

Nutrition et fonction ovarienne

Jacques Bringer
Patrick Lefebvre
Éric Renard

La puberté, les processus de maturation folliculaire et d'ovulation, la phase lutéale et l'ensemble des fonctions de reproduction dépendent des ressources énergétiques de l'organisme. Le poids, la composition corporelle, la distribution du tissu adipeux et le comportement alimentaire ont une influence importante sur la maturation sexuelle, le cycle menstruel et la fertilité. Dans la plupart des espèces étudiées, et en particulier chez l'homme, les modifications quantitatives ou qualitatives de l'apport alimentaire modulent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. Elles sont relayées par les variations des flux métaboliques (acides gras ou glucose) au niveau central, et par les changements de signaux hormonaux (leptine, insuline, IGF1, IGF2 et de leurs protéines de liaison IGFBP) au niveau central et ovarien. Enfin, la transmission de l'information métabolique aux neurones GnRH passe par les neurohormones (*cortico-releasing hormone*, neuropeptide Y, opiacés, noradrénaline, sérotonine).

Une perte excessive du poids et de la masse grasse corporelle s'accompagne d'un retard pubertaire et d'une anomalie du cycle avec anovulation et infertilité [1].

Régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne : les preuves expérimentales et cliniques

Effets de la maigreur sur le cycle menstruel

Il existe un seuil critique du poids et de la masse grasse nécessaire au maintien d'une fonction de reproduction normale, mais d'autres facteurs sont claire-

ment impliqués. Ainsi, une masse grasse faible n'est pas invariablement associée à une irrégularité menstruelle comme le montre l'observation des états de maigreur constitutionnelle avec persistance d'une activité cyclique physiologique [2]. Un pourcentage élevé de filles anorexiques ne normalisent pas leurs cycles, un an après avoir retrouvé un poids normal [3].

La plupart des études animales rejette l'hypothèse du rôle exclusif de la masse grasse sur la fonction ovarienne [4, 5]. Si le tissu adipeux intervient dans la modulation des processus de régulation de l'ovulation, son rôle n'est pas primordial lorsqu'un apport nutritionnel suffisant est maintenu dans cette situation de déficit de la masse grasse et des réserves énergétiques endogènes.

ADRESSES

J. Bringer : professeur des universités, chef de service des maladies neuroendocriniennes. P. Lefebvre : médecin hospitalier. E. Renard : médecin hospitalier. Service des maladies endocriniennes, Hôpital Lapeyronie ; 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier Cedex 05, France

Le déficit adipeux intervient sur la fonction ovarienne dans les situations extrêmes. Cependant, les pertes de la masse grasse habituellement rencontrées dans les anomalies de l'ovulation ne peuvent expliquer à elles seules le dérèglement de la fonction ovarienne qui paraît très influencée par le comportement alimentaire. Une faible masse grasse, témoin d'une réserve énergétique insuffisante, sensibilise la fonction ovarienne à l'effet délétère d'une réduction même modérée des apports alimentaires [3, 6, 7].

Effets des apports caloriques et du comportement alimentaire sur la régulation ovarienne

Une réduction modérée de l'apport calorique peut induire des irrégularités menstruelles chez de nombreuses femmes de poids normal [6] et plus nettement encore chez les femmes minces [3, 7]. Une étude récente [6] confirme ces observations en montrant qu'une alimentation sélectivement restreinte en corps gras est observée dans les aménorrhées hypothalamiques survenant chez les femmes non sportives et de poids normal. Lors d'une perte de poids obtenue par réduction des apports alimen-

taires, les régimes végétariens altèrent plus fréquemment le cycle menstruel que les régimes équilibrés [8, 9]. Lorsque les corps gras représentent moins de 25 % des calories d'un régime restrictif riche en fibres alimentaires, survient une altération de la sécrétion des œstrogènes et des hormones gonadotropes [10, 11]. Après une courte période de restriction alimentaire de 4 jours seulement, les femmes de poids normal ont déjà une perturbation de la pulsativité de LH. Les sportives aménorrhéiques consomment moins de matières grasses et de viandes rouges que les athlètes qui gardent des cycles réguliers [12, 13].

Les situations de déficit calorique prolongé ne s'accompagnent pas obligatoirement d'un amaigrissement. Le poids peut se stabiliser à un niveau donné en raison d'une épargne calorique obtenue par réduction de la dépense calorique de repos. Ainsi, les singes entraînés à la course, dont le niveau calorique est insuffisant, développent des troubles du cycle sans perte de poids associée [14].

Ces éléments montrent que le comportement alimentaire est l'un des régulateurs physiologiques essentiels de la fonction gonadotrope et ovarienne (*figure 1*).

Mécanismes de la régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne

Rôles respectifs du déficit calorique global et des désordres qualitatifs des flux métaboliques

L'effet particulièrement néfaste des régimes restrictifs végétariens sur le cycle menstruel évoque le rôle éventuel de nutriments spécifiques dans la régulation de l'ovulation. L'expérimentation animale ne donne pas des résultats univoques sur l'importance relative de certains nutriments et flux métaboliques. Chez l'agneau gonadectomisé, l'administration intraveineuse périphérique d'un antagoniste du glucose, le 2-désoxyglucose, provoque une baisse transitoire de la fréquence de la pulsativité de LH sans modification de son amplitude. L'injection de GnRH prévient cet effet [15]. De plus, le blocage de l'œstrus du hamster syrien par le jeûne peut être corrigé par la simple prise d'eau sucrée [16].

Cependant, la majorité de l'expérimentation animale ne confirme pas que la fonction de reproduction dépende préférentiellement d'un nutriment spécifique. Lorsque le niveau calorique est maintenu, la suppression successive et sélective des protéines, des hydrates de carbone ou des corps gras, n'induit pas de perturbation de la sécrétion gonadotrope chez le singe rhésus [3]. L'apport calorique global paraît, dans ce modèle, plus important à considérer que l'effet d'un nutriment particulier dans la régulation du cycle. Le blocage pharmacologique sélectif de l'oxydation des acides gras ou de la glycolyse n'influence pas l'œstrus du hamster alors que l'inhibition simultanée de ces deux voies altère en revanche profondément la fonction gonadique [5].

Rôle des signaux stéroïdiens et peptidiques périphériques

• Influence des stéroïdes sexuels

Les états de maigreur sont caractérisés par de faibles concentrations d'œstradiol et d'œstrone. Cette hypoestrogénie est amplifiée par l'augmentation de la *sex hormone binding globulin* (SHBG) responsable d'une

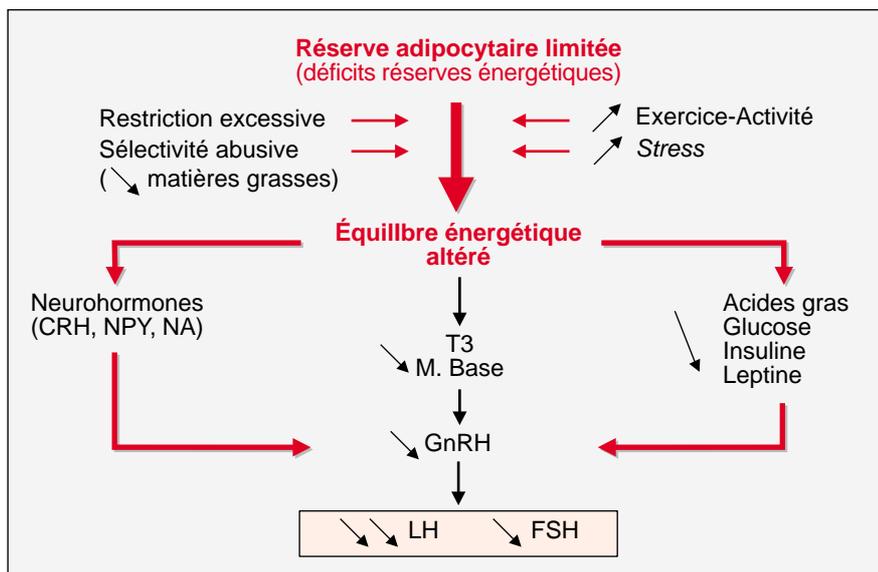


Figure 1. Mécanismes de l'insuffisance gonadotrope fonctionnelle (aménorrhée hypothalamique) observée dans les états de maigreur et/ou de déficit des apports nutritionnels. CRH: corticotropin releasing hormone; NPY: neuropeptide Y; NA: noradrénaline; T3: triiodothyronine; M. base: métabolisme basal; GnRH: gonadotropin releasing hormone; LH: luteinizing hormone; FSH: folliculostimulin hormone.

diminution de la fraction libre, active, de l'œstradiol.

L'alimentation elle-même peut influencer les concentrations d'androgènes et de SHBG. Ainsi, le régime végétarien et riche en fibres réduit la concentration des androgènes plasmatiques [8] et un régime riche en matières grasses peut favoriser une réduction de la SHBG et par là une élévation de la fraction libre de la testostérone [8].

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

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

• L'insuline s'est vue attribuer, au cours des dernières années, un rôle pivot dans la régulation gonadotrope et ovarienne.

Les femmes avec aménorrhée fonctionnelle hypothalamique, de poids normal ou maigre, ont une insulinémie inférieure aux femmes témoins normalement réglées [6]. La constatation d'une corrélation positive entre les valeurs de l'insulinémie et le degré de l'hyperandrogénie a suggéré l'intervention de l'insuline sur la production des androgènes ovariens (figure 2). La baisse de l'insulinémie obtenue par perte de poids ou médication favorisant l'insulinosensibilité (metformine, troglitazone) s'accompagne d'une réduction de l'hyperandrogénie observée dans le syndrome des ovaires polykystiques et facilite la survenue de l'ovulation [17-19].

L'hypothèse d'une action directe de l'insuline au niveau du système nerveux central sur le générateur de GnRH reste controversée. L'insuline paraît capable de modifier l'expression du gène ou la libération de diverses substances hypothalamiques intervenant dans la régulation gonadotrope (IGF-II, neuropeptide Y). Une étude clinique récente suggère que l'hyperinsulinémie favorise l'amplitude des pics de sécrétion de LH chez les femmes obèses avec syndrome des ovaires polykystiques. La réduction des taux d'insuline par la metformine s'accompagne en effet d'une réduction de la libération de LH à l'état de base et après stimula-

tion par la GnRH [19]. Cette amplification de la sécrétion de LH induite par l'insuline pourrait favoriser la synthèse des androgènes par la thèque ovarienne (figure 2). L'insuline réduit les concentrations circulantes de SHBG et augmente donc la fraction libre des hormones stéroïdiennes disponibles au niveau des tissus périphériques. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* démontrent la capacité de l'insuline d'intervenir directement sur la physiologie ovarienne en stimulant la sécrétion des androgènes (figure 3).

Plusieurs mécanismes d'intervention de l'insuline au niveau ovarien sont possibles: (1) une activation directe du récepteur insulinaire; (2) une réaction croisée avec le récepteur de l'IGF-I; (3) une modification de la biodisponibilité de l'IGF-I par réduction des taux intrafolliculaires d'*IGF-binding-protein-1* (IGFBP-1) avec augmentation des concentrations intrafolliculaires de la fraction libre de l'IGF-I – qui est un puissant stimulant de la synthèse des androgènes – induite par la LH dans les cellules interstitielles ovariennes [25]; (4) une activation au niveau ovarien d'un signal de transduction distinct du système responsable du trans-

port du glucose. Cette dernière hypothèse a l'avantage d'offrir une explication au caractère paradoxal de la conservation d'un effet ovarien de l'insuline dans les situations d'insulinorésistance dans lesquelles le transport du glucose est affecté.

• Le système IGF comprend IGF-I, IGF-II, leurs récepteurs et leurs protéines de liaison (IGFBP). A l'instar de l'insuline, IGF-I, IGF-II, leurs protéines de liaison et leurs récepteurs sont retrouvés aux trois niveaux réglant la fonction ovarienne (hypothalamus, hypophyse, ovaires) où ils peuvent contrôler une part de la réponse aux changements des signaux nutritionnels. La part relative des effets endocrines (liés aux variations des concentrations plasmatiques des IGF et BP) et celle des actions autocrine et paracrine reste mal définie à tous les niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien [20, 21]. Il ressort que l'IGF-I intervient dans la neurosécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus et de l'éminence médiane et sur la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines. Les variations d'IGFBP (1 à 4) paraissent régler l'action de l'IGF sur l'ovaire. La

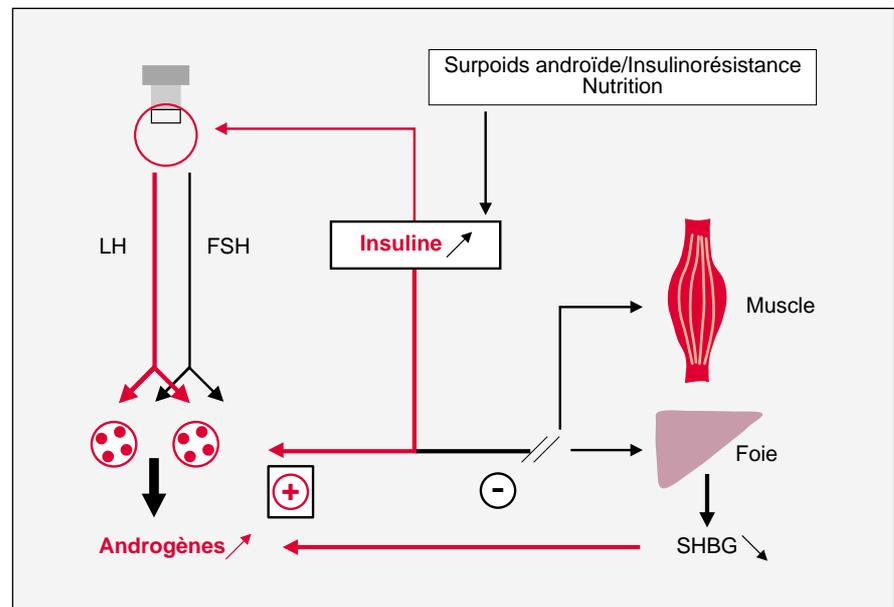


Figure 2. **Insulinorésistance, hyperinsulinisme et hyperandrogénie.** L'hyperinsulinisme pourrait agir directement sur le générateur du GnRH au niveau du système nerveux central et entraîner la libération des gonadotrophines LH et FSH. Au niveau de la thèque ovarienne, LH favorise la synthèse des androgènes. L'insuline pourrait aussi stimuler directement la synthèse des androgènes par l'ovaire. En outre, l'insuline réduit la concentration de SHBG (sex hormone binding globulin) augmentant ainsi la concentration des hormones stéroïdes libres, susceptibles de favoriser les effets biologiques de la sécrétion ovarienne d'androgènes.

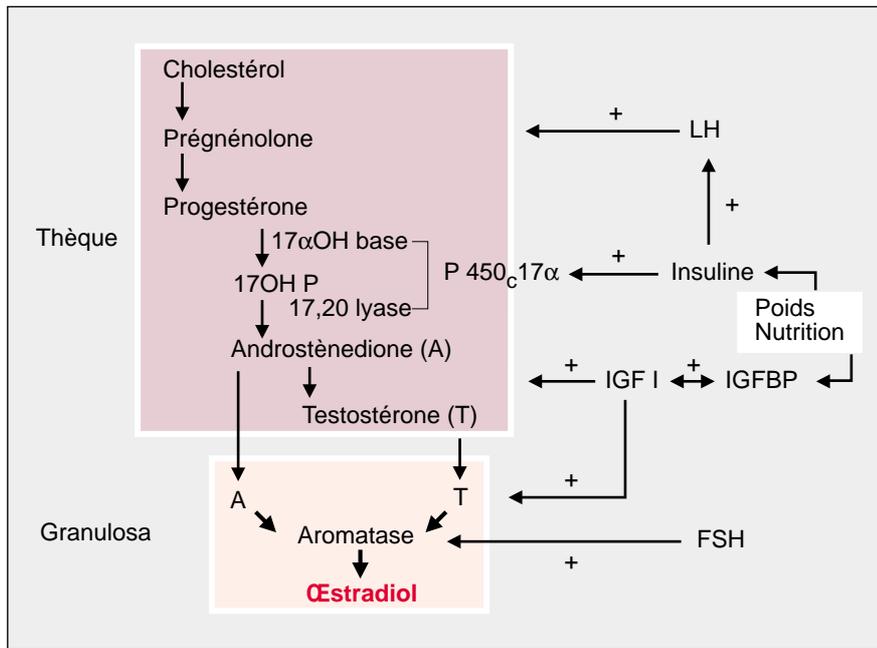


Figure 3. **Action ovarienne de l'insuline et du système IGF-I – IGFBP.** L'insuline stimule LH et l'expression du gène P450c 17α intervenant dans la synthèse des androgènes au niveau des cellules thécales. IGF-I a une action semblable à l'insuline sur la thèque et favorise de surcroît l'aromatase des androgènes en œstrogènes. Le poids et l'apport alimentaire interviennent sur l'ovaire en modulant les concentrations d'insuline et d'IGF-I et en modifiant la biodisponibilité d'IGF-I (BP).

majorité des données expérimentales paraît indiquer que IGFBP-1 inhibe l'activité biologique de l'IGF sur les cellules thécales productrices d'androgènes. Une modification des différentes IGFBP survient au cours de la croissance folliculaire. L'ensemble des données montre que les protéines de liaison des IGF pourraient moduler la maturation folliculaire en intervenant sur la biodisponibilité des IGF [22] (Tableau I).

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

tation correspondante d'IGFBP-1 et d'IGFBP-2 au cours de la malnutrition diminue les demi-vies des IGF et facilite leur transport à travers l'endothélium vasculaire en modulant ainsi leur biodisponibilité au niveau des tissus cibles. L'importance réelle du changement des valeurs d'IGF et de leurs protéines de liaison sur le développement des follicules pré-antraux et antraux reste encore hypothétique.

• Des études récentes sont venues conforter l'hypothèse du rôle de la leptine sur la régulation gonadotrope et ovarienne [23-26]. L'injection de leptine à des souris *ob/ob*, qui ont un déficit congénital en leptine et sont infertiles, augmente le taux de gonadotrophines circulantes et en particulier de LH chez les femelles et induit un développement folliculaire ovarien. Dans ce même modèle *ob/ob*, les souris femelles stériles ont une fertilité restaurée par l'injection de leptine. Le mécanisme d'action de la leptine sur la fonction de reproduction n'est pas encore parfaitement éclairci. Un effet direct sur les gonades est possible puisque le récepteur de la leptine a été localisé dans les ovaires, suggérant la sensibilité des gonades à ce signal [27]. De plus, la leptine est capable d'agir sur les sécrétions gonadotropes en intervenant au niveau cérébral et/ou hypothalamique. En dépit d'une perte de poids supérieure à celle observée chez les animaux témoins, les souris *ob/ob* traitées par la leptine ont des valeurs supérieures de gonadotrophines. Cette constatation évoque la capacité de la leptine de protéger la sécrétion gonadotrope de l'inhibition induite par la restriction calorique. Il reste à déterminer si dans les situations de restriction calorique, de dénutrition et de pratique extrême de l'exercice, la leptine maintient la fertilité.

Chez la femme, une modification de la masse grasse est corrélée de façon significative aux variations des

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

La disponibilité des IGF est modulée par les variations des protéines de liaison (BP₁₋₅) induites par l'apport alimentaire ou la restriction.

(1): A: Androgènes; E: œstradiol.

(2): BP1 est sécrété après le pic de LH.

concentrations de leptine et la prise de poids s'accompagne d'une élévation des concentrations de leptine circulante. Les concentrations de leptine s'abaissent de 26 % après 10 jours d'un régime à 1 000 kcal/jour. Les concentrations plasmatiques de leptine sont basses chez les femmes de poids normal présentant une aménorrhée hypothalamique expliquée par une réduction de l'apport en corps gras [6]. Finalement, une masse grasse faible et une réduction des apports alimentaires concourent toutes deux à la baisse de la leptine et à la perte de ses effets gonadotropes et ovariens [27]. L'ensemble de ces données suggère que la variation des concentrations de leptine au cours des désordres nutritionnels peut être l'un des signaux de régulation de la reproduction. La leptine pourrait être l'un des liens essentiels entre l'état nutritionnel et la régulation ovarienne [26].

• **Modulation neurohormonale**

Les états de dénutrition tels que l'anorexie mentale s'accompagnent d'une activation de l'axe corticotrope avec augmentation de la production de glucocorticoïdes. Cet effet est attribué à une élévation de la *corticotropin-releasing hormone* (CRH). L'insuffisance gonadotrope fonctionnelle observée dans ces états peut donc résulter d'un effet suppresseur de CRH sur la sécrétion de GnRH puisque l'administration de ce facteur induit une baisse de la pulsativité de LH. L'effet du neuropeptide Y (NPY) reste mal défini: il apparaît stimuler la libération de GnRH dans certains modèles expérimentaux mais son élévation s'accompagne d'une insuffisance gonadotrope dans les états de dénutrition. Les concentrations de noradrénaline et de dopamine s'élèvent dans le sang périphérique au cours du jeûne. Cependant, l'éventuelle implication des catécholamines dans la régulation des gonadotrophines lors des déséquilibres nutritionnels n'est pas élucidée, même si l'on observe un effet inhibiteur des antagonistes α -adrénergiques sur la libération de LH induite par la prise alimentaire [28]. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la β -endorphine est capable de stimuler la sécrétion insulinoïque. Elle réduit

également la libération de LH chez les femmes normalement réglées [28]. La β -endorphine a été aussi trouvée élevée dans les aménorrhées secondaires à l'anorexie mentale. Une étude a montré que les inhibiteurs des opioïdes (naloxone et naltrexone) pouvaient restaurer le cycle dans ces états mais ce résultat n'a pu être confirmé par d'autres travaux.

En résumé, la possibilité de la modulation de l'activité ovarienne par l'intermédiaire des perturbations du signal neurohormonal ne peut être exclue mais la responsabilité précise du système neurohormonal en cause n'est pas établie.

• **Négativisation de l'équilibre énergétique, syndrome de T3 basse et hypométabolisme.**

L'aménorrhée hypothalamique observée dans les états de maigreur fréquemment associés à une hyperactivité se caractérise par un déficit de l'équilibre énergétique se traduisant par une réduction de la dépense calorique de repos (métabolisme de base déterminé par calorimétrie indirecte) [3]. Cette «économie» de la dépense calorique basale peut résulter d'une réduction de la T3 observée dans cette situation [29]. L'impact direct de la baisse de la T3 et/ou de la thermogenèse pourrait intervenir directement au niveau des structures hypothalamiques en modifiant les sécrétions neurohormonales (en particulier de GnRH), peut-être par l'intermédiaire d'une modification du flux vasculaire hypothalamique.

Facteurs de sensibilisation à l'influence de la nutrition sur la fonction ovarienne: stress et exercice

Les agressions psychologiques, l'anxiété, les états dépressifs et les événements traumatisants de la vie affective et sociale sont à l'origine de troubles transitoires du cycle. Cependant, la composante émotionnelle n'induit pas une aménorrhée prolongée en l'absence d'anomalie du comportement alimentaire [3]. L'expérimentation animale et les données cliniques sont en faveur

d'un rôle permissif du *stress* facilitant l'impact du déséquilibre nutritionnel sur la fonction ovarienne. La part relative de l'effet du *stress* psychologique et de l'apport alimentaire a pu être évaluée chez la guénon. Les femelles soumises à un *stress* induit par le seul changement de leur environnement habituel, ont 3 à 4 fois moins de troubles du cycle que celles exposées de surcroît à une réduction de 20 % de leur apport calorique et à un exercice physique quotidien [30]. Cette constatation montre bien qu'une réduction modérée des apports caloriques potentialise l'effet délétère des *stress* psychologiques sur la fonction ovarienne. Ces faits peuvent être rapprochés des observations cliniques montrant que les femmes avec aménorrhée hypothalamique fonctionnelle ont un haut niveau de *stress*.

L'exercice physique intense favorise aussi la survenue des anomalies de l'ovulation et du cycle menstruel. Les sports tels que la course, la gymnastique et la danse induisent plus de troubles du cycle que la natation. Les athlètes de compétition impliqués dans ces sports ont une réduction de la masse grasse corporelle et un contrôle alimentaire plus étroit. Le niveau de *stress* ne différencie pas les athlètes aménorrhéiques des autres. En revanche, de nombreuses études ont montré que la réduction des apports en corps gras, responsable d'une diminution des entrées caloriques, favorise largement la survenue des troubles du cycle chez ces athlètes.

En résumé, les résultats de l'ensemble de ces investigations et des observations cliniques indiquent qu'un déficit de l'équilibre énergétique résultant d'une réduction de l'apport de matières grasses, inadaptée aux besoins de l'activité et de l'exercice, est à l'origine des troubles du cycle dont la fréquence et la sévérité sont favorisées par le *stress* psychologique induit par un vécu obsédant des contraintes quotidiennes (figure 1).

Conclusions

Les données expérimentales et cliniques suggèrent que l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien est très sensible à une réduction calorique

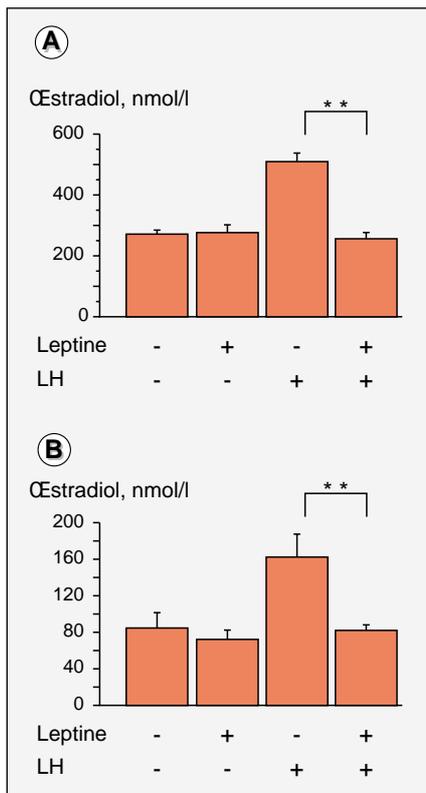


Figure 4. Effets de la LH et de la leptine (100 ng/ml) sur la production d'œstradiol sur les cellules de la granulosa humaine en culture depuis 2-4 jours (A) et 4-6 jours (B). **: $p < 0,01$.

modérée chez les femmes soumises à un stress psychologique. Chez les sportives de compétition, le déficit énergétique résultant de la sélectivité alimentaire avec réduction de corps gras expose à une plus grande fréquence des anomalies du cycle. De nombreux signaux métaboliques, stéroïdiens, peptidiques et neuro-hormonaux peuvent intervenir au niveau central et ovarien pour moduler les sécrétions de gonadotrophines et les processus de maturation folliculaire (figure 4). L'approche clinique et thérapeutique des anomalies de l'ovulation et de la fertilité doit tenir le plus grand compte de ces éléments dans les pays industrialisés, en raison de la fréquence croissante des conduites alimentaires abusives sélectives ou compulsives observées chez les adolescentes et les jeunes femmes ■

RÉFÉRENCES

1. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod* 1987; 2: 521-33.
2. Sanborn CF, Albrecht NH, Wagner WW Jr. Athletic amenorrhea: lack of association with body fat. *Med Sci Sports Exer* 1987; 19: 207-12.
3. Bringer J, Lefebvre P, Boulet F, Clouet S, Renard E. Deficiency of energy balance and ovulatory disorders. *Hum Reprod* 1997; 12: 97-109.
4. Bronson FH, Manning JM. The energetic regulation of ovulation: a realistic role for body fat. *Biol Reprod* 1991; 44: 945-50.
5. Schneider JE, Wade GN. Availability of metabolic fuels controls estrous cyclicity of Syrian hamsters. *Science* 1989; 244: 1326-8.
6. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 25-32.
7. Alvero R, Kimzey L, Sebring N, Reynolds J, Loughran M, Nieman L, Olson B. Effects of fasting on neuroendocrine function and follicle development in lean women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 76-80.
8. Pirke KM, Schweiger U, Laessle R, Dickhaut B, Schweigger M, Waechter M. Dieting influences the menstrual cycle: vegetarian versus non vegetarian diet. *Fertil Steril* 1986; 46: 1083-8.
9. Rock CL, Gorenflo DW, Drenowski A, Demitrack MA. Nutritional characteristics eating pathology, and hormonal status in young women. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 566-71.
10. Loucks AB, Heath EM. Dietary restriction reduces luteinizing hormone (LH) pulse frequency during waking hours and increases LH pulse amplitude during sleep in young menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 910-5.
11. Luke A, Schoeller DA. Basal metabolic rate, fat free mass and body cell mass during energy restriction. *Metabolism* 1992; 41: 450-6.
12. Brooks SM, Sanborn CF, Albrecht BH, Wagner WW. Diet in athletic amenorrhea. *Lancet* 1984; 1: 559-60.
13. Kaiseraver S, Snyder AC, Sleeper M, Zierat J. Nutritional, physiological and menstrual status of distance runners. *Med Sci Sports Exer* 1989; 21: 120-5.
14. Cameron JL. Influence of nutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in primate. In: Pirke KM, Wuttke W, Schweiger U, eds. *The menstrual cycle and its disorders*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1989: 66-78.
15. Bucholtz DC, Vidwans NM, Herbosa CG, Schillo KK, Foster DL. Metabolic interfaces between growth and reproduction. V. pulsatile luteinizing hormone secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinology* 1996; 137: 601-7.
16. Morin LP. Environnement and hamster reproduction: response to phase-specific starvation during estrous cycle. *Am J Physiol* 1986; 25: R663-9.
17. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrinol Rev* 1997; 18: 774-800.
18. Nestler JE. Insulin and ovarian androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dexailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1997: 473-83.
19. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997; 12 (suppl 1): 53-62.
20. Monget P, Martin GB. Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. *Hum Reprod* 1997; 12: 33-52.
21. Livingstone C, Lyall H, Gould GW. Hypothalamic Glut 4 expression: a glucose- and insulin-sensing mechanism? *Mol Cell Endocrinol* 1995; 107: 67-70.
22. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological regulation and functions. *Endocrinol Rev* 1997; 18: 801-31.
23. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1293-300.
24. Laughlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in women athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318-22.
25. Bringer J, Lefebvre P. Poids et fertilité. *Cah Nutr Diet* 1997; 32: 151-5.
26. Bruneau G, Vaisse C, Caraly A, Monget P. La leptine: une clé pour la reproduction. *Med Sci* 1999; 15: 191-6.
27. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LMS, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-8.
28. Schwartz MW, Selley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-11.
29. Berga SL, Morlota JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen SSC. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 301-8.
30. Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Mild metabolic stress potentiates the suppressive effect of psychological stress on reproduction function in female cynomolgus monkeys. Minneapolis: The Endocrine Society, 1997: 1-367.

TIRÉS À PART

J. Bringer.

Summary

Nutrition and ovarian physiology

Puberty, ovulatory process and reproductive functions are dependent of energy resources. The role of weight, body composition, fat distribution and the effect of diet and exercise have largely been investigated in women where their alterations may induce overt abnormalities in timing of sexual maturation, menstrual cycle and fertility. In comparison with the extreme forms of nutritional disorders – *i.e.* anorexia or bulimia nervosa and obesity – more frequent and subtle pathologic eating behavior associated or not with weight changes have been recognized as associated factors possibly involved in numerous ovulatory disorders. Independently of the weight, the abdominal distribution of fat seems to have a deleterious effect on female fecundity. The waist-to-hip ratio is positively correlated to the prevalence of oligomenorrhea. WHR is negatively correlated to the conception rate of women. There is evidence that weight, body composition, fat distribution and eating habits may modulate the clinical expression as well the biological intensity of androgen excess. While it is acknowledged that the appearance and the maintainance of reproductive function is highly dependent on nutrition and energetic balance, we don't know how the communication occurs at the cellular and molecular level. It is clear that the brain and hypothalamic structures receive an endocrine and/or metabolic signal providing information on the nutritional status and the degree of fat stores. Several candidates have been implicated as possible link between nutritional state and the function of the hypothalamic-pitui-

tary-ovarian axis: (1) alterations in general energy availability testified by low T3 and changes in basal energy expenditure, (2) variations in more specific metabolic fuels as free fatty acids or glucose, (3) changes in peripheral hormonal signals as insuline, growth factors (IGFI, IGFI) and related binding proteins and, interestingly, in leptin. Among the humoral signals informing the reproductive axis about nutritional status, leptin is growingly emerging as a convincing hypothesis. Plasma levels of leptin are correlated with the degree of obesity and are regulated by feeding and fasting. In the leptin-deficient female *ob/ob* mice, treatment with leptin, increases serum levels of LH and ovarian and uterine weight compared to pair-fed controls, and restores fertility. Since rodents hypothalamus express the leptin receptor gene, the leptin-induced rise in gonadotropins probably proceeds from an effect on the reproductive neuroendocrine system. A direct ovarian action of leptin has also been demonstrated in rat ovarian granulosa cells, where leptin counteracts the synergistic effect of IGF-I on FSH-stimulated estradiol production. In human, the leptin receptor gene is expressed in hypothalamus and ovary, and leptin reduce the production of estradiol by granulosa cultured cells. Finally, the recent development concerning the effect of leptin on reproductive function offers a new lighting on tigh interrelationships between nutrition and reproductive function and reinforces the importance to consider the nutritional mechanisms in numerous ovulatory disorders.

