

*A mon tres chers oncle Sofiane*

*A mes cousins et cousines en particulier Aymen et Sousou qui ma soutenu durant tout mon parcours.*

*A ma tres chere binome Ikram pour sa patience*

*Et sa cooperation*

*A tout mes proches et mes amies particulierement*

*Sarah et Sabrina*

*A toute la promotion Biologie et Physiologie de la  
Reproduction.*

*Amira*



*Dedicace :*

*Je dédie ce memoire*

*A mon cher pere, que Dieu ait son ame.*

*A ma chere mere,*

*Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement.*

*A mon frere, Mohamed Amine.*

*A mes cheres sceurs, Zineb, Malek, Chaima.*

*A mes tantes, Djazia, Akila, Lila, Amel, Farida et leurs maris,*

*Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long des mes études*

*A mon grand-pere,*

*Qui je souhaite une bonne sante.*

*A mon fiance, Sadik,*

*Qui m'a aide et supporte dans les moments difficiles.*

*A machere binome, Abbad Amira*

*Pour son entente et sa cooperation.*

*A mes amies et mes camarades.*

*Sans oublié tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du  
secondaire ou del'enseignement superieur.*

*Akram*

## **Résumé :**

**Introduction :** L'obésité et le surpoids augmentent dans le monde entier et ont des effets néfastes sur le métabolisme humain, y compris l'activité reproductrice. L'association des deux est fréquente de nos jours, la question de l'acroissement du risque sur la procréation est d'actualité. L'objectif de notre travail est de scruter cette association entre l'obésité, le diabète de type 2 et l'infertilité chez la ratte quant à sa fertilité.

**Méthode :** Nous avons commencé par mettre en place un régime alimentaire chez des femelles rats Wistar (n=20), 10 rats témoins(T) avec un régime standard, et 10 autres avec un régime hyper calorique hyper lipidique high fat sugar diet (HFSD) pendant 4 semaines, dans une démarche d'évaluation du poids corporel, du bilan hormonal et biochimique et en fin de vérifier l'existence de dommages tissulaires par des analyses histologiques (ovaires). Notre travail est vite interrompu par la pandémie de COVID-19. Nous nous sommes converti à l'étude théorique de notre thématique.

**Résultats :** l'analyse globale des différents travaux ciblés à montré que le poids des rats femelles sous le régime riche en gras (HFD) est nettement plus élevé à celui des témoins d'une part d'autre part les concentrations sériques de leptine à jeun, glucose, cholestérol, insuline, et adiponectine et à été noté une diminution de taux d'œstradiol des femelles obèses avec présentant des petits follicules et des ovocytes immatures (anovulatoires). Tous les descendants des mères HFD sont plus petits toute fois ils rattrapent leur croissance et leurs poids pouvant même dépasser celui de la progéniture témoin.

**Conclusion :** Un régime HFD réduit la folliculogénèse aux stades primordial (follicule primordial) et final (follicule DeGraff)., ainsi que la qualité des ovocytes chez les murins.ils ont une capacité de reproduction intrinsèquement réduite.Un Régime HFD associé à une prise de poids préconceptionnelle affecte négativement l'issue de la grossesse et le développement du foetus.

**mots clés :** obésité, diabète de type 2, infertilité, HFSD :high fat sugar diet, reproduction.

**Abstract:**

**Introduction:** Obesity and overweight are increasing worldwide and have adverse effects on human metabolism, including reproductive activity. The association of the two is frequent nowadays, and the question of increased risk on procreation is topical. The objective of our work is to examine this association between obesity, type 2 diabetes and infertility in rats as regards their fertility.

**Method:** We started by feeding female Wistar rats (n=20), 10 control(T) rats with a standard diet, and 10 others with a high fat hyper caloric hyper lipidic high fat sugar diet (HFSD) for 4 weeks, in order to evaluate body weight, hormonal and biochemical balance and finally to verify the existence of tissue damage by histological analyses (ovaries). Our work was quickly interrupted by the COVID-19 pandemic. We became involved in the theoretical study of our theme.

**Results:** The overall analysis of the various targeted studies showed that the weight of female rats on the high-fat diet (HFD) was significantly higher than that of controls. On the other hand, serum concentrations of fasting leptin, glucose, cholesterol, insulin and adiponectin were significantly higher than those of controls, and a decrease in estradiol levels was noted in obese females with small follicles and immature oocytes (anovulatory). All the offspring of HFD mothers are smaller, however they catch up with their growth and their weight can even exceed that of the control offspring.

**Conclusion:** An HFD diet reduces folliculogenesis in the primordial (primordial follicle) and final (DeGraff follicle) stages, as well as oocyte quality in murines. They have an intrinsically reduced reproductive capacity. An HFD diet associated with preconceptional weight gain negatively affects pregnancy outcome and fetal development.

**Keywords:** obesity, type 2 diabetes, infertility, leptin, HFSD: high fat sugar diet, reproduction.

: : السمنة و زيادة الوزن أخذة في الارتفاع في جميع أنحاء العالم حيث لها آثار لبية على التمثيل الغذاء  
بين الاثنين أمر شائع في الوقت الحاضر، و مسألة زيادة خط هي  
مسألة موضعية. الهدف من عملنا هو فحص العلاقة بين السمنة و مرض السكري من النوع لفئران فيما يتم النظر الى خصوبتها.

**الطريقة:** بدأنا بتطبيق نظام غذائي في إناث فئران ويستار (ن = 20) 10 (T) م غذائي قياسي ، و  
10 فئران أخرى مع نظام غذائي عالي الدهون عالي الدهون (HFSD). 4 أسابيع بهدف تقييم وزن ا  
الهرموني والكيميائي الحيوي وفي النهاية التحقق من وجود تلف الأنسجة عن طريق التحليلات النسيجية (ايض). بدأ  
بمراقبة وزن الجسم ولكن سرعان ما اضطررنا إلى التوقف عن العمل بعد ظهور جائحة COVID-19.  
الدراسة النظرية لموضوعنا دون الحاجة إلى تغيير الموضوع.

: لاحظنا بعد التحليل الشامل لجميع نتائج الأعمال المستهدفة المختلفة

- زن إناث الفئران في النظام الغذائي عالي الدهون (HFD) أعلى بكثير من وزن الضوابط.
- النظام الغذائي الغني بالدهون يؤدي إلى زيادة ملحوظة في تركيزات مصل اللبتين الصائم والجلوكوز والكوليسترول والأنسولين والأديبونكتين
- انخفاض في مستويات هرمون الاستراديول في الإناث البدينات. - الفئران البدينة لديها بصيلات صغيرة وبويضات غير ناضجة (غير إباضة).
- جميع نسل أمهات HFD فهم يلحقون بنموهم ويمكن أن يتجاوز وزنهم وزن ذرية السيطرة.

: يقلل HFD تكوّن الجريبات في المراحل البدائية (الجريب البدائي) والمراحل النهائية (جريب (DeGraff)  
، وكذلك جودة البويضات في الفئران ؛ لديهم قدرة إنجابية منخفضة بطبيعتها والتعرض لـ HFD يقلل منها.  
، فإن زيادة الوزن قبل الحمل تؤثر سلبًا على نتائج الحمل وتطور الجنين.

**الكلمات الدلالية:** 2 ، عقم ، لبتين ، HFSD: نظام غذائي عالي الده .

## ***Liste de figures :***

<b>Figure1</b> : Cycle ovarien et hormones.....	4.
<b>Figure 2</b> : les diffetents stades de l'ovulation.....	5.
<b>Figure 3</b> : contrôle hormonale tout au long de cycle menstruel.....	6.
<b>Figure 4</b> : Les representations schématiques de l'obésité gynoide et androide .....	7.
<b>Figure5</b> :Structure de tissus adipeux.....	8.
<b>Figure 6</b> : Mécanismes physiopathologiques de l'obésité à l'origine des principales complications métaboliques et cardiovasculaire .....	9.
<b>Figure7</b> : effet de l'insuline, de leptine et de l'adiponectine sur la régulation de l'hypophyse hypothalamique axe gonadique (HPG) et stéroïdogènèse en cas d'obésité.....	15.
<b>Figure 8</b> : Obésité et perturbation de la régulation hormonale .....	16.
<b>Figure 9</b> : Le protocole expérimental.....	18.
<b>Figure10 ,11</b> : La cage en verre des rats.....	19.
<b>Figure 12</b> : Préparation de régime HFSD.....	20.
<b>Figure 13</b> :Courbe de poids des souris femelles avec des régimes contenant soit 4 ou 24 de matières grasses en poids (n20/groupe).....	35.
<b>Figure14</b> : graphique montre les changements des poids corporels moyens des souris dans le régime riche en graisses (HFD) et les groupes témoins au cours des 12 semaines.....	36.
<b>Figure15</b> : courbe de poids des souris femelles avec des régimes contenant soit 4 ou 24 des matières grasses. ....	36.
<b>Figure16</b> : Quantification PCR en temps réel des transcriptions hypothalamiques suggèrent une diminution de l'effet de la leptine central chez les souris DIO.....	38.
<b>Figure17</b> : Ultrastructure mitochondriale des ovocytes et des cellules cumulus.....	40.
<b>Figure18</b> : Taille du fœtus et du placenta.....	41.

<b>Figure19</b> :l'expression du récepteur IGF-1est diminuée dans les blastocystes récupéré de souris femelles sur un HFD.....	42
<b>Figure 20</b> : l'analyse de régression linéaire pour décrire l'association entre la leptine et l'œstradiol.....	44.
<b>Figure 21</b> : Effets de l'alimentation HF sur les ovaires chez les rats DIO et DR.....	45.
<b>Figure 22</b> : Hormone antimüllérienne(AMH) par l'indice de masse corporelle.....	47.

**Liste de tableaux :**

**Tableau I :** Paramètres métaboliques des souris femelles âgées de 23 semaines après un régime à 4 ou 24 de matières grasses .....37.

**Tableau II :** Tableau résumant l'ensemble des articles par titre ,objectif espèce et résultats

**Tableau III :** Proportion de follicules et de corps jaunes trouvé dans les ovaires des souris après 12 semaines de régime .....39.

**Tableau IV :** Proportion de vésicule germinale, ovocyte en MII, complexe cumulo - ovocytaire dégénérés et expansés après 12 semaines de régime.....39.

**Tableau V :** Le développement et la dégénération de zygotes à 2 cellules après semaines de régime.....39.

**Tableau VI :** Concentrations sériques de progestérone et d'œstradiol chez les rats Long-Evans après une exposition à long terme à des Régimes riches en lactose..... 45.

**Tableau VII :** composition de graisse d'agneau (Charradi et al 2012) .....

## ***Liste d'abréviations :***

**ADA** : Association Américaine du Diabète

**ADNmt**: ADN mitochondrial

**Adipo R1**: récepteur d'adiponectine1

**Adipo R2** : récepteur d'adiponectine 2

**AG**: Acides Gras

**AMP** : Assistant Médicale a la procréation

**AMPK** : Protéine kinase active par l'AMP

**DT2** : Diabétique de type2

**FIV**: Fécondation inVitro

**FSH**: Hormone Folliculo Stimulante

**GH**: Growth hormone (Hormone de croissance)

**GNRH**: Gonadotrophin Releasing Hormone

**GV**: Germinal vesicul

**IAC**: Indice d'adiposité Corporelle

**IC**: Indice corporel

**IGF-1**: Insulin-like growth factor

**Igf2r**: Insulin like growth factor2 receptor

**IMC** : Indice de Masse Corporel

**IR** : Insulinorésistance

**L/A** : Leptine /adiponectine

**LH** : Hormone lutéinisante

**LPL** : Lipoprotéine lipase

**MGC**:Masse Grasse Corporelle

**MIV**: Maturation in vitro

**MII**: Métaphase II

**NPY**:Neurones hypothalamiques

**Ob**: Obèse

**OCL**: Old corpus lutéin

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR**: Polymérase chaine reaction

**SGA**: Small for gestational age

**SHBG**: SexHormone Binding Globulin

**SM** : Syndrome Métabolique

**SNC** : Système Nerveux Centrale

**SPOK**: Syndrome des Ovaires Polykystiques

**STAT 3**:Signal Transducer and Activator of Transcription

**T** : Testostérone

**UOVX** : Unilateral ovairectomie

## Table des matières

### Remerciement

### Dédicace

### Résumé

### Liste des figures

### Liste des tableaux

### Liste des abréviations

I. Introduction : .....	1
II. II. Bibliographie : .....	2
II.1 Reproduction : .....	2
II.1.1 L'ovaire : .....	2
Figure 1 : Cycle ovarien et hormones (Sylviane.H., 2011) .....	2
II.1.2 Les différents types de follicules : .....	3
II.1.3 L'ovogenèse : .....	3
II.2 Obésité : .....	4
II.2.1 Physiopathologie de l'obésité : .....	5
Figure 5:structure de tissus adipeux (Ouchi et al., 2011). .....	6
II.3 Diabète : .....	8
II.3.1 . Définition : .....	8
II.3.2 Types du diabète : .....	8
II.3.3 Diabète de type 1 .....	8
II.3.4 Diabète de type 2 : .....	8
II.3.5 Diabète gestationnel : .....	8
II.3.6 . PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE2 : .....	9
II.4 Relation obésité - diabete type2 - fertilité : .....	9
II.4.1 Physiopathologie .....	9
II.4.2 Hyperandrogénie .....	10
II.4.3 Insulinorésistance .....	10
II.4.4 Hyperleptinémie .....	11
II.5 Syndrome des ovaires polykystiques : .....	11
III. III.Protocole expérimentale : (prévu au départ) : .....	15
III.1 Matériel et méthodes .....	16
III.1.1 Choix des animaux : .....	16

III.1.2	Préparation de régime : .....	17
IV. IV.	Résultats : .....	18
IV.1	Souris : .....	18
IV.1.1	Etude de poids corporel : .....	19
IV.1.2	Bilan biochimique : .....	20
IV.1.3	Bilan hormonale : .....	21
IV.1.4	ARNm de Kiss : .....	21
IV.1.5	Taux de grossesses : .....	22
IV.1.6	Coupes histologiques des ovaires, études des oocytes et mitochondries ovariens : .....	22
IV.1.7	Etude des embryons, placentas : .....	25
IV.2	Rats : .....	28
IV.2.1	Etudes de poids corporel : .....	28
IV.2.2	Cytologie vaginale : .....	28
IV.2.3	Etude des hormones : leptine, progestérone, œstradiol : .....	29
IV.2.4	Etude des coupes histologiques des ovaires : .....	30
IV.3	Femmes : .....	31
V.	Discussion : .....	33
	Souris : .....	33
	Rats: .....	38
	Femme : .....	41
VI.	Conclusion : .....	44
	Références bibliographiques	
	Annexes	

## I. Introduction :

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

Parmi tous ces facteurs, l'excès pondéral, qui lui aussi ne cesse d'augmenter, semble avoir un impact négatif sur la fertilité et intéresse de plus en plus les chercheurs. Les preuves concernant son implication sont nombreuses et ne datent pas d'hier. Hippocrate, au IV<sup>ème</sup> siècle, envisageait déjà sa contribution aux troubles de la fertilité, dans son essai sur les Scythes en ces termes «*The girls get amazingly flabby and podgy. . . fatness and flabbiness are to blame. The womb is unable to receive the semen and they menstruate infrequently and little*». Depuis, l'étude des mécanismes reliant excès pondéral et troubles de la fertilité s'est développée et a permis la mise en évidence de signaux cellulaires sous-tendant cette relation.. Alors qu'elles sont les liens entre l'obésité diabète de type 2 et la fertilité. De ce fait notre étude constituée à scruter l'association entre l'obésité, le diabète de type 2 et l'infertilité chez le rat femelle.

Nous nous sommes intéressées à :

- d'une part l'étude pondérale des rats et des différents organes (tissu adipeux, ovaires).
- et d'autre part l'étude histologique de ces organes avec examen sanguin (Biochimique, hormonal).

## II. Bibliographie :

### II.1 Reproduction :

#### II.1.1 L'ovaire :

De la puberté à la ménopause, l'ovaire assure 2 fonctions :

- exocrine → croissance maturation et libération d'un Ovocyte prêt à être fécondé.
- endocrine → sécrétion des stéroïdes sexuels (Oestrogène et progestérone). (Sylviane.H., 2011)

Cycle ovulatoire (J1-J28) :

- Phase folliculaire → conduit à l'ovulation.
- Ovulation (J14) → libération de l'ovocyte fécondable.
- Phase lutéale (J15-J28) → prépare à la nidation. (Sylviane.H., 2011)

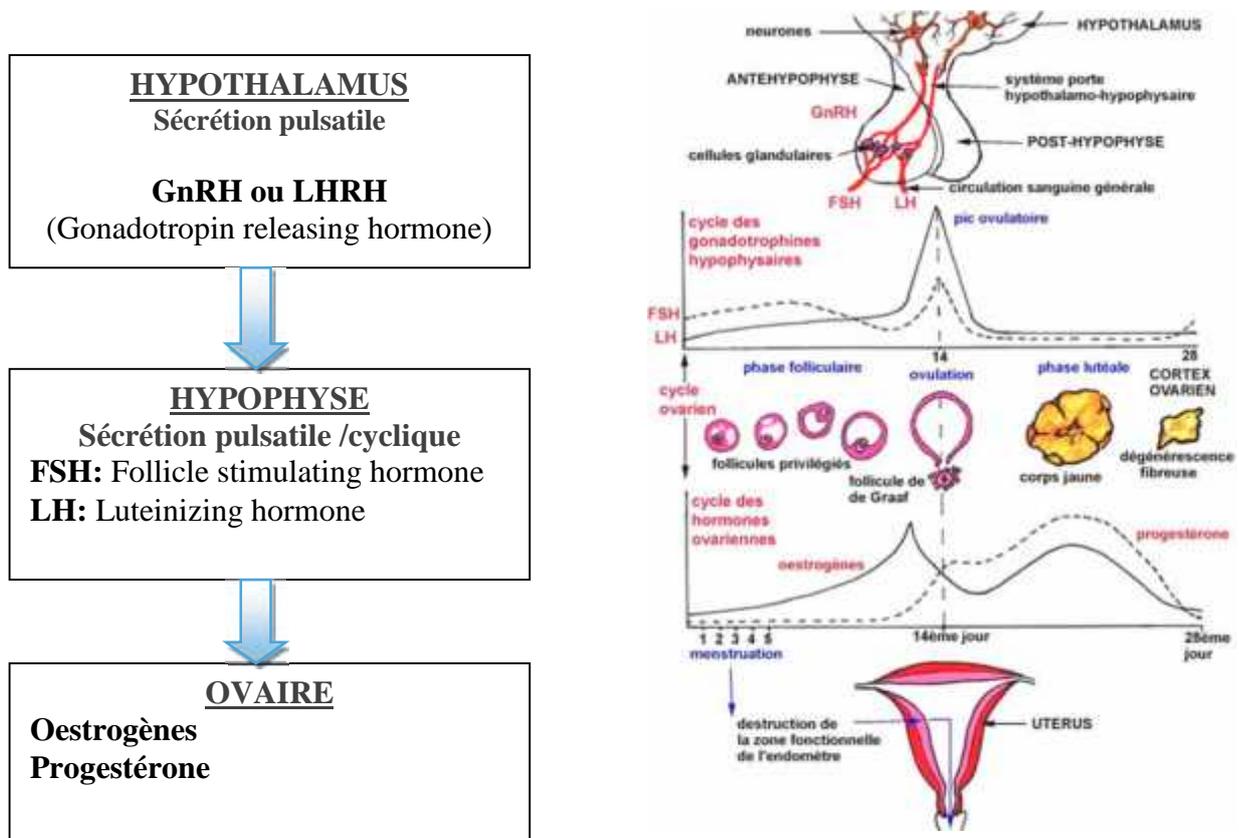


Figure 1 : Cycle ovarien et hormones (Sylviane.H., 2011)

Ensemble des processus par lesquels un follicule primordial se développe pour atteindre l'ovulation (<0.1%) ou régresse par apoptose (99.9%). (Sylviane.H., 2011)

### II.1.2 Les différents types de follicules :

- **Follicules primordiaux :**

- Pool de réserve constitué pendant la vie intra-utérine

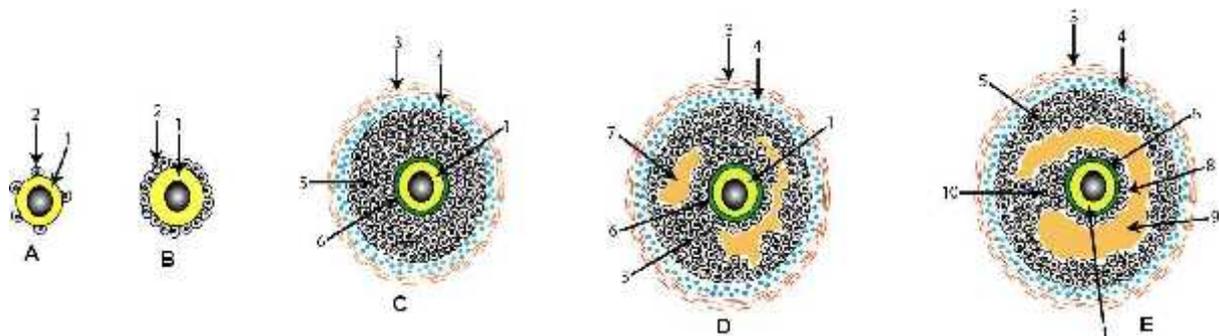
- **Follicules en croissance :**

- Primaire

- Secondaire

- Tertiaire = follicule antral ou cavitaire

- Pré-ovulatoire = follicule de De Graaf. (Sylviane.H., 2011)



**Figure 2 :** les différents stades de la folliculogénèse (Sylviane.H., 2011).

**A :** Follicule primordiale, **B :** follicule primaire, **C :** follicule secondaire,

**D :** Follicule tertiaire ou cavitaire, **E :** Follicule mur ou de De Graaf

**1 :** Ovocyte I bloqué en prophase I, **2 :** Cellule folliculaire, **3 :** Thèque externe,

**4 :** Thèque interne, **5 :** Granulosa, **6 :** Zone pellucide, **7 :** Cavité folliculaire,

**8 :** Corona radiata, **9 :** Antrum, **10 :** Cumulus oophorus.

### II.1.3 L'ovogenèse :

Différenciation des cellules germinales femelles en ovocyte (gamète femelle fécondable = ovocyte bloqué en métaphase II).

- Processus **discontinu** : depuis la vie foetale jusqu'à la ménopause. (Sylviane.H., 2011)

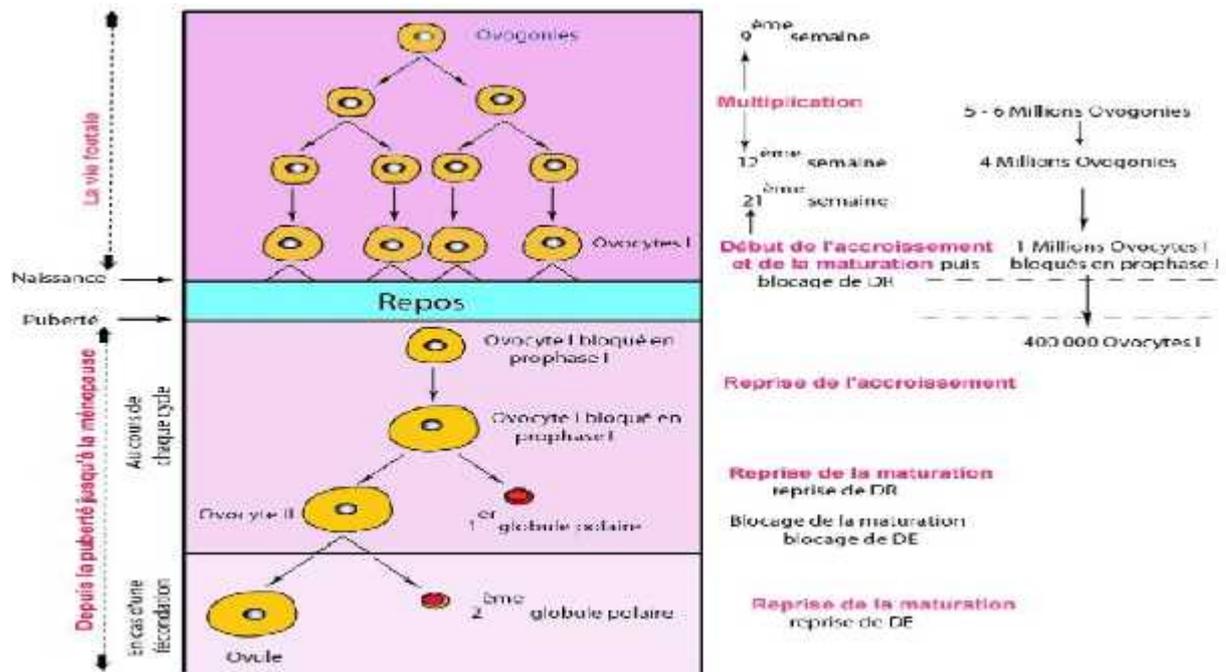


Figure 3 : les différents stades de l'ovogenèse (Sylviane.H., 2011).

## II.2 Obésité :

- Selon l'OMS, l'obésité se définit comme une accumulation excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. (Mehadji A.E., 2017)
- Les facteurs en cause dans le développement de l'obésité sont multiples et intriqués : densité calorique de l'alimentation, sédentarisation, facteurs psychologiques, rôle de l'hérédité, contexte socioéconomique. (Mehadji A.E., 2017)
- Le diagnostic est basé sur le calcul de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ) ; poids en kg et taille en mètre<sup>2</sup>). Selon l'OMS, l'obésité se définit à partir d'un IMC supérieur ou égal à 30. (Mehadji A.E., 2017)
- L'obésité est associée à de nombreuses complications somatiques (respiratoires, mécaniques, cardiovasculaires, métaboliques) mais aussi psychologiques et sociales.

- L'obésité abdominale estimée par une élévation du tour de taille. indique un risque accru des complications métaboliques (diabète de type 2) et cardiovasculaires. (Mehadji A.E., 2017)
- Deux types d'obésité peuvent être définis selon la répartition des graisses :
  - **L'obésité gynoïde** lorsque les graisses sont situées principalement sur la partie basse du corps (les cuisses, les fesses et les hanches) comme c'est souvent le cas chez la femme.
  - **L'obésité androïde** lorsque l'excès de graisses se retrouve essentiellement sur la partie supérieure du corps ; notamment dans la partie de l'abdomen situé au-dessus de l'ombilic ; ce type d'obésité est plus fréquent chez l'homme. (Pichard C., 2013)(Figure 4).



**Figure 4 :** les representations schématiques de l'obésité gynoïde et androïde (site francophone de l'obésité )

## II.2.1 Physiopathologie de l'obésité :

### II.2.1.1 Obésité et structure de tissus adipeux :

Le tissu adipeux (masse grasse) est un tissu conjonctif spécial contenant des cellules graisseuses, appelées « adipocytes ». Assurant le stockage des graisses, riches en énergie. Le tissu adipeux est aussi une source importante d'hormones, ces molécules assurent des rôles multiples dans l'organisme, complémentaires de ceux de l'insuline.

Il existe deux différents types de TA, le blanc et le brun. ces deux types sont morphologiquement fonctionnels. Le (TAB) constitue le principal site de stockage de l'énergie corporelle et est composé d'adipocytes uni nucléaires, relativement larges (Cinti et al., 2001). A l'inverse le (TABr) génère la chaleur pour le maintien de la température corporelle, il est composé d'adipocytes multiloculaires, relativement petits avec de nombreux mitochondries (Klaus et al., 2004). Chez l'homme, le TABr disparaît après la naissance

(Ailhaud., 2001). Cependant, il a été montré que le TABr est présent chez l'homme adulte (Ravussin., 2010).

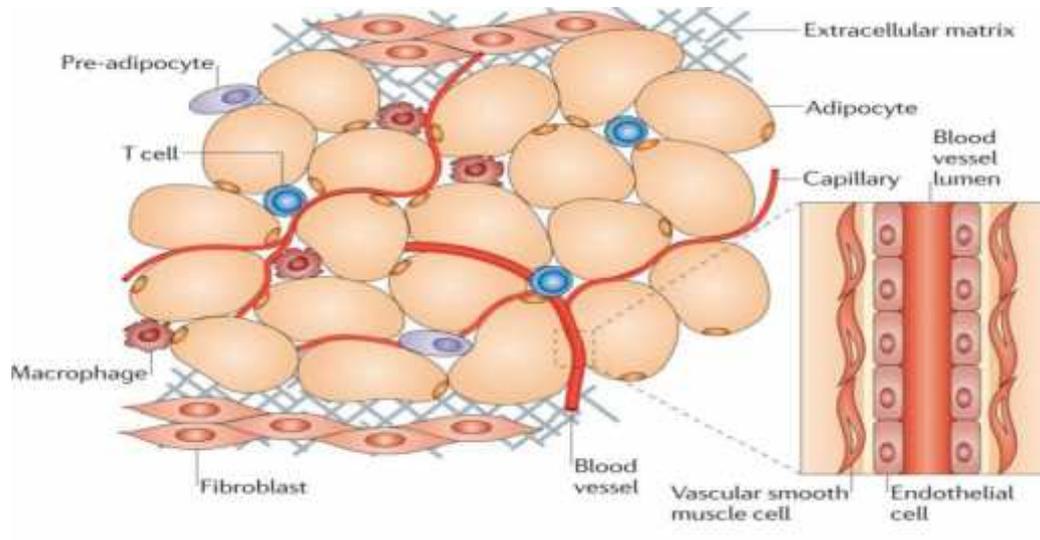
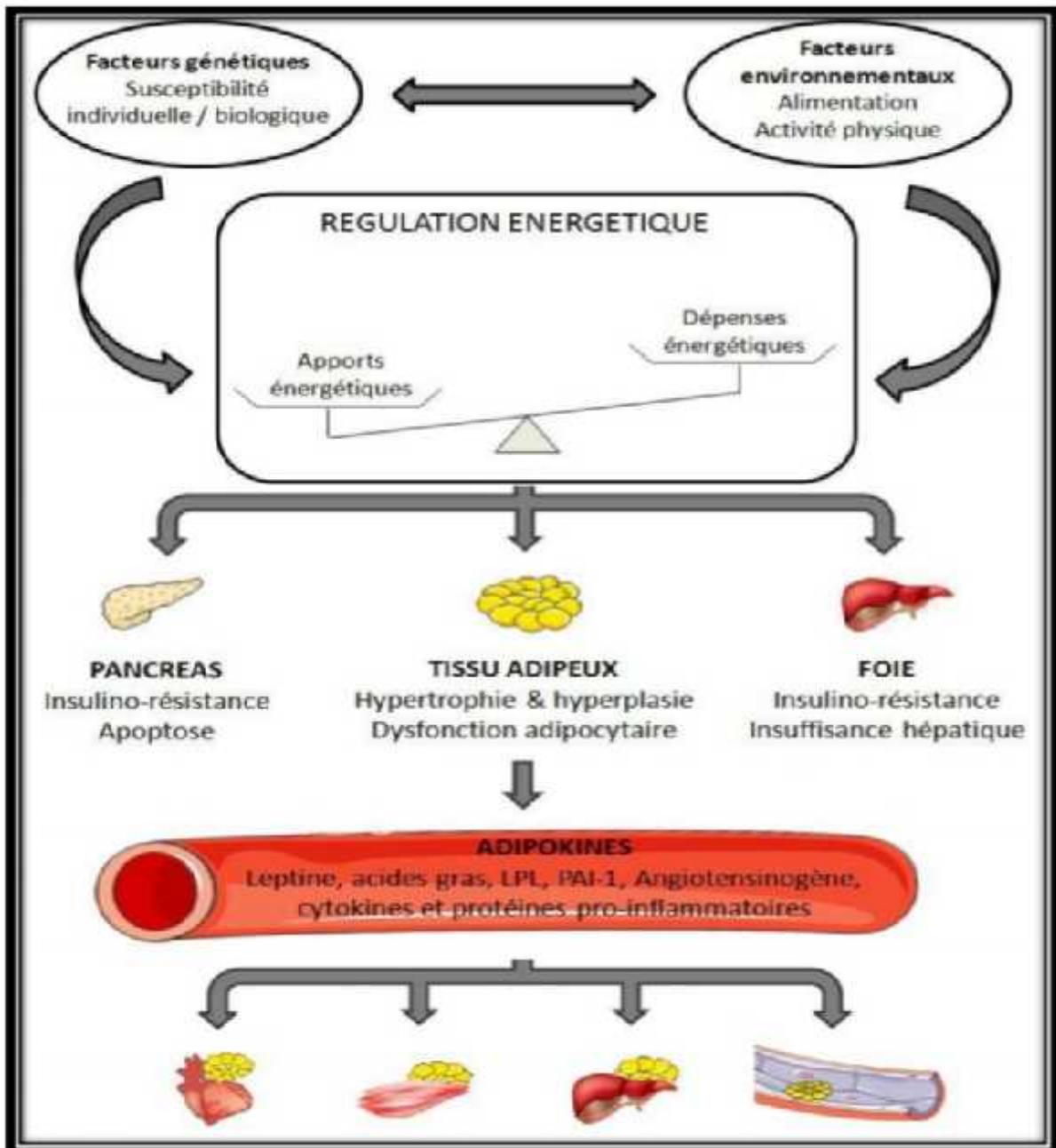


Figure 5: structure de tissu adipeux (Ouchi et al., 2011).

### II.2.1.2 Complications et conséquences de l'obésité:

Les conséquences de l'obésité sur la santé sont classables en plusieurs catégories: soit **Mécaniques** reliés à l'importance de l'excès de poids, soit **métaboliques** du fait d'anomalies Hormonales, de l'inflammation associée à la distribution viscérale et abdominale et de l'excès de tissu adipeux. Une distinction franche entre les divers mécanismes incriminés est parfois délicate (Blanckaert., 2009 ; Schlienger., 2010).

Les complications les plus fréquentes sont les maladies cardiovasculaires et respiratoires, le diabète de type 2 et l'arthrose ; d'autres maladies sont aussi associées à l'obésité : stéatohépatite, certains cancers parmi les plus fréquents, altération rénale, troubles endocriniens, troubles veineux, atteintes digestives, troubles endocriniens avec hypofertilité (Schlienger., 2010) (figure 1) (Despres et Lemieux., 2006).



**Figure6 :** Mécanismes physiopathologiques de l'obésité à l'origine des principales complications métaboliques et cardiovasculaire (Despres et Lemieux., 2006)

## **II.3 Diabète :**

### **II.3.1. Définition :**

Selon l'OMS, le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et/ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins. Le critère biologique retenu par le Comité des Experts de l'OMS et de l'ANAES pour le diagnostic du diabète sucré est le suivant : constatation à deux reprises au moins d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l (1,26 g/l) dans le plasma.

### **II.3.2 Types du diabète :**

#### **II.3.3 Diabète de type 1**

#### **II.3.4 Diabète de type 2 :**

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'un défaut de la signalisation insulino-dépendante empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie ainsi qu'une destruction progressive des cellules beta du pancréas. Nous avons vu précédemment que le SM est annonciateur d'un diabète de type 2 et comment l'obésité à travers la mise en place d'un état inflammatoire chronique et de la libération excessive d'acides gras libres participe à l'établissement d'un diabète. Le diabète de type 2 représente environ 90% des diabètes rencontrés dans le monde. (CNGOF., 2011)

#### **II.3.5 Diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable. On distingue :

- Les diabètes " pré-gestationnels " non-diagnostiqués avant le début de la grossesse, le diagnostic sera fait pendant ou après l'accouchement par la persistance du trouble.
- Les troubles directement liés à la grossesse pouvant disparaître en post-partum.

La prévalence du diabète gestationnel est de l'ordre de 3 à 6% de toutes les grossesses. A long terme, les femmes risquent de développer un diabète de type 2 (dans 15 à 60% des cas selon les groupes étudiés et la durée de suivi), et les enfants sont plus souvent atteints d'obésité et de diabète de type 2. Des données plus complètes sur les causes de ce diabète et son traitement sont consultables dans le rapport du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Société francophone du diabète (**CNGOF., 2011**).

### **II.3.6. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE2 :**

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline. On estime que 80 % de l'ensemble des diabétiques sont de type 2. Il est fréquemment associé à la surcharge pondérale, l'obésité, l'hypertension artérielle ainsi qu'aux dyslipidémies. Cette pathologie comporte une importante prédisposition génétique. Le diagnostic du diabète s'établit par la valeur de la glycémie plasmatique, qu'elle soit mesurée à jeun ou 2 heures après la prise orale de 75g de glucose ; glycémie postprandiale (**ADA., 2010**).

Le diabète de type 2 résulte d'un défaut de la signalisation insulinique empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie

Une autre hormone joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique et l'apparition du diabète

de type II, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). C'est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas qui exerce diverses actions métaboliques favorables, dont une stimulation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, une inhibition de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique et un effet anorexigène central.

## **II.4 Relation obésité -diabete type2-fertilité :**

### **II.4.1 Physiopathologie**

La relation entre l'obésité le diabète de type 2 et la fécondité des femmes est une donnée difficile à établir puisque les liens sont multifactoriels avec la nécessité de prendre en compte les facteurs socio démographiques, biologiques et environnementaux. Cependant, de

nombreuses études ont mis en évidence un lien entre l'indice de masse corporelle des femmes et leur fertilité. Plusieurs mécanismes interviennent dans ce phénomène, dont tous ne sont pas encore à ce jour élucidés.

Il existe chez les femmes en surpoids une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui représente la commande centrale de la fonction reproductive. Plusieurs approches expliquent ce phénomène :

#### II.4.2 Hyperandrogénie

Chez les sujets obèses, la balance androgènes/œstrogènes est perturbée avec pour conséquence un impact négatif sur la commande centrale hypothalamo-hypophysaire. Le tissu adipeux périphérique est le siège d'un excès de production d'œstrogènes par aromatisation des androgènes en œstrogènes, qui par un rétrocontrôle négatif entraîne une altération de la pulsativité de GnRh et donc de la sécrétion des gonadotrophines (**Jain et al. , 2017**).

D'une part, les œstrogènes en excès tendent à inhiber la FSH qui a deux actions fondamentales par son action sur les cellules de la granulosa ovarienne : la FSH stimule la croissance folliculaire et a un rôle dans l'aromatisation des androgènes en œstrogènes.

D'autre part, cet excès oestrogénique tend à stimuler la LH qui agit principalement sur les cellules thécales où sont produits les androgènes ovariens. Il se crée ainsi un cercle vicieux puisque les androgènes produits en excès seront par la suite aromatisés en œstrogènes....

L'hyperoestrogénie relative entraîne donc deux phénomènes impactant sur la fertilité : une hyper androgénie ovarienne et une altération de la maturation folliculaire. Ce mécanisme est responsable de phénomènes dysovulatoires avec des troubles du cycle. De plus, l'obésité serait corrélée à une diminution de l'amplitude du pic de LH, avec pour conséquence une ovulation altérée (**Jain et al., 2007**).

#### II.4.3 Insulinorésistance

L'obésité contribue à une insulinorésistance et à un hyperinsulinisme, participant également à l'hyper androgénie. Cette insulinorésistance entraîne une diminution de la SHBG produite au niveau hépatique, responsable d'une augmentation de la part libre des androgènes circulants. Elle agit également en stimulant la production d'androgènes au niveau ovarien. (**Isael, D D. et al., 2012**)

#### II.4.4 Hyperleptinémie

Le tissu adipeux est un organe endocrine ayant un rôle dans la régulation du métabolisme et dans la fonction reproductive. Chez l'obèse, il y a une sécrétion accrue de leptine par le tissu adipeux du fait de l'insulinorésistance ambiante. Le taux de leptine circulante est positivement corrélé à l'adiposité. Au-delà d'un certain degré d'adiposité, les capacités de la leptine à moduler le poids sont limitées. Chez l'obèse, cette hyperleptinémie chronique entraîne une résistance centrale à la leptine avec un trouble de la régulation de son récepteur hypothalamique. Il est admis qu'à dose similaire de leptine, celle-ci n'aura pas les mêmes effets sur l'ingestion alimentaire et le contrôle pondéral chez les sujets à poids normal versus ceux en surpoids. **(Isaël, D D. et al., 2012)**

La leptine a un impact négatif sur la fertilité à travers son action sur le neuropeptide Y sur lequel elle fait un rétrocontrôle négatif. Le neuropeptide Y est un neurotransmetteur qui a notamment un rôle important dans la régulation de l'appétit puisqu'il est orexigène et dans la fonction reproductive puisqu'il est responsable de l'altération de la sécrétion pulsatile de GnRh. En cas de résistance hypothalamique à l'action de la leptine comme dans l'obésité, la concentration de neuropeptide Y augmente ce qui provoque un hypogonadisme central. **(Gamba, M. et al., 2006)**

La leptine a un effet de stimulation sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en produisant un signal positif sur la maturation de la fonction reproductive de l'hypothalamus. Une étude qui induit une obésité chez des souris par une alimentation hyperlipidique, retrouve chez ces souris obèses une hyperleptinémie avec altération de son récepteur central, une diminution

de l'expression de GnRh et une diminution de leur taux spontané de grossesse de 60% **(Tortoriello, D. V. et al., 2004)**. En revanche, après administration exogène de gonadotrophines, la réponse ovulatoire et les taux de grossesse de ces souris redeviennent normaux, ce qui suggère bien un rôle hypothalamo-hypophysaire de la leptine.

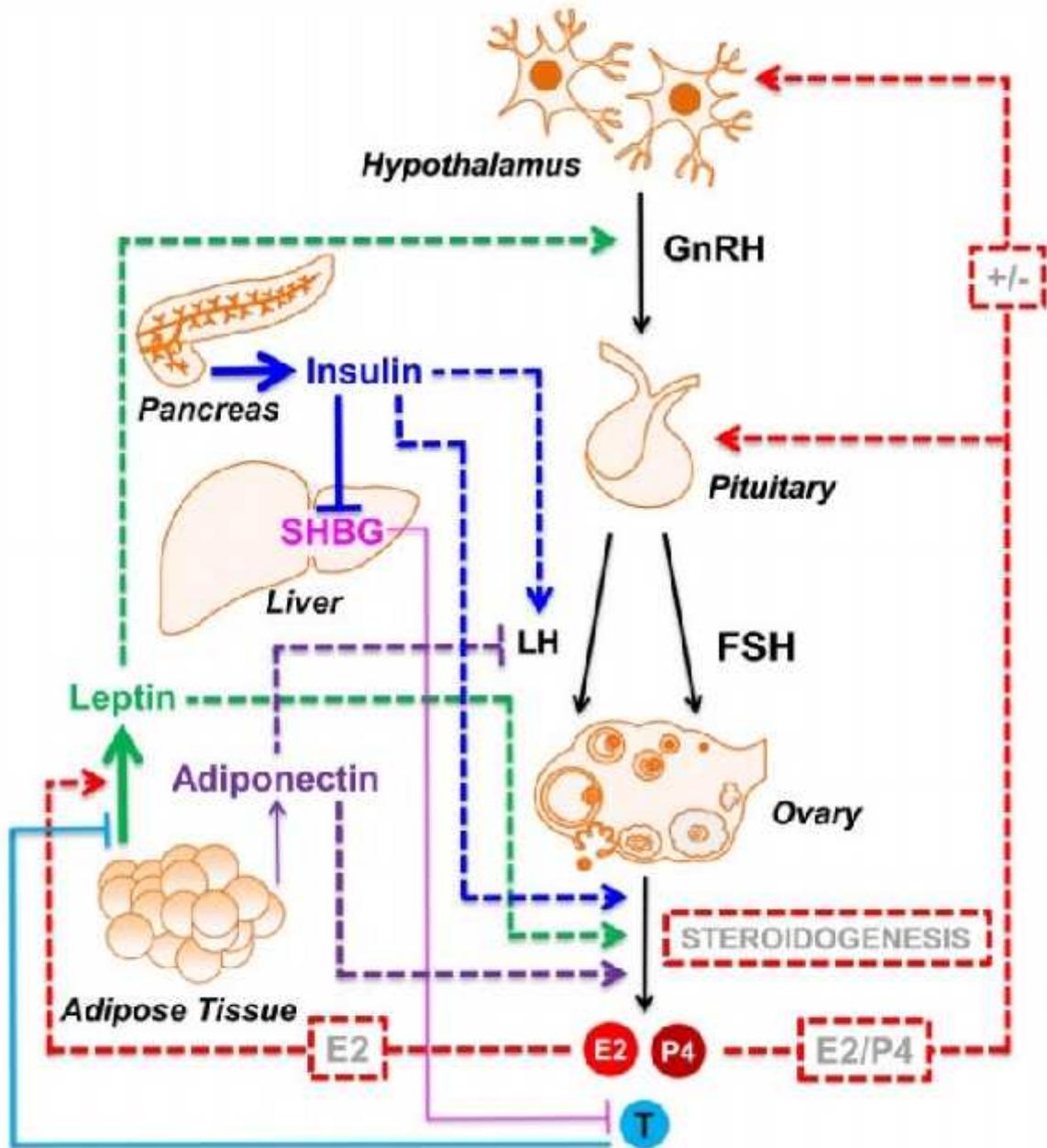
#### II.5 Syndrome des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) correspond à un désordre endocrinien très commun chez les femmes en âge de procréer puisqu'il concerne 12 à 18% d'entre elles.

Il est défini par les critères de Rotterdam de 2003 avec la présence d'au moins deux critères sur trois parmi : une hyper-androgénie clinique ou biologique, un trouble du cycle avec oligoménorrhée voire aménorrhée ou des critères échographiques de dystrophie ovarienne comportant plus de 12 follicules entre 2 et 9mm par ovaire et/ou un volume ovarien  $> 10 \text{ cm}^3$  (un seul ovaire pathologique suffit à porter le diagnostic). (**Joham, A. E. et al., 2016**). Le SOPK est associé à des troubles métaboliques et de la reproduction.

La plupart des femmes avec un SOPK conçoivent naturellement sans aide médicale à la procréation et il convient de rassurer ces femmes quant à leur fertilité. Cependant, elles doivent être informées que leur délai de conception peut être allongé du fait des phénomènes de dysovulation ; le SOPK représente en effet la première cause d'infertilité ovulatoire. L'étude de Joham and al. Retrouve que le SOPK est associé à 15 fois plus de risque d'infertilité, indépendamment de l'IMC. L'impact du surpoids n'est cependant pas à négliger puisque l'hypofertilité est exacerbée en cas d'excès pondéral. En effet, une étude de cohorte rétrospective analysant 200 femmes SOPK enceintes<sup>32</sup> retrouve un DNC significativement plus long lorsqu'il compare les femmes normo pondérales et celles en surpoids. (**Joham, A. E., et al., 2015**)

## Obesity-associated insulin and leptin resistance



**Figure7 :** Effet de l'insuline, de leptine et de l'adiponectine sur la régulation de l'axe hypothalamique, hypophysique et l'axe gonadique (HPG) et stéroïdogénèse en cas d'obésité.

(Fontana R., et al., 2016).

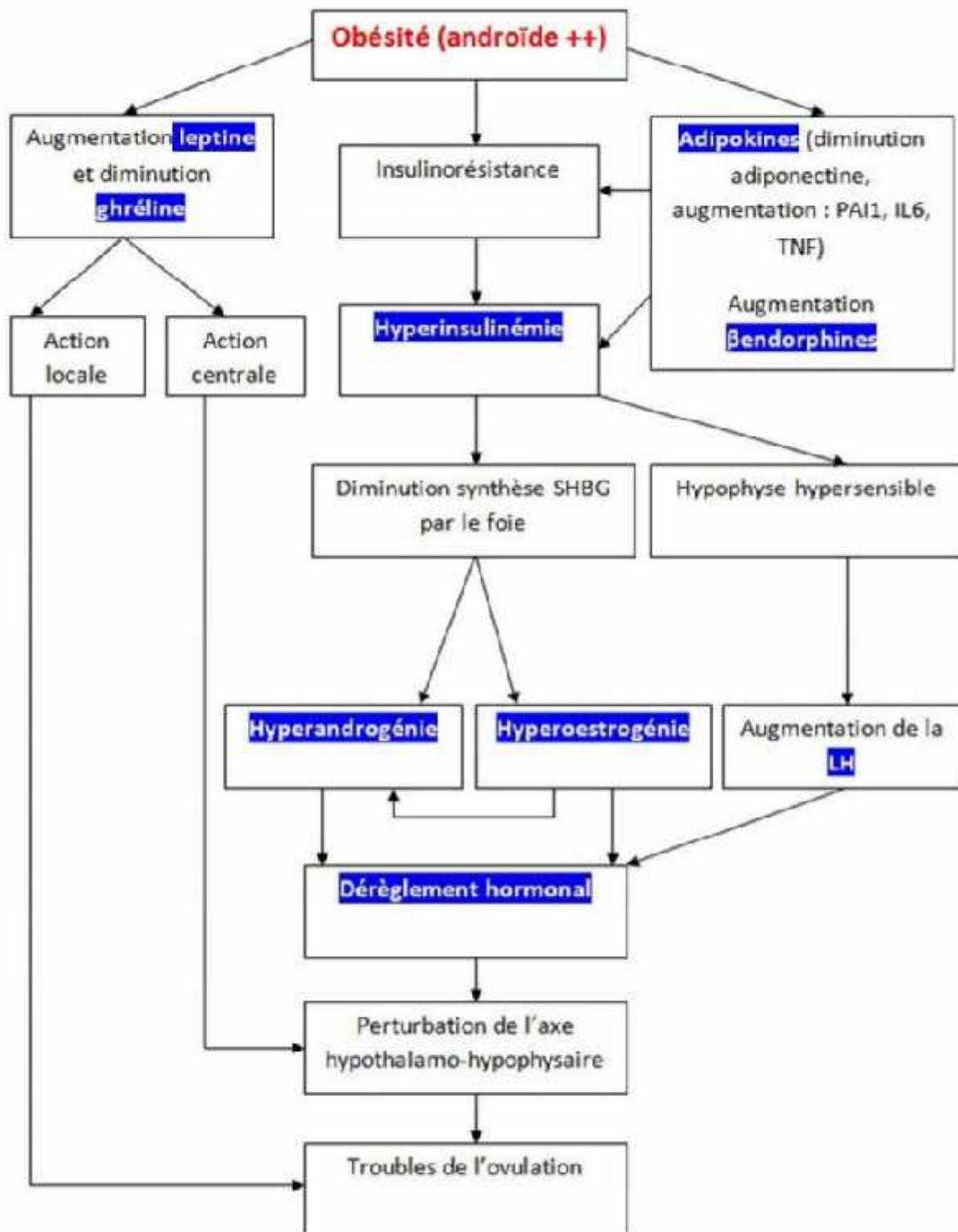
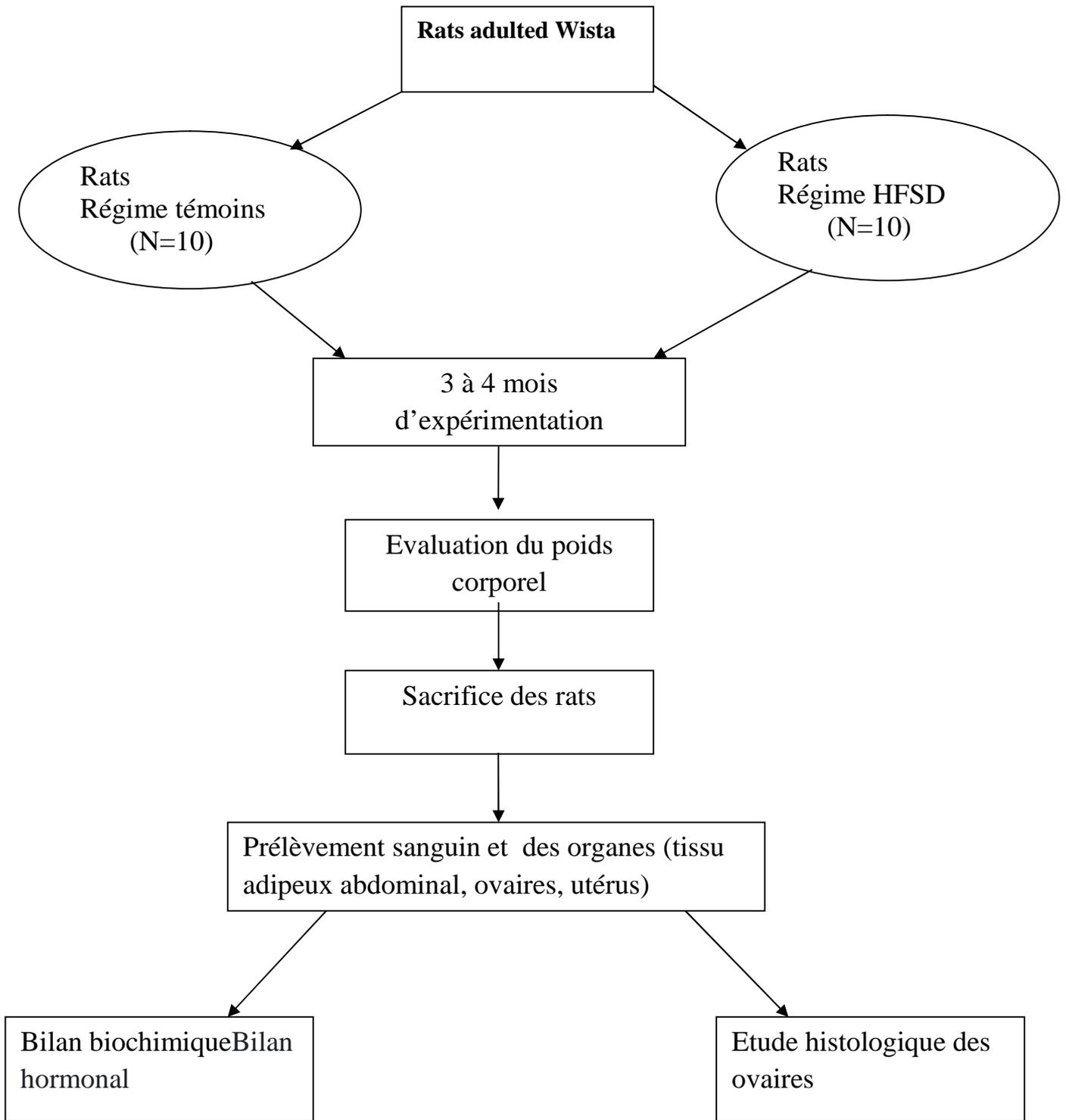


Figure 8 : obésité et perturbation de la régulation hormonale (Fontana R., et al., 2016).

**III. Protocole expérimentale : (prévu au départ) :**



**Figure 9 :** protocole expérimental prévu au départ

### III.1 Matériel et méthodes

#### III.1.1 Choix des animaux :

Le travail porte sur des rats femelles adultes de type « Wistar » élevées à l'animalerie IPA /Kouba –Alger. Agés d'un mois et pèsent environ (120± 3g).

L'élevage est réalisé dans l'un des boîtes de la station expérimentale de l'USDB 1. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture.

L'obésité est induite chez la rate par le régime hyper calorique et hyper lipidique (HFSD) induit une hyperphagie suivie d'une obésité dont l'installation est rapide chez le rat « Wistar ».



**Figure10, 11:** la cage en verre des rats,(15/20cm) pour chaque rat

### III.1.2 Préparation de régime :

Le HFSD constitué de la nourriture standardSD (1000g) qui a été préalablement saturée avec de la graisse d'agneau fondue (100g),de sucre (300 g) et 10ml de poly vitamine ,la nourriture à été administré(des petites boules) après séchage a température ambiante.

Les deux lots sont constitués :

**T** : lot témoin constitué de 10 femelles consommant le régime standard commercial (ONAB)

**E** : lot expérimental constitué de 10 femelles consommant le régime HFSD

Au cours de l'expérimentation le poidsdes rats est noté régulièrement ; On à commencé à appliquer un régime aux rats mais après 3 semaines, mais le travaille est arrêté en raison de covid- 19 (confinement), on a continué notre travaille théoriquement



**Figure 12:** préparation de régime

## IV. Résultats :

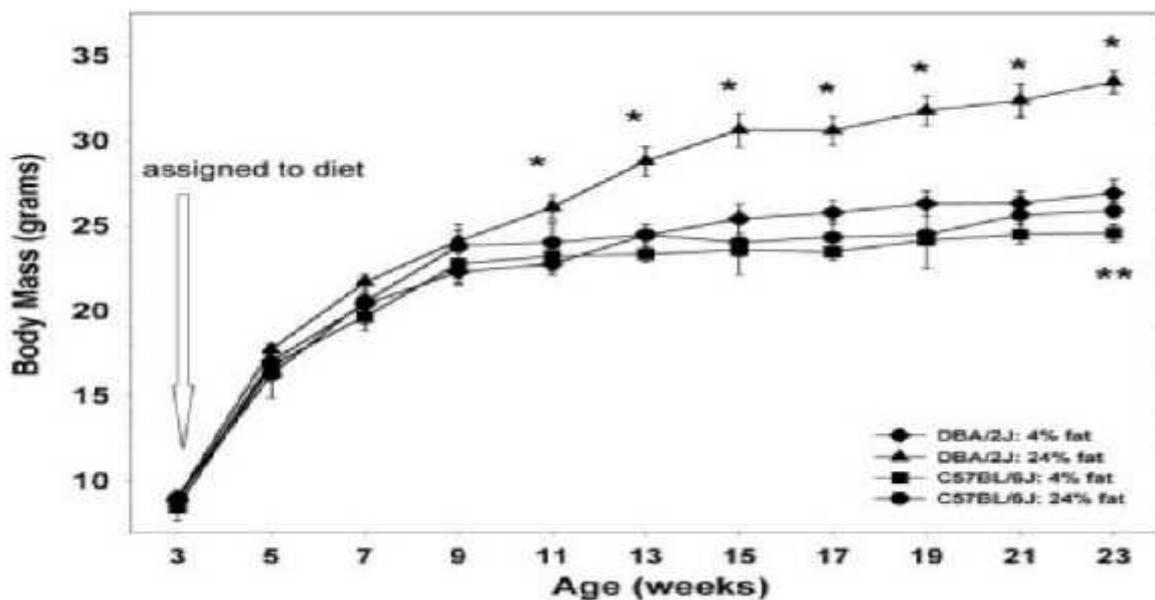
A fin de scruter l'effet de l'association entre l'obésité et le diabète de type 2 sur la reproduction, nous avons analysé les résultats des 10 articles qui se sont penché sur ce sujet, selon l'espèce étudiée, comme suit :

### IV.1 Souris : 6 articles (I.II.IV.VII.VIII.X) voir tableaux en annexe1

Espèce	Paramètres étudiés	Résultats
SOURIS (60 des articles)	Poids corporel	-50 : significative de poids des souris HFD. - 50 : pas de différence de poids après un HFD.
	Bilan biochimique	-100 : un changement notable de taux de GLU, Cholestérol et de graisse corporel après un HFD.
	Bilan hormonal	-100 : significative de taux de leptine chez les HFD.
	ARN de Kiss	-100 : d'ARN <sub>m</sub> de Kiss chez les souris déficientes en leptine.
	Taux de grossesse	-50 : de taux de grossesse chez les (DBA/2J) après un HFD. -50 : pas de différence de taux de grossesse chez les C57BL/6J après un HFD
	Etude des Coupe histologique des ovaires, oocytes et mitochondries	-100 : de follicules primordiaux, de Graf et de corps jaunes chez les HFD. - de follicules primaires et secondaires chez les HFD. - de taux de maturation des ovocytes GV chez les HFD. - de COC expansés chez HFD et de taux des ovocytes en MII - des mitochondries ovocytaires anormaux
Etude des embryons et placentas	-100 : retard de croissance fœtale et placentaire chez les HFD	

### IV.1.1 Etude de poids corporel :

Un des 6 articles a révélé qu'à la fin du régime HFD, les souris étaient significativement en surpoids par rapport au souris témoins (voir figure13), alors qu'un autre article parmi les 6 articles cité plus haut a démontré que le gain de poids moyen des souris BALB /c du groupe HFD était de  $4,65 \text{ g} \pm 0,30 \text{ g}$ , tandis que celui des souris du groupe témoin était de  $5,49 \text{ g} \pm 0,33 \text{ g}$ . Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de gain de poids. (Voir figure 14)



**Figure 13** : Courbe de poids des souris femelles avec des régimes contenant soit 4 ou 24 de matières grasses en poids (n20/groupe). Toutes les valeurs sont exprimées comme signifie  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.05$  for DBA/2J; \*\*,  $P < 0.05$  for C57BL/6J (Drew et al., 2004).

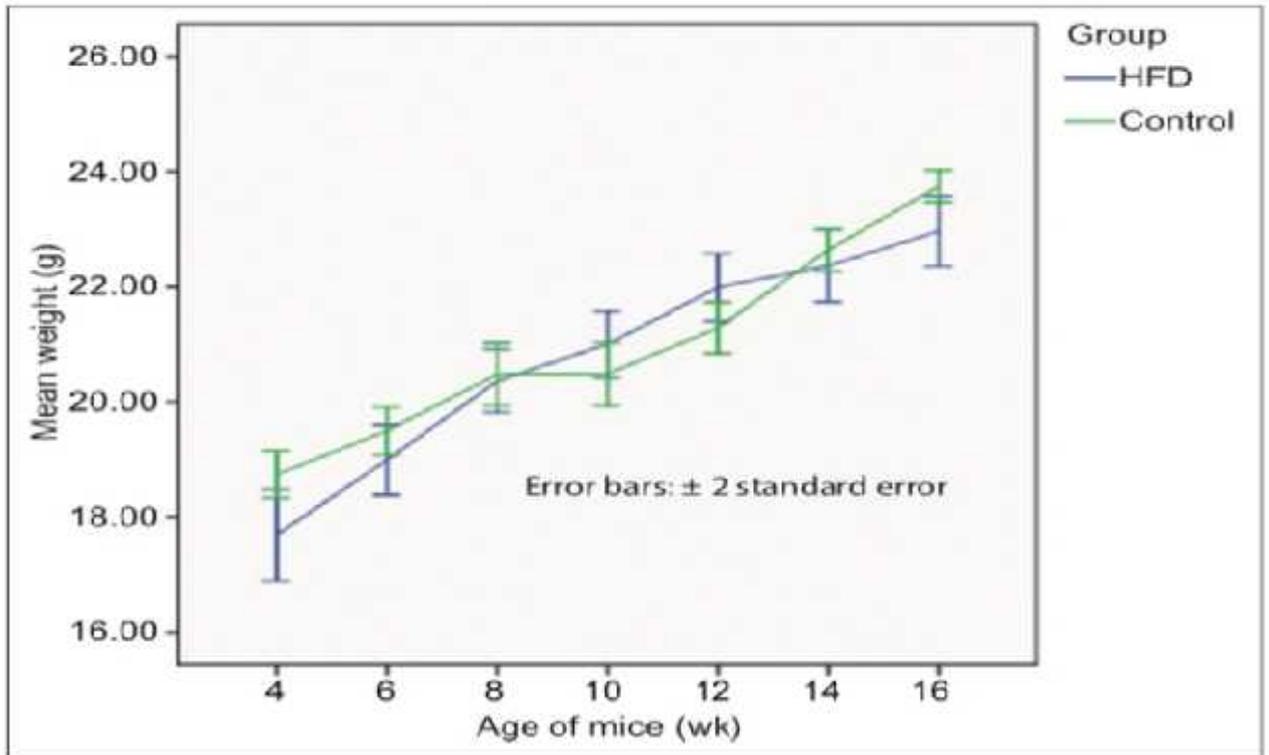


Figure 14 : graphique montre les changements des poids corporels moyens des souris dans le régime riche en graisses (HFD) et les groupes témoins au cours des 12 semaines.

#### IV.1.2 Bilan biochimique :

Un article est intéressé à étudier le taux de glucose, cholestérol et la graisse corporelle. Il a révélé qu'il y avait de changement notable de ces trois paramètres chez les souris obèses et les témoins. (Voir figure 15)

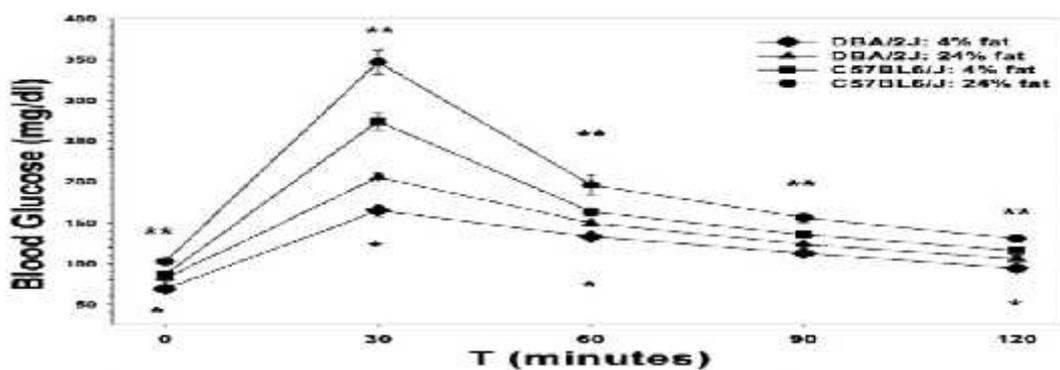


Figure 15 : Courbe de poids des souris femelles avec des régimes contenant soit 4 ou 24 des matières grasses (Drew et al., 2004).

### IV.1.3 Bilan hormonale :

Un article a fait ressortir une augmentation significative dans les concentrations sériques de leptine à jeun de la femelle obèse (DBA/2J), mais pas chez leur homologue (C57BL/6J), sachant que (C57BL/6J) avaient tendance à être plus résistante à l'insuline que les souris (DBA/2J), (tableau 1).

Notant qu'un article a trouvé une diminution de taux de GnRH, chez les souris déficientes en leptine. (Voir Tableau I)

**Tableau I** : paramètres métaboliques des souris femelles âgées de 23 semaines après un régime à 4 ou 24 de matières grasses (Drew et al., 2004).

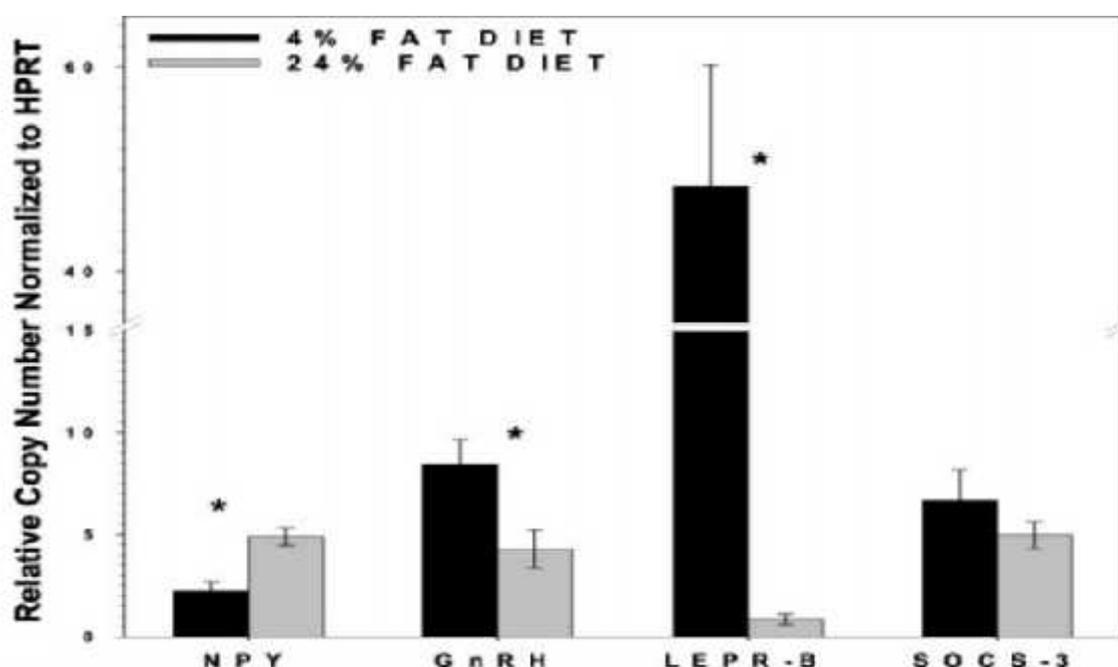
Strain, g dietary fat	Fasting glucose (mg/dl)	Fasting insulin (ng/ml)	QUICKI	HOMA	Leptin (ng/ml)	Leptin/body weight (ug/ml)
DBA/2J 4	69,2 ± 5,54	0,41 ± 0,09	0,37 ± 0,01	12,34 ± 2,86	2,45 ± 0,23	91,07 ± 6,92
DBA/2J 24	82,3 ± 8,77	1,14 ± 0,20	0,31 ± 0,01	49,00 ± 10,08	5,51 ± 1,22	164,97 ± 6,22
C57 BL/6J 4	86,9 ± 9,33	0,92 ± 0,15	0,31 ± 0,01	31,88 ± 4,27	1,54 ± 0,22	62,85 ± 8,59
C57 BL/ 6J 24	104,6 ± 10,6	3,23 ± 0,91	0,26 ± 0,03	132,82 ± 29,14	2,11 ± 0,75	81,78 ± 15,65

### IV.1.4 ARNm de Kiss :

Un article s'est intéressé au taux d'ARN<sub>m</sub> de Kiss (gène de kisspeptine), et il a démontré une diminution d'ARN<sub>m</sub> de Kiss chez les souris déficientes en leptine.

#### IV.1.5 Taux de grossesses :

Un des articles a révélé que le taux de grossesse des souris obèses (DBA/2J) étaient dépassés de 60% de moins que ceux de leurs homologues témoins (maigres). Aucune diminution des taux de grossesse n'a été notée chez les souris C57BL/6J soumises au régime. Il a été noté que les femelles obèses (DBA/2J) possèdent environ 50% et 95% moins de transcriptions de GnRH et LEPR-B, respectivement, que leur maigre homologues. De plus, les femelles DIO possédaient 100% plus de transcriptions de NPY (Neurones hypothalamiques). Contrairement à, ces altérations statistiquement significatives, il y avait apparemment aucun effet de l'augmentation des graisses alimentaires sur la valeur relative de nombre de transcrits hypothalamiques SOCS-3 (figure 16).



**Figure 16 :** Quantification PCR en temps réel des transcriptions hypothalamiques suggèrent une diminution de l'effet de la leptine central chez les souris DIO (DBA/2J) femelles (n=10 /groupe). Toute les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ( $p < 0,001$ ) (Drew et al., 2004).

#### IV.1.6 Coupes histologiques des ovaires, études des oocytes et mitochondries ovariens :

Un article a démontré que les follicules primaire et secondaire des souris du groupe HFD étaient significativement plus élevés que ceux du groupe témoin ( $p = 0,034$ ), aussi Le nombre de follicules de Graaf trouvés dans le groupe HFD était de moitié de celui du groupe témoin

( $p < 0,001$ ) tandis que Le nombre de corps jaunes chez les souris du groupe HFD était deux fois inférieur à celui du groupe témoin ( $p < 0,001$ ) (voir tableau III).

Le tableau IV montre le nombre d'ovocytes qui ont muri au stade Métaphase II (MII) , ainsi que le nombre de complexe cumulus –ovocyte (COC)dégénérés et expansés après culture pendant 24heures .Le taux de maturation des ovocytes de vésicule germinale(GV) dans le groupe HFD était significativement inférieur à celui du groupe témoin ( $p < 0,01$ ) ainsi que le nombre de bons COC expansés chez les souris HFD était plus élevé que celui des souris témoins . Cependant, la différence du nombre d'ovocytes dégénérés entre les deux groupes n'était pas significative ( $p = 0,212$ ).

Lorsque les ovocytes MII ont été analysés, ils ont constaté que le nombre d'ovocytes MII dans le groupe HFD était inférieur à celui du groupe témoin ( $p < 0,001$ ), bien qu'il y avait une différence importante dans le nombre d'ovocytes fécondés qui se sont développés au stade zygote à deux cellules ( $p < 0,05$ ).(tableau V)

**Table III. Proportions of the follicles and corpora lutea found in the ovaries of the mice after 12 weeks.**

Variable	%		p-value*
	Control group	HFD group	
Primordial follicle	82.2	79.6	< 0.001
Primary follicle	7.4	10.8	< 0.001
Secondary follicle	6.9	7.2	0.034
Graafian follicle	0.8	0.4	< 0.001
Corpus luteum	2.8	1.9	< 0.001

\*p-value was analysed using  $\chi^2$  test. HFD: high-fat diet.

**Table IV. Proportions of germinal vesicle (GV) oocytes that matured to the metaphase II (MII) stage, and cumulus-oocyte complex (COC) degeneration and expansion after 12 weeks.**

Variable	%		p-value†
	Control group	HFD group	
Total no. of GV oocytes*	188	98	< 0.001
MII oocyte	55.6	22.4	< 0.001
COC degeneration	4.5	8.2	0.212
Good COC expansion	63.3	74.5	0.056
Moderate COC expansion	25.3	15.3	0.055
Weak COC expansion	3.4	2.0	0.529

\*Data presented as no. †Total number of GV oocytes was evaluated using binomial test. All other data was analysed using  $\chi^2$  test. HFD: high-fat diet

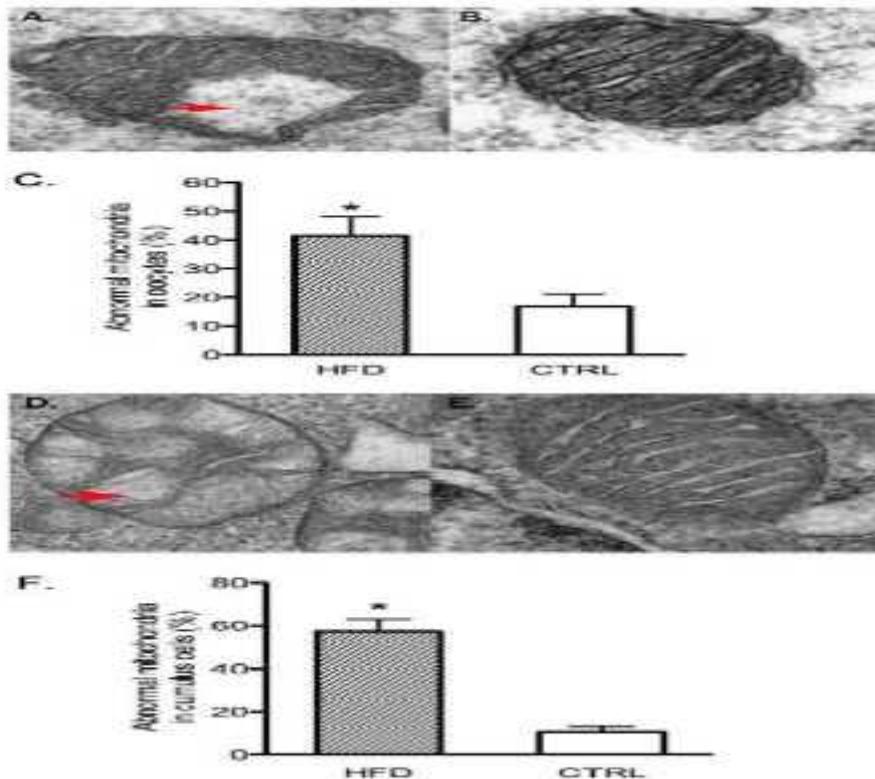
**Table V. The rates of *in vitro* fertilisation, and two-cell zygote development and degeneration after 12 weeks.**

Variable	%		p-value†
	Control group	HFD group	
Total no. of MII oocytes*	219	99	< 0.001
Two-cell zygote development	75.8	27.3	< 0.05
Two-cell zygote degeneration	0.0	9.1	< 0.05
No differentiation	24.2	63.6	< 0.05

\*Data presented as no. †Total number of metaphase II (MII) oocytes was evaluated using binomial test. All other data was analysed using  $\chi^2$  test. HFD: high fat diet

D'une autre part un articles a trouvé des follicules apoptotiques chez les souris obèses avec des ovocytes plus petits et moins matures, chromosomes mal alignés sur la plaque de métaphase ,ainsi que des mitochondries avec une architecture perturbés et moins de crêtes, plus de vacuoles et des signes de gonflement, avec un changement de distribution mitochondriale et des signes de stress métabolique, aussi les résultats d'un autre article indiquent que l'HFD maternelle a des effets profonds dès le stade ovocytaire et peut perturber le métabolisme par des mitochondries altérées. Pour explorer cette possibilité, ils ont d'abord utilisé la microscopie électronique à transmission pour examiner la morphologie mitochondriale dans les ovocytes au stade GV de souris HFD

et témoins. Les mitochondries ovocytaires de souris soumises à un régime riche en graisses présentaient moins de crêtes qui étaient plus désorganisées, une densité électronique réduite de la matrice, un gonflement accru et plus de vacuoles (figure 15A). ils ont ainsi évalué la structure des mitochondries dans les cellules du cumulus et trouvé, similaire aux ovocytes (figure 15D).



**Figure17 :** Ultra structure mitochondriale des ovocytes et des cellules cumulus.

-Mitochondries ovocytaires de souris HFD [A] et Control [B] ;

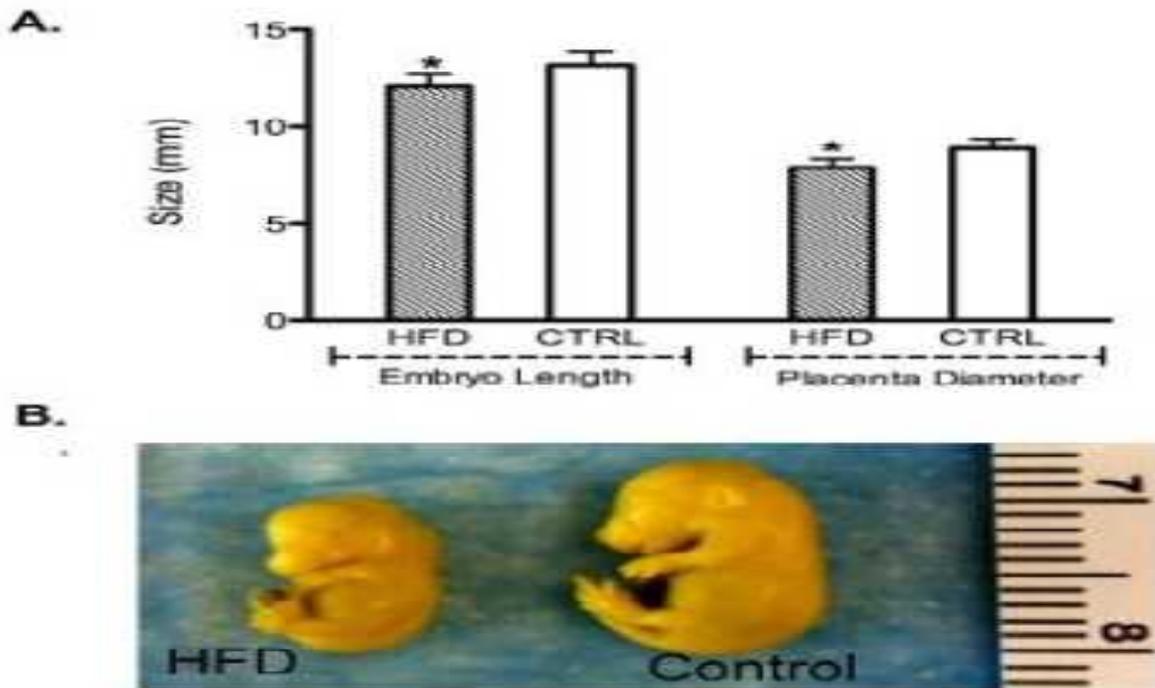
. [C] L'histogramme montre que les ovocytes de HFD ont des taux plus élevés de morphologie mitochondriale anormale. Mitochondries de cellules de cumulus provenant de souris HFD [D] et témoins [E].

- [F] Histogramme démontrant que les cellules cumulus de HFD ont des taux plus élevés de morphologie mitochondriale anormale.

- Les flèches indiquent les vacuoles dans les mitochondries. **(Luzzo K Met al).**

#### IV.1.7 Etude des embryons, placentas :

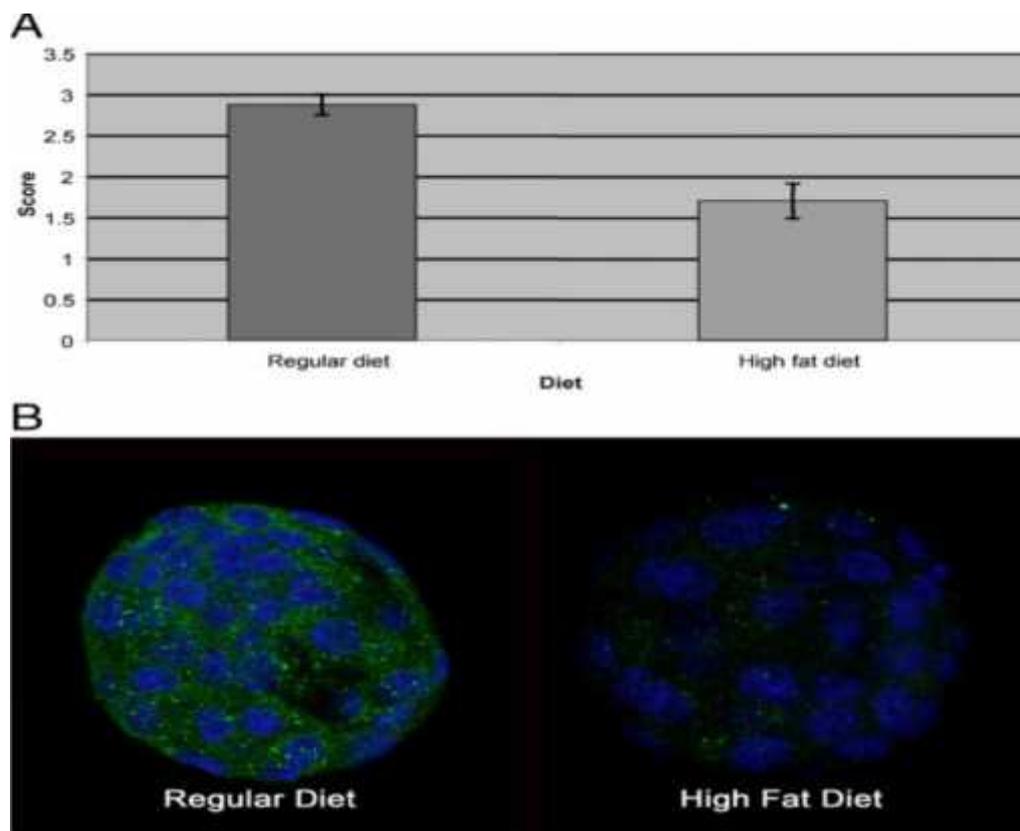
Deux articles ont rapporté que les fœtus des souris obèses tout au long de la grossesse présentent un retard de croissance significative par rapport aux fœtus témoins. Les embryons et les placentas associés provenant de mères suivant un HFD étaient significativement plus petits par la longueur ou le diamètre de la croupe, et pesaient moins que ceux provenant d'un témoin (voir figure16).



**Figure 18 :** Taille du fœtus et du placenta

- [A] Les embryons de mère HFD étaient significativement plus petits que ceux d'un régime témoin [12,1 mm vs 13,2 mm; \* p, 0,001]. De même, les placentas des mères HFD étaient significativement plus petits que les placentas provenant des mères témoins.-Tous les descendants étaient plus petits mais ils ont rattrapé leur croissance et leurs poids en dépassant même les progénitures des souris témoins avec une intolérance au glucose et augmentation du cholestérol et la graisse corporelle (développement précoce d'un syndrome du type métabolique).Ins [7,9 mm vs 8,9 mm; \* p, 0,001].
- [B] fœtus de HFD [à gauche] et de contrôle [à droite]; l'exemple montré pour HFD illustre l'extrémité la plus extrême du spectre des fœtus retardés de croissance. (**Luzzo K Met al**)

Un article a noté que les scores de coloration d'IGF-IR ont révélé une diminution relative de la coloration de l'IGF-IR des embryons de mères HFD comparé avec ceux qui ont nourri un régime régulier ( $P < 0,001$ ), (Figure19).les placentas des fœtus prélevés des souris obèses démontres une augmentation de trois fois de l'ARN<sub>m</sub> d'Igf par rapport aux placentas des fœtustémoins.



**Figure 19** : l'expression du récepteur IGF-1 est diminuée dans les blastocystes récupéré de souris femelles sur un HFD (n=10 souris) par rapport à un régime gras (n=8 souris) (p 0,001).

- A : récepteur relatif de l'IGF-1 l'expression a été déterminée par deux indépendants et aveugles
- B : image confocal de la protéine du récepteur IGF-1. Canal bleu : coloration nucléaire, Canal vert : marquage du récepteur IGF-1 (**Julie Sarfati et al., 2004**).

## IV.2 Rats : 2articles (III, IX)

Espèce	Paramètres étudiés	Résultats
RATS (20 des articles)	Poids corporel	-10 (HFD) ont de poids -10 (HLD) ont de poids
	Cytologie vaginale	-10 ont le régularité cyclique avec un HFD -10 ont des cycles réguliers avec un HLD
	Etude des hormones	-10 : de leptine chez les HFD avec une progressive d'œstradiol -10 : pas de différence de taux d'œstradiol mais une de progestérone
	Etude des coupes histologique des ovaires	-10 : diminution des corps jaunes frais et anciens avec un HFD -10 : pas de différence de nombres de follicules primordiaux avec un HLD

### IV.2.1 Etudes de poids corporel :

Un article a révélé que l'effet d'un régime HFD pendant 6 semaines a augmenté le poids corporel ( $349,32 \pm 17,1g$ ) par rapport aux témoins ( $205,03 \pm 2,6g$ ), par contre l'autre article a démontré qu'il n'y avait pas de différence entre les rats Long -Evans nourries sous un régime HLD (High lactose diet) et les rats témoins.

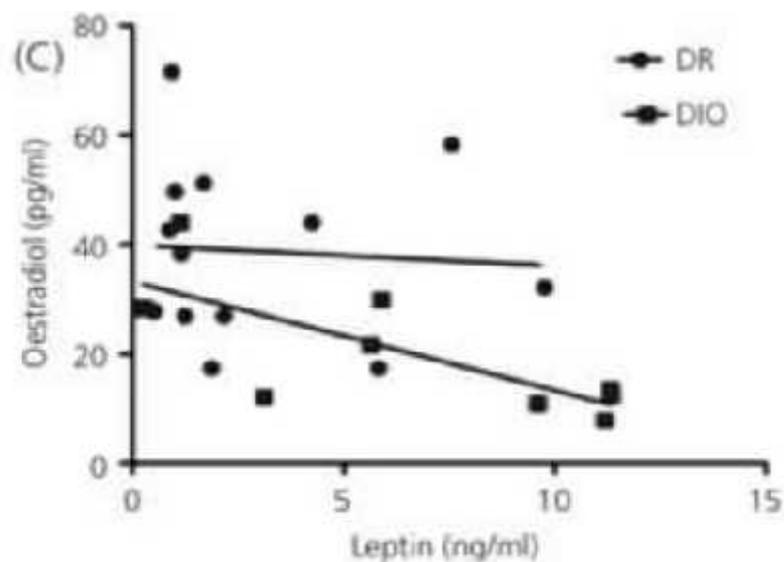
### IV.2.2 Cytologie vaginale :

Un article a trouvé qu'à la fin d'un régime HFD, la cyclicité œstrale chez les rats DIO a diminué la régularité cyclique de 20 par rapport au rats DR, par contre l'autre article a

rapporté que les rats HLD (High lactose diet) et les témoins avaient des cycles œstraux réguliers.

#### IV.2.3 Etude des hormones : leptine, progestérone, œstradiol :

Un de ces articles a trouvé que le régime HFD a augmenté le taux de leptine quatre fois plus chez les rats DIO ( $12,44 \pm 2,3 \text{ ng/ml}$ ) par rapport aux rats DR ( $3,19 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$ ) ainsi qu'une diminution progressive d'œstradiol chez les DIO-HF ( $12,73 \pm 1,6 \text{ pg/ml}$ ) par rapport aux DR témoins ( $12,73 \pm 1,6 \text{ pg/ml}$ ) démontrant qu'il existe une relation inverse entre la leptine et l'œstradiol qui était statistiquement significative ( $r^2=0,434$ ,  $F=6,154$ ,  $p=0,038$ ) (voir figure).



**Figure 20** : l'analyse de régression linéaire pour décrire l'association entre la leptine et l'œstradiol.

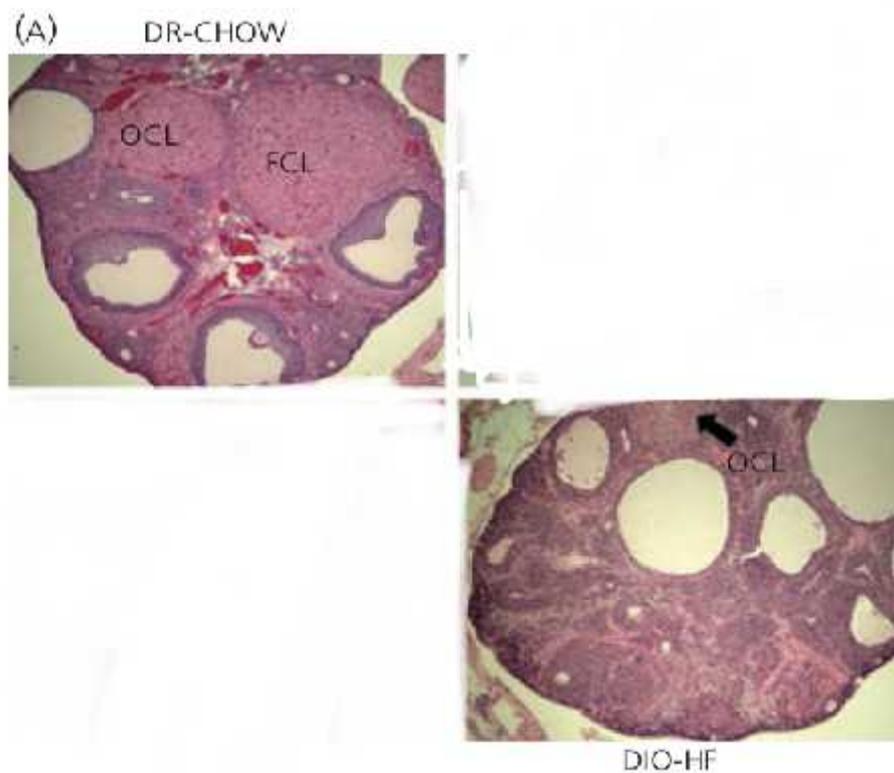
Par contre l'autre article a révélé qu'il n'y avait pas de différence de taux d'œstradiol avec un régime riche en lactose HLD mais une diminution de progestérone chez les rats HLD. (Tableau VI)

**Tableau VI** : Concentrations sériques de progestérone et d'œstradiol chez les rats Long-Evans après une exposition à long terme à des Régimes riches en lactose.

Group	N	Progesterone (ng·mL <sup>-1</sup> )	Estradiol (pg·mL <sup>-1</sup> )
Control (intact)	15	12.2 ± 2.4	63.5 ± 3.7
Lactose (intact)	15	8.0 ± 1.0 <sup>A</sup>	60.1 ± 3.8

#### IV.2.4 Etude des coupes histologiques des ovaires :

Un des articles a trouvé que les corps jaune frais(FCL) et anciens (OCL) étaient réduits chez les rats DIO HF(figure 21).



**Figure 21** : Effets de l'alimentation HF sur les ovaires chez les rats DIO et DR.

-(A) Une Coupes histologiques représentatives des ovaires (grossissement 40x) de traitements mettant en évidence des follicules de Graaf(GF), du corps jaune frais (FCL) et de l'ancien corps jaune (OCL).(d'aprèsBalasubramanian P et al)

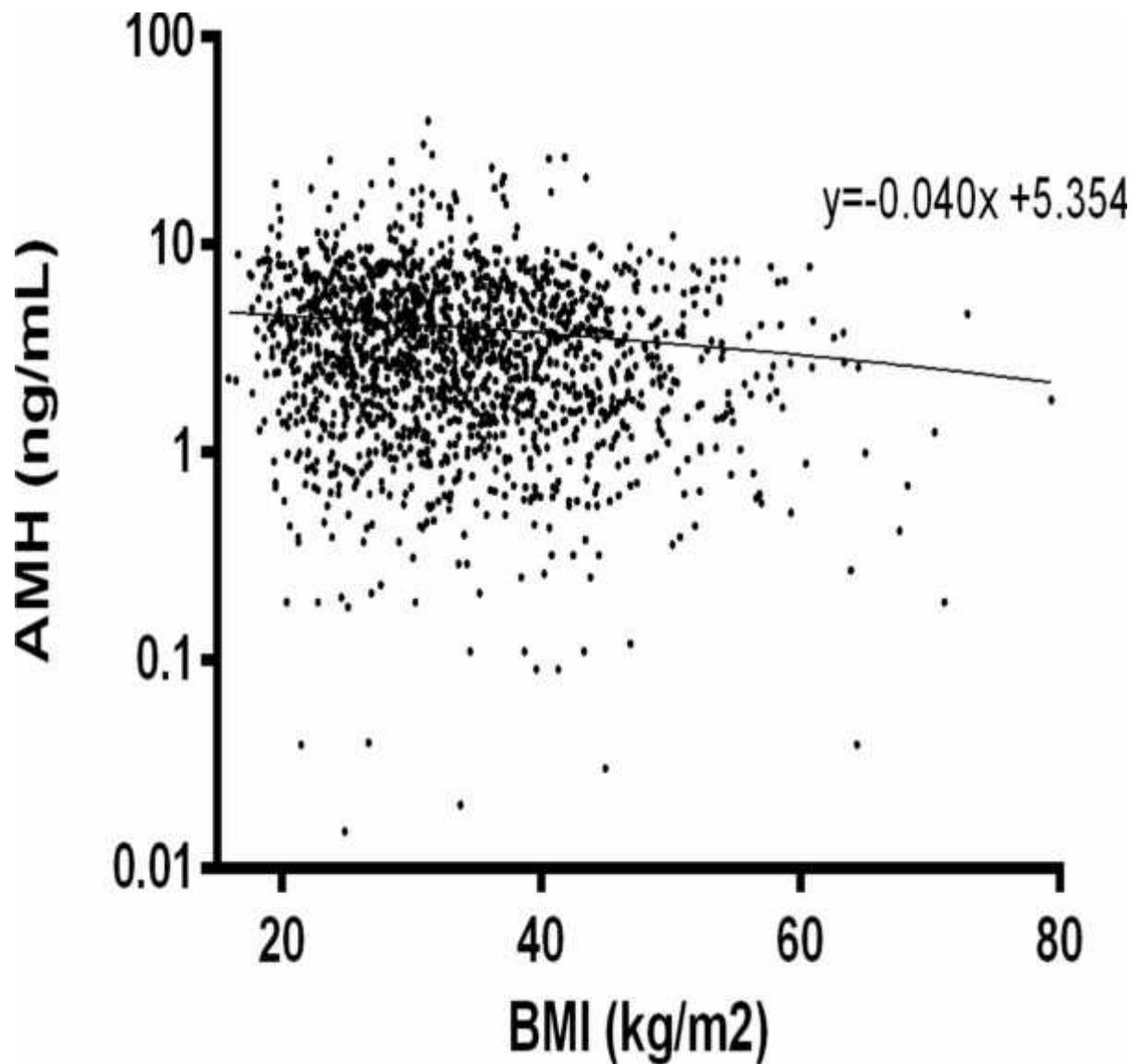
### IV.3 Femmes :2 articles (V, VI)

Espèce	Paramètres étudiés	Résultats
Femme (20 des articles)	Bilan biochimique	- GLU et TG chez les femmes obèses.
	Bilan hormonal	- d'AMH, insuline et leptine chez les femmes obèses.

#### IV.3.1 Etudes du bilan biochimique et hormonal AMH, adiponectine, insuline, glucose et triglycérides :

Deux articles se sont intéressés à étudier le taux d'AMH (hormone antimüllérienne), d'insuline, de glucose et de triglycérides ainsi que l'effet de l'adiponectine sur le système reproducteur.

Un des articles a trouvé que les participants souffrant d'obésité ont des concentrations d'AMH 23,7 inférieurs à celles ayant un IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  (2,9ng/ml contre (3,8ng/ml). Dans des modèles de régression linéaire à plusieurs variables, l'IMC actuel ( $\beta = -0.015$ ; IC à 95%  $-0.021, -0.009$ ), IMC à 18 ans ( $\beta = -0.016$ ; IC à 95%  $-0.024, -0.008$ ), le poids à vie le plus lourd rapporté ( $\beta = -0.002$ ; IC à 95%  $-0.003, -0.001$ ) et la leptine ( $\beta = -0.016$ ; IC à 95%  $-0.025, -0.007$ ) étaient inversement associées à l'AMH. Il n'y avait pas d'association entre l'adiponectine et l'AMH (figure). Alors qu'un autre article a démontré que l'adiponectine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux qui agit pour réduire l'insuline résistance et donc elle est en corrélation négative avec le taux d'insuline à jeun, glucose et de triglycéride.



**Figure 22:** Hormone antimüllérienne(AMH) par l'indice de masse corporelle (IMC) (n=1642 ; exclut 3 participants qui avaient des concentrations d'AMH inférieures à la limite de détection du t (Bernardi L A., et al, 2017).

## V. Discussion :

### V.1 Souris :

Un article a constaté que le nombre de follicules primordiaux et de Graaf diminuait, tandis que le nombre de follicules primaires et secondaires augmentait dans le groupe HFD. Cela peut être dû au fait que le processus de croissance des follicules primordiaux est indépendant des gonadotrophines hypophysaires. Il est prouvé que les cellules folliculaires chez la souris stimulent la croissance des ovocytes grâce à des facteurs paracrines. (Sohrabil M ., et al, 2015) .De plus, une régulation réciproque de la croissance des cellules de la granulosa par l'ovocyte se produit probablement(Sohrabil M ., et al,2015) .La diminution de nombre de follicules de Graaf dans le groupe HFD pourrait être due a un effet direct sur l'axe hypothalamo-pituitaire(Sohrabil M ., et al,2015) .

Dans la présente étude, ils ont montré que le taux de maturation des ovocytes GV du groupe HFD était significativement inférieur à celui du groupe témoin, un HFD pouvait être associée à une augmentation du niveau d'espèces réactives de l'oxygène dans le COC (complexe cumulo-ovocyttaire), ainsi qu'à un épuisement en glutathion dans les ovocytes pré-ovulatoires et les zygotes de souris femelles(Sohrabil M ., et al,2015). Il y avait également une diminution significative du nombre d'ovocytes MII (métaphase II) dans le groupe HFD. Cette découverte est étayée par des études similaires qui rapportent une diminution du nombre d'ovocytes MII chez les souris souffrant d'obésité induite par HFD (Sohrabil M ., et al,2015). Les résultats de la FIV suggèrent qu'un HFD affecte à la fois la qualité et la quantité des ovocytes. Par rapport au groupe témoin, le groupe HFD avait un nombre réduit d'ovocytes MII prélevés dans la trompe de Fallope et un nombre réduit d'ovocytes fécondés qui se différencient au stade zygote à deux cellules. Il y avait également une augmentation de la dégénérescence des ovocytes et une augmentation du nombre de cellules non différenciées et un grand nombre d'expansions de cumulus dans le groupe HFD. Tous ces changements observés affectent négativement la fertilité.. Pour conclure, sur la base des résultats de la présente étude, les mécanismes probables de l'échec de la reproduction et du développement associé à l'obésité sont un nombre modifié de follicules primordiaux et de Graaf, un nombre modifié de corps jaunes, et une vitesse modifiée de développement des ovocytes GV, de la FIV, de l'expansion du cumulus.

Les ovocytes de souris soumises à un régime alimentaire riche en graisses présentaient un métabolisme mitochondrial anormal, évalué par les niveaux de citrate dans les ovocytes dénudés individuels. Les ovocytes de souris HFD avaient également un nombre significativement plus élevé de mitochondries anormales, caractérisé par des vacuoles intra-organelles, des crêtes gonflées et matrice moins dense par rapport aux souris témoins. Les cellules cumulus des mêmes souris nourries à haute teneur en graisses ont également montré une ultrastructure mitochondriale anormale.L'alimentation HFD entraîne des changements dans la composition des acides gras de la membrane mitochondriale, et il a été suggéré que ces changements entraînent des altérations significatives dans le découplage des protéines et

le métabolisme énergétique (**Sohrabil M., et al, 2015**). Par extension, notre étude serait la première à suggérer qu'une altération de la composition en acides gras de la membrane mitochondriale peut se produire dans le complexe ovocyte - cumulus des mammifères et que cette perturbation peut se manifester dès un mois de régime.

Les chercheurs d'un autre article ont découvert qu'après 4 mois de régime contenant 24% de matières grasses en poids, des souris femelles DBA/2J se développent une hyperinsulinémie, insuline résistance et hyperleptinémie (augmentation de pourcentage de graisses) et les souris femelles C57BL / 6J soumises au régime 24% de matières grasses étaient environ 5% plus lourdes après 4 mois, mais le gain de poids n'était pas traduit par des augmentations des pourcentages de graisse ou niveaux de leptine. Ceci est en contraste frappant avec souris mâles C57BL / 6J, dont la prédisposition à développer une DIO résistante à la leptine a été largement décrite (**Drew V.T., et al, 2004**). Ils ont mené plusieurs études pour vérifier la nature de la infertilité manifestée par les souris femelles DIO DBA / 2J. Et donc les gonadotrophines exogène ont pu rétablir un taux de grossesse normale et aussi pour induire un nombre similaire d'ovulations, excluant essentiellement une anomalie utérine ou ovarienne majeure. De plus, à l'examen histologique, les ovaires de 20 des souris DIO (DBA / 2J) âgées de plusieurs semaines ont montré une diminution du développement folliculaire par rapport à leurs cohortes maigres, mais il y avait preuve de la fonction normale passée sous la forme de corps jaune. Cela suggère que leur défaut de fertilité, comme leur obésité, était acquis progressivement. Le fait que les souris DIO femelle DBA / 2J ont présenté une réduction de plus de 50% de leur nombre de transcriptions de la GnRH hypothalamique a confirmé la nature centrale de leur défaut de fertilité. Par conséquent, il semble cette résistance centrale à la leptine dans ce modèle, d'une manière semblable à une carence absolue de leptine par mutation, engendre hypogonadisme hypothalamique, et que les femmes ont un seuil inférieur à celui des hommes pour ce phénomène. Comment la leptine exerce-t-elle son effet permissif sur la reproduction? Ils ont répondu à cette question par des données in vitro qui suggèrent que la leptine peut directement moduler l'activité de lignées cellulaires immortalisées sécrétant la GnRH, hybridation in situ et les études d'immunofluorescence ont démontré que pas de présence du récepteur de la leptine dans les neurones GnRH du singe ou rat (**Drew V.T., et al, 2004**). Si la leptine a un stimulant direct effet sur le neurone GnRH in vivo, il est probablement dépassé par les effets qu'il exerce indirectement via son influence sur inter neurones dont les processus axonaux butent sur les neurones de la GnRH. NPY est clairement un médiateur majeur à ce titre. Chez les souris ob / ob, l'absence d'inhibition Médie par la leptine de l'expression du NPY et sécrétion (**Drew V.T., et al, 2004**) conduit à des élévations chroniques de l'expression des neurones hypothalamique (NPY). De plus, le traitement des souris ob / ob avec la leptine est suffisante pour normaliser les niveaux de NPY hypothalamique tout en améliorant de manière concomitante l'hyperphagie, l'obésité, et infertilité centrale, effets non obtenus en induisant une degré similaire de perte de poids grâce à une alimentation hypocalorique (**Drew V.T., et al, 2004**). Preuve supplémentaire que le taux NPY central élevé médiate la pathologie de la carence en leptine est que la plupart des défauts des souris ob / ob, y compris l'infertilité, sont atténués ou normalisés lorsqu'il est superposé à des souris knock-out NPY (**Drew V.T., et al, 2004**) Fait intéressant, le NPY peut exercer ses effets sur le poids corporel et la fertilité via des mécanismes séparés comme la

suppression sélective de le récepteur Y4 seul suffit à restaurer la fertilité, mais pas poids corporel normal, aux souris ob / ob (**Drew V.T., et al, 2004**). Nous avons souhaité discerner si l'infertilité présente dans notre Le modèle DBA / 2J féminin obèse était associé à une tonalité centrale NPY, elle-même une mesure indirecte de l'effet de la leptine. Par conséquent, ils ont étudié la transcription hypothalamique relative niveaux de NPY en utilisant la technologie PCR en temps réel. Cohérent avec la présence d'un effet de leptine central diminué, le les souris DBA / 2J femelles obèses ont manifesté presque 100% de plus Transcriptions NPY dans leur hypothalamus. C'est vraisemblablement cette tonalité NPY-énergique accrue qui est responsable de la diminution de l'expression de la GnRH centrale observée dans le DIO Femelles DBA / 2J. Les données limitées examinant le récepteur hypothalamique de la leptine les niveaux chez les rongeurs DIO sont incohérents, avec certaines études démontrant une diminution (**Drew V.T., et al, 2004**), tandis que d'autres ont montré aucune différence (**Drew V.T., et al, 2004**). Dans leur modèle de leptine murine féminine résistance, ils ont démontré que le niveau de LEPR-B, l'iso forme compétente de signalisation STAT de la leptine récepteur, a été considérablement réduit de 95% chez les souris DBA / 2J obèses comparées à leurs homologues maigres. En outre, il n'y avait aucune différence entre maigre et obèse (**Drew V.T., et al, 2004**).

Souris DBA / 2J en ce qui concerne leur transcrit hypothalamique niveaux de SOCS-3, une molécule impliquée dans la résistance à la leptine par sa capacité à inverser la phosphorylation de STAT3 induite par la leptine. Bien que ces résultats suggèrent que dans ce modèle de résistance à la leptine féminine, diminution de la leptine centrale l'effet peut provenir au moins en partie d'une diminution du LEPR-B expression plutôt que de l'antagonisme post-récepteur de la leptine transduction du signal, des études futures sont nécessaires pour la possibilité que l'expression LEPR-B abaissée ne soit pas l'atteinte pathologique primaire induite par l'hyperleptinémie mais, plutôt, un mécanisme compensatoire utilisé pour aider à surmonter une autre aberration centrale induite par une leptine centrale excessive signalisation. De plus, comme LEPR-B est produit par le épissage préférentiel de l'exon 18a de l'iso forme LEPR-A, mesures futures du LEPR-A hypothalamique dans les souris DBA / 2J femelles obèses peuvent déterminer si la Expression de LEPR-B notée chez les femmes obèses DBA / 2J souris est attribuable à une diminution de la transcription vs. Épissage (**Drew V.T., et al, 2004**).

Dans la population féminine obèse et de nombreux modèles murins obèses, un profil hormonal d'hypogonadisme central (altération de la sécrétion pulsatile de GnRH) a été observé. Plusieurs mécanismes sont proposés par le biais d'une diminution de la sécrétion de kisspeptine qui semble être le régulateur de la reproduction sensible au statut métabolique (**Sarfati J et al, 2012**). Les kisspeptine sont des neuropeptides sécrétés par des neurones présents dans l'hypothalamus et reconnus comme le plus puissant stimulateur des neurones à GnRH chez les mammifères. Le système kisspeptine a été démontré comme étant l'intermédiaire du rétrocontrôle stéroïdien sur la sécrétion de GnRH. Un article a expliqué les mécanismes de l'hypogonadisme central des femmes obèses par l'augmentation de la concentration d'œstrogènes circulants liée à l'aromatisation périphérique des androgènes par

le tissu adipeux en excès, ce qui entraîne l'augmentation, du rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur la sécrétion de kisspeptine (**Sarfati J et al, 2012**).

Une autre hypothèse, encore controversée, par l'article impliquerait la leptine dans l'altération du système kisspeptine. Il a expliqué que la leptine est révélée indispensable pour l'initiation de la puberté et le maintien de la fonction de reproduction : les souris ob/ob, déficientes en leptine, sont incapables d'atteindre la puberté et sont acycliques (**Sarfati J et al, 2012**). Il semble très probable que les neurones Kiss qui expriment la forme active du récepteur à la leptine, soient le relais hypothalamique de la signalisation de la leptine sur sécrétion de la GnRH. En effet, chez les souris déficientes en leptine, arquée de l'hypothalamus est diminué et il est restauré par une injection intracérébrale de leptine (**Sarfati J et al, 2012**). Ainsi le déficit en leptine est clairement associé à une inhibition du système Kiss et de sécrétion de GnRH et donc l'hypothèse de l'article est la présence d'un mécanisme de leptino- résistance des neurones à Kiss chez les patients obèses, les neurones à Kiss deviendraient insensibles à une stimulation par la leptine. Cette fonction essentielle de la leptine sur la reproduction est bousculée par la description de la première grossesse spontanée chez une patiente porteuse d'une mutation homozygote du récepteur de la leptine (**Sarfati J et al, 2012**). D'autres facteurs métaboliques et nutritionnels à proposées comme la grhélène, le NPY, pourraient également participer à la modulation du contrôle de l'axe gonadotrope via les kisspeptines (**Sarfati J et al, 2012**).

Ils ont constaté que les souris nourries avec un HFD avant et tout au long de la grossesse ont eu des fœtus dont la croissance était retardée, les chiots nés vivants étant nettement plus petits à la naissance (**Luzzo K ., et al.2012**) Ainsi, nous proposons que l'environnement maternel obèse HFD conduit au moins à deux processus de développement reproductif anormaux qui sont probablement des effets maternels ovocytaires: aneuploïdie méiotique qui contribue à la perte embryonnaire précoces le retard de croissance fœtale. La base des anomalies fœtales n'est pas connue, même si nous notons qu'un défaut de maintien des empreintes paternelles dans l'embryon précoce pourrait entraîner un phénotype de retard de croissance.les femmes obèses mettent généralement au monde des nourrissons macrocosmiques, mais notre modèle semble contradictoire. Deux points doivent cependant être clarifiés. Premièrement, les souris sont délivrées à un stade beaucoup moins mature que les humains. Cela a été démontré dans le développement du système immunitaire, du système respiratoire ainsi que du système neurosensoriel. Ainsi, le poids à la naissance chez une souris peut refléter un stade de développement plus précoce que chez les nouveau-nés humains. Nous avons constaté que ces fœtus plus petits de mères nourries avec un régime riche en graisses tout au long de la grossesse rattrapent leur retard dans les 21 jours suivant la naissance et dépassent leurs témoins d'âge, ce qui reflète peut-être le nouveau-né humain de plus grande taille. Deuxièmement, parmi les femmes ayant des problèmes préexistants de et l'obésité morbide, un percentile important permet la croissanceretardé ou petit pour l'âge de gestation [SGA, birthweight below the 10e percentile] des nourrissons (**Luzzo K ., et al.2012**). On pense que ces femmes ont une adiposité plus centrale et le pronostic pour ces nourrissons est beaucoup plus grave que les patients obèses standard (**Luzzo K ., et al.2012**). Selon une étude

néerlandaise récente , l'incidence globale de l'SGA est de 18 % chez les femmes obèses, nettement plus que 10 % dans la population général. (**Luzzo K ., et al.2012**).

Les expériences de l'article démontrent les effets néfastes du régime obésité maternelle à la maturation ovocytaire et embryonnaire Expression IGF-IR, qui se manifeste plus tard sous différences formes dans la taille de la progéniture, les modèles de croissance et paramètres métaboliques, en particulier le pourcentage de la graisse corporelle, taux de croissance, intolérance au glucose et taux de cholestérol, suggèrent que la progéniture, les hommes en particulier, sont prédisposés à développer un syndrome métabolique. Ici, les chercheur ont posé une question : Pourquoi les hommes sont plus touchés n'est pas tout à fait clair ?, et ils ont pensé que leur modèle peut être utile dans de futures études fournissant aperçu de la physiopathologie de la reproduction humaine dans le contexte de l'obésité et du diabète sucré de type 2 où les taux de glucose et les taux d'acides gras libres sont élevés. Car l'obésité maternelle et la résistance à l'insuline sont beaucoup plus fréquente pendant la grossesse aujourd'hui, et parce que l'obésité dans l'enfance est devenue également plus évidente, la question soulevée est de savoir si un régime transgénérationnel phénomène se produit, qui a prédisposé la progéniture au syndrome métabolique et à l'obésité. La poursuite des travaux est nécessaire pour déterminer le mécanisme par lequel l'obésité de la mère a ses effets sur la progéniture dans ce modèle, cependant Leurs résultats suggèrent les effets de l'obésité et l'obésité periconceptionnelle sont importantes. Trois mécanismes possibles que ils démontrent ici incluent les aberrations dans le développement des ovocytes, diminution de l'expression de l'IGF-IR dans le blastocyste préimplantatoire et / ou transcription placentaire migstationnelle d'Igf2r - un gène exprimé connu pour influencer le placenta et taille foetale (**Jungheim E S., et al, 2010**).

Récemment, Minge et al. Ont montré une mauvaise postovulatoire qualité des ovocytes et expression anormale des gènes ovariens dans un modèle similaire d'obésité induite par l'alimentation murine. Les ovocytes fécondés ont entraîné des blastocystes avec une survie réduite taux et différenciation cellulaire embryonnaire anormale. Dans les études de cet article ils démontrent que l'apoptose est spécifiquement de l'augmentation du follicule ovarien préovulatoire par l'obésité induite par l'alimentation. Les ovocytes issus de ces follicules sont plus petits que les commandes et affichent une maturation réduite. Les résultats suggèrent que l'environnement folliculaire ovarien est altéré chez les souris obèses, ce qui est soutenu par études récentes démontrant des métabolites altérés, des hormones dans l'expression génique dans le liquide folliculaire ovarien de femmes obèses subissant une fécondation in vitro (**Jungheim E S., et al, 2010**). Les anomalies folliculaires des ovocytes et des ovaires qu'ils démontrent ici sont également similaires à ceux observés dans les modèles murins du diabète sucré de type I (**Jungheim E S., et al, 2010**). Dans une étude de Wyman et coll. Il a été récemment démontré que lors du transfert en porteurs gestationnels non diabétiques, zygotes unicellulaires à partir de ces modèles de diabète sucré de type I entraînent progéniture à croissance restreinte.

Ils ont déjà démontré l'importance d'expression et fonction embryonnaires de l'IGF-IR résultat de reproduction optimal, y compris l'implantation embryonnaire et la croissance foetale (**Jungheim E S., et al, 2010**). L'IGF-IR est essentiel à la signalisation normale de

l'insuline et au transport du glucose dans le blastocyste préimplantatoire. Une étape de développement au cours de laquelle le glucose est l'énergie prédominante source (**Jungheim E S., et al, 2010**). Dans cette étude actuelle, l'auteur et ces collègues démontrent une diminution du récepteur IGF1 au stade de développement du blastocyste. Ils émettent l'hypothèse que le haut régime alimentaire en graisses saturées à longue chaîne, une graisse connue pour provoquer une résistance à l'insuline et la mort cellulaire, a été un facteur incitant à diminution de l'expression (**Jungheim E S., et al, 2010**). Alternativement, acides gras libres circulants élevés résultant de l'obésité maternelle ont affecté l'expression des IGF1r dans le blastocystes, dans leur modèle comme d'autres modèles du diabète de type 2 lié à l'obésité ont montré qu'un taux élevé d'acide gras libre les niveaux peuvent entraîner une insuline ultérieure résistance (**Jungheim E S., et al, 2010**). De plus, les chercheurs ont trouvé une Augmentation de 3 fois des taux d'ARNm d'Igf2r placentas prélevés sur des mères obèses à mi-gestation par rapport aux non-obèses souris. Normalement, IGF2r est exprimé uniquement de l'allèle maternel. Cependant, leurs les résultats suggèrent une expression biallélique IGF2r dans les placentas collectés souris obèses. Des études antérieures ont démontré cette expression biallélique d'Igf2r conduit à une restriction de croissance fœtale (**Jungheim E S., et al, 2010**), probablement en ciblant le ligand IGF2 pour la dégradation lysosomale (**Jungheim E S., et al, 2010**). Exposition suspecte à des conditions riches en graisses au début du développement et jusqu'à la mi-gestation de l'embryon entraîne altérations de l'expression génique - éventuellement en raison d'un mauvais entretien des parents impression de marqueurs ou altérations des structures d'histones pendant la période de préimplantation et / ou plus tard au milieu de la gestation dans le placenta (**Jungheim E S., et al, 2010**).

## V.2 Rats:

Les rats DIO ont des niveaux réduits de LH, ce qui entraîne un nombre inférieur de corps jaune frais, indiquant une ovulation altérée. L'augmentation des taux de leptine, sa relation inverse avec les taux d'oestradiol chez les rats DIO impliquent que l'exposition au régime HFD peut affecter l'ovulation en agissant par des mécanismes périphériques plutôt que centraux. Ces résultats suggèrent que l'obésité et un régime HFD suppriment probablement les fonctions de reproduction en agissant directement sur l'hypophyse ou l'ovaire plutôt que par les sites centraux. Ces résultats sont étayés par des études démontrant que l'obésité entraîne une réduction de la libération pulsatile de LH (**James P T ., et al ,2012**) et que l'exposition à un régime HF diminue la sécrétion de LH de l'hypophyse (**James P T ., et al ,2012**). La régulation du pic de LH préovulatoire est très complexe, impliquant un certain nombre d'hormones et de neurotransmetteurs (**James P T ., et al ,2012**). Parmi ceux-ci, l'hormone oestradiol joue un rôle critique (**James P T ., et al ,2012**). Ils ont mesuré les taux d'oestradiol dans le sérum. Dans des conditions normales, les taux d'oestradiol circulant augmentent à mesure que les follicules ovariens grossissent (**James P T ., et al ,2012**), il a une influence positive sur les neurones noradrénergiques du tronc cérébral, ainsi que sur les neurones GnRH dans l'hypothalamus et les lutéotrophes dans l'hypophyse (**James P T ., et al ,2012**). Dans la présente étude, les taux d'oestradiol circulants ont été significativement réduits dans le groupe

DIO-HFD. La réduction de l'oestradiol circulant pourrait avoir contribué à la réduction des taux de LH, conduisant à une anovulation chez ces animaux. Cependant, cela nécessite une enquête plus approfondie. La raison de la réduction de la synthèse de l'oestradiol par l'ovaire n'est pas claire. L'élévation des taux de leptine observée dans le groupe DIO après exposition au régime HFD pourrait avoir contribué à ce phénomène, comme décrit ci-dessous. La leptine, une adipokine sécrétée par le tissu adipeux (**James P T ., et al ,2012**), s'est avérée jouer un rôle important dans la reproduction. Des niveaux élevés de leptine sont connus pour nuire à l'ovulation et provoquer l'infertilité (**James P T ., et al ,2012**). Ils ont constaté que le régime HFD chez les rats DIO augmentait significativement les taux sériques de leptine et était négativement corrélée avec les taux sériques d'oestradiol. Il existe des preuves dans la littérature pour soutenir l'idée que la leptine peut interférer avec la synthèse de l'oestradiol dans l'ovaire. L'expression de l'ARNm du récepteur de la leptine a été rapportée dans l'ovaire et la leptine peut moduler de manière différentielle l'expression de récepteur (**James PT ., et al ,2012**). In vitro des études utilisant des cellules de granulosa isolées humaines et de rat démontrent que la leptine est un inhibiteur de la production de stéroïdes (**James PT ., et al ,2012**). La réduction de la synthèse des stéroïdes ovariens est obtenue principalement par l'inhibition de la synthèse de la prégnénolone, qui est le précurseur de l'oestradiol (**James PT ., et al ,2012**). Il est possible que l'augmentation des taux de leptine observée dans le groupe DIO-HFD puisse affecter la synthèse de l'oestradiol dans les ovaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer mécaniquement que l'augmentation de la leptine induite par le régime HFD est responsable de la réduction de l'oestradiol et donc de la sécrétion de LH. La réduction nette des taux de LH est clairement responsable de l'anovulation, comme l'indiquent les résultats de la morphologie ovarienne. En plus de provoquer une anovulation chez les rats DIO, ce qui est corroboré par la réduction du nombre de corps jaunes frais et anciens, l'exposition au régime HFD a également augmenté le nombre de follicules atreétiques (données non présentées). Ceci est soutenu par d'autres études qui rapportent une augmentation des follicules atreétiques avec obésité (**Honnma H., et al ;,2010**). Bien qu'il semble y avoir une augmentation du nombre de follicules de Graaf dans les groupes DIO, elle n'était pas statistiquement significative. Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans la présente étude indiquent que l'exposition au régime HFD augmente les taux sériques de leptine chez les animaux DIO qui sont inversement corrélés avec les taux d'oestradiol. L'élévation des taux de leptine est susceptible d'entraîner une réduction de la synthèse de l'oestradiol par une action directe sur l'ovaire. La réduction de l'oestradiol pourrait entraîner une diminution de la sécrétion de LH sur le pro-oestrus en diminuant la production de LH par l'hypophyse. D'autres études mécanistes sont nécessaires pour confirmer la relation causale entre la leptine induite par un régime HFD, l'oestradiol et la LH.

L'autre article a rapporté les effets métaboliques du lactose alimentaire chez des rats femelles adultes (**Gentao L ., et al,2005**), l'objectif de leur étude était de déterminer les effets ovariens associés à une exposition prolongée au galactose lorsqu'il est administré sous forme de régime riche en lactose (HLD). Les résultats de leur étude montrent que les rats femelles nourris avec un HLD pendant sept mois avaient une diminution du poids corporel et des concentrations

sériques de progestérone, cependant, ces animaux n'ont pas développé de dysfonctionnement ovarien. De plus, les cataractes sont un effet indésirable connu d'une forte exposition au galactose (**Gentao L., et al, 2005**), mais aucune cataracte n'a été observée dans leur étude (données non présentées). Ensemble, la question de savoir si ces résultats peuvent être extrapolés aux femmes nécessitera une étude plus approfondie. Cependant, comme l'alimentation humaine contient des aliments riches en lactose par rapport au galactose libre, ces données suggèrent que les femmes n'auraient pas les effets indésirables observés chez les rongeurs qui consomment un régime riche en galactose. Ils ont utilisé la cytologie vaginale traditionnelle pour évaluer les effets du lactose sur l'apparition de la sénescence reproductive. La présente étude a démontré que l'incidence des deux cycles œstraux réguliers et le nombre de follicules diminuait considérablement entre 5 et 10 mois chez le rat Long-Evans exposé à un régime témoin ou régime riche en lactose. Les résultats de notre étude précédente sur la caille japonaise (**Gentao L., et al, 2005**) et de trois études sur les rongeurs rapportées par d'autres groupes (**Chen YT., Meyer WR., et al. ; 1981-1992**) montrent que le galactose exerce des effets toxiques sur l'ovaire. Swartz et Mattison ont observé un certain nombre d'effets sur les ovaires de souris femelles adultes nourries à 40% de galactose pendant deux semaines (**Swartz WJ., et al. ; 1988**). Ces changements comprenaient l'inhibition de la maturation des ovocytes montrée par une diminution du nombre de corps jaunes, une réponse diminuée aux stimuli superovulatoires, une augmentation du tissu interstitiel et de la coloration à la lipofuscine (qui colore les tissus dégénérés ou en sénescence) et finalement une incapacité à répondre aux gonadotrophines exogènes. Des effets similaires ont également été rapportés chez les rats prépubères (**Meyer WR., et al. ; 1992**). Dans notre étude à court terme, nous avons constaté que les rats Long-Evans nourris avec 20% de galactose pendant 19 jours développaient des cataractes et présentaient une diminution significative du nombre de follicules antraux en croissance (données non publiées). Cependant, dans cette étude, le traitement avec un HLD équivalent à 20% de galactose pendant sept mois n'a pas induit d'épuisement des follicules ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle la toxicité du lactose est bien inférieure à celle du galactose (**Gentao L., et al, 2005**). Leurs résultats rapportés ici dans le modèle de rat sont cohérents avec ce point de vue, en ce qu'un régime riche en lactose n'a pas induit une insuffisance ovarienne comme cela a été observé avec les régimes riches en galactose (**Gentao L., et al, 2005**). En résumé, ces résultats montrent qu'une exposition à long terme à un haut lactose diète a diminué le poids corporel des animaux, mais n'a produit aucun effet nocif sur la morphologie ou la fonction ovarienne. Ces résultats négatifs impliquent que l'administration de galactose sous forme de lactose semble être beaucoup moins toxique que lorsque le galactose en soi est administré aux animaux. Du point de vue de la santé humaine, ces résultats rassurants suggèrent que la fonction ovarienne ne devrait pas être altérée chez la femme, puisque leur principale source de galactose proviendrait du métabolisme du lactose dans les aliments, comme les produits laitiers.

### V.3 Femme :

Un aspect unique de leur étude est qu'ils ont étudié la relation entre l'IMC à 18 ans et l'AMH actuelle. Le fait que les participantes souffrant d'obésité à 18 ans et au moment de l'inscription présentaient des concentrations d'AMH plus faibles que ceux qui avaient un poids insuffisant ou un poids normal à 18 ans mais qui étaient obèses au moment de l'inscription suggère qu'il pourrait y avoir un effet cumulatif de l'obésité sur l'AMH au fil du temps. Étant donné que peu d'études examinent l'obésité et l'AMH chez les adolescentes, il est difficile de déterminer l'impact de l'obésité sur l'AMH avant les premières années de reproduction de la femme. Cengiz et ses collègues ont évalué l'AMH chez les adolescents atteints de SOPK et n'ont trouvé aucune association entre l'IMC et l'AMH (**Bernardi L A., et al, 2017**). Cependant, Park et al ont comparé les concentrations d'AMH entre les adolescents avec et sans obésité et ont rapporté que l'AMH était plus faible chez les personnes obèses, avec et sans SOPK (**Bernardi L A., et al, 2017**). La relation entre l'IMC à l'adolescence et l'AMH à l'âge adulte doit être explorée plus avant pour obtenir un aperçu supplémentaire des implications à long terme de l'obésité sur l'AMH.

L'association entre l'adiponectine et la leptine et l'AMH a été évaluée dans plusieurs études, mais des résultats contradictoires ont été rapportés. Olszanecka-Glinianowicz et ses collègues ainsi que Park et al ont rapporté une relation significative entre l'adiponectine et l'AMH, mais que la leptine n'était pas corrélée avec l'AMH chez les femmes avec et sans SOPK (**Bernardi L A., et al, 2017**). Shen et al n'ont trouvé aucune association entre l'adiponectine et l'AMH chez les femmes avec et sans SOPK (**Bernardi L A., et al, 2017**). Dans la seule étude expérimentale, Merhi et ses collègues ont rapporté que l'AMH diminuait lorsque les cellules de la granulosa étaient traitées avec de la leptine, mais que le traitement à l'adiponectine n'affectait pas l'expression de l'AMH (**Bernardi L A., et al, 2017**). Leur découverte d'une association inverse entre la leptine et l'AMH dans cette cohorte de femmes avec seulement une faible prévalence du SOPK concorde avec les conclusions de Merhi et ses collègues. Il semble possible que la leptine joue au moins un rôle partiel dans l'expression de l'AMH et peut aider à expliquer le mécanisme par lequel l'AMH et l'IMC sont inversement associés.

Les résultats de leur étude démontrent que les femmes en âge de procréer atteintes d'obésité ont des concentrations d'AMH plus faibles, ce qui suggère que la folliculogénèse est probablement altérée lorsque l'IMC augmente, et soutient l'idée que l'obésité peut créer un environnement folliculaire altéré. Un certain nombre de théories ont été proposées pour expliquer davantage la relation entre l'obésité et l'AMH. Il est possible que la résistance à l'insuline chez les personnes obèses ait un impact sur les cellules de la granulosa et par conséquent modifie la concentration d'AMH (**Bernardi L A., et al, 2017**). Il peut également y avoir des effets lipotoxiques sur les cellules de la granulosa (**Bernardi L A., et al, 2017**). Il est également possible que l'adiponectine et la leptine soient impliquées dans la modulation de la fonction ovarienne car ces adipokines jouent un rôle dans les processus de reproduction par le biais de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (**Bernardi L A., et al, 2017**). En outre, il

existe des récepteurs pour l'adiponectine et la leptine dans les cellules de la granulosa des ovaires (**Bernardi L A., et al, 2017**). Une autre possibilité est que l'AMH puisse être métabolisée, stockée et éliminée différemment chez les personnes obèses (**Bernardi L A., et al, 2017**). Compte tenu de la conception de cette étude, l'étiologie des niveaux inférieurs d'AMH chez les femmes obèses n'a pas pu être explorée. Bien que ces données suggèrent certainement un rôle de l'obésité sur les niveaux d'AMH, il reste difficile de savoir si cela est dû à un impact sur le nombre de follicules par rapport à la physiologie folliculaire par rapport au dysfonctionnement des cellules de la granulosa (**Bernardi L A., et al, 2017**).

Les effets des adipokines sur le processus d'ovulation et ovarien la stéroïdogenèse n'a pas été largement étudiée (**Michalakis K G., et al, 2010**). Bien que les niveaux de leptine aient été corrélés avec les niveaux de progestérone tout au long du cycle menstruel, Lord et al. (**Michalakis K G., et al, 2010**) étaient les d'abord pour démontrer que les ovaires et les follicules ovariens de porc exprimaient AdipoR1 et AdipoR2. Des études ultérieures ont confirmé l'expression de ces récepteurs dans l'ovaire humain (**Michalakis K G., et al, 2010**). Les iso formes de l'adiponectine (trimère, hexamère et HMW) étaient présentes à la fois chez les porcins et liquide folliculaire humain à des concentrations équivalentes aux concentrations sériques (**Michalakis K G., et al, 2010**). Page et coll. (**Michalakis K G., et al, 2010**), ainsi que Lanfranco et al. (**Michalakis K G., et al, 2010**), ont montré que l'augmentation des taux de T chez l'homme étaient inversement corrélés avec les niveaux d'adiponectine circulante, et une inverse similaire relation a été observée chez la souris (**Michalakis K G., et al, 2010**). Ledoux et coll. (**Michalakis K G., et al, 2010**) ont constaté qu'AdipoR1 et L'ARNm d'AdipoR2 était présent dans les cellules de la thèque et de la granulosa, et que les récepteurs de l'adiponectine (AdipoR1, AdipoR2) ont été détectés dans les cellules de la granulosa humaine et adiponectine Médie action pour augmenter la production de P et E2 par le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) I (**Michalakis K G., et al, 2010**). Dupont et coll. ont mis en évidence l'expression des PPAR et de l'AMPK (la principale adiponectine médiateurs) dans l'ovaire. En 2008, Gutman et al. (Gutman G et al, 2008) ont d'abord démontré l'induction in vivo de l'adiponectine par gonadotrophines dans l'ovaire humain après traitement avec de la LH recombinante (tableau 2). Le l'ajout de LH recombinante pendant la phase folliculaire tardive peut améliorer l'insuline folliculaire sensibilité, ce qui entraîne une réduction des niveaux d'androgènes grâce à une cascade Médie par une augmentation production d'adiponectine. Lagaly et coll. ont montré que l'adiponectine inhibait la P- et la LH Une production et une insuline dans les cellules thèques in vitro. Cela était accompagné de réduction des transcrits LHR, Cyp11a1 et Cyp17a1 dans les cellules thèques; donc adiponectine réduit stéroïdogenèse des cellules thécales. Cependant, l'adiponectine n'a pas affecté la prolifération induite par l'insuline des cellules thèques provenant de grands follicules ou de la fonction des cellules de la granulosa. De plus, il a été constaté que LH augmenter l'ARNm d'AdipoR2 dans les cellules thèques, mais pas dans les cellules de la granulosa (**Michalakis K G., et al, 2010**). Ainsi, l'adiponectine peut induisent directement l'expression génique dans les cellules thèques, ce qui a une pertinence potentielle pour la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK; voir ci-dessous). Le

rôle synergique de l'adiponectine associée à l'insuline ou à l'IGF-I est compatible avec le rôle de sensibilisation à l'insuline adiponectine (Michalakis K G., et al, 2010).

Ils ont trouvé et expliqué que le syndrome des ovaires polykystiques est caractérisé par la présence d'Hyperandrogénie clinique ou biochimique, anovulation chronique et ovaires polykystiques (Michalakis K G., et al, 2010) et est fréquemment associée à une résistance à l'insuline. L'obésité et la résistance à l'insuline sont accompagnées d'une diminution de la SHBG et d'une augmentation de l'indice d'androgènes libres (Michalakis K G., et al, 2010). Compte tenu des actions de sensibilisation à l'insuline (Michalakis K G., et al, 2010) de l'adiponectine, ses niveaux inférieurs d'obésité (Michalakis K G., et al, 2010), et du fait que les taux d'adiponectine ont été réduits de T (Michalakis K G., et al, 2010), il est raisonnable de postuler que les niveaux d'adiponectine seraient faibles chez les femmes atteintes de SOPK. Plusieurs études ont abordé ce point. Certaines études (Michalakis K G., et al, 2010) n'ont observé aucune différence dans les taux d'adiponectine entre les femmes SOPK et les sujets témoins normaux appariés au poids, alors que d'autres études ont montré des niveaux d'adiponectine plus faibles chez les femmes SOPK (Michalakis K G., et al, 2010). Méta-analyses de ces études, en association avec l'évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline (HOMA-IR), a soutenu la conclusion selon laquelle les taux d'adiponectine étaient plus faibles chez les femmes atteintes de SOPK (Michalakis K G., et al, 2010). Selon une méta-analyse (Michalakis K G., et al, 2010), les taux d'adiponectine étaient plus faibles chez les femmes SOPK comparé à des sujets témoins sains ayant un indice de masse corporelle (IMC) similaire. En outre, les taux d'adiponectine étaient plus faibles chez les femmes obèses SOPK que chez les femmes obèses non SOPK femmes. Les taux d'adiponectine étaient liés à la sensibilité à l'insuline: les plus résistants à l'insuline les patients avaient des taux d'adiponectine inférieurs (Michalakis K G., et al, 2010). Comme mentionné ci-dessus, il est possible qu'une les niveaux d'adiponectine peuvent contribuer à l'augmentation des taux de LH observée chez certaines femmes avec SOPK (Michalakis K G., et al, 2010).

## VI. Conclusion :

Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans les présentes études indiquent que l'exposition au régime alimentaire HF augmente les taux sériques de leptine chez les animaux DIO qui sont inversement corrélés avec les taux d'œstradiol. Les résultats de la FIV suggèrent qu'un HFD affecte à la fois la qualité et la quantité des ovocytes. Par rapport au groupe témoin, le groupe HFD avait un nombre réduit d'ovocytes MII prélevés dans la trompe de Fallope et un nombre réduit d'ovocytes fécondés qui se différencient au stade zygote à deux cellules. Il y avait également une augmentation de la dégénérescence des ovocytes et une augmentation du nombre de cellules non différenciées. Tous ces changements observés affectent négativement la fertilité. Leur découverte selon laquelle il existe trois processus de développement reproductif anormaux dans un modèle d'obésité murin HFD informe les futures études sur la réduction de la fertilité et les anomalies congénitales observées chez la femme obèse, qui est une proportion croissante de la population. Ainsi que l'obésité a un effet négatif sur le système reproducteur féminin à différents niveaux. Le mécanisme physiopathologique exact reste à déterminer mais, il est probable que différents processus se cumulent agissant à la fois sur l'hypothalamus, l'hypophyse ainsi que sur les ovaires et les ovocytes et le développement fœtale. Ces impacts de l'obésité sur la reproduction semblent réversibles avec la perte de poids ce qui peut être un élément majeur de motivation des sujets.

Par contre, d'autres résultats montrent qu'une exposition à long terme à un haut lactose diet a diminué le poids corporel des animaux, mais n'a produit aucun effet nocif sur la morphologie ou la fonction ovarienne. À partir de l'âge de 5 mois (deux mois de traitement au lactose). Ces résultats négatifs impliquent que l'administration de galactose sous forme de lactose semble être beaucoup moins toxique que lorsque le galactose en soi est administré aux animaux. Du point de vue de la santé humaine, ces résultats rassurants suggèrent que la fonction ovarienne ne devrait pas être altérée chez la femme, puisque leur principale source de galactose proviendrait du métabolisme du lactose dans les aliments, comme les produits laitiers.

## Références bibliographiques:

### “A”

**Adami GF, Campostano A, Cella F, Scopinaro N.** Serum leptin concentration in obese patients with binge eating disorder. *Int J Obes* 2002; 26: 1125–8.

**Ailhaud G.** Development of White Adipose Tissue and Adipocyte Differentiation, in *Adipose Tissue*, in Klaus, S., (Ed.), Austin, Texas: Eurekah.com, Georgetown, Texas: Landes Bioscience, 2001, p. 27.

### “B”

**Basdevant A.** Analyse clinique du comportement alimentaire. *Rev Prat* 2000; 50: 484-8.

**Basdevant A.** Sciences médicales L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*. Volume 2006; 329: pages 562-569.

**Banks WA** Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 801–809

**Banks WA, Farrell CL** Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol* 2003; 285:E10–E15

**Baskin DG, Seeley RJ, Kuijper JL, Lok S, Weigle DS, Erickson JC, Palmiter RD, Schwartz MW** .Increased expression of mRNA for the long form of **1246** *Endocrinology*, March 2004, 145(3):1238–1247

**Bernardi L A., Carnethon M R., Chave P J., Ikheba D E., Neff L M., Baird E D.** Relationship Between obesity and anti-mullerian in Reproduction-Aged African-American Women. *Obesity (Silver Spring)*.2017; 25 (1): 229-235;

**Bjorbaek C, Elmquist J K, Frantz JD, Shoelson S E, Flier J S** Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 11998; 619–625

**Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI.** Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril*. 2014; 101:199–207. [PubMed: 24182412]

**Buyuk E, Seifer DB, Illions E, Grazi RV, Lieman H.** Elevated body mass index is associated with lower serum anti-mullerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2011; 95:2364–2368. [PubMed: 21529798]

**Baird DT, Campbell BK, Mann GE, McNeilly AS.** Inhibin and oestradiol in the control of FSH secretion in the sheep. *J Reprod Fertil Suppl* 1991; 43:125-38.

## “C”

**Cinti S.** Morphology of the adipose organ, in: S. Klaus (Ed.), *Adipose Tissue*, Landes Bioscience, Austin, Texas, 2001, pp. 11–26.

**Cinti S.** The adipose organ, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2005; 73: 9–15.

**Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV.** Decreased cerebrospinal- fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159–161

**Cramer DW, Harlow BL, Willett WC, Welch WR, Bell DA, Scully RE, Ng WG, Knapp RC.** Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1989, 2: 66–71.

**Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, Fukui H, Schulman JD.** Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 1981, 214: 1145–1147.

**Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A, Reyes Toso CF, Cardinali DP, Esquifino AI.** Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinising hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine* 2008; 33: 118–125.

**Carmina E.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM Guidelines. *Minerva Ginecol.* 2004; 56:1–6. [PubMed: 14973405]

## “D”

**Darcy E., Broughton Kelle H., Moley.** Obesity and female infertility: potential mediators of obesity’s impact. *Fertility and sterility.* 2017.107: p. 840-847.

**DeFrène, V. et al.** A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight versus normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2014.29:2333–2338

**Deruelle P. Despres JP, Lemieux I.** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006 .444, p. 881-7.11.. Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* vol 39

**Drew V.T., McMinn J., Chue S.C.** Dietary-Induced Obesity and Hypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology.* 2004 ; 145(3) : 1238-1247

**Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, Norman RJ.** The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000; 141: 1971–1976.

**Dolleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, Dolle ME, Jansen EH, Broekmans FJ, et al.** Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:2106–2115. [PubMed: 23533229]

**Di Yorio MP, Bilbao MG, Pustovrh MC, Prestifilippo JP, Faletti AG.** Leptin modulates the expression of its receptors in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in a differential way. *J Endocrinol* 2008; 198: 355–366.

## “F”

**Ferry G, Tellier E, Try A, Grés S, Naime I, Simon MF, Rodriguez M, Boucher J, Tack I, Gestas, Chomarar P, Dieu M, Raes M, Galizzi JP, Valet P, Boutin JA, Saulnier-Blache JS.** Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and obesity. *J Biol Chem* 2003; 278:18162-9.

**Flier JS.** Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116(2):337-50.

**Fontana R., Torre D S.** the Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients* 2016; 8, 87.

**Fortune JE.** Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol Reprod* 1994; 50: 225–232. *Horm Res.* 2006; 65(Suppl 3): 50–58

## “G”

**Gamba, M. & Pralong, F. P.** Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; **254–255**, 133–139.

**Gentao L., Fangxiong S., Uriel Blas-Machado Quynh Duong, Vicki L.Davis.Warren G.Foster, Hughes C L.**Ovarian effects of high lactose diet in the female rat. *Reproduction Nutrition Development.* 2005; 45:p.185-192

**Gupta A, Gupta V, Suraksh A, Natu SM, Agrawal CG, Negi PS, Tiwari S.** Association between circulating leptin and insulin resistance, the lipid profile, and metabolic risk factors in North Indian adult women. *Bio Science Trends* 2010; 4(6): 325

**Granholm NH, Jeppesen KW, Japs RA.** Progressive infertility in female lethal yellow mice (Ay/a; strain C57BL/6J). *J Reprod Fertil.* 1986; 76:279–287.

## “H”

**Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H.** Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 32:687–690.

**Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B** Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998 ; 18:559–572.

**Hoeks J, Wilde J, Hulshof MF, Berg SA, Schaart G, et al.** High fat diet induced; 2011.

## “I”

**Iseal, D. D. et al.** Effects of Leptin and Melanocortin Signaling Interactions on Pubertal Development and Reproduction. *Endocrinology*. 2012; 153, 2408–2419.

## “J”

**Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, Rosito GA, Vasan RS, Raji A, O'Donnell CJ, Meigs JB, Fox CS.** Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2009; 32:903-8.

**Jain, A. et al.** Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **92**, 2468–2473.

**Joham, A. E., Palomba, S. & Hart, R.** Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin. Reprod. Med.* 2016; **34**, 93–101

**Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S. & Boyle, J.** Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015. 24299–307.

**Jungheim E S., Schoeller E L., Maequard K L., Louden E D., Shaffer J E., Molley K H.** Diet-Induced Obesity Model: Abnormal Oocytes and Persistent Growth Abnormalities in Offspring. *Endocrinology*. 2010; 151 (9): 4039-4046

## “K”

**Klaus S.** Adipose tissue as a regulator of energy balance, *Curr. Drug Targets* 2004; 5: 241–50.

**Kadowaki T, Yamauchi T.** Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26:439–51. [PubMed: 15897298]

**Katsikis I, Mouslech T, Kourtis A, Panidis D, Georgopoulos NA.** Oligo-ovulation or anovulation and hyperandrogenemia contribute to the decreased serum adiponectin levels in normal-weight women with PCOS with obesity and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2009; 91:e3. [PubMed: 19243758].

## “L”

**Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J. & Moran, L. J.** Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod. Update* . 2012; 18:618–637 .

**Lu JK, LaPolt PS, Nass TE, Matt DW, Judd HL.** Relation of circulating estradiol and progesterone to gonadotropin secretion and estrous cyclicity in aging female rats. *Endocrinology* 1985, 116: 1953–1959.

**Lin S, Storlien LH, Huang XF.** Leptin receptor, NPY, POMC Mrna expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain Res* 2000; 875:89–95

**Lu H, Buisson A, Jen KC, Dunbar JC** . Leptin resistance in obesity is characterized by decreased sensitivity to proopiomelanocortin products. *Peptides*2000; 21:1479–1485

## “M”

**Maury E, Brichard SM**. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 314:1–16.

**Margot S ; Margaret D. Caroll, M.S.P.H ; et Cynthia L. Ogden, Ph.D.** Prévalence de l’obésité chez les adultes au Canada et aux Etats-Unis.2011 ;56 :1-7.444, p. 881-7.

**Mehadji A.S.**, 2017. Prévalence de l’obésité et du surpoids chez les travailleurs Des résidences universitaires de Kharouba Mostaganem. Mémoire de Master 2 : Sciences Infirmières Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, 78 p.

**Milledge J**. Commercial application of microalgae other than as biofuels: a brief review. *Review in Science and Biotechnology*, 2011;10(1), 11.

**Michalakis K. G., Segars J. H., 2010.**The role of adiponectine in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2010; 94(6): p. 1949–1957.

**Misra VK, Trudeau S, Perni U.**Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI; 2011.

**Moy V, Jindal S, Lieman H, and Buyuk E.** Obesity adversely affect serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32:1305–1311. [PubMed: 26194744] .

**Martin RL, Perez E, He YJ, Dawson Jr R, and Millard WJ** Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. *Metabolism* 2000; 49:1479–1484

**Meyer WR, Doyle MB, Grifo JA, Lipetz KJ, Oates PJ, DeCherney AH, Diamond MP.** Aldose reductase inhibition prevents galactoseinduced ovarian dysfunction in the Sprague- Dawley rat. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:1837–1843.

**Morgan DO, Edman JC, Standring DN, Fried VA, Smith MC, Roth RA, Rutter WJ** Insulin-like growth factor II receptor as a multifunctional binding protein. *Nature* 1987; 329:301–307.

## “N”

**Neggers YH, Goldenberg RL, Ramey SL, Cliver SP** Maternal prepregnancy body mass index and psychomotor development in children. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 235–240. (Spring).2003; 19: 1476–1481.

## “O”

**Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K.** Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97.

## “P”

**Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.** C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-34.

**Plowchalk DR, Smith B, Mattiso DR.** Assessment of toxicity to the ovary using follicle.

**Peiser C, McGregor GP, Lang RE** Leptin receptor expression and suppressor of cytokine signaling transcript levels in high-fat-fed rats. *Life Sci.*2000; 67:2971–2981.

**Plut C, Ribiere C, Giudicelli Y, Dausse JP** Hypothalamic leptin receptor and signaling molecules expressions in cafeteria diet-fed rats. *J Pharmacol Exp Ther.*2003

**Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rouso D, Koliakos G.** Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003; 18:1790–6. [PubMed:12923129]

**Pichard C,** 2013 Impact de l'obésité féminine sur les taux de succès en Fécondation In Vitro : résultats d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes.Thèse de doctorat : Pharmacie.Université de Nante, 115 p.

## “Q”

**Qeuvanvilliere J, Parlemuter L, Parlemuter G** Dictionnaire médical del'infirmière. Encyclopédie pratique 2005 ; 649-1136.

## “R”

**Rebecca P.**Stigmatisation de l'obésité: causes, effets et quelques solutions. Review in Science and Biotechnology2010; 10(1), 11.

**Ravussin E.** The presence and role of brown fat in adult humans, *Curr Diab Rep* 2010; 10: 90-2.

**Ravussin E, Smith SR.** Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin-resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-78.

**Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO.** Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994; 17: 1067-74.

**Rodriguez A** Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry.*2010 ; 51: 134–143.

**Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, Olsen J, Obel C, et al.** Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond)*.2008; 32: 550–557.

## “S”

**Sarfati J., Bry H., Young J., Maitre S.C.** Understand the impact of obesity on gonadotrope and fertility. *Endocrinologie and diabète*, 2012; 59: 25-29

**Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoglu M, Kucuk M, Atakul N, et al.** Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286:661–665. [PubMed: 22552379]

**Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR.** Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause*. 2008; 15: 857–861. [PubMed: 18427357].

**SuenDF, Norris KL, Youle RJ** .Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes & development*. 2008; 22: 1577–1590. Changes in mouse muscle mitochondrial phospholipids do not impair mitochondrial respiration despite insulin resistance. *PLoS One* 6: e27274.

**Sahu A, Nguyen L, O’Doherty RM.** Nutritional regulation of hypothalamic leptin receptor gene expression is defective in diet-induced obesity. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14:887–893. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98:1101–1106

**Sarfati J., Bry H., Young J., Maitre S. C.** Understand the impact of obesity on gonadotrope and fertility. *Endocrinologie & diabète*.2012; 59: p.25-29.

**Sohrabil M., Mohammadi Roushandeh A., Alizadeh Z., Vahidinia A., Vahabian M., Hosseini M.**Effect of a high fat diet on ovary morphology, in vitro development, in vitro fertilisation rate and oocyte quality in mice. *Singapour Medical journal* .2015; 56: p. 573-57

Sylviane H: Ovogenèse, Folliculogenèse, Fécondation. [PDF] (2011), disponible sur: <http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble 1112/>, page consultée le 2011.

## “T”

**Tortoriello, D. V., McMinn, J. & Chua, S. C.** Dietary-Induced Obesity andHypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology* 2004; 145, 1238–1247.

## “V”

**Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis Jr HR .** Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*. 1997; 99:385–390

## “W”

**Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L** . Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50: 2786–2791.

**Wang Z, Zhou YT, Kakuma T, Lee Y, Kalra SP, Kalra PS, Pan W, Unger RH** . Leptin resistance of adipocytes in obesity: role of suppressors of cytokine signaling. *Biochem Biophys Res Commun* . 2000;277:20–26.

## “X”

**Xu YK, Ng WG, Kaufman FR, Lobo RA, Donnell GN**. Galactose metabolism in human ovarian tissue. *Pediatr Res* 1989, 25: 151–155.

## “Y”

**Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Fujii S, Nakao K** . Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest*. 2000; 105: 749–755.

## “Z”

**Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM**. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.