

Insuline, métabolisme énergétique et fertilité

Chez l'homme comme chez les autres mammifères, on connaît mal les mécanismes qui sous-tendent les relations entre nutrition, métabolisme énergétique et fonction de reproduction. Il est en revanche bien connu que des aménorrhées apparaissent chez des femmes anorexiques et les athlètes de haut niveau, ainsi que chez des femmes souffrant de malnutrition chronique. Des travaux récents suggèrent que les facteurs impliqués dans les voies de signalisation de l'insuline pourraient jouer un rôle clé dans l'interface entre métabolisme et reproduction.

L'insuline et les *insulin-like growth factors* (IGF-I et IGF-II) exercent leurs effets en induisant la phosphorylation des protéines de la famille des *insulin receptor substrate* (IRS), ce qui provoque, notamment au niveau du muscle, le transport du glucose à l'intérieur de la cellule. La famille des IRS est composée de quatre protéines (IRS-1 à 4), parmi lesquelles IRS-1 et -2 sont considérées comme les deux principaux intermédiaires des effets de l'insuline et des IGF. Ces facteurs sont exprimés dans de nombreux tissus dont le muscle, le tissu adipeux et le foie. D'expression moins ubiquiste, la protéine IRS-3 est localisée principalement dans le tissu adipeux, et IRS-4 au niveau du thymus, du cerveau et du foie.

La technique d'inactivation de gène chez la souris a récemment révélé d'importantes fonctions des IRS dans le contrôle de la fertilité. Ainsi, plus de 90% des femelles pour lesquelles le gène de l'IRS-2 a été inactivé à l'état homozygote sont stériles ([1] et *m/s* 2000, n° 12, p. 1459). Leurs ovaires possèdent un nombre très réduit de follicules et montrent une absence de corps jaunes. En outre, l'hypophyse de ces animaux est anormalement petite et contient moins de cellules gonadotropes que celle des souris sauvages. Notons que les

niveaux plasmatiques de LH, de prolactine et des stéroïdes sexuels sont aussi fortement diminués chez les souris *IRS-2^{-/-}*. Une autre étude a permis de montrer que l'inactivation du gène de l'IRS-1 ou de l'IRS-4 entraîne également des troubles de la fertilité. Ainsi chez les souris invalidées pour l'un ou l'autre de ces gènes, la fréquence des gestations est diminuée de 30 à 50% après accouplement avec des mâles de type sauvage, sans modification toutefois de la taille des portées [1-3]. En revanche, l'inactivation du gène de l'IRS-3 n'altère pas la fertilité [4].

Les troubles de l'ovulation et l'altération de la sécrétion des hormones hypophysaires suggèrent que les problèmes de fertilité des souris *IRS-2^{-/-}* sont dus à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Or, une étude récente a montré le rôle prépondérant de l'insuline sur la sécrétion des gonadotropines au niveau central. En effet, des souris dont le gène du récepteur de l'insuline a été inactivé spécifiquement dans le cerveau souffrent, entre autres, de troubles sévères de la fertilité, et ont des niveaux sériques de LH effondrés. L'examen histologique des ovaires révèle également une réduction du nombre de corps jaunes et de follicules antraux [5]. Chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, une équipe a montré récemment que l'inactivation du gène codant pour Daf-2, l'équivalent du récepteur de l'insuline des mammifères, rend les nématodes stériles. De plus, le rétablissement de l'expression de Daf-2 exclusivement dans les cellules nerveuses du nématode suffit à rétablir la fertilité [6].

L'ensemble de ces résultats vient compléter des travaux effectués depuis plusieurs années dans d'autres espèces. Ainsi, chez le mouton, un diabète expérimental de type I aboutit à une diminution de la fré-

quence de la sécrétion pulsatile de la LH, qui est rétablie après administration d'insuline dans les ventricules latéraux [7]. De plus, chez l'agneau et le rat, quand on prive l'organisme de glucose par l'administration d'un analogue non métabolisable, le 2-désoxy-D-glucose (2-DG), on observe une chute de la sécrétion pulsatile de LH. Cette diminution est également observée après une injection de 2-DG directement dans le 4^e ventricule ou dans le ventricule latéral de mouton, donc sans passage du 2-DG au niveau périphérique. Ceci suggère que ce sont principalement les détecteurs du glucose du système nerveux central, plutôt que ceux du foie, qui sont en cause [8]. Les effets de l'insuline et du métabolisme glucidique semblent passer par une modulation des effets centraux de l'oestradiol. Ainsi, un diabète expérimental de type I ou la privation de glucose (par injection de 2-DG) provoquent, chez l'agneau, un renforcement du rétrocontrôle négatif exercé par l'oestradiol sur la sécrétion de LH au niveau hypothalamique [9] et, chez le hamster, une forte diminution du nombre de cellules exprimant le récepteur α de l'oestradiol dans l'hypothalamus ventromédian et ventrolatéral [10]. L'ensemble de ces résultats souligne l'importance de la voie de transduction de l'insuline et des détecteurs du glucose dans la fertilité et, notamment, de leur action sur le contrôle central de la sécrétion des gonadotropines par l'oestradiol.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus sur la leptine, dont les lecteurs de *médecine/sciences* savent qu'elle permet l'adaptation, au niveau de l'hypothalamus, du comportement alimentaire et de la thermogénèse, mais également de la reproduction, en fonction des réserves adipeuses de l'organisme. Plus précisément, lorsque ces réserves sont suffisantes, la leptine joue son

rôle de stimulatrice de la sécrétion des gonadotropines au niveau hypothalamo-hypophysaire [11, 12]. Les rôles respectifs de la leptine et de l'insuline dans le contrôle de la fertilité sont encore mal compris. Il est vraisemblable que les voies de signalisation de ces facteurs interagissent, la leptine étant capable de modifier la phosphorylation des IRS et, par ce biais, l'action de l'insuline au niveau cellulaire [13].

En conclusion, tout se passe comme si, chez le nématode et chez les mammifères, l'insuline, l'IGF-I et la leptine favorisent la reproduction des individus en informant le cerveau que le statut énergétique à court et moyen terme de l'organisme est approprié. Si le bilan énergétique est négatif, le signal envoyé au système nerveux central retarderait la reproduction de l'organisme, notamment en inhibant la sécrétion de LH.

1. Burks DJ, de Mora JF, Schubert M, *et al.* IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 2000; 407: 377-82.

2. Fantin VR, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E127-33.

3. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, *et al.* Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994; 372: 182-6.

4. Liu SC, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Insulin receptor substrate 3 is not essential for growth or glucose homeostasis. *J Biol Chem* 1999; 274: 18093-9.

5. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, *et al.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122-5.

6. Wolkow CA, Kimura KD, Lee MS, Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* life-span by insulin like signaling in the nervous system. *Science* 2000; 290: 147-50.

7. Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, *et al.* Central action of insulin regulates pulsatile luteinizing hormone secretion in the diabetic sheep model. *Biol Reprod* 2000; 62: 1256-61.

8. Ohkura S, Tanaka T, Nagatani S, *et al.* Central, but not peripheral, glucose-sensing mechanisms mediate glucoprivic suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the sheep. *Endocrinology* 2000; 141: 4472-80.

9. Bucholtz DC, Chiesa A, Pappano WN, *et al.* Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb. *Biol Reprod* 2000; 62: 1248-55.

10. HY, Wade GN, Blaustein JD. Manipulations of metabolic fuel availability alter estrous behavior

and neural estrogen receptor immunoreactivity in Syrian hamsters. *Endocrinology* 1994; 135: 240-7.

11. Bruneau G, Vaisse C, Caraty A, Monget P. La leptine: une clé pour la reproduction. *Med Sci* 1999; 15: 191-6.

12. Bringer J, Lefebvre P, Renard E. Nutrition et fonction ovarienne. *Med Sci* 1999; 15: 197-203.

13. Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2355-60.

**Pascal Froment
Philippe Monget**

*Physiologie de la reproduction des mammifères et des comportements, UMR 6073 Inra-Cnrs, -Université F.-Rabelais de Tours, 37380 Nouzilly, France.
e-mail: monget@tours.inra.fr*

Martin Holzenberger

Inserm U.515, Régulation de la croissance, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **De mémoire d'éléphante.** Le développement de l'éthologie et les études sur les sociétés de primates ont permis de mieux comprendre l'organisation des groupes et les relations existant entre les groupes d'une même espèce. D'autres animaux, comme les baleines, ou les éléphants qui ont une grande longévité (70 ans environ), peuvent aussi apporter de précieux renseignements sur le comportement social de ces espèces. Dans le cadre d'un projet de recherche, les éléphants africains (*Loxodonta africana*) vivant dans le parc national Amboseli sont étudiés depuis plusieurs décennies: identification de plus de 1 700 individus, suivi des groupes et des rencontres entre groupes (pour une famille donnée, 25 rencontres environ ont lieu au cours des dépla-

cements d'une année). Les barrissements sont enregistrés et les réponses aux appels des familles en vue varient selon que celles-ci sont connues ou au contraire qu'elles sont perçues comme étrangères, ce qui entraîne le regroupement en formation défensive. Ainsi sont évitées les batailles ou le harcèlement des tout petits qui se produisent plus volontiers lors des rassemblements entre groupes qui ne se connaissent pas. Ces groupes ou familles sont constitués de femelles avec leurs petits, et sont régis par une organisation matriarcale. L'éléphante la plus âgée (en anglais *matriarch*, mais nous n'avons pas l'équivalent en français) commande le groupe et c'est sur elle que repose la responsabilité d'identifier les familles avec lesquelles il va

entrer en contact. Or, il apparaît nettement que les familles ayant à leur tête une éléphante chef âgée (55 ans environ) sont plus prospères que celles qui ont des éléphants chefs plus jeunes (35 ans). Le nombre de naissances y est plus élevé et les regroupements avec les familles amies, sources d'entraide dans des conditions difficiles, sont plus fréquents. Malheureusement, ces vieilles éléphantesses, plus imposantes et dotées de belles défenses, sont de ce fait la cible préférée des chasseurs clandestins. Leur disparition est donc préjudiciable à l'ensemble de cette espèce menacée qu'est l'éléphant d'Afrique.

[Ghalambor CK, Martin TE. *Science* 2001; 292: 491-4.]