

L'origine du syndrome des ovaires micropolykystiques est-elle génétique, environnementale ou développementale ?

Polycystic ovaries syndrome: a genetic, environmental or developmental origin?

Patrick Fénichel^{1,2}
Charlotte Rougier¹
Sylvie Hiéronimus¹
Nicolas Chevalier^{1,2}

¹ Université Côte d'Azur, CHU de Nice, département d'endocrinologie, gynécologie et médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet 2, Nice, France

² Université Côte d'Azur, Inserm UMR U1065, UNS, C3M, bâtiment universitaire Archimède, Nice, France <fenichel.p@chu-nice.fr>

Résumé. Le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPK), la plus fréquente des endocrinopathies féminines, touche 7 à 10 % des femmes en âge de procréer, associant une hyperandrogénie ovarienne à des troubles de la maturation folliculaire. Une insulino-résistance – non indispensable au diagnostic – est le plus souvent présente, majorant l'hyperandrogénie thécale. L'origine de l'hyperandrogénie et de l'hyperinsulinisme est en partie génétique, comme l'ont démontré les études d'agrégation familiale et la mise en évidence d'association à des variants génomiques. Néanmoins, les modifications épigénétiques associées au SOPK, et rapportées récemment, orientent vers une interaction entre gènes et environnement. L'hypothèse d'une programmation fœtale à distance, via un environnement délétère sur le plan hormonal (hyperandrogénie fœtale), nutritionnel (retard de croissance intra-utérin) ou toxique (perturbateurs endocriniens) est fortement soutenue par des arguments expérimentaux et épidémiologiques. L'hormone antimüllérienne (AMH), qui reste élevée pendant la grossesse en cas de SOPK maternel, pourrait participer, via l'inhibition de l'aromatase placentaire et l'activation des neurones à gonadolibérine fœtaux, à sa transmission transgénérationnelle, illustrant de façon magistrale que le SOPK pourrait être, outre une maladie génétique et environnementale, une maladie développementale également.

Mots clés : hyperandrogénie fœtale, programmation fœtale, origine développementale, épigénétique, perturbateurs endocriniens, hyperinsulinisme, hormone antimüllérienne maternelle

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS), the most frequent female endocrine disease, affects 7 to 10 % of women of childbearing age, associating ovarian hyperandrogenism with impaired follicular maturation. Insulin resistance although not necessary to the diagnosis, is often present, enhancing thecal hyperandrogenism. Hyperandrogenism and insulin resistance origin includes a genetic component, supported by family aggregation studies and association with genomic variants. However, recently reported epigenetic modifications associated with PCOS, suggest an interaction with environmental factors. The hypothesis of a developmental origin via a deleterious fetal growth environment (fetal hyperandrogenism, intrauterine growth retardation), and/or exposure to endocrine disruptors is supported by experimental and epidemiological evidence. Anti Müllerian Hormone (AMH) that remains elevated during pregnancy in case of maternal PCOS, may participate through inhibition of placental aromatase and activation of fetal GnRH neurons, to its trans-generational inheritance, illustrating that PCOS is also a developmental disease.

Key words: fetal hyperandrogenism, fetal programming, developmental origin, epigenetics, endocrine disruptors, hyperinsulinism, maternal AMH

Le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPK) est la plus fréquente des endocrinopathies féminines, puisqu'elle touche entre 7 et 10 % des femmes en âge de procréer [1, 2]. Quels que soient les critères retenus – ceux du National Institute of Health, qui remontent à 1990, ceux du consensus de Rotterdam de 2004 ou ceux, plus récents (2009), de l'Androgen Excess and PCOS Society –, ils incluent tous

une hyperandrogénie clinique et/ou biologique à l'exclusion de toutes causes classiques d'hyperandrogénie, souvent associée à des troubles du cycle et/ou à un aspect morphologique d'ovaires micropolykystiques (OPK) à l'échographie. Cependant, le SOPK présente en fait des formes phénotypiques multiples, souvent partielles, qui peuvent s'accompagner à la fois de problèmes de reproduction (troubles du cycle, ovulation

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : P. Fénichel

doi:10.1684/mte.2018.0714

défaillante entraînant une hypofertilité, risque d'hyperstimulation ovarienne, plus faible succès en fécondation *in vitro*, incidence élevée de fausses couches spontanées, risque majoré d'hypertension artérielle gravidique et/ou de diabète gestationnel) et de complications à long terme (métaboliques, cardiovasculaires ou carcinologiques) liés à l'insulinorésistance qui l'accompagne dans une majorité des cas.

Depuis la première description du SOPK par Stein et Leventhal [3], de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été énoncées qui ont permis d'identifier des maillons de la chaîne participant à sa physiopathologie globale, comme la coque épaisse et résistante à la rupture folliculaire, l'hyperandrogénie ovarienne, l'hypertonie de l'hormone lutéinisante (LH), l'hyperinsulinisme, les troubles intra-ovariens de maturation folliculaire avec un excès d'hormone antimüllérienne (AMH), un facteur paracrine s'opposant physiologiquement à la maturation folliculaire. Cependant, l'origine et la physiopathologie de cette affection si fréquente étaient, récemment encore, relativement obscures. La question principale est de savoir quelle part revient à la génétique – dont l'implication est suggérée par les cas d'agrégation familiale et l'association à certains variants génétiques identifiés par des techniques modernes de criblage – et quelle part à l'environnement, suggérée par les données épidémiologiques et expérimentales qui associent à un tableau proche du SOPK un environnement délétère (métabolique, nutritionnel, hormonal ou toxique) de la gonade féminine, dans des périodes critiques d'exposition comme la période fœtale, périnatale ou péripubertaire. Les modifications épigénétiques rapportées récemment dans le SOPK, l'hyperandrogénie fœtale initiale, attestée formellement par l'allongement de la distance anogénitale chez les femmes porteuses de SOPK ainsi que le rôle de l'AMH maternelle élevée dans sa possible transmission transgénérationnelle, contribuent aujourd'hui – comme nous le verrons – à une clarification physiopathologique, laquelle oriente fortement vers une maladie environnementale et développementale sur un terrain génétiquement prédisposé.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires

Les ovaires polykystiques, décrits pour la première fois par Stein et Leventhal en 1935 [3], étaient entourés d'une coque épaisse, blanche, lisse et nacré, ne laissant pas saillir les follicules – d'où la proposition faite alors de réaliser une décortication, ou, plus récemment, un *drilling* ovarien par laser [4]. L'hypertonie de la LH stimulant en permanence la stéroïdogénèse thécale est au centre du « cercle vicieux » proposé par Yen [5], qui suggérait que l'hyperandrogénie ovarienne

ainsi induite entraînait une hyperœstrogénie permanente non cyclique par aromatisation périphérique, entretenant ainsi l'hypersécrétion permanente de LH sans que le *primum movens* hypothalamique soit clairement élucidé. Le climat hyperandrogénique, qu'il soit ovarien ou extra-ovarien, est depuis longtemps considéré comme participant aux troubles de la maturation folliculaire mais c'est dans les années 2000 qu'est apparu le concept d'environnement fœtal hyperandrogénique, capable de déterminer l'orientation de la future gonade femelle vers un tableau de SOPK [6]. L'hyperinsulinisme associé au SOPK est connu depuis longtemps [7], qu'il soit ou non majoré par une obésité et/ou un syndrome métabolique, puisqu'une insuffisance glycolytique associée à un hirsutisme majeur chez une femme à barbe avait été rapportée pour la première fois en 1921 à l'Académie de médecine de Paris [8], correspondant vraisemblablement à un syndrome HAIR-AN (pour *hyperandrogenemia-insulin resistance-acanthosis nigricans*) par mutation du gène du récepteur de l'insuline. L'hyperinsulinisme potentialise l'hyperandrogénie thécale ; il peut soit agir par excès sur le récepteur de l'IGF1 (pour *insulin-like growth factor 1*), apparenté au récepteur de l'insuline, soit amplifier l'IGF1 libre en inhibant la synthèse hépatique des protéines porteuses de l'IGF1, les IGF-BP, comme il inhibe la synthèse de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) entraînant une augmentation de la fraction libre de la testostérone. Or, l'IGF1 potentialise l'action de la LH sur son récepteur thécal, stimule la stéroïdogénèse et favorise l'hyperproduction de la $\Delta 4$ -androstènedione [9]. L'acromégalie s'accompagne d'ailleurs souvent chez la femme d'un tableau de dystrophie ovarienne [10]. Un excès de production d'AMH [11] – qui, chez la femme, est sécrétée par les follicules pré-antraux ou antraux et qui agit en tant que facteur paracrine s'opposant à l'action de l'hormone folliculostimulante (FSH) sur la maturation folliculaire via l'aromatase [12] – est à présent bien établi dans le SOPK, à tel point qu'il a été proposé comme critère diagnostique. Mais le ou les *primum movens* de ces mécanismes, leur chronologie et leur part respective dans la cascade des événements conduisant aux différentes formes phénotypiques du SOPK, demeurent encore imparfaitement établis.

Les arguments en faveur d'une origine génétique

Les études d'agrégation familiale (mère, sœur, cousine) menées chez les femmes présentant un SOPK [13, 14], et la concordance de 72 % observée chez les jumelles homozygotes [15] ont, depuis longtemps, suggéré que le SOPK était une maladie héréditaire, supposée autosomique dominante à expressivité variable, liée à une mutation d'un ou plusieurs gènes spécifiques. En réalité,

comme cela a déjà été évoqué, seuls quelques cas rarissimes d'insulinorésistance extrême avec hyperandrogénie (syndromes HAIR-AN) liés à une mutation du récepteur de l'insuline (RI) [16] ou à des gènes conduisant à une lipodystrophie congénitale [17], ont été rapportés. L'hypothèse que la majorité des SOPK soient des maladies monogéniques ou paucigéniques est donc aujourd'hui exclue. En dehors de mutations véritables, des études ont été menées afin de rechercher des variants génomiques de susceptibilité, dans un premier temps à partir de gènes candidats ; ces études portent cependant souvent sur de faibles effectifs et donnent des résultats qui ne sont pas toujours confirmés [18]. Il en est ainsi pour le gène du RI [19], celui de l'insuline [20], le gène codant l'IRS1 (pour *insulin receptor substrate 1*) impliqué dans la signalisation du RI, la fibrilline 3 [21] et le récepteur des androgènes [22]. Des associations ont été observées pour des variants génomiques impliqués dans l'obésité concernant les gènes *FTO* (pour *fat and obesity associated genes*) et pour celui de la SHBG, qui présente un polymorphisme de répétition d'un pentanucléotide [23], lequel n'est, encore une fois, pas observé dans toutes les études, comme associé au SOPK.

Néanmoins, en utilisant les méthodes récentes de criblage à haut débit dans le cadre des études d'association pangénomique (GWAS) mises en œuvre dans les maladies complexes et qui recourent à des cohortes cas/contrôle conséquentes de plusieurs milliers d'individus, il a été possible d'identifier des variants associés au SOPK. Ces variants (polymorphisme, répétition de copies) représentent des modifications minimales de la séquence d'ADN, présentes dans une part non négligeable (> 2 %) de la population et conférant un risque de développer la maladie supérieur au reste de la population. Rapportés en premier lieu par des équipes chinoises en 2012 [24] avec une dizaine de loci concernés, ces résultats ont été ensuite confirmés par des études similaires menées en Europe [25, 26], aux États-Unis ou dans d'autres régions du monde [27-29] validant les résultats initiaux et relativisant la place revenant à la diversité ethnique. Ces gènes codent des protéines qui peuvent se répartir en trois catégories [30] : récepteurs membranaires, protéines intervenant dans le trafic intracellulaire ou facteurs nucléaires intervenant dans la régulation transcriptionnelle. La majorité de ces gènes sont théoriquement capables, via les protéines qu'ils codent, de réguler la stéroïdogénèse thécale et la maturation folliculaire, en activant des récepteurs membranaires – RI, récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), LH/récepteur de la gonadotrophine chorionique humaine (hCGR) –, en intervenant dans le trafic cellulaire – ou enfin en régulant l'expression de gènes via des facteurs de transcription [28, 29] – c'est le cas de *DENND1A*, gène codant le facteur connecdenn 1 impliqué dans l'endocytose [25], l'internalisation des récepteurs et le trafic à la membrane, et agissant comme facteur d'échange des guanine-nucléotides avec mise en

jeu des petites GTPases de la famille Rab. Connecdenn 1 est fortement exprimée dans les cellules thécales ovariennes et surrénales réticulées, régulant la voie des androgènes par la CYP17A1 (codant la 17-hydroxylase) dont l'expression est augmentée dans le SOPK. Ceci donne bien entendu un sens à ces associations statistiques et soutient leur contribution en tant que gènes de susceptibilité dans cette maladie, mais aucun de ces variants n'est nécessaire ni suffisant pour entraîner un SOPK.

Les modifications épigénétiques

Il apparaît à présent vraisemblable que le SOPK est la résultante d'une interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (*figure 1*). Les gènes protecteurs ou de susceptibilité pourraient en effet être influencés par des facteurs environnementaux, et subir des modifications épigénétiques. À partir de l'analyse du méthylome (niveau de méthylation des cytosines) dans la région promotrice de gènes candidats, certaines modifications ont été identifiées en cas de SOPK. Dans le modèle du SOPK induit chez la ratte par hyperandrogénie fœtale, une hyperméthylation du gène *PPARγ* et une hypométhylation du corépresseur nucléaire NCOR1 ont été rapportées [31]. L'hyperméthylation du promoteur du gène de la lamine a été associée à l'insulinorésistance dans le SOPK [32]. Le récepteur LH/hCGR qui régule la stéroïdogénèse thécale possède des variants représentant un facteur de susceptibilité observé dans plusieurs études de type GWAS [33]. Il est par conséquent tout à fait cohérent que des modifications de méthylation aient également été identifiées sur le promoteur du gène du récepteur LH/hCGR, dans le modèle de SOPK induit chez la souris par androgénisation fœtale [34] ainsi que dans une série de quatre-vingt-cinq femmes avec SOPK qui présentaient un excès de sites hypométhylés, par comparaison à quatre-vingt-huit sujets contrôles [33], avec surexpression du gène *LH/hCGR* à la surface des cellules thécales. L'époxyde hydrolase 1 (EPHX1) est une enzyme impliquée dans la synthèse et le métabolisme des stéroïdes. Deux polymorphismes du gène de l'EPHX ont également été identifiés comme associés au SOPK [35], de même qu'un niveau anormal de méthylation de son promoteur [36].

Plusieurs auteurs ont tenté d'analyser de façon systématique le méthylome en cas de SOPK. Shen *et al.* [37] rapportent soixante-dix-neuf gènes présentant une méthylation différentielle dans un groupe de SOPK avec insulinorésistance par comparaison avec un groupe de SOPK sans insulinorésistance et quarante-trois gènes avec un profil de méthylation différent en cas de SOPK par rapport aux contrôles. Kokosar *et al.* [38], en Suède ont mis en évidence, grâce à une puce à ADN, 1 720 gènes dont l'expression, dans le tissu adipeux de soixante-quatre femmes avec SOPK, était différente de celle observée chez

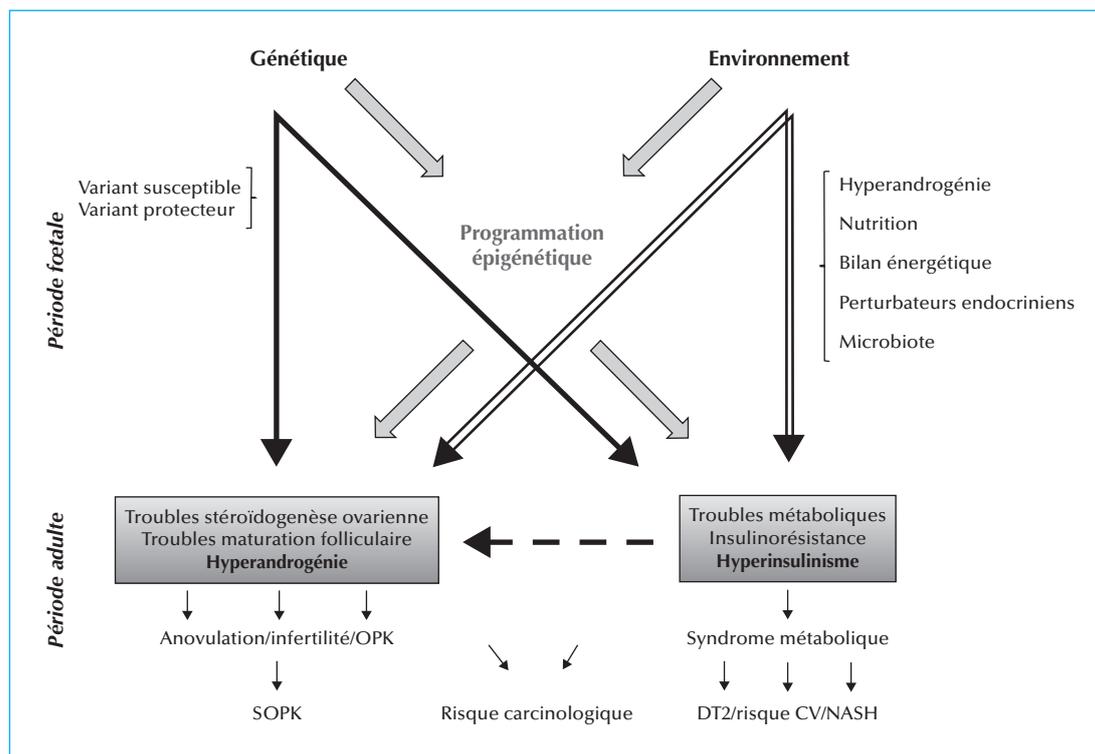


Figure 1. Physiopathologie du SOPK : interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement fœtal et adulte (d'après Fénichel *et al.* [30]).

trente contrôles. Trente-trois de ces gènes présentaient des modifications au niveau de certains de leur site de méthylation. Ces résultats – qui demandent à être confirmés et consolidés – suggèrent par conséquent que des modifications épigénétiques induites, par exemple, par des facteurs environnementaux [39], pourraient influencer les mécanismes moléculaires conduisant au SOPK [40].

Les microARN (miRNA) sont des petits ARN non codants participant à la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Leur expression peut elle-même être modulée par des mécanismes épigénétiques au niveau du promoteur de leur gène. Leur étude systématique se développe dans de nombreux domaines, dont la cancérologie, car leur identification dans le sérum ou différents fluides biologiques pourrait représenter une source d'informations physiopathologiques et constituer des biomarqueurs facilement accessibles. Plusieurs études récentes ont analysé, dans le sérum [41, 42] et dans le liquide folliculaire [43], le profil des miRNA dans le SOPK. Des différences ont été notées pour certains miRNA associés au contrôle de gènes impliqués dans la synthèse des androgènes, l'inflammation, l'adipogenèse et la signalisation de l'insuline, pouvant donc s'intégrer dans la physiopathologie du SOPK [44, 45]. Deux miRNA semblent particulièrement intéressants comme biomarqueurs dans le SOPK, l'un (miR-222) corrélé positivement

à l'insulinémie, l'autre (miR-146a) corrélé négativement à la testostéronémie, après ajustement multivariée à l'âge et à l'indice de masse corporelle (IMC) [46].

Les arguments en faveur d'une origine environnementale

L'hyperandrogénie fœtale : un modèle expérimental de syndrome des ovaires micropolykystiques

Un ensemble d'expérimentations animales menées chez le rat, la brebis et le singe rhésus, ont révélé que l'induction d'une hyperandrogénie fœtale par l'apport d'androgènes non aromatisables à la mère, pouvait être suivie à l'âge adulte d'un tableau proche du SOPK, associé en outre à un hyperinsulinisme [47-49]. Ainsi, l'exposition fœtale à un excès d'androgènes chez la guenon rhésus induit une séquence irréversible et prévisible de modifications physiologiques [50] comprenant, à partir de l'adolescence, une puberté retardée et une dysfonction ovarienne [50], puis, à l'âge adulte, une hypertension de la LH [51], une hyperandrogénie ovarienne avec anovulation [52], une augmentation de l'IMC et une insulinorésistance [53], constituant un tableau ressemblant beaucoup au SOPK [50]. De la même manière, des travaux menés

chez la brebis traitée par testostérone à différents temps de la gestation ont permis de mettre en évidence [49] l'apparition à l'âge adulte, chez les descendantes femelles, d'une hypertonie de la LH d'origine neuroendocrinienne, d'une hyperandrogénie fonctionnelle avec ovaires polykystiques et infertilité par anovulation, et ceci à condition que l'androgénisation maternelle ait eu lieu dans la première moitié de la grossesse. Il a été noté aussi un retard de croissance intra-utérin, une insulino-résistance, une hypertension et des déficits comportementaux. Enfin, dans ce modèle, l'induction d'une obésité prépubertaire par suralimentation amplifie les troubles ovariens [49].

Face à ce modèle expérimental d'hyperandrogénie fœtale, trois questions se posent concernant le SOPK humain. Est-elle présente ? À quoi est-elle liée ? Quels mécanismes induit-elle pour conduire au SOPK ?

Existe-t-il une hyperandrogénie fœtale en cas de syndrome des ovaires micropolykystiques ?

Chez les filles présentant une hyperplasie surrénalienne par bloc en 21-hydroxylase (forme classique), il existe souvent un tableau de SOPK [54] avec une hypertonie de la LH, qui avait déjà été considéré il y a longtemps par certains auteurs comme pouvant être consécutif à l'imprégnation androgénique prénatale [55] du fait de l'anomalie surrénalienne fœtale. Ceci valide le modèle expérimental de l'hyperandrogénie fœtale, mais cette situation est exceptionnelle. Le fœtus est considéré comme étant protégé d'une hyperandrogénie maternelle du fait de la SHBG élevée pendant la grossesse [56] et de la forte activité aromatasase du placenta qui convertit les androgènes maternels en estrogènes. Pour autant, il est désormais possible d'évaluer chez une fille, même adulte, ce qu'a été son imprégnation fœtale en androgènes, par la mesure de la distance anogénitale [57] – et cette estimation indirecte a été appliquée au SOPK. Deux travaux rigoureux ont été récemment réalisés dans le cadre du SOPK, en Chine [58] et en Espagne [59], qui ont rapporté un index anogénital (rapporté à l'IMC) supérieur chez les femmes avec SOPK. Ce résultat accrédite l'hypothèse d'un microenvironnement fœtal hyperandrogénique, et donne tout son sens aux modèles expérimentaux cités précédemment.

Pourquoi une hyperandrogénie fœtale ?

Quelle pourrait être la cause d'une hyperandrogénie fœtale ? Elle peut théoriquement être d'origine maternelle, par défaillance du système de protection de la barrière placentaire, et/ou être induite directement au niveau fœtal. Concernant le taux de la SHBG chez la femme enceinte théoriquement stimulé par l'hyperestrogénie gravidique et s'opposant à l'élévation des taux maternels de testostérone libre, son expression peut être diminuée en présence de certains variants génétiques rapportés en cas de SOPK [23, 60, 61]. L'hyperandrogénie maternelle, associée ou

non à l'hyperinsulinisme, peut diminuer également la sécrétion de SHBG [62], comme c'est le cas lorsque la mère présente un SOPK. Certains perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE), comme le bisphénol A, peuvent inhiber les testostérone hydroxylases et freiner ainsi le catabolisme de la testostérone [63]. Lors de la grossesse, les androgènes maternels sont augmentés en cas de SOPK [62], mais ils devraient être aromatisés au niveau du placenta. Cependant, des variants génétiques pour le gène codant l'aromatase, CYP19, avec diminution d'expression ont également été décrits en cas de SOPK [64]. L'hyperinsulinisme régule en outre négativement cette aromatasase placentaire [65]. Enfin, d'après des données récentes tout à fait novatrices, l'AMH – dont les récepteurs sont exprimés au niveau du placenta – contrôle négativement l'expression du complexe enzymatique aromatasase-Cyp 19 [12, 66]. Or, en cas de SOPK maternel, non seulement l'AMH ne diminue pas comme elle fait normalement, mais au contraire elle augmente, s'opposant ainsi à l'aromatation placentaire des androgènes maternels comme viennent de le rapporter les équipes lilloises [66]. Les mêmes équipes viennent également de rapporter des données expérimentales tout à fait intéressantes (analysées par ailleurs dans ce numéro) montrant que l'injection d'AMH chez la souris gestante entraîne chez le fœtus femelle une hyperréactivité des neurones à gonadolibérine (GnRH) et un tableau de SOPK à l'âge adulte, suggérant qu'en cas de SOPK maternel, l'AMH anormalement élevée pendant la grossesse pourrait induire une transmission transgénérationnelle du tableau de SOPK [66]. Cette action de l'AMH passe donc à la fois par l'induction d'une hyperandrogénie maternelle, via les neurones à GnRH, une diminution de l'activité aromatasique placentaire et un effet indirect sur le fœtus au niveau hypothalamique, via l'hyperandrogénie fœtale induite. Une autre hypothèse, complémentaire, est une action directe au niveau fœtal des PEE auxquels la mère est exposée.

Les perturbateurs endocriniens

Ces produits naturels ou de synthèse qui miment les hormones naturelles et perturbent leur action sont généralement moins bien liés par la SHBG maternelle, ne subissent pas l'aromatation et traversent le placenta [67, 68]. Le foie fœtal présente en outre, pendant une assez longue période, une immaturité enzymatique qui rend la détoxification de ces PEE, par oxydation et conjugaison, peu opérante. Des arguments expérimentaux et épidémiologiques soutiennent l'hypothèse d'une implication de l'exposition aux PEE dans l'étiopathogénie du SOPK, soit *in utero* – via une exposition de la mère – soit, à l'âge adulte, en interférant avec la maturation folliculaire, la stéroïdogénèse ovarienne ou en favorisant la survenue d'un syndrome métabolique avec insulino-résistance.

Le bisphénol A (BPA) est l'agent le plus caractéristique [63]. Il entre dans la composition de nombreux plastiques, résines et dans le polychlorure de vinyle (PVC). Il est retrouvé dans l'univers domestique quotidien (ticket de caisse, poches à perfusion, CD) et dans la chaîne alimentaire (emballages, bouteilles en plastiques, biberons en plastique, canettes, boîtes de conserve, etc.). Le BPA a été découvert dans le sillage du Distillène®, et a rapidement été utilisé comme monomère pour polymériser des chaînes polycarbonées plastiques aux propriétés intéressantes. Les pouvoirs publics tentent aujourd'hui, non sans difficulté, de le bannir de la chaîne alimentaire. L'exposition néonatale au BPA entraîne chez les rattees adultes un tableau proche de celui du SOPK, avec hyperandrogénie, anovulation, infertilité et ovaires polykystiques [69]. L'effet précoce du BPA entraîne des changements, à l'âge adulte, de l'axe hypothalamohypophysio-ovarien, comme démontré chez la brebis [70] ou le singe rhésus [71], ou de la maturation ovocytaire, avec augmentation de l'atrésie folliculaire, comme rapporté chez la souris *in vivo* [72, 73] ou *in vitro* [74]. Toutes ces expériences d'exposition périnatale de la gonade femelle s'accompagnent, à l'âge adulte, de troubles de la stéroïdogenèse avec perturbations de l'expression des enzymes clés (P450c17, P450scc et StAR) [47], dont on sait qu'elles sont perturbées dans le SOPK [15]. Ces effets ne sont pas forcément médiés par les récepteurs classiques des œstrogènes ER α et ER β mais aussi par des effets membranaires via GPR30 [75], comme rapporté pour les cellules germinales mâles [76] ou via le récepteur Ahr (*aryl hydrocarbon receptor*) [77].

De nombreux polluants chimiques possédant une activité de perturbateurs endocriniens sont considérés aujourd'hui comme pouvant favoriser l'obésité et le diabète de type 2 en cas d'exposition fœtale *in utero*, conduisant ainsi, d'une manière ou d'une autre à un état d'insulinorésistance à l'âge adulte. Le BPA en fait partie, et à double titre, puisqu'il pourrait favoriser à la fois l'hyperandrogénie ovarienne et l'hyperinsulinisme, deux caractéristiques majeures de la physiopathologie du SOPK. Or, le BPA a largement fait la preuve expérimentale de son aptitude à perturber le métabolisme glucidolipidique en altérant la sécrétion d'insuline, en modifiant la différenciation adipocytaire et la sécrétion d'adipokines dans le sens d'une insulinorésistance [78, 79]. Ces effets sont obtenus à des concentrations de BPA compatibles avec celles que l'on observe dans l'environnement des populations [80].

Concernant les données épidémiologiques humaines, seuls des dosages pratiqués au moment du diagnostic ont pu être rapportés. Ils sont plus élevés chez l'homme que chez la femme et supérieurs en cas de SOPK, et corrélés à la testostérone totale ou libre [81], suggérant un effet de l'hyperandrogénie sur le métabolisme du BPA. Le BPA sérique libre est plus élevé en cas de SOPK, indépendam-

ment de la présence ou non d'une obésité et corrélé à la fois au taux de testostérone et à l'insulinorésistance [81]. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude d'un groupe d'adolescentes âgées de 13 à 19 ans présentant un SOPK [82].

Les interactions bidirectionnelles potentielles entre BPA et hyperandrogénie ont été modélisées, d'après des données expérimentales, par Palioura et Diamanti-Kandarakis [63]. L'hyperandrogénie peut freiner le métabolisme du BPA au niveau du foie, et donc son élimination. Le BPA peut interférer avec l'hyperandrogénie à différents niveaux : SHBG circulante, récepteur des androgènes, synthèse via les enzymes de la stéroïdogenèse et métabolisme des androgènes [63]. Pour autant, la preuve formelle du rôle physiopathologique de l'exposition *in utero* au BPA dans la survenue du SOPK reste à établir dans l'espèce humaine.

Des expériences *in vitro* ont mis en évidence que le méthoxychlor, pesticide organochloré, ou la dioxine issue de la combustion de produits ou déchets industriels, sont capables de freiner la maturation folliculaire au stade antral et de perturber la stéroïdogenèse [83] en stimulant la production d'AMH [84]. Une étude cas-contrôle américaine récente, portant sur des dosages sanguins et urinaires de différentes classes de PEE, a montré une corrélation, en cas de SOPK, avec deux composés perfluorés sanguins, le perfluorooctane sulfonate (PFOS) et l'acide de perfluorooctane (PFOA), après correction pour l'âge, l'IMC et l'ethnie [85].

Par quels mécanismes l'hyperandrogénie fœtale induit-elle un tableau de syndrome des ovaires micropolykystiques ?

Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés pour expliquer cette programmation fœtale via une hyperandrogénie, quelle qu'en soit l'origine [47]. Ce pourrait être une modification du contrôle neuroendocrinien de l'axe gonadotrope programmée très tôt au cours du développement [47], conduisant à l'hypertonie de la LH. Pourraient aussi intervenir des modifications épigénétiques induites par l'hyperandrogénie fœtale au niveau de gènes impliqués dans le contrôle folliculaire [40]. Ce mécanisme ressemblerait à celui de la programmation du syndrome métabolique par exposition maternelle à des perturbateurs endocriniens environnementaux franchissant la barrière placentaire et favorisant l'hyperandrogénie fœtale.

Obésité, insulinorésistance et syndrome des ovaires micropolykystiques

Un surpoids ou une obésité accompagnent le SOPK dans 38 et 88 % des cas [86]. À l'inverse, une perte de poids, même modeste (de 5 %), chez ces femmes, est susceptible d'améliorer de façon déterminante aussi bien l'hyperandrogénie que les troubles du cycle et la fertilité

[87]. Les études d'association de gènes de susceptibilité ont également trouvé des variants correspondant à des gènes impliqués dans la régulation de la masse grasse (38,40). Cette obésité est le plus souvent androïde ou viscérale. Elle s'accompagne d'autres marqueurs métaboliques, dont l'insulinorésistance. L'insulinorésistance partage avec le SOPK un risque majoré de diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires. Les états d'insulinorésistance extrême, nous l'avons vu, s'accompagnent volontiers de tableau de SOPK [88]. Néanmoins, l'insulinorésistance ne fait partie d'aucune des définitions de ce syndrome, bien qu'elle soit présente dans 50 à 90 % des SOPK, avec ou sans obésité [89-91]. Nous avons vu que cette insulinorésistance potentialise l'action de la LH sur la thèque interne, active le CYP17A1 et accentue l'hyperandrogénie en perturbant la maturation folliculaire. L'hyperinsulinisme majore également l'hyperandrogénie circulante via la baisse de la SHBG et potentialise l'action de l'IGF1 via la baisse de ses protéines de liaison (IGFBP, pour *IGF binding proteins*). Quelle que soit son origine, elle constitue en soi une porte d'entrée par laquelle des facteurs environnementaux – nutrition, balance énergétique, microbiote intestinal [92], polluants chimiques [93, 94] – sont capables d'influer sur le cours de la maladie. Quant à son origine, elle peut être génétique ; ainsi, des variants concernant le RI ont été associés au SOPK [19]. Elle peut également s'intégrer dans une origine développementale par modification de l'environnement fœtal. Le syndrome métabolique et le SOPK, qui partagent certains éléments, pourraient avoir une origine intra-utérine et entrer dans le cadre des pathologies chroniques adultes d'origine développementale (DOHaD, pour *developmental origins of health and diseases* [48]). Un retard de croissance intra-utérin, dont on sait depuis Barker [95] qu'il peut s'accompagner à l'âge adulte de complications métaboliques et cardiovasculaires, a été rapporté chez des adolescentes ayant présenté une pilosité pubienne précoce puis une hyperandrogénie ovarienne [96, 97], ainsi que dans une cohorte prospective de 165 femmes avec SOPK nées à terme [98].

Synthèse et conclusion

Le recours aux méthodes moderne d'analyse génétique a confirmé que le SOPK n'était pas une maladie génétique liée à une ou plusieurs mutations, même s'il existe une prédisposition génétique associée à la présence de plusieurs variants. Il a en outre mis en évidence des modifications épigénétiques nombreuses, orientant vers des facteurs environnementaux intervenant lors du développement précoce. Le modèle expérimental de l'hyperandrogénie fœtale induit, chez les mammifères, y compris l'espèce humaine (cas des formes sévères d'hyperplasie congéni-

tale des surrénales), un tableau caractéristique de SOPK d'autant plus pertinent que l'analyse clinique, chez les femmes adultes porteuses de SOPK, de l'index anogénital – un marqueur spécifique d'imprégnation fœtale – semble confirmer qu'elles ont bien été exposées *in utero* à un climat hyperandrogénique. Cette hyperandrogénie fœtale programme le futur SOPK en modifiant à la fois le gonadostat et le contexte folliculaire ovarien. Elle est le plus souvent d'origine maternelle (hyperandrogénie, exposition aux perturbateurs endocriniens, baisse de la SHBG, diminution de l'activité aromatisique placentaire), mais peut-être également fœtale (passage des PEE, bloc enzymatique) ou d'origine mixte. L'AMH élevée chez la femme enceinte porteuse d'un SOPK contribue, via l'hypertonie de la LH et l'inhibition de l'activité aromatisique placentaire, au passage des androgènes maternels, qui modifient le contrôle hypothalamique des cellules gonadotropes fœtales – entraînant, chez la fille, une future hypertonie de la LH directement impliquée dans l'altération de la maturation folliculaire. Cette double action de l'AMH illustre également la façon dont une mère porteuse de SOPK peut transmettre cette maladie à sa fille, non pas via une transmission génétique, mais en induisant un microenvironnement fœtal particulier. En période postnatale et à l'âge adulte, tous les facteurs environnementaux (obésité, diète, microbiote, sédentarité, exposition aux PEE, etc.) favorisant l'insulinorésistance et/ou l'hyperandrogénie, contribueront à aggraver la situation (*figure 1*).

Les mystères de la physiopathologie du SOPK se dissipent peu à peu. Il est à présent possible de le définir comme une affection plurifactorielle d'origine génétique et environnementale (*figure 1*) entrant dans le cadre des maladies chroniques adultes d'origine développementale (DOHAD).

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3078-82.
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2434-8.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935 ; 29 : 181-91.
4. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online* 2011 ; 22 : 556-68.

5. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119-25.
6. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5.
7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
8. Achard ECTJ. Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycotique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86: 51-6.
9. Nelson VL, Legro RS, Strauss 3rd JF RS, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946-57.
10. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4518-25.
11. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 941-5.
12. Chang HM, Klausen C, Leung PC. Anti-Müllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenyl cyclase activation, aromatase expression and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril* 2013; 100: 585-92.
13. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2100-4.
14. Menke MN, Strauss 3rd JF MN. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 355-9.
15. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2100-4.
16. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294(14): 739-45.
17. Young J, Morbois-Trabut L, Couzinet B, et al. Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation. *Diabetes* 2005; 54: 1873-8.
18. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 29-38.
19. Lee EJ, Oh B, Lee JY, Kimm K, Lee SH, Baek KH. A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 1213-20.
20. Xu Y, Wei Z, Zhang Z, et al. No association of the insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome in a Han Chinese population. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 141.
21. Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4191-8.
22. Yuan C, Gao C, Qian Y, et al. Polymorphism of CAG and GGN repeats of androgen receptor gene in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 790-8.
23. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)_n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5976-80.
24. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet* 2012; 44(9): 1020-5.
25. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): E1342-7.
26. Brower MA, Jones MR, Rotter JI, et al. Further investigation in europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): E182-6.
27. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril* 2016; 106(1): 25-32.
28. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss 3rd JF BP. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(3): 118-24.
29. Azziz R. PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(2): 74-5.
30. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 176-85.
31. Qu F, Wang FF, Yin R, et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med* 2012; 90: 911-23.
32. Ting W, Yanyan Q, Jian H, Keqin H, Duan M. The relationship between insulin resistance and CpG island methylation of LMNA gene in polycystic ovary syndrome. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 1041-7.
33. Wang P, Zhao H, Li T, et al. Hypomethylation of the LH/choriogonadotropin receptor promoter region is a potential mechanism underlying susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2014; 155: 1445-52.
34. Zhu JQ, Zhu L, Liang XW, Xing FQ, Schatten H, Sun QY. Demethylation of LHR in dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 260-6.
35. Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, et al. Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxyde hydrolase gene are associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1353-7.
36. Sang Q, Li X, Wang H, et al. Quantitative methylation level of the EPHX1 promoter in peripheral blood DNA is associated with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e88013.
37. Shen HR, Qiu LH, Zhang ZQ, Qin YY, Cao C, Di W. Genome-wide methylated DNA immunoprecipitation analysis of patients with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e64801.
38. Kokosar M, Benrick A, Perfilyev A, et al. Epigenetic and transcriptional alterations in human adipose tissue of polycystic ovary syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 22883.
39. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308: 1466-9.

40. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31 : 420-39.
41. Sorensen AE, Wissing ML, Salo S, Englund AL, Dalgaard LT. MicroRNAs related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes* 2014; 5 : 684-708.
42. Ding CF, Chen WQ, Zhu YT, Bo YL, Hu HM, Zheng RH. Circulating microRNAs in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2015; 18 : 22-9.
43. Roth LW, McCallie B, Alvero R, Schoolcraft WB, Minjarez D, Katz-Jaffe MG. Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31 : 355-62.
44. Ilie IR, Georgescu CE. Polycystic ovary syndrome-epigenetic mechanisms and aberrant MicroRNA. *Adv Clin Chem* 2015; 71 : 25-45.
45. Murri M, Insenser M, Fernandez-Duran E, San-Millan JL, Escobar-Morreale HF. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103 and miRNA-155 expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 : E1835-44.
46. Long W, Zhao C, Ji C, et al. Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33 : 1304-15.
47. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11 : 357-74.
48. Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertil Steril* 2002; 77 : 167-72.
49. Forsdike RA, Hardy K, Bull L, et al. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes. *J Endocrinol* 2007; 192 : 421-8.
50. Goy RW, Robinson JA. Prenatal exposure of rhesus monkeys to patent androgens: morphological, behavioral and physiological consequences. In: Hunt VR, Smith MK, Worth D, editors. *Banbury report II: environmental factors in human growth and development*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982.
51. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertil Steril* 1997; 67 : 155-63.
52. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, Colman RJ, Kemnitz JW. Insights into the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9 : 62-7.
53. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 1206-10.
54. Dunaif A. Adrenal disorders and polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1992; 37(Suppl 3) : 39-44.
55. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 : 1328-33.
56. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocr* 2016; 77 : 82-9.
57. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology* 2016; 4 : 616-25.
58. Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Hum Reprod* 2017; 32 : 937-43.
59. Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. *Hum Reprod* 2017; 32 : 2315-23.
60. Hogeveen KN, Talikka M, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin promoter activity is influenced by a (TAAA)n repeat element within an Alu sequence. *J Biol Chem* 2001; 276 : 36383-90.
61. Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune H, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 917-24.
62. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002; 17 : 2573-9.
63. Palioura E, Diamanti-Kandaraki E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16(4) : 365-71.
64. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* 2005; 20 : 1837-43.
65. Nestler JE. Modulation of aromatase and P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme activities of human placental cytotrophoblasts by insulin and insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1987; 121 : 1845-52.
66. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med* 2018; 24(6) : 834-46.
67. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 : 393e1-3937.
68. Corbel T, Gayraud V, Puel S, et al. Bidirectional placental transfer of Bisphenol A and its main metabolite. Bisphenol A-Glucuronide, in the isolated perfused human placenta. *Reprod Toxicol* 2014; 47 : 51-8.
69. Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect* 2010; 118 : 1217-22.
70. Collet SH, Picard-Hagen N, Viguie C, Lacroix MZ, Toutain PL, Gayraud V. Estrogenicity of bisphenol A: a concentration-effect relationship on luteinizing hormone secretion in a sensitive model of prepubertal lamb. *Toxicol Sci* 2010; 117(1) : 54-62.
71. Kurian JR, Keen KL, Kenealy BP, Garcia JP, Hedman CJ, Terasawa E. Acute influences of bisphenol A exposure on hypothalamic release of gonadotropin-releasing hormone and kisspeptin in female rhesus monkeys. *Endocrinology* 2015; 156(7) : 2563-70.

72. Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure *in utero* disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007; 3(1):e5.
73. Eichenlaub-Ritter U, Vogt E, Cukurcam S, Sun F, Pacchierotti F, Parry J. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. *Mutat Res* 2008; 651(1-2): 82-92.
74. Peretz J, Craig ZR, Flaws JA. Bisphenol A inhibits follicle growth and induces atresia in cultured mouse antral follicles independently of the genomic estrogenic pathway. *Biol Reprod* 2012; 87(3): 63.
75. Bouskine A, Nebout M, Brucker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1053-8.
76. Chevalier N, Bouskine A, Fenichel P. Bisphenol A promotes testicular seminoma cell proliferation through GPER/GPR30. *Int J Cancer* 2012; 130: 241-2.
77. Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 58-67.
78. Chevalier N, Fenichel P. Bisphenol A: targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 299-309.
79. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocr* 2013; 74: 211-20.
80. Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 2012; 27: 983-90.
81. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E480-4.
82. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr* 2015; 104: e171-7.
83. Patel S, Kilburn B, Imudia A, Armant DR, Skafar DF. Estradiol elicits proapoptotic and antiproliferative effects in human trophoblast cells. *Biol Reprod* 2015; 93: 74.
84. Uzumcu M, Kuhn PE, Marano JE, Armenti AE, Passantino L. Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Müllerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol* 2006; 191: 549-58.
85. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjodin A, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 86.
86. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocr* 2006; 65: 137-45.
87. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586-93.
88. Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ, et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2008; 51(7): 1153-8.
89. Vigouroux C. What have we learned from monogenic forms of severe insulin resistance associated with PCOS/HAIRAN? *Ann Endocr* 2010; 71(3): 222-4.
90. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med* 2015; 15(Suppl 6): s72-6.
91. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295-308.
92. Diamanti-Kandaraki E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006; 12(7): 324-32.
93. Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153196.
94. Chevalier N, Fenichel P. Endocrine disruptors: a missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity? *Presse Med* 2016; 45(1): 88-97.
95. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Int Med* 2007; 261: 412-7.
96. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-62.
97. Ibanez L, Jaramillo A, Enriquez G, et al. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod* 2007; 22: 395-400.
98. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod* 2010; 25: 2124-31.