



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان      Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

Syndrome des ovaires polykystiques et nouvelles associations génétiques

---

Présenté par : BOUCHEMAL Nour EL Houda

TLILANI Ilham

Le : 25 /06/2025

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHAOUI Naouel

Pr. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Encadrant : CHELLAT Djalila

Pr. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Examineur : Rezgoun Mohamed Larbi Pr. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Année universitaire  
2024 – 2025

# Remerciements

Tout d'abord nous remercions du fond du cœur le bon **Dieu** tout puissant qui nous a honorés par ce savoir, et qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements au Professeur **CHELLAT-REZGOUN Dj**, notre encadrante, pour ses orientations précieuses, ses remarques pertinentes et son accompagnement constant tout au long de ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa disponibilité, son soutien indéfectible, ainsi que pour les efforts qu'elle a déployés afin d'améliorer la qualité de ce mémoire.

Nous adressons également nos remerciements les plus chaleureux au Professeur **CHAOUI N** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de cette soutenance. Nous lui témoignons toute notre reconnaissance pour l'intérêt porté à notre travail, sa bienveillance, et sa précieuse expertise.

Nos remerciements vont également au Professeur **REZGOUN ML**, de l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'évaluer ce mémoire. Nous lui exprimons notre gratitude pour ses conseils éclairés, son accompagnement au fil des années, et pour la qualité de l'enseignement dont nous avons bénéficié à ses côtés. Travailler sous sa supervision a été pour nous une expérience des plus enrichissantes.

## Dédicaces

À ceux qui ont semé en moi l'ambition et la détermination,  
à mes chers parents, **Youcef** et **Noura**, je dédie ce succès et l'obtention de  
mon diplôme.

Merci pour chaque instant d'amour, de patience et de soutien inconditionnel.

À mon frère **Kamel**, et à mes sœurs **Amira** et **Zayneb**,  
recevez toute ma gratitude et mon affection pour votre présence réconfortante  
et vos encouragements constants.

À la mémoire de mon frère bien-aimé, **Mohamed Alaa Eddine**,  
que Dieu repose son âme en paix. Ton absence est douloureuse, mais ta fierté  
m'accompagne à chaque étape. Ce travail t'est dédié, avec amour et  
recueillement.

À l'enfant le plus cher à mon cœur, **Anes Zoughbi**,  
ainsi qu'à mes cousins et cousines : **Dalal, Mohamed, Mariem, Aya, Iline,**  
**Layen**, merci pour votre affection et votre soutien si précieux.

À toutes mes tantes et à tous mes oncles,  
à mes grands-parents bien-aimés,  
à ma famille, à mes proches,  
à toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de  
ce mémoire.

Enfin,  
je dédie ce travail à toute la famille **Tlilani**,  
et tout particulièrement à **ma binôme**,  
avec qui j'ai partagé chaque étape de ce parcours. Merci pour ton  
engagement, ta patience et ton soutien constant.

**Ilhem**

## Dédicaces

**Je dédie ce travail à :**

**À ma merveilleuse mère, Salima,**

source inépuisable d'affection, de prières et de soutien. Tu es bien plus qu'une mère : tu es mon phare de générosité et mon modèle de dévouement. Ton amour m'a accompagné à chaque étape de ce parcours. Je t'aime profondément.

**À mon cher père,**

mon pilier, celui qui m'a appris que la volonté peut accomplir l'impossible. Ce travail, fruit de mes efforts et de mes valeurs, est dédié à ton amour et à ta sagesse. Tu es la fierté de mon cœur, la lumière de mon chemin et le fondement de ma sécurité.

**À moi-même,**

pour avoir veillé, persévéré et tenu bon jusqu'à l'accomplissement de ce projet. Ce succès t'appartient et je le mérite avec fierté.

**À mes chers frères, Oussama et Nayous,**

votre soutien constant a été un appui inestimable. Cette réussite est aussi la vôtre.

**À mes amis précieux,**

**Manel, Chaima, Rahma, Fatiha, Amina, Lydya, Zineb, Haïfa...** ainsi qu'à tous ceux dont les noms ne peuvent être cités. Vous faites partie intégrante de mon parcours et votre soutien m'a été essentiel, surtout dans les moments les plus difficiles.

**À mes tantes et oncles,**

tant du côté paternel que maternel, ainsi qu'à toute la famille **Bouchemal** et **Himeur**.  
Merci pour votre présence, votre amour et vos encouragements.

**À ma binôme,**

je te remercie sincèrement pour ta collaboration, ta patience et ton soutien tout au long de ce projet. Ce succès t'appartient autant qu'à moi.

**À ce soldat de l'ombre,**

vous êtes le silence qui me porte, la main qui n'a jamais lâché la mienne. Ce succès vous est dédié, avec toute ma gratitude et mon amour.

**À tous ceux qui, de près ou de loin,**

ont contribué à ce travail et m'ont soutenu dans ce parcours. Merci pour votre amour, votre soutien et vos encouragements.

**NourElhouda**

## Table des matières

**Remerciements et dédicaces**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction** 1

## Bibliographie

### Chapitre 1 : Anatomie et physiologie des ovaires

<b>1. Le système reproducteur féminin .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Les organes génitaux internes .....</b>	<b>4</b>
1.1.1. Les ovaires.....	4
1.1.2. Les trompes de Fallope.....	5
1.1.3. L'utérus.....	6
<b>1.2. Les organes génitauxexternes.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. La vulve.....	7
1.2.2. Les grandes lèvres.....	7
1.2.3. Les petites lèvres.....	7
1.2.4. Le Mont de venus du Pubis.....	7
<b>1.3. Le cycle menstruel.....</b>	<b>8</b>
1.3.1. La phase 1: la phase menstruelle.....	8
1.3.2. La phase 2: La phase folliculaire.....	9
1.3.3. La phase 3: L'ovulation.....	10
1.3.4. La phase 4: La phase Lutéale.....	10

### Chapitre 2 : Syndrome des ovaires polykystiques

<b>1. Définition.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Épidémiologie.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Etiologie et physiopathologie du SOPK.....</b>	<b>13</b>
3.1. Physiopathologie .....	14
3.2. Facteurs environnementaux.....	15
3.2.1. Exposition à des substances chimiques environnementales.....	15
3.2.2. Régime alimentaire malsain.....	15
3.2.3. Inactivité physique.....	16
3.3. Facteurs génétiques.....	16
3.4. Facteurs épigénétiques.....	16
<b>4. Symptômes.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Diagnostic.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Traitement.....</b>	<b>20</b>

6.1. Citrate de clomifène.....	20
6.2. Changement dans le régime alimentaire et le style de vie.....	20
6.3. Amélioration des traits hyperandrogéniques.....	21
6.4. Gestion des troubles métaboliques.....	21
6.5. Gonadotrophine.....	21
6.6. Inhibiteurs de l'aromatase.....	21
6.7. Forage ovarien laparoscopique.....	22
6.8. Traitement chirurgical.....	22

### Chapitre 03: Génétique des ovaires polykystiques

<b>1. Facteurs génétiques.....</b>	<b>24</b>
1.1. Hérité.....	24
1.2. Gènes impliqués .....	24
1.2.1. Gènes impliqués dans la régulation des gonadotrophines.....	24
1.2.2. Gènes impliqués dans l'action et la sécrétion d'insuline.....	26
1.2.3. Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse .....	28
1.2.4. Gènes impliqués dans l'action des hormones stéroïdes.....	30
1.2.5. Autres gènes .....	31
<b>2. Épigénétique des SOPK.....</b>	<b>32</b>
2.1. La méthylation de l'ADN.....	32
2.2. Modifications des histones.....	34
2.3. Les Micro ARNS non-codant.....	34

### Chapitre 04: Ovaire polykystique et nouvelles associations génétiques

<b>1. Gènes impliqués dans l'axe des gonadotrophine .....</b>	<b>36</b>
1.1. Gène <i>ESR1</i> .....	36
1.2. Gène <i>LHCGR</i> .....	36
1.3. <i>AMH et AMHR2</i> .....	37
1.4. Gène <i>FSHR</i> .....	38
1.5. Gène <i>GnRHR</i> .....	38
<b>2. Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne .....</b>	<b>39</b>
2.1. Gène <i>AR</i> .....	39
2.2. Gène <i>CYP11A1</i> .....	39
2.3. Gène <i>CYP17A1</i> .....	39
2.4. Gène <i>CYP19</i> .....	40
2.5. Gène <i>CYP21</i> .....	40
2.6. Gène <i>SHBG</i> .....	41
2.7. Gène <i>StAR</i> .....	41
2.8. Gène <i>GATA4</i> .....	41
2.9. Gène <i>ERBB3</i> .....	42
2.10. Gène <i>PA2G4</i> .....	43
2.11. Gène <i>RAB5B</i> .....	43
2.12. Gène <i>ZNF217</i> .....	43

<b>3. Gène impliqués dans la signalisation de l'insuline .....</b>	<b>44</b>
3.1. Gène <i>INSR</i> .....	44
3.2. Gène <i>IRS1</i> .....	44
3.3. Gène <i>IRS2</i> .....	45
3.4. Gène <i>UCP1 et UCP2</i> .....	45
3.5. Gène <i>GALNT2</i> .....	46
2.6. Gène <i>H6PD</i> .....	47
<b>4. Gènes liés à l'obésité.....</b>	<b>47</b>
4.1. Gène <i>FTO</i> .....	47
4.2. Gène <i>SCN2A</i> .....	48
4.3. Gène <i>DENND1A</i> .....	49
4.4. Gène <i>GHRL</i> .....	49
<b>5. Gènes impliqués dans les voies de signalisation .....</b>	<b>50</b>
5.1. Gène <i>MAPK14</i> .....	50
5.2. Gène <i>RUNX2</i> .....	50
5.3. Gène <i>TCF7L2</i> .....	51
<b>6. Gènes suppresseurs de tumeurs et de réparation de l'ADN.....</b>	<b>51</b>
6.1. Gènes <i>BRCA1 et BRCA2</i> .....	51
6.2. Gène <i>CHECK 2</i> .....	52
<b>7. Autres gènes .....</b>	<b>53</b>
7.1. Gène <i>MYO10</i> .....	53
7.2. Gène <i>FBN3 et FN1</i> .....	53
7.3. Gène <i>VDR</i> .....	54
7.4. Gène <i>PRLR</i> .....	55
7.5. Gène <i>NR3C2</i> .....	55
7.6. Gène <i>MTHFR</i> .....	56
<b>8. Association mitochondriale.....</b>	<b>56</b>
8.1. Mutations dans les genes communs d'ARNt mitochondrial.....	57
8.2. Importance des mutations de l'ARNt mitochondrial dans différents groupes ethniques .....	57
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>59</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>61</b>
<b>Résumés.....</b>	



## Liste des abréviations

<b>3'UTR</b>	3' Untranslated Region
<b>5'UTR</b>	5'Untranstaled Region
<b>ACMG</b>	American College of Medical Genetics and Genomics
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AHEI-2010</b>	Alternate Healthy Eating Index-2010
<b>AMH</b>	Anti-Mullerian hormone
<b>AMHR</b>	Anti-Mullerian hormone Receptor
<b>AR</b>	Androgen Receptor
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATP:</b>	Adenosine Triphosphate
<b>BCR1</b>	Breast Cancer 1
<b>BCR2</b>	Breast Cancer 2
<b>BPA</b>	Bisphénol A
<b>CAH</b>	Congenital Adrenal Hyperplasia
<b>CAPN 10</b>	Calpaïne-10
<b>CC</b>	citrate de Clomiphène
<b>CHECK2</b>	checkpoint kinase 2
<b>CpG</b>	Cytosine-phosphate-Guanine
<b>CYP11A1</b>	:Cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1
<b>CYP17</b>	Cytochrome P450 family 17
<b>CYP17A1</b>	Cytochromr P450,family 17,subfamily A
<b>CYP19</b>	Cytochrome P450 family 19
<b>CYP21</b>	Cytochrome P450 family21
<b>DASH</b>	dietary Approaches to Stop Hypertension.
<b>DENND1A</b>	DENN Domain Containing 1A
<b>DHEAS</b>	Dehydroepiandrosterone Sulfate
<b>DHRS9</b>	Dehydrogenase/Reductase 9
<b>DNMT1</b>	:DNA Methyltransferase 1
<b>DNMT3a</b>	DNA Methyltransferase 3 alpha
<b>DNMT3b</b>	DNA Methyltransferase 3 beta
<b>DT2</b>	Type 2 Diabetes
<b>ERBB3</b>	erb-b2 receptor tyrosine kinase 3
<b>ERK1/2</b>	Extracellular Signal-Regulated Kinase 1 /2
<b>ESR1</b>	Estrogen Receptor 1
<b>ESRs</b>	Œstrogenes receptors
<b>ExAC</b>	Exome Aggregation Consortium
<b>FBN3</b>	Fibrillin 3
<b>FN</b>	Fibronectine
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>FSHR</b>	Follicle stimulating hormone receptor
<b>FST</b>	Follustatin

<b>FTO</b>	The human Fat Mass and Obesity-Associated Protein
<b>GALNT2</b>	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglactosaminyltransferase 2
<b>GATA4</b>	GATA-binding protein 4
<b>GATA6</b>	GATA Binding Protein 6
<b>GDF</b>	Growth Differentiation Factors
<b>GDP</b>	Guanosine Diphosphate
<b>GEF</b>	Guanine Nucleotide Exchange Factor
<b>GHRL</b>	Ghréline
<b>GIP</b>	Peptide insulino-trope dépendant du glucose
<b>GLP-1</b>	Glucagon-Like Peptide-1
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Releasing Hormon
<b>GnRHR</b>	Gonadotropin-releasing hormone receptor
<b>GWAS</b>	Genome Wide Association Study
<b>H3</b>	Histone H3
<b>H3K9</b>	Lysine (K) residue at position 9 of histone H3 is methylated
<b>H6PD</b>	Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase)
<b>HAIR-AN</b>	Hyperandrogenism Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans
<b>hbA1c</b>	hémoglobine glyquée
<b>HDL-C</b>	High-Density Lipoprotein-Cholesterol
<b>IGF-1</b>	Insulin-like Growth Factor 1
<b>INS</b>	Insulin
<b>INSR</b>	Insulin Receptor
<b>IR</b>	Insulin resistance
<b>IRS</b>	Insulin Receptor Substrate Proteins
<b>IRS1</b>	Insulin Receptor Substrate 1
<b>IRS2</b>	Insulin Receptor Substrate 2
<b>LD</b>	Linkage disequilibrium
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>LHCGR</b>	Luteinizing Hormone/Chorio Gonadotropin Receptor
<b>LOD</b>	Laparoscopic ovarian drilling
<b>m6A</b>	N6-méthyladénosine déméthylase
<b>MAF</b>	Minor Allele Frequency
<b>MAPK</b>	Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>MAPK14</b>	Mitogen-Activated Protein Kinase 14
<b>MEC</b>	Matrice Extracellulaire
<b>MOPK</b>	Maladie des ovaires polykystiques
<b>MPO</b>	maladie des ovaires polykystiques
<b>MTHFR</b>	Methylene Tetrahydrofolate Reductase
<b>MYO10</b>	Myosin X
<b>NCBI</b>	National Centre for Biotechnology Information
<b>NCF2</b>	Neutrophil Cytosolic Factor 2

<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NR3C2</b>	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2
<b>PA2G4</b>	Proliferation-associated 2G4
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PPARGC1A</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
<b>PPAR-γ</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<b>PRLR</b>	Prolactin Receptor
<b>PVs</b>	Pathogenic Variants
<b>RAB5B</b>	Ras-Related Protein Rab-5B
<b>RUNX2</b>	Runt-related transcription factor 2
<b>SAE</b>	substances actives endocriniennes
<b>SAM</b>	S-adenosylmethionine
<b>SCN2A</b>	sodium channel Nav1.2
<b>SCNA</b>	Synuclein Alpha
<b>SHBG</b>	Sex Hormone-Binding Globulin
<b>ShH2</b>	Steroid Receptor Coactivator-2
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>SNV</b>	Single Nucleotide Variant
<b>SOPK</b>	Syndrome des ovaires polykystiques
<b>Src-2</b>	Steroid Receptor Coactivator-2
<b>StAR</b>	Steroidogenic Acute Regulatory protein
<b>TCF7L2</b>	Transcription Factor 7 Like 2
<b>TD2</b>	Type 2 diabetes
<b>TGFβ</b>	Transforming Growth Factor beta
<b>TSH</b>	Hormone stimulant la thyroid
<b>TTTA</b>	Tetranucleotide
<b>UCP1</b>	Uncoupling Protein 1
<b>UCP2</b>	Uncoupling Protein 2
<b>UCSNP-19</b>	A specific single nucleotide polymorphism designated by the number 19 in a particular region or gene designated by UCS
<b>UCSNP-43</b>	A specific single nucleotide polymorphism designated by the number 43 in a particular region or gene designated by UCS
<b>UCSNP-63</b>	A specific single nucleotide polymorphism designated by the number 63 in a particular region or gene designated by UCS
<b>VDR</b>	Vitamin D Receptor
<b>VNTR</b>	Variable Number Tandem Repeat
<b>WES</b>	Whole Exome Sequencing
<b>WNT</b>	Wingless /Integrated
<b>YWHAQ</b>	Tyrosine 3-Monooxygenase/Tryptophan 5-Monooxygenase Activation Protein Theta
<b>ZNF217</b>	Zinc Finger Protein 217

## Liste des figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	L'appareil reproducteur féminin : organes internes et externes.....	<b>5</b>
<b>2</b>	Cycle menstruel.....	<b>9</b>
<b>3</b>	Physiopathologie du SOPK.....	<b>14</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Critères de diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques.....	<b>19</b>

# Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien et reproductif fréquent, touchant entre 6 % et 20 % des femmes en âge de procréer (**Deswal et al., 2020 ; Singh et al., 2023**). Il est estimé que jusqu'à 70 % des femmes atteintes du SOPK demeurent non diagnostiquées à l'échelle mondiale (**OMS, 2025**).

Il se caractérise principalement par trois manifestations cliniques : un excès d'androgènes (hyperandrogénisme), la présence d'ovaires polykystiques et un dysfonctionnement de l'ovulation (**Fauser et al., 2004**). Outre ces symptômes phénotypiques, le SOPK est fréquemment associé à des troubles métaboliques. En effet, entre 60 % et 80 % des femmes atteintes présentent une résistance à l'insuline, pouvant conduire à une hyperinsulinémie et augmenter le risque de développer un diabète de type 2. L'obésité est également un facteur fréquemment observé. Ce syndrome est par ailleurs lié à un risque accru de complications cardiovasculaires, ainsi qu'à des effets neurologiques et psychologiques pouvant altérer la qualité de vie — notamment par l'anxiété, la dépression, et des troubles du sommeil. Un lien a également été établi avec un risque accru de cancers, notamment du sein et de l'endomètre. Sur le plan de la fertilité, jusqu'à 20 % des femmes rencontrant des difficultés à concevoir ou ayant des antécédents de fausses couches précoces reçoivent un diagnostic de SOPK. Ce syndrome est aujourd'hui considéré comme l'une des principales causes d'infertilité anovulatoire chez les femmes (**Barthelmess et Naz, 2014**).

La prévalence mondiale du SOPK a été estimée à 9,2 % (**Salari et al., 2024**). Cette prévalence variait toutefois selon les critères diagnostiques utilisés : 5,5 % selon les critères du NIH, 11,5 % selon les critères de Rotterdam, et 7,1 % selon les critères de l'AES (**Salari et al., 2024**). Ces données confirment l'impact de la définition diagnostique sur l'estimation épidémiologique du SOPK.

C'est en 1935 que Stein et Leventhal ont décrit pour la première fois cette condition gynécologique unique (**Stein IF and Leventhal, 1935 ; Rao et Bhide, 2020**). Bien que le SOPK ait été décrit en 1935, son origine demeure incertaine. Sa pathogenèse est à la fois complexe et mal comprise. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence, notamment l'obésité, des prédispositions génétiques, ainsi que certains schémas de croissance durant la petite enfance (**Chen et Fang, 2018**). Les critères de Rotterdam, établis en 2003, sont actuellement les plus couramment utilisés pour diagnostiquer le SOPK. Le diagnostic est posé

lorsque au moins deux des trois critères suivants sont présents : une oligo- ou aménorrhée, voire une anovulation, des signes d'hyperandrogénie, qu'ils soient cliniques ou biologiques, la présence d'ovaires polykystiques à l'échographie. Bien que les causes exactes du SOPK restent inconnues, la résistance à l'insuline (RI) est reconnue comme un facteur étiologique majeur. Par ailleurs, l'obésité est fréquemment observée chez les patientes atteintes, bien qu'elle ne soit pas systématique (**Juhász et al., 2024**).

Sur le plan physiopathologique, une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien — voire surrénalien — a été identifiée. Une perturbation du rythme de sécrétion de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) induit une augmentation disproportionnée de la sécrétion de LH par rapport à la FSH. Ce déséquilibre est renforcé par un rétrocontrôle altéré des œstrogènes ovariens, favorisant une surproduction de LH. Alors que le rapport LH/FSH est normalement compris entre 1 et 2 chez les femmes en bonne santé, il peut s'inverser chez les patientes atteintes de SOPK et atteindre des valeurs de 2 à 3. Ce déséquilibre hormonal compromet le processus d'ovulation, expliquant en partie l'infertilité fréquente chez ces patientes (**Dumesic et al., 2015**).

Des avancées significatives en génétique ont permis de mieux comprendre les bases moléculaires du SOPK, confirmant son caractère multifactoriel et héréditaire. Des études de type GWAS (Genome-Wide Association Studies) ont identifié plus d'une trentaine de loci associés au SOPK, impliquant des gènes liés à la stéroïdogénèse (comme *DENNDIA* et *CYP11A1*), au métabolisme de l'insuline (*INSR*) et à la régulation hormonale (*FSHR*, *LHCGR*). Une étude récente de Liu et al. (2022) a mis en évidence des loci génétiques communs entre le SOPK, le diabète de type 2 et les traits glycémiques, suggérant des mécanismes métaboliques partagés. Par ailleurs, la forte héritabilité du SOPK, estimée à plus de 70 % dans les études familiales et de jumeaux (**Vink et al., 2006**), souligne l'importance du déterminisme génétique.

Le traitement du SOPK repose principalement sur une amélioration du mode de vie, notamment par la perte de poids, combinée à une approche pharmacologique adaptée (**Saadia, 2020**).

Ce travail de master vise à réaliser une revue théorique approfondie sur le SOPK, en mettant l'accent sur les nouvelles découvertes génétiques associées à cette pathologie complexe. Plus précisément, les objectifs sont :

- Présenter de manière détaillée l'anatomie et la physiologie de l'ovaire afin de poser les bases biologiques indispensables à la compréhension du SOPK.
- Explorer les mécanismes génétiques impliqués dans le SOPK, en exposant les connaissances actuelles sur les gènes et voies moléculaires concernés.
- Analyser et synthétiser les dernières avancées concernant les variants génétiques récemment identifiés comme facteurs de susceptibilité au SOPK, en évaluant leur impact potentiel sur la physiopathologie et le diagnostic.

Ce travail vise ainsi à fournir un cadre théorique solide pour mieux comprendre les liens entre génétique et SOPK, et ouvrir des perspectives pour la recherche future.



# **Chapitre 1: Anatomie et physiologie des ovaires**

## **1. Le système reproducteur féminin**

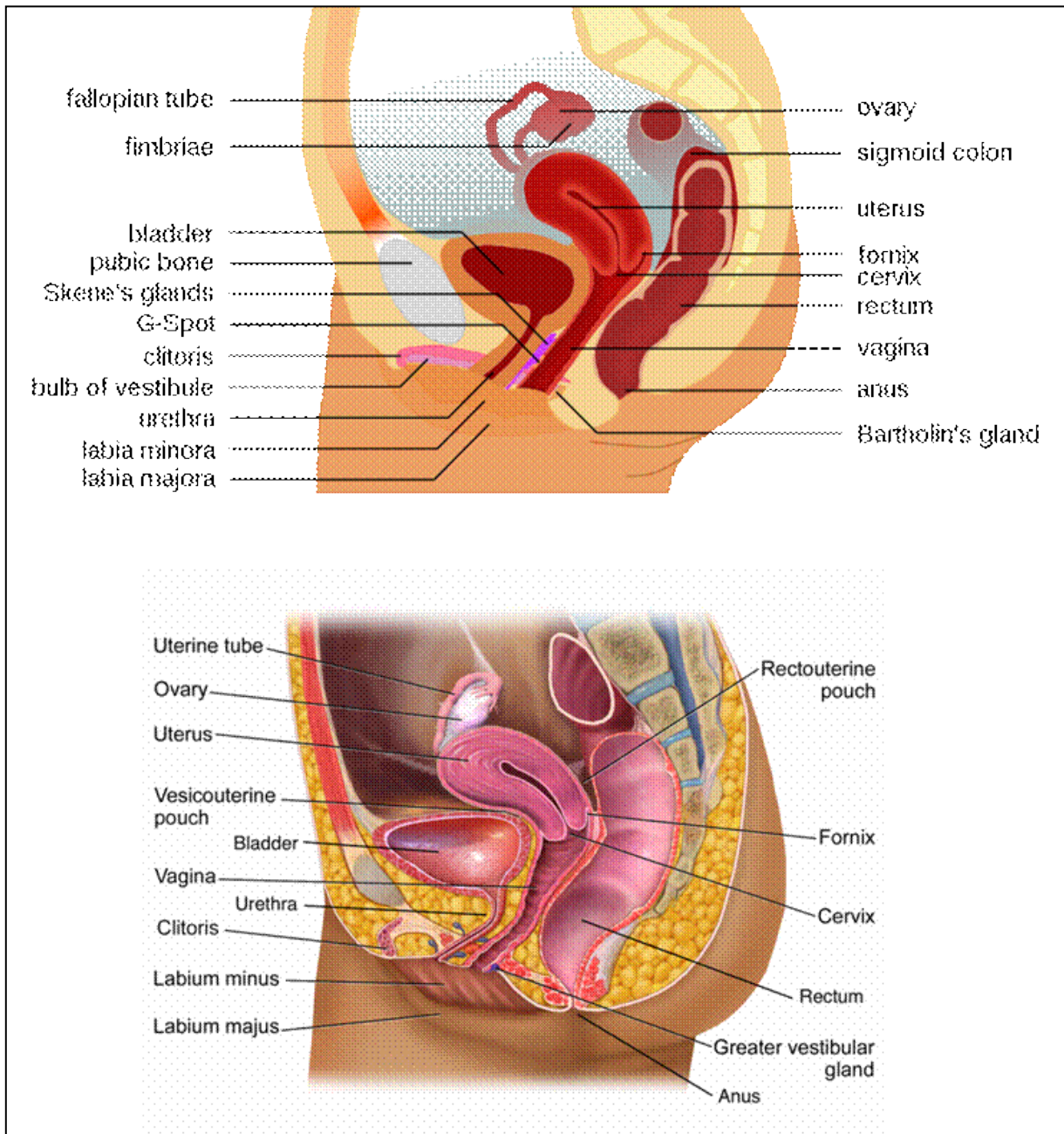
L'appareil génital féminin est décrit du point de vue de l'anatomie macroscopique, de l'histologie et de la physiologie. L'appareil génital féminin se compose d'organes internes (y compris les ovaires, les trompes utérines, l'utérus, et le vagin) et des organes externes (périnée et vulve).

Ce système est situé au plus profond de la cavité pelvienne et se compose essentiellement de deux parties : un corps glandulaire, l'ovaire, où les ovocytes sont formés et les stéroïdes synthétisés, et un système de canaux extensibles, qui prend successivement les noms de trompe utérine, d'utérus et de vagin (**Ramírez-González et al., 2016**).

### **1.1. Les organes génitaux internes**

#### **1.1.1. Les ovaires**

L'organe reproducteur féminin présente une forme d'amande, avec une surface légèrement mamelonnée, et mesure 4 cm de longueur sur 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur. Elle est connectée à son extrémité inférieure grâce au ligament utéro-ovarien au niveau de la corne utérine, et à son extrémité supérieure par le ligament infundibulo-pelvien, également connu sous le nom de ligament suspenseur de l'ovaire. La majorité de sa vascularisation se fait via le pédicule lombo-ovarien, qui est contenu dans ce dernier. Sur le plan latéral, l'ovaire se fixe sur la paroi pelvienne dans une zone dénommée fossette ovarienne (**Sadoul, 2009**) (Figure 1).



**Figure 1:** L'appareil reproducteur féminin : organes internes et externes

(<https://biologyofhumanaging.com/Figures/A%20%20Hfigures/Fig.%2013.7%20Structure%20of%20the%20female%20reproductive%20system%20-%202007-26-21%20-%20c.htm>)

### 1.1.2. Les trompes de Fallope

L'oviducte, également connu sous le nom de trompe de Fallope, est une structure mesurant 12 cm de long. Son extrémité interne ou proximale se trouve dans la corne de l'utérus, tandis que

son extrémité externe ou distale est libre et mobile, s'étendant jusqu'au pôle supérieur de l'ovaire (**Sadoul, 2009**).

### **1.1.3. L'utérus**

L'utérus est un organe musculaire vide de forme conique, aplati de l'avant vers l'arrière, qui se divise en deux sections : le corps et le col, séparés par une zone intermédiaire nommée isthme. Le poids total se situe approximativement entre 50 et 70 g. Son rôle est de loger l'œuf fécondé pendant sa croissance et il joue un rôle clé dans l'expulsion du fœtus lors de l'accouchement à terme. L'utérus est constitué de trois strates successives de fibres musculaires lisses qui forment son corps. Le corps de l'utérus a une épaisseur approximative de 2 cm. Ce myomètre utérin est recouvert en surface par le péritoine, qui constitue la séreuse utérine, et plus profondément dans la cavité utérine par la muqueuse. L'épaisseur de l'endomètre est régulée hormonalement chez les femmes en âge de procréer et fluctue de 2 à 8 mm au cours du cycle menstruel (**Sadoul, 2009**).

#### **1.1.3.1. Le col de l'utérus**

Le col de l'utérus, qui mesure 3 cm (comparé à 7 cm pour le corps utérin), est constitué de tissu fibromusculaire et se situe à l'intérieur du vagin. Il se divise en exocol (ou « museau de tanche ») qui est visible au fond de l'orifice vaginal et en endocol (ou canal endo-cervical). L'orifice externe représente la porte d'entrée de l'endocol tandis que l'orifice interne le ferme, séparant ainsi l'endocol de la cavité utérine proprement dite. Le canal cervical, quant à lui, désigne la cavité centrale du col utérin. Il sert de passage entre la cavité vaginale et la cavité utérine (**Sadoul, 2009**).

#### **1.1.3.2. Le vagin**

Le vagin est un conduit fibro-musculaire mesurant de 7 à 9 cm de long. Il se prolonge du col de l'utérus à l'orifice externe du vagin (ostium du vagin) situé dans le vestibule vaginal. L'hymen ne ferme pas complètement l'ouverture vaginale. Tout comme l'axe du bassin, il progresse vers le bas et vers l'avant. Les parois antérieure et postérieure du vagin sont en contact l'une avec l'autre et, entre autres, elles sont situées ventralement près de la vessie et du

rectum. Dorsalement, cette dernière est plus longue que la paroi antérieure d'environ 1 à 2 cm (Bommas-Ebert et al., 2008).

## **1.2. Les organes génitaux externes**

### **1.2.1. La vulve**

La vulve regroupe plusieurs structures externes essentielles : le mont du pubis (mons pubis), les grandes lèvres (labia majora), les petites lèvres (labia minora), le clitoris, le méat urétral et le vestibule vulvaire, qui englobe les orifices urétral et vaginal. L'urètre s'ouvre juste sous le clitoris, à l'apex de la vulve, tandis que le vagin débouche à sa base au sein du vestibule. Les glandes de Bartholin (glandes vestibulaires majeures), de la taille d'un petit pois ( $\approx 0,5$  cm), sont situées de manière bilatérale au niveau de l'introit vaginal. Elles sécrètent un mucus mucoïde essentiel à la lubrification vulvo-vaginale, notamment lors des rapports sexuels (Pocock et Richards, 2025).

#### **1.2.1.1. Les grandes lèvres**

Il s'agit de deux plis cutanés de 2 cm d'épaisseur composés de graisse fibreuse qui s'étendent des monticules de Vénus jusqu'à la région anale. Leur extérieur est plus foncé et couvert de poils. Leurs extrémités postérieures forment une commissure postérieure à 2,5 cm de l'anus. Les grandes lèvres sont composées de tissu adipeux et de fibres musculaires lisses qui forment un organe semi-érectile en contact avec les fibres terminales du ligament rond, le capuchon clitoridien et le centre du tendon périnéal (Marieb et al., 2014).

#### **1.2.1.2. Les petites lèvres**

Situées à l'intérieur des grandes lèvres, ces deux replis muqueux définissent les limites du vestibule. Elles présentent généralement une teinte rose lisse, bien que pendant la grossesse, elles s'assombrissent et connaissent souvent une atrophie après la ménopause (Marieb et al., 2014).

#### **1.2.1.3. Le Mont de venus du Pubis**

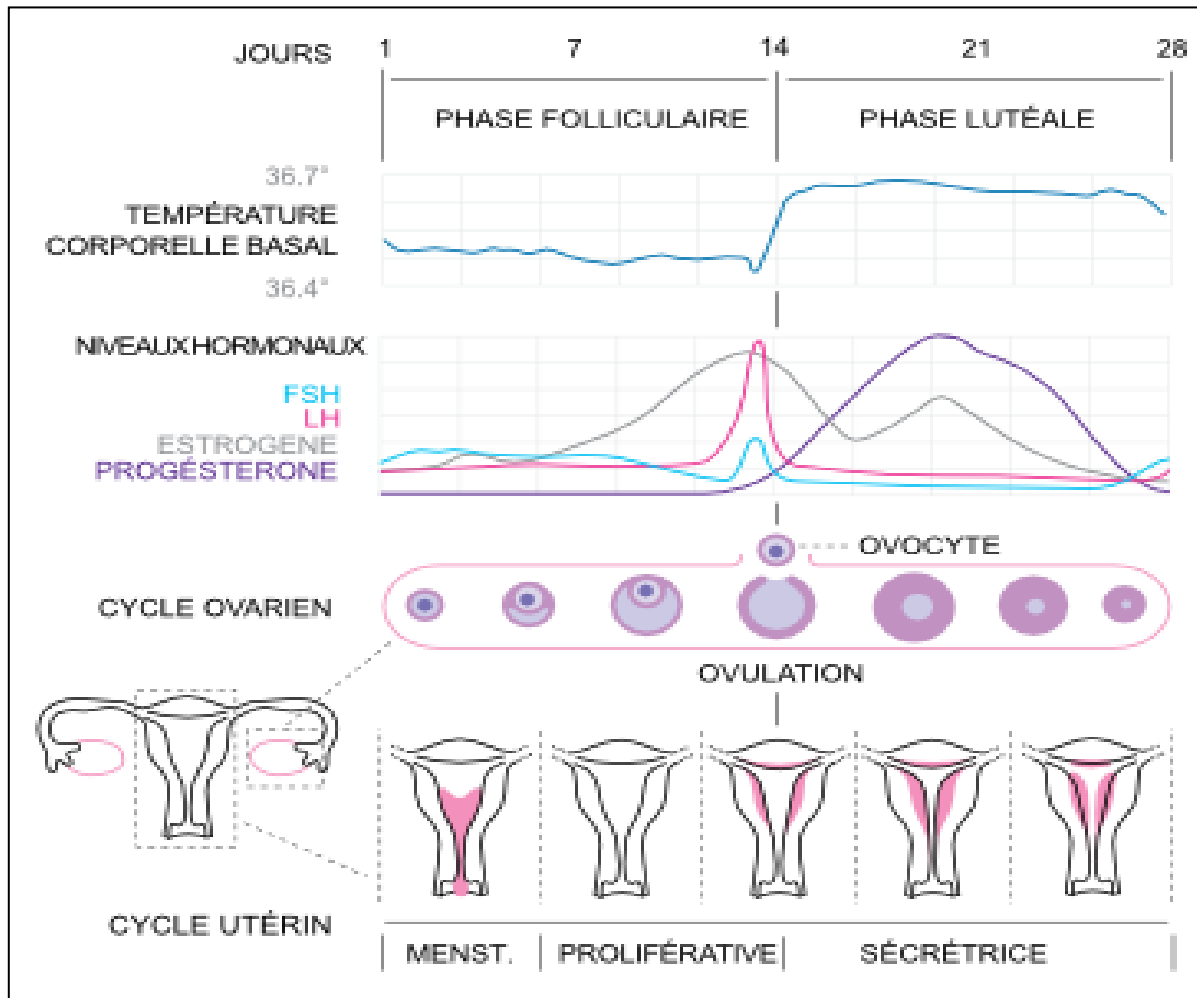
Située devant la symphyse pubienne, c'est une épaisse couche de graisse fibreuse qui se poursuit avec les grandes lèvres (Marieb et al., 2014).

**1.3. Le cycle menstruel**

Le cycle menstruel est la dernière étape de la maturation folliculaire. Les follicules sont des structures qui contiennent des ovocytes. Le nombre de follicules dans les ovaires atteint son maximum au cours du cinquième mois *in utero*, atteignant environ 6 millions de follicules. Dès le début de la vie intra-utérine, le nombre de follicules diminue progressivement par phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose. À la naissance, une petite fille possède en moyenne 1 million de follicules dans chaque ovaire. Durant la puberté, le nombre de follicules est d'environ 500 000 (Christin-Maitre, 2024).

**1.3.1. La phase 1 : La phase menstruelle (menstruation)**

Au cours de cette phase, tout l'endomètre est excrété, à l'exception de ses couches profondes, et au début de cette phase, les hormones ovariennes sont à leur plus bas niveau et les taux de gonadotrophines commencent à augmenter). L'épaisse couche fonctionnelle hormono-dépendante de l'endomètre se détache de la paroi utérine, un processus qui provoque des saignements qui durent trois à cinq jours. Le sang et les tissus versés s'écoulent dans le vagin et constituent la menstruation. Au cinquième jour, les follicules commencent à sécréter davantage d'œstrogènes (Figure 2) (Marieb et al., 2014).



**Figure 2:** Cycle menstruel (<https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>)

### 1.3.2. La phase 2 : La phase folliculaire

S'étendant du début des menstruations jusqu'à l'ovulation, la phase folliculaire a une durée qui peut varier. Au premier jour du cycle, le niveau de GnRH s'élève, entraînant une hausse des taux de LH et de FSH. La FSH, en collaboration avec la LH, favorise le développement et la maturation de 15 à 20 follicules ovariens, tout en entraînant une faible production d'œstrogènes et d'inhibine par ces mêmes follicules.

L'augmentation modérée du taux d'œstrogènes induit une rétro-inhibition sur la libération de GnRH par l'hypothalamus et sur la sécrétion de FSH et LH par l'adénohypophyse. Par ailleurs, l'inhibine freine la production de FSH par l'adénohypophyse. La diminution du niveau de FSH empêche la croissance des follicules moins développés, qui vont ensuite dégénérer. Cependant,

autour du sixième jour du cycle, un des follicules en phase avancée de maturation commence à se distinguer ; c'est le follicule ovarien dominant, appelé ainsi car il produit suffisamment d'estrogènes, malgré une diminution du niveau de FSH, pour favoriser sa propre croissance et son développement. Par la suite, l'accroissement graduel du taux d'estrogènes, accompagné d'un pic, stimule à la fois l'hypothalamus et l'adénohypophyse. (Un taux faible d'estrogènes inhibe l'axe hypothalamo-hypophysaire, alors qu'un taux élevé le stimule.) Cela justifie l'augmentation soudaine de la sécrétion de LH par l'adénohypophyse, et dans une mesure moindre, de FSH, qui se manifeste au milieu du cycle. L'augmentation du niveau de LH pousse l'ovocyte primaire à continuer sa méiose jusqu'à devenir un ovocyte secondaire. Arrêté en métaphase 11. À ce stade, tout est en place pour le processus d'ovulation (**Mader, 2010**).

### **1.3.3. La phase 3 : L'ovulation**

L'augmentation des taux d'œstradiol dans le sang au cours de la phase folliculaire stimule la sécrétion de LH par l'hypophyse antérieure presque au milieu du cycle. Sous l'action de la sécrétion sous-pilaire de L.H, l'ovulation se produit, c'est-à-dire que le follicule dégraissé se rompt et libère son ovule secondaire. Par conséquent, l'ovocyte libéré atteint la lumière près du gland, qui est le bord du tissu entourant l'ouverture de la trompe de Fallope. Les cellules épithéliales tapissant la trompe de Fallope attirent l'ovocyte et le propulsent le long de la trompe de Fallope jusqu'à l'utérus. Si la fécondation n'est pas obtenue, l'ovocyte se décomposera dans le jour suivant l'ovulation. S'il est fécondé, la fécondation stimule l'œuf pour qu'il achève la deuxième méiose et forme un ovule pleinement mature et un deuxième corpus polaire.

La fusion nucléaire de l'ovule et du sperme produit un zygote diploïde. La fécondation a généralement lieu dans le tiers supérieur de la trompe de Fallope et, chez la femme, il faut environ trois jours pour que l'ovule fécondé atteigne l'utérus et encore deux ou trois jours pour s'implanter dans la muqueuse utérine (**Raven et al., 2017**).

### **1.3.4. La phase 4: la phase lutéale**

Avec la formation du corps jaune, la phase lutéale débute. La LH stimule le corps jaune à produire une quantité significative de progestérone et une petite quantité d'estrogènes. Ces hormones agissent en rétro-inhibant le Thypothalamus, ce qui entrave la sécrétion de GnRH.



Ainsi, les niveaux de LH et de FSH se réduisent également. La sécrétion d'inhibine par le corps jaune amplifie l'inhibition de la libération de FSH. Ainsi, aucun autre follicule ne peut se développer, et l'utérus se prépare à recevoir un embryon. Cependant, sans fécondation, le corps jaune subit une dégénérescence après environ 10 jours. L'hypothalamus sécrète la GnRH. Elle incite l'adénohypophyse à sécréter de la FSH et de la LH.

Au cours de la phase folliculaire, la FSH et la LH stimulent l'activité du follicule, qui génère principalement des estrogènes. Pendant la phase lutéale, la LH stimule la sécrétion d'hormones par le corps jaune, dont la progestérone est l'essentielle. Les estrogènes et la progestérone jouent un rôle clé dans la préservation des organes sexuels, comme l'utérus, ainsi que des caractères sexuels secondaires. De plus, ils contrôlent par rétro-inhibition l'hypothalamus et l'adénohypophyse (**Mader, 2010**).

## **Chapitre 2 : Syndrome des ovaires polykystiques**

## 1. Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue le trouble endocrinien le plus courant chez les femmes en âge de procréer. Il représente également la principale cause d'anovulation chronique associée à une hyperandrogénie, entraînant fréquemment des problèmes d'infertilité (**Manique et Ferreira, 2022**).

Il est lié à un risque accru de développer un diabète de type 2. Depuis la conférence des NIH en 1990 sur le SOPK, il est apparu clairement que ce syndrome couvre un éventail plus large de manifestations de dysfonctionnement ovarien que ce que prévoient les critères diagnostiques initiaux. Il est reconnu aujourd'hui que des femmes ayant des cycles menstruels réguliers, mais présentant un hyperandrogénisme et/ou des ovaires polykystiques (PCO), peuvent également être atteintes du syndrome. Il est aussi admis que certaines femmes atteintes de SOPK peuvent présenter des ovaires polykystiques sans signes cliniques d'hyperandrogénie, mais avec des indices de dysfonctionnement ovarien (**Rotterdam, 2004**).

Le SOPK a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal comme une affection ovarienne caractérisée par la présence d'ovaires polykystiques, une aménorrhée, un hirsutisme et une obésité. Dans les années 1980, Yen et ses collaborateurs ont mis en évidence une anomalie dans la sécrétion des gonadotrophines, marquée notamment par une élévation de la sécrétion et de la fréquence des pulsations de LH. Toutefois, cette hypothèse a été remise en question en 1992, car elle s'est révélé inconstante et probablement secondaire à une cause initiale d'origine ovarienne (**Gourbesville et al., 2019**).

## 2. Epidémiologie

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien fréquent et hétérogène, se manifestant principalement par une irrégularité menstruelle, une hyperandrogénie et la présence d'ovaires polykystiques.

La prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'échelle mondiale est estimée entre 4% et 21%, en fonction des critères diagnostiques utilisés.

La prévalence du SOPK varie d'une région à l'autre, ce qui met en évidence le poids mondial de la maladie. Selon le Lancet Regional Health, l'Europe présente un taux de 276,4 cas de SOPK pour 100 000 femmes (**The Lancet Regional Health-Europe, 2022**). Le CDC indique une prévalence de 6 % à 12 % aux États-Unis, ce qui équivaut à cinq millions de femmes (**PCOS, 2022**). Dans une étude réalisée en 2017, l'incidence normalisée selon l'âge était la plus élevée en Amérique latine andine (220,50 pour 100 000), suivie par les régions à revenu élevé d'Asie-Pacifique (151,10 pour 100 000) et les Caraïbes (140,15 pour 100 000) (**Liu et al., 2021**). À l'inverse, l'incidence était la plus faible dans le sud de l'Amérique latine, avec 52,91 pour 100 000 personnes. L'Amérique latine tropicale a connu l'augmentation la plus importante entre 2007 et 2017, avec une hausse de 4,29 %. De même, l'Asie de l'Est a connu une augmentation de l'incidence standardisée pour l'âge de 3,70 %, et l'Afrique subsaharienne de l'Est de 2,76 % (**Liu et al., 2021**). En revanche, une baisse de l'incidence standardisée sur l'âge a été observée entre 2007 et 2017 en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, avec une diminution de 0,61 %, ainsi que dans le sud de l'Amérique latine, avec une diminution de 0,22 % (**Liu et al., 2021**).

Les différences observées dans la prévalence, même lorsque les mêmes critères sont utilisés, peuvent s'expliquer par des facteurs ethniques, des variations dans les méthodes de sélection des populations étudiées, ainsi que par l'utilisation d'outils diagnostiques et de techniques d'évaluation distincts pour caractériser les traits du SOPK (**Lizneva et al., 2016**).

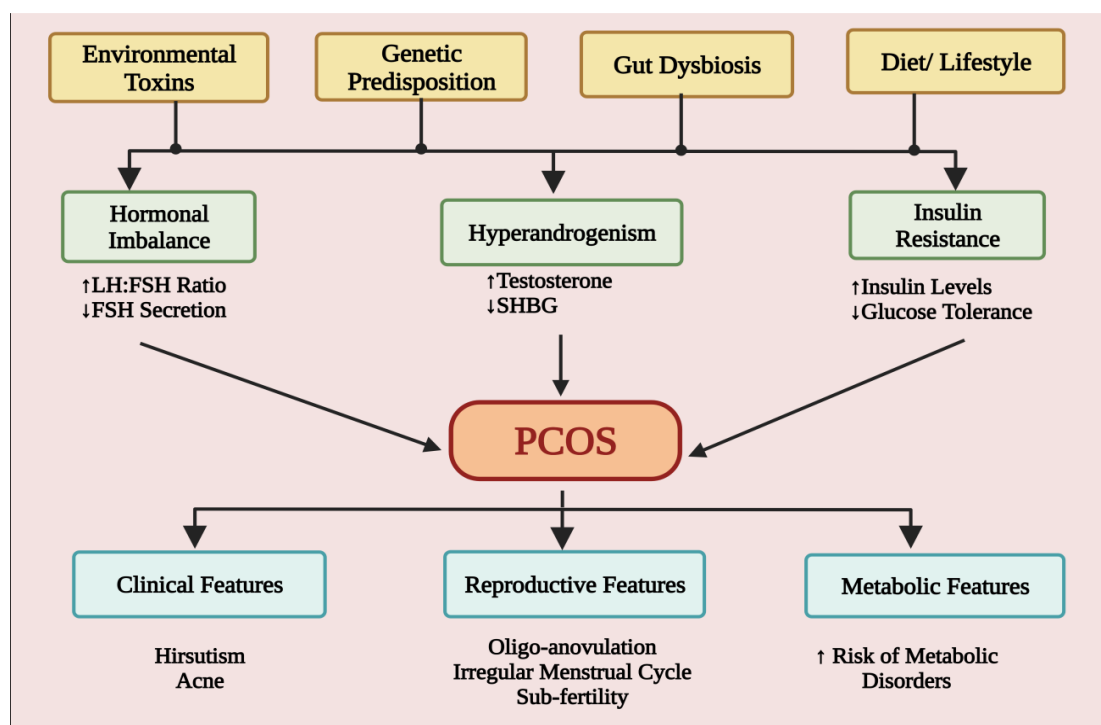
### 3. Etiologie et physiopathologie du SOPK

L'étiologie est la branche de la science médicale qui traite de la cause et de l'origine d'une maladie. Elle peut impliquer des facteurs tels que des causes héréditaires ou génétiques et des facteurs environnementaux (**Siddiqui et al., 2022**). L'origine de ce syndrome est encore largement inconnue, mais un nombre croissant d'études indique que le SOPK pourrait être une affection multigénique complexe, fortement liée à des facteurs épigénétiques et environnementaux, y compris la nutrition et le style de vie. Ce syndrome est souvent lié à l'obésité abdominale, à la résistance insulinaire, à l'excès de poids, aux dysfonctionnements métaboliques et à divers facteurs de risque pour le système cardiovasculaire (**Escobar-Morreale, 2018**).

### 3.1. Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est extrêmement complexe et implique divers facteurs tels que des déséquilibres hormonaux, la résistance à l'insuline (RI), l'hyperandrogénie et des anomalies métaboliques. Les causes connues et inconnues sont multiples. Il existe de nombreuses causes ainsi qu'une grande variété de signes, symptômes et troubles de santé associés au SOPK. La complexité de cette affection est soulignée par l'existence d'une maladie distincte appelée "maladie des ovaires polykystiques" (MOP), qui diffère du SOPK.

Le SOPK est principalement causé par un défaut au niveau des cellules ovariennes, en particulier les cellules de la thèque. Ce défaut conduit à une production excessive d'androgènes, ce qui engendre les symptômes cliniques et biochimiques associés à la maladie. Des facteurs génétiques, notamment l'ethnie, ont également été identifiés comme contribuant au développement du SOPK (Figure 3) ((Stańczyk et al., 2024).



**Figure 3 :** Physiopathologie du SOPK (Singh et al., 2023).

### 3.2. Facteurs environnementaux

#### 3.2.1. Exposition à des substances chimiques environnementales

Diverses études ont montré que les polluants environnementaux, tels que les métaux lourds, les insecticides et les perturbateurs endocriniens, affectent de manière significative la santé humaine et la reproduction (Takeuchi et al., 2004 ; Kandaraki et al., 2011; Konieczna et al., 2018). En effet, il est de plus en plus évident que les polluants environnementaux contribuent au développement du SOPK.

Une étude a montré que l'augmentation des niveaux de BPA (Bisphénol) dans le sang était positivement associée aux niveaux de testostérone sérique chez les femmes souffrant de SOPK par rapport aux femmes en bonne santé (Konieczna et al., 2018).

Autrefois, on considérait que les substances actives endocriniennes (SAE), telles que le bisphénol A (BPA) et les phtalates, agissaient principalement sur les récepteurs nucléaires des hormones. Cependant, des études ont montré que SAE peuvent également interagir avec des récepteurs non nucléaires, des récepteurs orphelins et des récepteurs de neurotransmetteurs. De plus, elles sont capables d'altérer directement la stéroïdogénèse ainsi que le métabolisme hormonal (Singh et al., 2023).

#### 3.2.2. Régime alimentaire malsain

Les régimes riches en glucides et en graisses, les régimes pauvres en fibres, les régimes à indice et charge glycémiques élevés et les régimes occidentaux sont associés à un risque plus élevé de SOPK. Certaines vitamines, comme la vitamine D et B9, le régime Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), les fruits, les noix et les graines, comme la citrouille et le tournesol, sont associés à un risque plus faible de SOPK. Le régime Alternate Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010) réduit le risque de phénotypes hyperandrogènes ou oligoanovulatoires. Malgré les résultats contradictoires de certaines études affirmant qu'il n'y a pas de disparité dans les habitudes alimentaires entre les patientes atteintes du SOPK et les témoins sains, la majorité des chercheurs ont accumulé suffisamment de preuves liant la nutrition à l'incidence du SOPK (Alomran et Estrella ED, 2023).

### 3.2.3. Inactivité physique

La recherche sur le comportement sédentaire des femmes atteintes du SOPK en est encore au stade préliminaire. Des études d'observation ont montré que les femmes atteintes du SOPK ont un temps de sédentarité plus élevé que les femmes sans SOPK, tandis que les résultats des recherches sur les différences en matière d'activité physique ne sont pas cohérents (Awoke et al., 2021; Cao et al., 2023).

### 3.3. Facteurs génétiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble complexe, à la fois polygénique et hétérogène. Des recherches ont démontré que certains gènes, ainsi que des interactions entre gènes ou entre gènes et facteurs environnementaux, peuvent influencer le risque de développer ce syndrome (Kumar et al., 2022). Plusieurs études génétiques ont mis en évidence des polymorphismes ou des mutations ponctuelles dans divers gènes potentiellement associés aux symptômes du SOPK. Ce trouble est lié à l'ensemble des gènes et mutations ayant un impact direct ou indirect sur le fonctionnement ovarien (Khan et al., 2019). Sur le plan physiopathologique, le SOPK implique principalement des gènes codant pour des éléments de signalisation intervenant dans la stéroïdogénèse, le métabolisme des hormones stéroïdiennes et l'inflammation chronique ((Khan et al., 2019 ; Kumar et al., 2022).

### 3.4. Facteurs épigénétiques

Les changements épigénétiques sont dus à l'interaction de l'environnement pendant le développement du fœtus et de l'enfant, ce qui pourrait contribuer au SOPK. Pendant la grossesse, les abus environnementaux affectant le développement du fœtus sont l'hypertension maternelle, le tabagisme, le stress, l'obésité, le diabète, l'excès d'androgènes, les médicaments et les produits chimiques contenus dans les aliments emballés, qui peuvent induire un retard de croissance intra-utérin. Après la naissance, ces enfants peuvent développer une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, un dysfonctionnement de l'hypothalamus et de la sécrétion pituitaire, une hypertension, un hyperandrogénisme ou un

SOPK pendant la puberté (Siddiqui et al., 2022).

#### 4. Symptômes

Les manifestations du SOPK varient d'une femme à l'autre, et tous les symptômes ne sont pas systématiquement présents. Toutefois, les signes cliniques et complications les plus fréquents incluent :

- **Fertilité réduite et troubles menstruels caractérisés par des règles irrégulières, douloureuses ou abondantes** : les femmes atteintes de SOPK souffrent souvent d'irrégularités menstruelles, telles que l'aménorrhée (absence de règles) ou l'oligoménorrhée (règles peu fréquentes). Ces anomalies peuvent contribuer à réduire la fertilité ou à rendre la conception difficile, ce qui se produit dans 73 à 74 % des cas.
- **Hirsutisme** : l'augmentation des taux d'androgènes peut entraîner une pilosité excessive, en particulier sur le visage, la poitrine, le dos ou l'abdomen. La pilosité excessive, connue sous le nom d'hirsutisme, est un symptôme courant du SOPK et touche 85 à 90 % des femmes atteintes du SOPK.
- **Acné** : les femmes atteintes du SOPK peuvent être sujettes à l'acné, en particulier pendant l'adolescence.
- **Peau et cheveux gras** : la peau et les cheveux peuvent avoir tendance à être excessivement gras.
- **Décroissance de la ligne des cheveux ou calvitie.**
- **Diminution du timbre de la voix** (Stańczyk et al., 2024).

Les symptômes cliniques du SOPK comprennent également

- **Prise de poids excessive** : bien que certaines femmes atteintes du SOPK puissent avoir un poids normal, l'excès de poids peut aggraver les symptômes du SOPK, augmenter le risque de troubles métaboliques et avoir un impact négatif sur la fertilité. 40-60% des femmes atteintes du SOPK sont classées comme obèses ou en surpoids, ce qui contribue encore plus aux troubles métaboliques et augmente le



- risque cardiovasculaire,
- Modification de la silhouette,
  - Hypertension,
  - Augmentation du taux de sucre dans le sang (**Wolczyński et al., 2012 ; Stańczak et al., 2024**).

Cependant, les signes suivants sont souvent observés :

- **Pigmentation foncée de la peau** : certaines femmes atteintes du SOPK peuvent développer des taches sombres autour de l'aîne, de l'anus et des aisselles.
- **Sensibilité des seins** : certaines femmes peuvent ressentir une douleur ou une sensibilité au niveau des seins.
- **Besoin de nourriture ou de sucreries** : certaines femmes atteintes du SOPK peuvent éprouver des envies intenses de manger, en particulier des sucreries.
- **Problèmes de sommeil** : certaines femmes atteintes du SOPK peuvent présenter des difficultés ou des troubles du sommeil.

Le SOPK est fréquemment associé à plusieurs anomalies cliniques et métaboliques.

- **Diabète de type 2** : les troubles métaboliques sont significativement plus fréquents chez les femmes atteintes de SOPK, avec une prévalence 3 à 7 fois plus élevée que dans la population générale, en particulier chez les femmes d'origine indienne.
- **Syndrome métabolique** : environ 40 % des femmes atteintes de SOPK présentent un syndrome métabolique.
- **Dyslipidémies** : déséquilibres lipidiques fréquents, notamment une élévation du cholestérol total ou des triglycérides.
- **Hypertension artérielle** : près de 20 % des femmes souffrant de SOPK présentent une pression artérielle élevée (**Islam et al., 2022; Stańczak et al., 2024**).

## 5. Diagnostic

Divers critères diagnostiques sont utilisés pour déterminer, comparer et évaluer le SOPK (Tableau 1).

**Tableau 1 :** Critères de diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques  
(Stańczak et al., 2024)

Diagnostic criteria	Rotterdam (2003)	National Institutes of Health (NIH, 2009)	Androgen Excess Society (2006)
Hyperandrogenism	Yes	Yes	Yes
Exclusion of other androgen excess causes	No	Yes	No
Ovulation disorders	Yes	Yes	No
Ovarian dysfunction (oligoovulation, anovulation) and/or presence of polycystic ovaries on ultrasound	No	No	Yes
Cysts on one ovary or an ovarian volume exceeding 10mL	Yes	No	No
Number of occurrences	2 out of 3	3 out of 3	2 out of 2

Pour établir le diagnostic de ce trouble, il faut que deux des trois critères suivants soient présents :

**Hyperandrogénie**, identifiée par des analyses cliniques et/ou biochimiques ; Anomalies liées à l'ovulation ; La présence de douze kystes ou plus sur un ovaire, ou d'un volume ovarien excédant 10 mL (Stanczak et al., 2024).

Cette évaluation biologique préliminaire doit comporter un test de grossesse, les niveaux sériques de LH et de FSH, ainsi qu'un hémogramme complet, une analyse métabolique exhaustive et une mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes.

Il est également possible d'inclure les tests de la fonction thyroïdienne, de la prolactine, du taux total de testostérone, de l'androstènedione, de la SHBG, du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) et de la concentration en 17-hydroxyprogestérone. La mesure de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les taux de lipides est aussi souvent demandée (Manique et Ferreira, 2022).

Les critères du NIH ont autorisé deux caractéristiques précises comme étant représentatives du SOPK :

- des signes d'hyperandrogénie (cliniques ou biochimiques)
- une oligo-anovulation ou une oligoménorrhée (Islam et al., 2022).

## 6. Traitement

Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour pour le SOPK. Les approches de gestion actuelles englobent l'ajustement du style de vie et de l'alimentation, l'administration de médicaments et les interventions chirurgicales.

### 6.1. Citrate de clomifène

Chez les femmes anovulatoires atteintes de SOPK, le citrate de clomiphène (CC) constitue le traitement de première intention pour induire l'ovulation.

Le CC est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, capable d'agir comme agoniste ou antagoniste œstrogénique. Son mode d'action reste débattu, mais peut être expliqué de la manière suivante :

Dans un cycle menstruel physiologique, de faibles taux d'œstrogènes induisent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, inhibant ainsi la sécrétion des gonadotrophines en phase folliculaire précoce.

Lorsque le CC est administré à cette phase du cycle, il entre en compétition avec les œstrogènes pour leurs récepteurs au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Cela bloque le mécanisme de rétrocontrôle négatif, ce qui entraîne une augmentation de la sécrétion endogène de gonadotrophines. Ce pic hormonal permet alors le recrutement d'un follicule dominant — celui qui présente le plus grand nombre de récepteurs à la FSH — entre le 6<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel (**Melo et al., 2015**).

Le citrate de clomiphène (CC) présente plusieurs avantages : son faible coût, sa prise par voie orale, ainsi que des effets secondaires généralement légers (bouffées de chaleur, maux de tête, troubles visuels et douleurs abdominales). Dans la majorité des cas, il induit le développement d'un seul follicule (monofolliculaire), ce qui limite le risque de grossesses multiples, estimé entre 2 et 13 % (**Brown et al., 2009**).

### 6.2. Changements dans le régime alimentaire et le style de vie

Le changement de régime alimentaire et de style de vie est le traitement privilégié pour le

SOPK, et cette approche a démontré son efficacité dans plusieurs études.

### **6.3. Amélioration des traits hyperandrogéniques**

Les antiandrogènes diminuent la concentration d'androgènes et l'efficacité de la testostérone en se fixant aux récepteurs androgéniques, ce qui contribue à améliorer les états physiques liés à une surproduction d'androgènes, tels que l'hypertrichose.

### **6.4. Gestion des troubles métaboliques**

Quand les modifications de mode de vie et d'alimentation n'apportent pas l'amélioration désirée, il faut envisager des stratégies pharmacologiques, y compris l'utilisation de la metformine (**Chang et al., 2024**).

La metformine, le médicament le plus couramment prescrit pour le SOPK qui agit en tant que sensibilisant à l'insuline, diminue la production de glucose dans le foie, freine la gluconéogenèse et l'adipogenèse, optimise la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et empêche une activité insulino-dépendante excessive au niveau de l'ovaire. Plusieurs recherches ont démontré que la metformine diminue non seulement le poids et les problèmes métaboliques, mais rétablit aussi le cycle menstruel, restaure l'ovulation et peut même augmenter les probabilités de conception (**Vinaixa et al., 2011; Bednarska et Siejka, 2017**).

### **6.5. Gonadotrophine**

L'emploi de gonadotrophines est lié à un taux d'ovulation approximatif de 70%, un taux de grossesse clinique d'environ 20% par cycle et une incidence de naissances multiples évaluée à 5,7% (**Melo et al., 2019**).

### **6.6. Inhibiteurs de l'aromatase**

Ils fonctionnent en inhibant l'aromatase, ce qui réduit la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes dans les cellules granuleuses ovariennes. Donc, une réduction des niveaux d'œstrogènes dans le sérum et de son rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse est observée, ce qui provoque une élévation de la sécrétion

des gonadotrophines internes ((Melo et al., 2019).

### **6.7. Forage ovarien laparoscopique**

Pour les femmes souhaitant une grossesse, le citrate de clomiphène (CC) est le traitement de première intention pour l'induction de l'ovulation. Environ 25 % des femmes ne parviennent pas à ovuler spontanément après trois cycles de traitement par CC, ce qui est appelé SOPK résistant au CC. Pour ces femmes, plusieurs stratégies peuvent améliorer le taux d'ovulation, incluant des traitements médicaux et des approches chirurgicales. Parmi les différentes approches chirurgicales, une méthode en particulier, le forage ovarien laparoscopique (LOD), a été proposée comme traitement alternatif. Le LOD permet un taux global d'ovulation spontanée de 30 à 90 % et un taux de grossesse final variant de 13 à 88 %.

Cette procédure est réalisée en position lithotomique à l'aide d'un équipement de vidéo-surveillance. Grâce aux avancées technologiques dans le domaine de la chirurgie mini-invasive, les interventions laparoscopiques utilisant moins de points d'entrée, des incisions uniques ou des orifices naturels (Sun et al., 2018; Yang et al., 2019).

### **6.8. Traitement chirurgical (Bariatrie)**

L'intervention bariatrique est perçue comme une procédure efficace pour traiter l'obésité sévère. Cette intervention favorise l'amélioration du poids corporel, de l'IR et d'autres indicateurs métaboliques. Toutefois, elle comporte des risques à court terme et à long terme. Même si l'avancement de nouvelles techniques comme la laparoscopie a contribué à réduire les risques associés à cette opération avec le temps, la chirurgie bariatrique est avant tout conseillée pour les patients qui sont sévèrement obèses et qui souffrent de comorbidités métaboliques, et qui n'ont pas réussi à atteindre leurs objectifs thérapeutiques à travers des modifications de mode de vie et des traitements médicaux (Lee et al., 2020; Sanchez-Garrido et Tena-Sempere, 2020).

### **Prévention**

On ne sait pas encore comment éviter totalement le syndrome des ovaires polykystiques

(SOPK), étant donné que cette affection est généralement liée à des éléments génétiques et hormonaux sur lesquels nous n'avons pas de prise. Néanmoins, les femmes peuvent adopter certaines stratégies pour minimiser leur risque de développer le SOPK ou pour gérer ses symptômes (**Palomba et al., 2010**).

# **Chapitre 03 : Génétique des ovaires polykystiques**

## 1. Facteurs génétiques

### 1.1. Héritéité

Il est courant de rapporter une agrégation familiale du syndrome des ovaires polykystiques et de l'hyperandrogénie. Une fréquence élevée du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de l'hyperandrogénie chez les femmes ayant des parents au premier degré suggère un mode de transmission potentiellement autosomique dominant. Une étude sur la fréquence du SOPK chez les parents proches a révélé que 24 % des mères et 32 % des sœurs manifestaient des symptômes cliniques et biochimiques caractéristiques du syndrome. Il est possible que les gènes responsables de la production des protéines engagées dans la voie de signalisation de l'insuline et des gonadotropines soient sujets à mutation (Shah et al., 2004).

### 1.2. Gènes impliqués

#### 1.2.1. Gènes impliqués dans la régulation des gonadotrophines

##### 1.2.1.1. Gène *FSHR* (Follicle Stimulating Hormone Receptor)

Situé sur le chromosome 2p16.3 et responsable du codage des gènes du récepteur de l'hormone folliculo-stimulante (*FSHR*) est considéré comme un locus de vulnérabilité pour le SOPK reproductif (Fu et al., 2013).

Jusqu'à présent, environ 1 800 SNP du gène *FSHR* ont été signalés dans la base de données SNP du National Centre for Biotechnology Information (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Les SNP sont situés soit dans les régions codantes de (exons, 8 SNP), soit dans les régions introniques des exons. Les deux polymorphismes les mieux caractérisés du point de vue de la fréquence des allèles et de la répartition ethnique sont localisés dans l'exon 10 (Laven, 2019). Le premier, localisé dans le domaine extracellulaire du récepteur, correspond à une substitution d'une adénine (A) par une guanine (G) en position 919, entraînant un changement de l'acide aminé en position 307 de thréonine (Thr) à alanine (Ala). Le second, situé dans le domaine intracellulaire, résulte d'une substitution identique (A > G) à la position nucléotidique 2039, induisant une conversion de l'asparagine (Asn) en sérine (Ser) au niveau du codon 680 (Mohiyiddeen et al., 2012).



### 1.2.1.2. Gène *LHCGR* (Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor)

Situé dans la région 2p16.3, qui a été reconnue comme un locus de vulnérabilité au SOPK lors de la première étude d'association à l'échelle génomique (GWAS). Plusieurs variantes de *LHCGR* ont été identifiées comme des loci de susceptibilité à la SOPK depuis, mettant en évidence des différences notables dues à diverses origines raciales (**Sukhjinder Singh et al., 2025**). Plusieurs études ont été menées pour analyser l'association des SNP sensibles, qui pourraient modifier l'expression des gènes ou la fonction des protéines dans le *LHCGR* et le SOPK (**Almawi et al., 2015; Thathapudi et al., 2015; El-Shal et al., 2016**).

### 1.2.1.3. Gène *FST* (Follustatin)

Chez l'homme, le gène qui code la follistatine se trouve en 5q11.2. La follistatine est une protéine qui possède un site de liaison pour le TGF- $\beta$ , où sont localisées les activines, les protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et les facteurs de différenciation de croissance (GDF) (**Hansen et Plomgaard, 2016**). En modulant la croissance des follicules ovariens et en agissant comme un opposant à l'action de l'aromatase, toute modification dans le fonctionnement ou l'expression de la follistatine peut conduire à des traits majeurs du SOPK tels qu'une diminution du FSH sérique, une perturbation de la maturation des follicules ovariens et une élévation de la production d'androgènes ovariens (**Jones et al., 2007**). Étant donné que l'activine stimule la croissance des follicules ovariens, inhibe la production d'androgènes par les cellules thécales et renforce la fonction des cellules B pancréatiques, une élévation du taux de follistatine pourrait conduire à une cessation du développement des follicules, une augmentation de la production d'androgènes ovariens et aussi à une inhibition de la sécrétion d'insuline. Cependant, Il a été signalé qu'il n'existait aucune corrélation entre les niveaux d'ARN messager de la follistatine dans les fibroblastes cultivés des femmes souffrant du SOPK. De plus, il a été démontré que les niveaux de follistatine dans les follicules ovariens sains et atrétiques, chez les femmes en bonne santé ainsi que celles souffrant du SOPK, restent à un niveau élevé comparable, ce qui indique qu'elle ne joue aucun rôle dans le SOPK (**Balen, 2003**).

#### 1.2.1.4 Gène *AMH* (Anti Mullerian Hormone)

Le gène codant pour l'hormone anti-müllérienne humaine a été localisé dans les sous-bandes p13.2-p13.3 du chromosome 19 (Cohen-Haguenauer et al., 1987). L'hormone antimüllérienne est un membre de la famille du facteur de croissance transformant  $\beta$ . L'expression de l'hormone antimüllérienne est limitée aux ovariens, où des cellules granulaires dans les follicules pré-antraux et antraux petits le produisent et le sécrète; il reflète les fonctions ovariennes et de la réserve d'œufs (Ran et al., 2021). Dans le SOPK, les taux sériques d'AMH sont généralement élevés, en raison d'un nombre accru de petits follicules antraux et d'une production augmentée d'AMH par follicule. Cela a conduit à considérer l'AMH comme un biomarqueur diagnostique potentiel du SOPK, voire comme une alternative à l'évaluation échographique de la morphologie ovarienne polykystique (MOPK). Toutefois, certaines femmes atteintes de SOPK présentent des mutations codantes hétérozygotes du gène de l'AMH, associées à une réduction de sa bioactivité *in vitro*. Chez ces patientes, on observe en général des taux sériques d'AMH plus faibles que chez les femmes SOPK non porteuses de mutations, bien que les concentrations circulantes de gonadotrophines et de testostérone (T) restent comparables entre les deux groupes (Hoyos et al., 2020).

#### 1.2.2. Gènes impliqués dans l'action et la sécrétion d'insuline

##### 1.2.2.1. Gène *INSR* (Insulin Receptor)

Le gène *INSR* est considéré comme un gène candidat de susceptibilité au SOPK. Il est situé sur le chromosome 19 et se compose de 22 exons et de 21 introns. Les exons 17 à 21 codent le domaine tyrosine kinase du récepteur, nécessaire à la signalisation de l'insuline. Les mutations dans ces exons peuvent entraîner une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie. Divers polymorphismes dans les régions codantes et non codantes du gène *INSR* ont été signalés chez les patientes atteintes du SOPK (Siegel et al., 2002 ; ; Daghestani, 2020) .

Selon des études antérieures, la fréquence du polymorphisme nucléotidique unique (SNP) sur l'exon 17 de l'*INSR* est élevée. Plus précisément, une transition C/T silencieuse au niveau de His1058 (rs1799817) dans l'exon 17 du gène *INSR* s'est avérée fortement associée au SOPK dans les populations caucasiennes et chinoises Han (Siegel et al., 2002 ; Mukherjee et al., 2009). D'autres études n'ont rapporté aucune association entre le variant rs1799817 de l'*INSR*

et la résistance à l'insuline (Lee et al., 2006 ; Ramezani Tehrani et al., 2013 ; Daghestani, 2020).

#### 1.2.2.2. Gène *INS* (Insulin)

Le gène *INS* humain est localisé sur le chromosome 11 (Owerbach et al., 1981), *INS*-VNTR est présenté sous forme de répétitions en tandem à nombre variable. Des indications montrent que le gène de l'insuline (*INS*-VNTR), avec ses répétitions en tandem variables, est un locus de susceptibilité significatif pour le SOPK. L'*INS*-VNTR, qui se trouve dans la région régulatrice 5' du gène, a prouvé son rôle dans la modulation de l'expression du gène de l'insuline et il est associé à la cause du diabète de type 2 (Franks et al., 2001).

#### 1.2.2.3. Gène *IRS* (Insulin Receptor Substrate)

L'insuline, en se liant à son récepteur, déclenche la phosphorylation de la tyrosine des substrats du récepteur de l'insuline (IRS). Cela conduit à la phosphorylation de diverses protéines et substrats IRS, en particulier IRS-1 et IRS-2, qui initient et orchestrent diverses voies de signalisation en aval. Le gène humain *IRS1* englobe toute la zone 5'-non traduite ainsi que la région codante pour les protéines dans un unique exon et il est positionné sur le chromosome 2q36-37. Le gène *IRS2* est localisé en position 13q34 (Lakkakula et al., 2013). Ils sont chargés de coder pour les substrats des récepteurs de l'insuline 1 et 2, qui sont des protéines post-récepteurs participant à la transduction du signal de l'insuline.

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline (IRS) jouent un rôle crucial dans la transmission du signal aux tissus cibles de l'insuline. Il a été démontré que les polymorphismes des gènes qui codent pour les protéines IRS, spécifiquement IRS-1 (Gly972Arg) et IRS-2 (Gly1057Asp), ont un impact sur la susceptibilité au diabète de type 2. Ces polymorphismes ont été liés aux traits phénotypiques du SOPK ainsi qu'à la condition associée de la puberté précoce et de l'hyperandrogénie à l'adolescence (Ehrmann et al., 2002).

#### 1.2.2.4 *CAPN10* (Calpain 10)

Le gène *CAPN10*, formé de 15 exons et qui couvre une longueur de 31 kb, se trouve au chromosome 2q37.3. Différentes variantes du gène *CAPN10* ont été examinées dans plusieurs

recherches chez les femmes souffrant du SOPK. Ces recherches visaient principalement à déterminer la distribution des haplotypes/génotypes liés aux polymorphismes du gène CAPN10 UCSNP-43 (rs3792267), UCSNP-19 (rs3842570) et UCSNP-63 (rs5030952). Toutefois, selon les recherches et les populations étudiées, le lien entre CAPN10 et le SOPK est très sujet à controverse. Des liens contradictoires ou absents entre les polymorphismes du gène CAPN10 et le SOPK ont été signalés (Márquez et al., 2008).

Les variations dans le gène Calpain-10 peuvent causer des anomalies dans le métabolisme du glucose et induire une résistance à l'insuline, ce qui peut influencer la sensibilité personnelle au syndrome des ovaires polykystiques (Shen et al., 2013)

### 1.2.3. Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse

#### 1.2.3.1. Gène *CYP11A* (Cytochrome P450 family 11)

Ce gène se trouve en 15q24 et encode l'enzyme qui clive la chaîne latérale du cholestérol, essentielle pour la transformation du cholestérol en progestérone. C'est cette conversion qui représente le premier pas de la stéroïdogénèse au niveau des surrénales et des ovaires. Un polymorphisme VNTR, formé par des répétitions d'un pentanucléotide (tttta)<sub>n</sub> à -528 pb du site de début de traduction ATG dans le promoteur du *CYP11A*, pourrait avoir un impact sur la pathogénèse du SOPK.

Certaines recherches ont validé son association avec le SOPK et les femmes présentant de l'hirsutisme, alors que d'autres travaux n'ont pas établi de relation avec le locus *CYP11A* chez les patientes souffrant du SOPK ou d'association des allèles VNTR de *CYP11A* avec l'hyperandrogénie (Stracquadanio & Ciotta, 2015).

#### 1.2.3.2. Gène *CYP17* (Cytochrome P450 family 17)

Ce gène est localisé sur le chromosome 10q24-q25 et code pour l'enzyme cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase-17, 20-lyase qui se trouve dans le réticulum endoplasmique. Cette enzyme est essentielle dans le processus de biosynthèse des hormones stéroïdiennes grâce à son activité hydroxylase et lyase. Elle transforme la prégnénolone et la progestérone en 17-hydroxypregnenolone et 17-hydroxyprogestérone grâce à son activité de 17 $\alpha$ -hydroxylase et de 17,20-lyase, puis convertit ces stéroïdes en déhydroépiandrostérone et 4-androstènedione.

On considère que l'enzyme P450 CYP17 dysrégulée est l'une des origines de l'hyperandrogénie ovarienne observée dans le SOPK (Ashraf et al., 2019).

Une folliculogénèse anormale ainsi qu'une régulation inappropriée du CYP17 $\alpha$ 1, qui favorise le métabolisme périphérique du cortisol, sont également responsables de l'hyperandrogénisme surrénalien (Munawar Lone et al., 2021).

Le polymorphisme nucléotidique unique du gène *CYP17* (rs743572), est situé en 34pb au-dessus du site d'initiation de la traduction dans l'UTR 5'-MspA1. Il a été démontré que ce polymorphisme était lié à plusieurs affections, incluant le cancer du sein, le cancer de la prostate, le SOPK ainsi que divers phénotypes liés au SOPK (Ali et al., 2023).

#### 1.2.3.3. Gène *CYP19* (Cytochrome P450 family 19)

Le *CYP19* est situé en 15q21.1, couvre une distance de 123 kb et renferme 10 promoteurs au sein d'une vaste zone de régulation. Le gène *CYP19* est responsable de la production de l'enzyme aromatasase cytochrome P450, qui joue un rôle essentiel dans l'étape finale de transformation des androgènes en œstrogènes, processus qui se déroule au sein des tissus gonadiques et extragonadiques. Les modifications du *CYP19* peuvent avoir des effets potentiels sur la santé humaine, en agissant soit sur le niveau de testostérone disponible pour se lier aux récepteurs d'androgènes, soit sur la quantité d'œstrogènes accessible pour la liaison aux récepteurs. L'accroissement du ratio androgènes/œstrogènes est une conséquence de la variation du *CYP19* et peut être liée au phénotype hyperandrogénique chez les femmes souffrant du SOPK (Mehdizadeh et al., 2017).

Une mutation hétérozygote composite dans ce gène a été associée à un déficit en aromatasase (Belgorosky et al., 2003). Il existe de nombreux variants liés au gène *CYP19A1*, et l'un d'eux, le SNP 50 (rs2414096), a fait l'objet de nombreuses études afin d'examiner l'association entre le variant génétique rs2414096 (G > A) et le SOPK. Des études ont mis en évidence une association entre ce polymorphisme génétique et le SOPK (Mostafa et al., 2016; Mehdizadeh et al., 2017; Sharma et al., 2020), tandis que quelques autres n'ont rapporté aucune association significative (Kaur et al., 2018; Jiao et al., 2018).

#### 1.2.3.4. *CYP21* (Cytochrome P450 family21)

Le *CYP21* (P450c21) se trouve sur 6p21.3. L'enzyme 21-hydroxylase est responsable de l'hydroxylation des stéroïdes C21, transformant la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone en 11-désoxycorticostérone et en 11-désoxycortisol. Le *CYP21* est principalement exprimé dans le cortex surrénalien, qui est essentiel pour la production des stéroïdes spécifiques à la surrénale tels que les glucocorticoïdes, notamment le cortisol et la corticostérone, ainsi que le minéralocorticoïde, l'aldostérone. Il a été rapporté une occurrence plus élevée d'hétérozygotie pour les mutations du gène *CYP21* chez les femmes atteintes du SOPK, les adolescentes souffrant d'hyperandrogénisme et les enfants ayant une puberté précoce (Witschel et al., 2005). Les mutations du gène *CYP21* ne paraissent pas avoir un impact majeur dans la susceptibilité au SOPK ; néanmoins, leur influence pourrait être secondaire (Chaudhary et al., 2021).

#### 1.2.4. Gènes impliqués dans l'action des hormones stéroïdes

##### 1.2.4.1. Gène *SHBG* (Sex Hormone-Binding Globulin gene)

La globuline liant les hormones sexuelles humaines (SHBG) est une protéine de transport stéroïdienne dans le plasma, dont le gène est autosomalement codé. Le gène *SHBG* a été localisé sur les bandes p12 à p13 du chromosome 17 (Bérubé et al., 1990).

Une réduction de la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG) dans le plasma, un transporteur qui lie les estrogènes et les androgènes et régule leurs activités biologiques, est souvent utilisée comme indicateur d'hyperandrogénisme chez les femmes atteintes du SOPK. Les niveaux sériques faibles de SHBG sont considérés comme un biomarqueur de métabolisme anormal et sont liés à la résistance à l'insuline (IR), à l'hyperinsulinémie compensatoire et aux anomalies du métabolisme du glucose et des lipides chez les patientes atteintes de SOPK. La SHBG est également associée au pronostic à long terme du SOPK. Le polymorphisme du gène *SHBG* est corrélé au risque de SOPK.

À ce jour, plusieurs polymorphismes du gène *SHBG* humain ont été identifiés (Li et al., 2021). De nombreuses études ont examiné l'association entre les polymorphismes du gène SHBG et le risque de SOPK, mais les résultats ont été peu concluants ou incohérents (Li et al., 2021).

#### 1.2.4.2. Gène *AR* (Androgen Receptor)

Ce gène, qui code pour une protéine de plus de 90 kb avec trois domaines fonctionnels, se trouve sur le chromosome X et comporte 11 exons (Ajmal et al., 2019). L'hyperandrogénie est la caractéristique du SOPK. Les examens de laboratoire révèlent des taux élevés d'androgènes (Azziz et al., 2009), qui sont associés à l'inhibition du développement des follicules, à l'anovulation, à des changements menstruels et à des microkystes dans les ovaires (Adams et al., 1986). L'activité de l'AR est influencée par un polymorphisme génétique dans l'exon 1 du gène *AR* situé en Xq11-1. Le polymorphisme consiste en un nombre variable de répétitions CAG codant pour une séquence d'acides aminés dans le domaine de transactivation du récepteur (Baculescu et al., 2013). Des expériences *in vitro* et des études *in vivo* chez l'homme ont montré que le nombre de répétitions CAG est inversement corrélé à l'activité du récepteur AR (Zitzmann et al., 2004 ; Lin et al., 2013).

#### 1.2.5. Autres gènes

##### 1.2.5.1. Gène *FTO* (*Fat mass and Obesity-associated gene*)

Le gène associé à la masse grasse et à l'obésité (*FTO*) est situé en 16q12.2. Ces dernières années, depuis que *FTO* a été identifié comme une N6-méthyladénosine déméthylase (m6A), la recherche sur son gène et ses produits d'expression a suscité un intérêt généralisé (Chen et al., 2019). Est le premier gène identifié ayant un lien étroit avec la graisse. Des recherches récentes indiquent que le gène *FTO* a eu un rôle significatif dans les processus moléculaires de multiples affections. L'obésité est perçue comme une pathologie génétique et peut engendrer diverses affections, y compris le SOPK, le diabète de type 2 (DT2), le cancer, entre autres. Une recherche à l'échelle du génome sur les gènes de susceptibilité au diabète de type 2 a permis d'identifier une variante commune du gène *FTO* qui prédispose au diabète via un effet sur l'indice de masse corporelle (IMC) (Frayling et al., 2007). Les processus moléculaires précis qui expliquent l'influence du gène *FTO* sur l'obésité et les troubles associés demeurent en grande partie non élucidés (Li et al., 2021).

##### 1.2.5.2. Gène *PPAR-γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma )

Le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyssomes (*PPARγ*), un facteur de transcription qui joue un rôle dans le métabolisme du glucose et des lipides, est l'un des gènes

potentiellement liés au SOPK (Shaikh, 2013). Le gène *PPAR-γ* se trouve sur le chromosome 3, et les variantes spécifiques découlent d'un épissage alternatif de l'ARN messager. Diverses variantes génétiques du gène *PPAR-γ* ont été identifiées, la plus courante étant le variant Pro-12-Ala associé au *PPAR-γ2*. C'est le produit d'une mutation de substitution de CCA à GCA dans le codon 12 de l'exon B du gène *PPAR-γ* (Dogan et al., 2004). L'expression de *PPARγ* est principalement limitée aux cellules de la granulosa dans les follicules en développement (Psilopatis et al., 2023).

## 2. Épigénétique du SOPK

Il apparaît désormais probable que le SOPK résulte d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Toutefois, il est possible que les variants génomiques protecteurs ou sensibles concernés soient affectés par des éléments environnementaux à travers des changements épigénétiques. On dispose à présent d'évidences expérimentales robustes indiquant que ces modifications épigénétiques provoquées (méthylation de l'ADN, état des histones, expression des microARN) peuvent jouer un rôle dans la programmation développementale de diverses pathologies chroniques chez l'adulte qui ont la capacité d'être héréditaires sur plusieurs générations. Il se pourrait que le SOPK soit inclus (Fenichel et al., 2017).

### 2.1. La méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est l'un des processus épigénétiques les plus bien compris et étudiés. La méthylation de l'ADN désigne une réaction où la cytosine est transformée en 5-méthylcytosine (5mc) par la DNA méthyltransférase, utilisant la S-adénosylméthionine (SAM) comme fournisseur de groupes méthyle. Dans le règne animal, les ADN méthyltransférases (DNMT) se composent principalement de DNMT1, DNMT3a et DNMT3b. Dnmt1 joue un rôle majeur dans la conservation de l'état de méthylation, essentiel pour la méthylation de novo des sites non-CPG et associé à l'élargissement du statut de méthylation. En revanche, DNMT3a et DNMT3b sont des enzymes de méthylation *de novo*. On décrit fréquemment la méthylation de l'ADN comme un marqueur épigénétique inhibé. La méthylation de l'ADN est susceptible d'entraîner des modifications dans la structure de la chromatine, la configuration de l'ADN, sa stabilité et ses interactions avec les protéines, influençant par conséquent



l'expression génique. Une déméthylation peut se produire sur l'ADN méthylé. La méthylation et la déméthylation de l'ADN contrôlent l'expression d'une multitude de gènes. La méthylation de l'ADN a un rôle crucial dans la régulation de la transcription, l'inactivation du chromosome X, le processus de développement embryonnaire et la différenciation des cellules. Des recherches ont démontré que les modifications dans la méthylation de l'ADN sont fortement associées à la progression de diverses affections, comme le diabète de type 2, le cancer, les maladies du cœur et le syndrome des ovaires polykystiques (Liu et al., 2022).

La méthylation de l'ADN, en tant que contenu important de l'épigénétique, joue un rôle important dans la pathogenèse du SOPK. Les études ont montré que la méthylation de l'ADN est augmentée dans la région promotrice du récepteur gamma 1 activé par les proliférateurs de peroxyssomes (*PPARGC1A*) et réprime son expression. La réduction de l'expression de *PPARGC1A* est associée à la résistance à l'insuline, aux niveaux élevés d'androgènes sériques et à la réduction du contenu en ADN mitochondrial chez les femmes atteintes de SOPK. Inversement, le niveau de méthylation de l'ADN du promoteur du gène *LHCGR* est réduit dans le SOPK, et sa surexpression conduit à une augmentation de la LH dans les GC, ce qui à son tour conduit à un trouble de la gonadotrophine chez les femmes atteintes de SOPK. Les gènes de méthylation distincts étaient enrichis en protéines liées au développement, en activité de facteur de transcription, en épissage alternatif, en liaison spécifique à l'ADN et en morphogenèse embryonnaire. Les gènes *YWHAQ*, *NCF2*, *DHRS9* et *SCNA* présentaient une surexpression chez les femmes atteintes du SOPK avec obésité, sans distinction notable entre elles et celles atteintes de SOPK sans obésité. Ceci pourrait être dû à une activation liée à une méthylation de l'ADN plus faible. Un éventuel changement dans la méthylation de l'ADN à l'échelle globale et génomique pourrait jouer un rôle dans l'expression de différents gènes et la manifestation clinique du SOPK (Xiao et al., 2016).

En outre, de nombreuses études ont rapporté que l'expression de gènes impliqués dans les processus cellulaires, tels que la synthèse des lipides et des stéroïdes et le métabolisme du sucre, est altérée par une méthylation anormale de l'ADN et contribue également à la pathogenèse du SOPK (Cao et al., 2021).

## 2.2. Modifications des histones

Les modifications épigénétiques des histones, généralement effectuées par le biais de l'acétylation ou de la méthylation, s'ajoutent aux modifications directes de la méthylation de l'ADN. Comme indiqué précédemment, ces changements peuvent être liés et se potentialiser mutuellement ou se manifester de manière opposée. Pour une expression génique adéquate, il est nécessaire d'avoir le bon modèle de modificateurs épigénétiques, tant pour l'ADN que pour les histones.

Il a été observé chez les femmes atteintes du SOPK une augmentation des niveaux sériques d'acétylation de l'histone H3 et de méthylation de H3K9, qui diminue l'expression du gène *CYP19A1* et réduit finalement l'activité de l'aromatase cytochrome P450. Cette défaillance de l'aromatase est sans doute un élément qui participe au phénotype hyperandrogénique et à la condition pathologique liée au SOPK (Combs et al., 2021).

## 2.3. Les Micro ARNS non-codant

Les microARN sont des petites molécules d'ARN non codantes, généralement de 21 à 22 nucléotides. Ils contrôlent l'expression des gènes entre la transcription et la traduction en dégradant l'ARNm, puis en le fragmentant et éventuellement en réprimant la traduction. Les microARN interagissent généralement avec des régions sur les ARNm, principalement la région UTR non traduite 3', et réduisent la traduction en provoquant la décomposition de l'ARNm. D'autres endroits où ils peuvent se lier pour réaliser leur action comprennent la région 5' UTR, les promoteurs géniques et les séquences codantes. En plus de se retrouver dans le cytoplasme cellulaire, les microARN ont été détectés dans divers liquides corporels tels que la salive, le plasma, l'urine, le lait maternel, le plasma séminal et les larmes. Des anomalies de microARN ont été détectées dans les cellules granulosas, les cellules thécales, le tissu adipeux et le sérum de femmes souffrant du SOPK, indiquant ainsi leur implication dans la pathogenèse de cette affection. On retrouve plusieurs microARN dans la pathogenèse du SOPK, y compris le miRNA 21, le miRNA-27b, le miRNA-320 et le miR-376a. Il a été démontré que les irrégularités des microARN peuvent provoquer la multiplication cellulaire, freiner l'apoptose, favoriser la résistance à l'insuline, diminuer l'estrogène et altérer la stéroïdogenèse dans le contexte du SOPK (Rehman et al., 2022).

Les microARN ont aussi une importance pour le fonctionnement des cellules thécales ovariennes. Il a été proposé que les femmes atteintes du SOPK présentent une diminution de l'expression du miR-92a et du miR-92b dans les cellules thécales, lesquelles contrôlent l'expression de la CYP17, du facteur de liaison GATA 6 et des protéines IRS-2. Cela pourrait influencer sur la désorganisation de la biosynthèse des androgènes au sein des cellules thécales, étant donné que les cellules thécales et les cellules granuleuses sécrètent généralement des facteurs non stéroïdiens qui influencent la différenciation et la multiplication réciproque tout au long du processus de folliculogenèse. Des altérations significatives du niveau d'expression du miR-323-3p dans les cellules du cumulus ont été observées chez les patientes atteintes de SOPK, comparativement aux témoins sains. Il est supposé que le miR-323-3p se fixe directement sur l'ARNm de l'IGF-1 et freine la stéroïdogénèse ainsi que l'apoptose des cellules du cumulus chez les femmes qui ne présentent pas le SOPK. Toutefois, chez les femmes souffrant du SOPK, le miR-323-3p est diminué, ce qui favorise l'augmentation de la stéroïdogénèse et stimule l'apoptose. Cela suggère qu'il pourrait jouer un rôle important dans l'évolution du SOPK et de l'infertilité (Nasser et al., 2024).

# **Chapitre 4 : Syndrome des ovaires polykystiques et nouvelles associations génétiques**

## 1. Gènes impliqués dans l'axe des gonadotrophine

### 1.1 Gène *ESR1* (*Estrogen Receptor 1*)

Les récepteurs d'œstrogènes (ESRs) jouent un rôle crucial dans la réaction des ovaires à l'hormone folliculo-stimulante (FSH), étant donné que les effets directs des œstrogènes sur le développement du follicule, sa maturation et la libération ultérieure de l'ovocyte sont clairement démontrés (**Goldenberg et al., 1972**). Outre leur rôle dans la folliculogénèse, les œstrogènes sont indispensables à la préparation de l'endomètre en vue d'une implantation (**Speroff, 2005**). Les récepteurs d'œstrogènes, qui activent des facteurs de transcription, sont composés de plusieurs domaines essentiels pour la liaison hormonale, la liaison à l'ADN, l'activation transcriptionnelle ainsi que pour la médiation de la voie de transduction des œstrogènes (**Kuiper et al., 1996**). Ce gène présente des dizaines de variants de transcription en raison de l'utilisation de promoteurs alternatifs et de l'épissage alternatif. Cependant, la structure complète de bon nombre de ces variants demeure incertaine (RefSeq, NCBI, 2020). Une nouvelle mutation hétérozygote *ESR1* chez une femme chinoise a été identifiée, c.619G>A/p.A207T, qui remplace une alanine fortement conservée par une thréonine au 207<sup>e</sup> résidu chez cette patiente, grâce à l'analyse du séquençage de l'exome entier (WES) (**Liu et al., 2022**). Ce nouveau variant n'a été identifié ni chez 364 femmes témoins non apparentées et exemptes de SOPK, ni dans les bases de données du Exome Aggregation Consortium (ExAC) ou du projet 1000 Genomes (**Liu et al., 2022**).

### 1.2. Gène *LHCGR* (*Luteinizing Hormone/ChorioGonadotropin Receptor*)

Le gène *LHCGR*, localisé en 2p16.3, encode à la fois le récepteur de l'hormone lutéinisante et le récepteur de l'hormone chorionique gonadotrope (**Rousseau-Merck et al., 1993**). On le trouve dans les cellules granulosas ou les follicules préovulatoires de l'ovaire, où il joue un rôle crucial dans l'ovulation en transmettant les signaux orchestrés par l'hormone lutéinisante (**Dufau, 1998**). Des mutations qui entraînent une perte de fonction dans *LHCGR* peuvent provoquer des niveaux accrus de LH, des anomalies menstruelles et l'infertilité chez la gent féminine. En revanche, des mutations qui activent *LHCGR* peuvent conduire à un hyperandrogénisme (**Latronico et al., 2000**). Une recherche d'association pangénomique réalisée sur les populations Han et européennes a établi un lien entre la région 2p16.3 abritant les loci *LHCGR* et le risque de SOPK (**Chen et al., 2011; Mutharasan et al., 2013**). Il a été

récemment découvert que le génotype mutant (rs2293275) présente un risque 1,7 fois supérieur de développer un SOPK au sein de la population indienne (Singh et al., 2022). Les résultats de ces recherches génomiques suggèrent que LHCGR pourrait être un gène candidat dans l'évolution du SOPK (Sharma et al., 2023).

### 1.3. *AMH* et *AMHR2* (Récepteur de l'Hormone Anti-Müllérienne de type II)

L'AMH constitue un biomarqueur fiable de la réserve ovarienne (Hawkins Bressler et Steiner, 2018; Granger et Tal, 2019). Il est important de souligner que les niveaux d'AMH dans le sérum sont plus élevés chez les femmes qui souffrent du SOPK (Sova et al., 2019; Halder et al., 2023). La hausse des taux d'AMH est due à l'accroissement du nombre de petits follicules antraux, qui affichent le niveau d'expression le plus important d'AMH, et également à l'augmentation de son récepteur (AMHR2) au sein de leurs cellules granulosas (Pellatt et al., 2007; Catteau-Jonard et al., 2008). L'AMH et son récepteur sont aussi surexprimés en raison de la régulation anormale de plusieurs hormones dans le SOPK. L'AMH et l'AMHR2 peuvent être en surexpression en partie à cause de l'abondance d'androgènes, une des spécificités diagnostiques majeures du SOPK. En effet, plusieurs recherches ont signalé un lien positif entre des taux élevés d'androgènes et l'AMH (Matsuzaki et al., 2017 ; Peigné et al., 2018; Wongwananuruk et al., 2018). Il a longtemps été présumé que la surexpression de l'AMH et de l'AMHR2 joue un rôle dans la physiopathologie du SOPK. Néanmoins, les recherches qui explorent les polymorphismes de nucléotide unique dans le gène AMH ont identifié les polymorphismes AMH Ile49Ser et AMHR2-482A>G qui diminuent l'activité biochimique des enzymes et sont liés au SOPK (Kevenaar et al., 2008). Les recherches ont mis l'accent sur les variants rares (présents à une fréquence allélique inférieure à 1%) dans les situations de SOPK, en utilisant un essai de luciférase médié par l'AMH pour évaluer leur effet fonctionnel. Les femmes souffrant du SOPK ont fréquemment des concentrations plus hautes d'AMH, un élément essentiel dans le processus de développement des follicules (Dewailly et al., 2020; Moolhuijsen et al., 2020; di Clemente et al., 2021). 37 variantes rares associées au SOPK qui diminuaient de manière significative l'activité de signalisation de l'AMH ont été identifiées (di Clemente et al., 2021). Ces variantes étaient reliées au SOPK sur le plan populationnel. Dans chaque situation où le SOPK était présent avec ces variantes fonctionnelles, les individus touchés possédaient la variante uniquement sur une des copies de leur gène, cinq de ces

variantes AMH, ayant un impact fonctionnel, avaient déjà été repérées chez des hommes touchés par une maladie rare dénommée syndrome de persistance des canaux de Müller (SPCM) (Josso et al., 2013). L'identification des variants génétiques sous-jacents à la variation des niveaux d'AMH pourrait fournir des indices sur les mécanismes physiologiques qui expliquent ces associations entre l'AMH et la maladie. À ce jour, un seul variant dans MCM8 a été identifié comme étant associé aux niveaux circulants d'AMH chez les femmes (Verdiesen et al., 2020).

#### 1.4. Gène *FSHR* (Follicle Stimulating Hormone Receptor)

Des recherches d'association pangénomique réalisées sur les populations Han et européennes ont mis en évidence un lien entre le polymorphisme *FSHR* et le SOPK (Shi et al., 2012; Mutharasan et al., 2013; Saxena et al., 2015). Une étude entreprise en 2022 sur les femmes sud-américaines atteintes du syndrome des ovaires polykystiques a révélé la présence d'un variant hétérozygote dans *FSHR* (p.Arg283Trp) (Crespo et al., 2022). Dans une étude récente de séquençage de l'exome entier réalisée sur une cohorte indienne, un variant intronique pathogène a récemment été découvert (Janani et al., 2023).

#### 1.5. Gène *GnRHR* (Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor)

Le récepteur de la GnRH (*GnRHR*) est un récepteur associé aux protéines G que l'on trouve dans la membrane des cellules gonadotropes situées dans l'hypophyse antérieure, ainsi que dans d'autres tissus comme l'ovaire, le placenta, le sein et les tissus cancéreux (Aguilar-Rojas et Huerta-Reyes, 2009 ; Naor, 2009). Lors de la connexion avec la GnRH, le *GnRHR* active le système de second messenger phosphatidylinositol- $\text{Ca}^{2+}$ , ce qui influence la production et l'excrétion de LH et de FSH (Ciccone et Kaiser, 2009). Il a été rapporté qu'il y a une interaction entre la signalisation de la GnRH, la libération de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH), la résistance à l'insuline et la signalisation de l'insuline chez les femmes touchées par le SOPK (Li et al., 2011). Une étude approfondie a été réalisée sur une famille consanguine comprenant trois sœurs atteintes du SOPK, grâce au séquençage de l'exome entier (Caburet et al., 2017). Les recherches ont validé la présence d'une variante dans le gène *GNRHR*, qui est responsable de la production du récepteur de l'hormone de libération des gonadotropines. Un séquençage Sanger a été effectué sur tous les membres de la famille, confirmant que les

variantes p.Q106R du gène GNRHR étaient homozygotes chez les trois sœurs touchées et hétérozygotes chez les parents, ces derniers étant considérés comme des porteurs sains (Sharma et al., 2023).

## 2. Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne

### 2.1. Gène AR (récepteur aux androgènes)

Un taux élevé d'androgènes a été associé à des modifications du développement folliculaire, des anomalies menstruelles, de l'absence d'ovulation et à la création de microkystes au niveau des ovaires (Azziz et al., 2009). Récemment, l'inhibition de l'expression de l'ARN dans les modèles murins a démontré une amélioration des caractéristiques ressemblant au SOPK (Zeng et al., 2023). Selon une recherche menée par Tian et ses collaborateurs, cinq mutations faux-sens hétérozygotes (p.V3M, p.Q72R, p.S158L, p.S176R et p.G396R) ont été signalés dans les gènes du récepteur androgène chez cinq des 258 patients. Il a été également observé que les patients porteurs de mutations pathogènes dans le gène AR avaient des niveaux d'oestrogènes nettement inférieurs le jour où ils ont reçu l'injection de gonadotropine chorionique humaine (Tian et al., 2021). Ces résultats suggèrent que les actions le long du récepteur de l'androgène (AR) ont un rôle crucial dans la pathogenèse du SOPK (Sharma et al., 2023).

### 2.2. Gène CYP11A1 (Cytochrome P450, family 11, subfamily A)

Le gène CYP11 est exprimé dans les ovaires, les reins, les seins, les testicules et la vessie. Kaur et al. 2021 ont déclaré que les variants génétiques du gène CYP11A1 (rs11632698, rs4077582 et rs4887139) ont montré une association significative avec les cas de SOPK (Kau et al., 2021). Des recherches ont montré que ce gène est lié à l'hirsutisme, mais pas à la dysfonction ovulatoire, ce qui laisse supposer qu'il a un rôle significatif dans l'émergence de l'hirsutisme chez les femmes atteintes du SOPK. Au vu du rôle crucial de ce gène dans la stéroïdogénèse ovarienne, toutes les recherches indiquent que le gène CYP11A pourrait être un biomarqueur génétique potentiel ayant une influence significative sur l'évolution du SOPK (Sharma et al., 2023).

### 2.3. Gène CYP17A1 (Cytochrome P450, family 17, subfamily A)

L'expression principale du gène CYP17 se fait dans les cellules thécales des ovaires, qui sont responsables de la production d'androgènes (Sasano et al., 1989; Wickenheisser et al., 2000).



L'étude menée par Heidarzadehpilehrood et al. 2022. a suggéré fortement que les gènes *CYP11A1*, *CYP17A1* et *CYP19A1* pourraient augmenter de manière significative la probabilité de développer un SOPK associé à l'infertilité (Heidarzadehpilehrood et al., 2022).

#### 2.4. Gène *CYP19* (Cytochrome P450, family 19, subfamily A, member 1)

Le gène *CYP19* est principalement exprimé dans les cellules granulosas des follicules pré-ovulatoires présents dans les ovaires (Hickey et al., 1988). Un polymorphisme de répétition tétranucléotidique (TTTA)<sub>n</sub> au sein du gène *CYP19* a été associé à une inhibition de l'activité aromatasase, ce qui entraîne un hyperandrogénisme, une élévation des niveaux de testostérone et un rapport LH:FSH majoré chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques (Xita et al., 2010 ; Xu et al., 2013). L'étude entretenue par Chaudhary et al. 2025 démontre que le polymorphisme *rs2236722* du gène ***CYP19A1*** est significativement associé au risque de SOPK. Ces résultats suggèrent qu'une activité aromatasase altérée liée à *rs2236722* pourrait contribuer au phénotype hyperandrogénique observé chez les patientes atteintes de SOPK. Ces données approfondissent notre compréhension de la base génétique du SOPK et pourraient avoir des implications pour des approches thérapeutiques personnalisées (Chaudhary et al., 2025).

#### 2.5. Gène *CYP21* (cytochrome P450 family 21 subfamily A member 2)

Le site principal d'expression du *CYP21* est le cortex surrénalien, et il joue un rôle essentiel dans la production de stéroïdes surrénaliens spécifiques tels que le cortisol, la corticostérone et l'aldostérone (Rice et al., 1990; Wijesuriya et al., 1999). Dans le groupe de femmes adultes d'Europe de l'Est atteintes du SOPK diagnostiquées selon les critères de Rotterdam, il a été constaté une prévalence de 1,67 % (1/60) de la variante génomique *CYP21A2* IVS2-13A/C>G. Notons que la femme identifiée comme porteuse hétérozygote était mince et présentait une forme de SOPK non hyperandrogénique. Selon une recherche allemande impliquant 21 patientes atteintes du SOPK, cette mutation hétérozygote au site d'épissage de l'intron 2 a été identifiée chez trois d'entre elles (14,28 %) (Ghanaati et al., 1999; Lidaka et al., 2021). Il a été signalé que 10 % des filles portugaises atteintes de CAH, présentant des symptômes cliniques indiquant un hyperandrogénisme, sont porteuses de la variante IVS2-13A/C>G.

Cependant, il a été également recensé des cas de femmes asymptomatiques parmi les porteuses en Europe du Sud (Guarnotta et al., 2020; Silva et al., 2022).

## 2.6. Gène *SHBG* (Sex Hormone-Binding Globulin)

La SHBG est principalement produite par les hépatocytes, qui ont une grande affinité pour la liaison aux androgènes (Kahn et al., 2002). Il assure la régulation des taux d'hormones sexuelles dans le sang et contrôle l'accès des tissus cibles aux androgènes (Hammond, 2016). La présence de certaines variations génétiques dans le gène SHBG peut influencer les taux circulants de SHBG et contribuer à l'apparition du SOPK (Ring et al., 2005; Xita et al., 2010). Ces changements provoquent des niveaux réduits de SHBG et une augmentation des taux de testostérone libre dans le sang. Le gène SHBG peut être envisagé comme un candidat potentiel ayant un rôle déterminant dans l'évolution du SOPK (Sharma et al., 2023). Un variant (rs1641518-A) situé dans le gène **SHBG** ( $P = 0,001$ ), a été associé à la morphologie ovarienne et de manière nominale à des niveaux plus faibles de **SHBG** (Tidwell et al., 2025).

## 2.7. Gène *StAR* (Steroidogenic Acute Regulatory protein)

Le gène *StAR* est localisé en 8p11.2 et produit une protéine qui achemine le cholestérol de la membrane externe mitochondriale vers la membrane interne mitochondriale, marquant ainsi la première phase de la stéroïdogénèse (Miller, 2007; Barbar et al., 2009; Jehaimi et al., 2010). Dans le cas des femmes souffrant de SOPK, une stimulation excessive des cellules thécales des follicules a été observée, entraînant une surproduction d'androgènes due à une augmentation de l'expression de *StAR*.

Une recherche menée en 2022 a signalé une hausse notable de l'expression du gène *StAR* dans les modèles de rats atteints du SOPK comparativement au groupe témoins. La recherche a aussi démontré un lien positif entre l'expression du gène *StAR* et les taux de testostérone dans le sérum (Khodabandeh et al., 2022).

## 2.8. Gène *GATA4* ( GATA Binding Protein 4)

GATA4, une protéine de liaison GATA, agit en tant que facteur de transcription qui se fixe sur les éléments GATA dans les régions promotrices des gènes pour réguler leur expression et la différenciation cellulaire. Grâce aux études GWAS, GATA4 a été identifié comme un gène

qui pourrait être lié au SOPK au sein d'une population caucasienne. Plusieurs recherches ont mis en évidence l'importance capitale du *GATA4* dans la formation des follicules ovariens suite à la suppression ciblée du gène *GATA4* au niveau des cellules de la granulosa (**LaVoie et al., 2004 ; Kyrönlähti et al., 2011; Padua et al., 2014**) *GATA4* a également un rôle primordial dans la stéroïdogenèse ovarienne, étant donné qu'il régule l'expression des gènes *StAR* et *CYP19* (**Kwintkiewicz et al., 2007**). Dernièrement, une étude de séquençage de l'exome entier a signalé une variante rare dont l'impact est incertain (Arg265Cys) dans le gène *GATA4* chez une patiente atteinte de SOPK avec anomalie de la stéroïdogenèse surrénalienne. Selon cette étude huit variants exoniques hétérozygotes dans les gènes associés à la biosynthèse des hormones stéroïdées ont été identifiés (**Sharma et al., 2022**).

## 2.9. Gène *ERBB3* (Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3)

Localisés dans une zone de 150 kpb sur 12q13.2, qui englobe les loci identifiés dans les recherches GWAS liées au SOPK. Cette région abrite également les gènes candidats du SOPK, à savoir *ERBB3* et *RAB5B*. Deux des SNV sont anticipés pour engendrer des effets fonctionnels (SNV faux-sens *ERBB3*, SNV promoteur *PA2G4*). Dans une cohorte familiale distincte, aucun SNV individuel n'était significativement lié au SOPK. Cependant, un haplotype comportant des allèles mineurs de trois SNV a été privilégié chez les femmes touchées par le SOPK (**Harris et al., 2024**). *ERBB3* appartient à la famille des facteurs de transduction du signal EGF. Il se combine avec d'autres membres de la famille *ERBB* pour former des hétérodimères, y compris avec *ERBB2* qui est le récepteur des neuregulines. Ces dernières sont produites tant par les cellules thécales que par les cellules granulosa en réponse à la LH (**Chowdhury et al., 2017**).

Parmi les dix variants identifiés sur le chromosome 12 qui présentent des effets notables, six sont situés dans le gène *ERBB3* (rs7297125, rs12817471, rs2229046, rs773123, rs812826, rs773121). Ces gènes en question se superposent sur des brins d'ADN qui sont opposés. Il est à noter que trois préparations de cellules thécales de SOP, chacune provenant d'un individu distinct et constituant un tiers de l'échantillon de SOPK, comportaient l'allèle minoritaire de ces SNV à l'état hétérozygote, suggérant un déséquilibre de liaison (LD) et une taille d'effet considérable (**Harris et al., 2024**).

**2.10. Gène *PA2G4* (Proliferation-Associated 2G4)**

Le gène *PA2G4* est localisé dans la région 12q13.2 et code pour un corépresseur transcriptionnel du récepteur des androgènes ainsi que des gènes qui sont régulés par ce récepteur (**Zhang et al., 2005**). Dans les études GWAS, *PA2G4* n'a pas été identifié comme étant associé au SOPK (**Harris et al., 2023**). *PA2G4* interagit avec le domaine cytoplasmique d'ERBB3, où se trouve la variante faux-sens, ce qui suggère une possible perturbation de la voie de signalisation pouvant mener au caractère ovarien du SOPK. Cependant, un haplotype contenant des allèles mineurs de trois SNV a été majoritairement identifié chez les femmes touchées par cette condition (**Harris et al., 2023**). Dans une cohorte familiale distincte, cet haplotype a été particulièrement identifié chez les femmes diagnostiquées avec le SOPK et présentant des taux d'androgènes élevés (**Harris et al., 2023**).

**2.11. Gène *RAB5B* (RAB5B, Member RAS Oncogene Family)**

Le gène *RAB5B*, situé dans la zone 12q13.2 et participant au transport intracellulaire des endosomes, y compris ceux issus de la membrane plasmique (**Gulappa et al., 2011**), a été précédemment démontré comme étant co-localisé avec *DENND1A.V2*, un autre gène candidat GWAS du SOPK associé à l'hyperandrogénie (**McAllister et al., 2015; Kulkarni et al., 2019**). *DENND1A.V2* est transporté dans le noyau des cellules thécales en compagnie de *RAB5B*, ce qui laisse supposer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes liés à la production d'androgènes (**Kulkarni et al., 2019**).

Padder et al. 2025 ont évoqué qu'il existe un lien potentiel entre l'expression du gène *RAB5B* et l'IR, en particulier dans le contexte des indices d'IR chez les femmes atteintes de SOPK (**Padder et al., 2025**).

**2.12. Gène *ZNF217* (Zinc Finger Protein 217)**

*ZNF217* est un facteur de transcription possédant des doigts de zinc. L'analyse par Western blot a démontré une diminution de la protéine *ZNF217* dans les cellules thécales SOPK comparativement aux cellules thécales standards. De plus, le traitement à la forskoline, qui simule l'effet de l'hormone lutéinisante (LH), a pour conséquence de réduire l'expression de *ZNF217*. L'expression réduite de *ZNF217* dans les cellules thécales des SOPK a été validée

par une réaction en chaîne par polymérase quantitative suite à la transcription inverse (Waterbury et al., 2022). Notamment, il existe une relation inverse entre les niveaux d'ARN messenger (ARNm) de *ZNF217* et la synthèse des androgènes (déhydroépiandrostérone ; DHEA) dans les cellules de la thèque. L'abondance de l'ARNm codant pour une variante d'épissage de *DENND1A* (DENND1A.V2), un gène candidat au SOPK qui régule positivement la biosynthèse des androgènes, était également inversement liée aux niveaux d'ARNm de *ZNF217* (Waterbury et al., 2022).

### 3. Gène impliqués dans la signalisation de l'insuline

#### 3.1. Gène *INSR* (Insulin Receptor)

Le gène qui code pour le récepteur de l'insuline (*INSR*) est constitué de 22 exons et se situe en 19p13.2 (Ramezani Tehrani et al., 2013). Le rôle de la signalisation de l'insuline dans le SOPK est prouvé par le syndrome HAIR-AN (hyperandrogénisme, résistance à l'insuline et acanthosis nigricans), une variante du SOPK où l'on observe une résistance insulino-dépendante marquée (Rager et Omar, 2006). L'*INSR* pourrait être un facteur de risque pour le SOPK, étant donné que les données recueillies ont démontré une corrélation entre les polymorphismes du gène *INSR* et le syndrome des ovaires polykystiques (Feng et al., 2015). Plusieurs recherches ont examiné le lien entre les polymorphismes du gène *INSR* et le syndrome des ovaires polykystiques (Siegel et al., 2002; Unsal et al., 2009). Ces recherches indiquent que le gène *INSR* pourrait être un candidat potentiel dans la pathogenèse du SOPK. Une étude récente réalisée en Inde a signalé une variante intronique pathogène dans le gène *INSR*, identifiée par le séquençage de l'exome complet (Janani et al., 2023; Crespo et al., 2022). De plus, Crespo et al. ont signalé chez une patiente atteinte du SOPK avec une résistance insulinaire sévère, une variante hétérozygote probablement pathogène (Tyr1190His)(Crespo et al., 2022).

#### 3.2. Gène *IRS1* (Insulin receptor substrate 1)

L'*IRS1* régule la réaction des tissus à l'insuline en servant de protéine d'attache entre le récepteur de l'insuline et divers domaines d'homologie Src-2 (SH2) dans le processus de signalisation insulinaire. Deux polymorphismes de l'*IRS1*, situés aux codons 513 et 972, ont été liés à une diminution de 50 % de la sensibilité à l'insuline. Le polymorphisme *IRS1*

p.Gly972Arg a été considérablement lié au risque du SOPK. Le deuxième est un variant faux-sens dans l'*IRS1* (p.Ser892Gly), identifiée chez une patiente souffrant de SOPK et présentant un excès de poids associé à une hyperinsulinémie (Sharma et al., 2023).

### 3.3. *IRS2* (Insulin receptor substrate 2)

Le gène *IRS2*, code pour une molécule de signalisation cytoplasmique qui est composée de 1354 acides aminés. *IRS2* joue le rôle d'un intermédiaire moléculaire qui contrôle l'activité des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et le métabolisme périphérique du glucose en stimulant l'effet de l'insuline, du facteur de croissance similaire à l'insuline 1 (IGF-1) et d'autres cytokines (El Mkadem et al., 2001).

Les polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) situés dans les sites de liaison des miARN aux gènes cibles sont associés à la susceptibilité à plusieurs maladies, car de nombreux profils d'expression des miARN sont altérés dans la physiopathologie du SOPK (Sørensen et al., 2014). Des études ont montré que l'expression de **miR-135a** est augmentée dans le liquide folliculaire des femmes atteintes de SOPK, tandis que son gène cible potentiel, *IRS-2*, est sous-exprimé (Sørensen et al., 2014 ; Roth et al., 2014). Une recherche réalisée en 2022 a signalé que les deux SNP, **rs2289046** et **rs1865434**, situés dans la région de liaison de l'**IRS-2** à la **miRNA-135a**, présentent des corrélations avec les caractéristiques cliniques du SOPK dans la population chinoise. Le miR-135a régule négativement l'expression du produit d'**IRS-2** en se liant au site 3'UTR, jouant ainsi un rôle essentiel dans le mécanisme de la résistance à l'insuline (Gu et al., 2022).

### 3.4. Gènes *UCP1* and *UCP2* (Uncoupling Protein 1 And 2)

L'*UCP1*, une protéine présente dans les mitochondries, est exprimée dans le tissu adipeux brun (TAB) et joue un rôle crucial dans la régulation de la thermogenèse du métabolisme énergétique (Azzu & Brand, 2010). Une variante du *UCP1* (p.T227I) a été identifiée chez une patiente souffrant du SOPK qui était en limite surpoids et présentait une hyperinsulinémie sévère. De plus, la patiente affichait aussi des taux de testostérone et de DHEA-S anormalement hauts, caractéristiques du SOPK patiente (Sharma et al., 2023).

La protéine découplante 2, UCP2 (p.Arg88Cys), joue un rôle important dans l'obésité et l'hyperinsulinémie (Fleury et al., 1997). L'UCP2 est exprimée de manière variable dans divers types de cellules et de tissus, notamment dans les cellules  $\beta$  pancréatiques (Zhang et al., 2001). Lorsque les cellules  $\beta$  pancréatiques détectent une augmentation de l'adénosine triphosphate (ATP) produite par le métabolisme du glucose, elles stimulent la sécrétion d'insuline (Ashcroft & Gribble 1999; Matschinsky et al., 1998). Des études ont montré que la suppression du gène *UCP2* entraîne une augmentation de la production d'ATP et une régulation positive de la sécrétion d'insuline, suggérant que l'UCP2 joue un rôle clé dans la régulation de l'insuline et le développement de l'obésité et de l'hyperinsulinémie (Zhang et al., 2001). Sharma et al. (2023) ont identifié une femme obèse atteinte de SOPK, porteuse de la variante UCP2 (p.Arg88Cys), avec des niveaux sériques normaux d'insuline à jeun. Malgré l'absence d'autres complications métaboliques chez cette patiente, la prédiction selon laquelle la variante UCP2 (p.Arg88Cys) est délétère et réduit la stabilité de la protéine suggère que cette variante pourrait contribuer au phénotype d'obésité observé chez cette patiente (Sharma et al., 2023).

### 3.5. Gène *GALNT2* (Polypeptide N-Acetyl galactosaminyl transferase 2)

Le gène qui code pour la N-acétyl galactosaminyl transférase 2 (*GALNT2*) se positionne en **1q41q42**. Ce gène code pour une protéine glycosyltransférase 2, une enzyme largement exprimée qui contrôle l'étape initiale de la O-glycosylation de la mucine. Dans une vaste série d'études sur l'homme et les modèles animaux, cette enzyme a un impact sur les niveaux de HDL-C et de triglycérides sériques (Di Paola et al., 2017). Puisque *GALNT2* a montré son implication dans divers traits associés au SOPK, comme les fractions lipidiques, les phénotypes liés à l'obésité et la sensibilité à l'insuline, il est considéré comme un gène potentiel pour les facteurs prédisposants du SOPK. Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont identifié plusieurs loci liés aux taux de lipides sanguins et de cholestérol. Parmi ceux-ci, les SNP rs2144300 et rs4846914, localisés dans l'intron 1 de *GALNT2*, ont été signalés comme étant en lien avec les niveaux de HDL-C au sein des populations européennes (Teslovich et al., 2010) japonaises et mexicaines (Weissglas-Volkov et al., 2010). Selon l'étude de Chen et al. 2021, les chercheurs ont examiné la répartition des génotypes des polymorphismes rs2144300 et rs4846914 du *GALNT2* chez les femmes provenant de



populations saines et atteintes du SOPK dans une population chinoise spécifiquement définie, en se basant sur un échantillon relativement large (616 cas et 482 témoins). Ils ont aussi évalué si ces polymorphismes sont liés au risque de SOPK et aux caractéristiques associées. Selon leurs résultats, le génotype AA du variant rs4846914 du gène *GALNT2* pourrait être associé à une résistance à l'insuline et à des traits métaboliques associés chez les individus obèses (**Chen et al., 2021**).

### 3.6. Gène *H6PD* (Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase/Glucose 1-Dehydrogenase)

Le gène de l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (*H6PD*) est situé en 1p36.22, couvre une longueur de 37 kb et comporte 5 exons. Il code pour l'enzyme microsomale *H6PD* qui est responsable de la catalyse des deux premières réactions de la voie des pentoses phosphates, plus précisément de la chaîne oxydative (**Krczal et al., 1993; Hewitt et al., 2005**). *H6PD* a un impact sur l'activité de l'enzyme 11 $\beta$ -HSD, qui joue un rôle dans le métabolisme du cortisol. En outre, *H6PD* a la capacité de réguler la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux par le biais de l'enzyme 11 $\beta$ -HSD (**Martínez-García et al., 2012**). Des recherches ont indiqué que les variations de *H6PD* sont associées à la résistance à l'insuline, à l'obésité et à l'hyperandrogénie chez les femmes souffrant du SOPK (**Qin & Rosenfield 2011**). Dans une étude cas témoins réalisée en 2022 sur un total de 200 femmes volontaires, l'association des variants D151A et R453Q du gène *H6PD* avec le développement du SOPK a été étudiée. Le groupe de chercheurs ont signalé des fréquences significativement plus faibles du génotype AA+AG et de l'allèle A du polymorphisme **R453Q** ont été observées chez les patientes comparées aux témoins. En ce qui concerne **D151A**, aucune différence significative n'a été observée dans la fréquence des génotypes et des allèles entre les deux groupes (**Naseri et al., 2022**).

## 4. Gènes liés à l'obésité

### 4.1. Gène *FTO* (Fat mass and obesity associated)

Le gène humain *FTO* se trouve en 16q12.2, au sein du premier intron et il est exprimé de manière extensive dans différents tissus, notamment le tissu adipeux. Cela laisse supposer un rôle potentiel dans la gestion du poids corporel (**Frayling et al., 2007; Hubacek et al., 2010**). Ce gène est responsable de la codification d'une protéine qui fait partie de la superfamille des



dioxygénases non héminiques (dioxygénases dépendantes du Fe(II) et du 2-oxoglutarate), contribuant à divers processus cellulaires (**Larder et al., 2011; Gerken et al., 2007**). Selon l'étude entretenue par Almawi et al. 2023, une fréquence significativement plus élevée de l'allèle mineur (MAF) des polymorphismes rs9939973, rs17817449, rs9939609 et rs9930506, ainsi qu'une MAF plus faible de rs1121980, ont été observées chez les patientes atteintes de SOPK. Un risque réduit de SOPK a été associé aux génotypes hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle mineur de rs1121980 et rs8050136, tandis qu'un risque accru a été observé avec les génotypes hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle mineur de rs9939973, rs17817449 et rs9939609, ainsi que les génotypes homozygotes pour l'allèle mineur de rs9930506 et rs8044769. Aucun des variants des SNPs du gène *FTO* testés n'a été associé au SOPK chez les femmes ayant un poids normal ou une corpulence mince, tandis que rs9939973, rs9939609 et rs9930506 ont montré une association négative avec le SOPK chez les femmes en surpoids (**Almawi et al., 2023**) .

#### 4.2. Gène *SCN2A* (Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 2)

Le gène *SCN2A* code un canal sodique voltage-dépendant (NaV1.2), largement exprimé dans le cerveau en développement et à l'état adulte. Les variants pathogènes de *SCN2A* sont associés à des épilepsies infantiles d'intensité variable, ainsi qu'à des troubles du spectre autistique (TSA), avec ou sans crises convulsives associées, et à une déficience intellectuelle non syndromique (**Sanders et al., 2018 ; Hedrich et al., 2019 ; Wolff et al., 2019 ; Meisler et al., 2021**).

De plus, Li et al. 2022, ont observé que le gène *SCN2A* se trouve en co-localisation avec le SOPK dans le tissu adipeux sous-cutané. L'allèle effecteur A de rs2432581, situé près du gène *CMIP* (qui code une protéine induisant C-Maf, un régulateur négatif de la signalisation des cellules T), a été positivement lié au SOPK et au diabète de type 2 (**Li et al., 2022**). Il se pourrait que *CMIP* réduise la réactivité des lymphocytes T suite à la stimulation CD3-CD28 et gêne une activation adéquate des lymphocytes T face aux pathogènes, ce qui pourrait justifier l'inflammation chronique légère observée dans le SOPK (**Bannigida et al., 2020 ; Oniszcuk et al., 2020**).

#### 4.3. Gène *DENND1A* (DENN domain containing 1A)

En tant qu'activateur des petites protéines G, le facteur d'échange des nucléotides guanine (GEF) joue un rôle essentiel en catalysant l'échange du guanosine diphosphate (GDP), un processus physiologique crucial. *DENND1A* est l'un des quatre GEFs reconnus pour **Rab35**, contenant un domaine **DENN** hautement conservé et différentiellement exprimé, jouant un rôle important dans les voies de régulation de la clathrine (**Marat et McPherson, 2010 ; Chaineau et al., 2013**). Des études d'association pangénomique (GWAS) menées sur deux populations chinoises indépendantes et une cohorte européenne ont montré que *DENND1A* est significativement associé au **SOPK**, et d'autres études ont également indiqué une surexpression de ce gène chez les patientes atteintes de SOPK (**Eriksen et al., 2013 ; McAllister et al., 2014**). En particulier, les variants introniques **rs10818854** et **rs2479106** du gène *DENND1A* ont été associés au SOPK (**Lerchbaum et al., 2011 ; Zhao et al., 2012**).

Des variants rares du gène *DENND1A*, identifiés par séquençage génomique, ont aussi été associés à certaines caractéristiques quantitatives chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), notamment des rapports accrus de l'hormone lutéinisante (LH) à l'hormone folliculo-stimulante (FSH) (**Dapas et al., 2019**).

De plus, Ramanathan et al. 2021 ont déclaré que la présence du polymorphisme rs10818854 du gène *DENND1A* pourrait être associée à un risque accru de SOPK et à des taux élevés de DHEA (**Ramanathan et al., 2021**).

#### 4.4. Gène *GHRL* (Ghrelin-obestatin preproprotein)

Il est établi que le gène du prépeptide de la ghreline et de l'obestatine (**GHRL**) est situé sur le chromosome **3p25-26** et comporte cinq exons et quatre introns. Les régions codantes et non codantes de *GHRL* contiennent au moins 300 **SNPs**, dont quatre ont été associés à une pathogénicité. L'expression du gène *GHRL* peut être influencée par un régime alimentaire riche en graisses, la somatostatine, ainsi que par la stimulation parasympathique (**Dantas et al. 2021**). Sharma et al. 2023, ont identifié un variant exonique p.Leu72Met du gène *GHRL* chez cinq femmes atteintes du SOPK, dont trois souffraient d'obésité et deux avaient un indice de masse corporelle normal. Une des patientes souffrant d'obésité présentait également un indice de Framingham anormalement élevé. La relation entre le génotype et le phénotype

p.Leu72Met de *GHRL* pourrait soutenir modérément l'idée que cette variante est liée à l'obésité chez les sujets atteints du SOPK (Sharma et al., 2023).

## 5. Gènes impliqués dans les voies de signalisation

### 5.1. Gène *MAPK14*

La MAPK est un important transmetteur de signaux de la surface cellulaire au noyau, qui comprend la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK1/2), la MAPK p38 et la kinase c-jun-N terminale (JNK1/2) (Cuenda et Rousseau, 2007). Les protéines apparentées à la MAPK p38 p38 $\alpha$  (MAPK14), p38 $\beta$  (MAPK11), p38 $\gamma$  (MAPK12) et p38 $\delta$  (MAPK13) partagent des séquences protéiniques similaires. Elles sont activées par la double phosphorylation du motif TGY dans la boucle d'activation (Remy et al., 2010). MAPK14 est l'isoforme la plus abondante et la mieux caractérisée, et participe à plusieurs processus physiologiques et maladies.

Arikan et Onat, 2025 ont identifié sept gènes et ont cherché à détecter de nouveaux variants causaux dans ces gènes. Un panel ciblé du SOPK incluant les principaux gènes impliqués dans les voies de la stéroïdogenèse, WNT, MAPK et TGF $\beta$ , et ont analysé les résultats du séquençage de l'exome entier. Ils ont comparé les fréquences des allèles mineurs (MAF) des différents variants avec leurs résultats, et ont calculé les scores de délétion potentielle des nouveaux variants identifiés à l'aide de divers outils prédictifs en ligne, selon les critères de pathogénicité de l'ACMG. A la fin, ils ont identifié des mutations hétérozygotes dans le gène *MAPK14* (c.306\_5delT et \*c.8G > T) chez une patiente atteinte de SOPK (Arikan et Onat, 2025). Même si l'importance clinique des variants identifiés (c.306\_5delT et c.\*8G>T) demeure incertaine, ces mutations pourraient influencer la régulation de l'expression du gène *MAPK14*, ce qui justifie des recherches fonctionnelles plus poussées. Cette découverte souligne le potentiel de la voie de signalisation MAPK en tant qu'objectif pour d'éventuelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques futures (Arikan et Onat, 2025).

### 5.2. Gène *RUNX2* (RUNX Family Transcription Factor 2)

Le gène humain *RUNX2* a été isolé à partir d'une banque de cDNA dérivée de cellules B (Bae et al., 1993). Il est localisé sur le chromosome 6p21.1 chez l'humain et code diverses isoformes, avec un total de 12 variants de transcription. *RUNX2* joue un rôle clé dans

l'ostéogénèse et la maturation des chondrocytes, en modulant l'activation transcriptionnelle ainsi que plusieurs voies de signalisation (Lian et al., 2003 ; Komori, 2003 ; Lian et al., 2004).

Arikan et Onat, 2025 ont identifié une nouvelle mutation faux-sens (p.Thr355Ile) dans le gène *RUNX2*, qui pourrait être un prétendant pour le SOPK autosomique dominant. Cette variante, identifiée chez un individu, n'avait pas auparavant été reliée au SOPK (Arikan et Onat, 2025).

### 5.3. Gène *TCF7L2*

*TCF7L2* est un élément de transcription dans le mécanisme de signalisation Wnt qui contrôle la transcription de nombreux gènes, y compris ceux liés à l'homéostasie du glucose (Del Bosque-Plata, 2021). *TCF7L2* régule l'hormone peptidique de type glucagon-1 (GLP-1) qui, à son tour, stimule la sécrétion et la production d'insuline tout en inhibant celle du glucagon (Jones et Goodarzi, 2016). De plus, la production, la libération et la décomposition du peptide insulinothéropique dépendant du glucose (GIP), du facteur de croissance similaire à l'insuline-1 (IGF-1) ainsi que le fonctionnement des cellules bêta des îlots pancréatiques sont tous des conséquences de cette chaîne de signalisation *TCF7L2*/Wnt (Ip et al., 2012). Le gène *TCF7L2* augmente le risque et accélère l'apparition du diabète de type 2 chez les individus ayant une tolérance au glucose compromise, comme les femmes atteintes du SOPK ont un risque sept fois supérieur de contracter un diabète de type 2, l'association notable entre le SOPK et la résistance à l'insuline, ainsi que le rôle essentiel du *TCF7L2* dans l'homéostasie du glucose, font de ce dernier un candidat intéressant pour élucider la pathogenèse du SOPK (Biyasheva et al., 2009). Plusieurs associations entre les variants de *TCF7L2* et les phénotypes métaboliques du SOPK ont été rapportées (Yalamanchi et al., 2012 ; Amin et al., 2023).

Rashid et al. 2023 ont rapporté que le variant rs12255372, a montré une association positive avec le risque de SOPK (Rashid et al., 2023).

## 6. Gènes suppresseurs de tumeurs et de réparation de l'ADN

### 6.1. Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Lorsqu'il est hérité sous forme d'une seule copie mutée, cela peut entraîner une perte de fonction et, par conséquent,

augmenter le risque de cancer du sein et de l'ovaire (Daum et al., 2018). Le gène *BRCA1*, qui comprend 22 exons, se trouve en 17q21.31, alors que le gène *BRCA2*, contenant 27 exons, est localisé en 13q12.3 (Mehrgou et Akouchekian, 2016; Labidi-Galy et al., 2018). L'étude de cohorte menée en Inde du Sud par Pujar et al. 2025, s'est focalisée sur l'examen du lien génétique entre les gènes *BRCA* et les femmes touchées par le SOPK. Selon cette étude impliquant 96 participantes (49 femmes atteintes du SOPK et 47 témoins), quatre femmes diagnostiquées avec le SOPK ont été repérées comme porteuses de mutations du gène *BRCA1*, tandis qu'aucune anomalie de ce genre n'a été trouvée au sein du groupe témoins. Il a été enregistré des variantes spécifiques dans l'exon 2 du gène *BRCA1* et l'exon 12 du gène *BRCA2*, ce qui suggère un possible lien entre les mutations des gènes *BRCA* et les mécanismes sous-jacents de la SOPK. La corrélation notable entre le fait d'habiter en milieu rural et la présence du SOPK indique que les éléments environnementaux pourraient avoir une influence sur l'apparition de ce trouble (Pujar et al., 2025).

## 6.2. Gène *CHEK2*

Le gène *CHEK2* code une protéine kinase (CHK2) qui agit comme suppresseur de tumeur et joue un rôle essentiel dans la réparation des dommages à l'ADN (Hirao et al., 2000 ; Lukas et al., 2001 ; Cai et al., 2009). Les variants de *CHEK2* ont été initialement décrits dans des familles répondant aux critères cliniques du syndrome de Li-Fraumeni (LFS) mais ne présentant pas de mutation du gène *TP53* (Bell et al., 1999). Des variants pathogènes et probablement pathogènes (PVs) de *CHEK2* ont été associés au cancer du sein.

L'étude menée par Tyrmi et al. 2022, a permis d'identifier deux nouvelles associations indépendantes avec le SOPK sur la région 22q11.2. Dans les deux cas, les polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) principaux étaient étroitement liés à des variants du gène *CHEK2* : une délétion provoquant un décalage du cadre de lecture (c.1100delC) et une mutation faux-sens (I157T), ce variant est démontré pour altérer l'interaction de *CHEK2* avec *p53*, *BRCA1* et les protéines Cdc25A (Tyrmi et al., 2022).

## 7. Autres gènes

### 7.1. Gène *MYO10* (Myosin X)

Le gène *MYO10* code la **myosine X**, une protéine myosine non conventionnelle. Il est impliqué dans divers processus cellulaires, en particulier dans la formation et la fonction des **filopodes**, des prolongements cellulaires en forme de doigts qui jouent un rôle dans le mouvement cellulaire et la signalisation. *MYO10* est également associé à l'invasion des cellules cancéreuses et à la métastase (**Mayca Pozo et al., 2023**).

L'analyse effectuée par **Tyrmi et al. 2022**, a aussi mis en évidence une association originale et captivante dans une région intronique de *MYO10*. Il s'agit d'une variante commune présente dans une zone intronique du chromosome 5, localisée à 100 kb du TSS du gène *MYO10* (**Tyrmi et al., 2022**). Fait intéressant, le variant identifié semble être associé à l'âge des premières règles (**Kichaev et al., 2019**), ce qui suggère une fonction **reproductive** pour *MYO10*. Bien qu'un lien métabolique entre *MYO10* et le SOPK paraisse probable, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour caractériser le rôle de *MYO10* dans le SOPK.

### 7.2. Gènes *FBN3* (Fibrillin 3) *and FN1* (*Fibronectin 1*)

*FBN3* code les trois fibrillines humaines qui présentent une organisation modulaire des domaines hautement conservée, avec une homologie de 61 à 69 % au niveau des acides aminés, et qui sont conservées entre les espèces (**Hubmacher et al., 2006**). *FBN3* semble jouer un rôle dans la pathogenèse du syndrome des ovaires polykystiques (**Urbanek et al., 2005 ; Stewart et al., 2006 ; Ewens et al., 2010 ; Jordan et al., 2010**).

Le gène *FN1* encode la fibronectine, une glycoprotéine présente sous forme dimérique soluble dans le plasma, et sous forme dimérique ou multimérique à la surface des cellules et dans la matrice extracellulaire. La fibronectine intervient dans des processus d'adhésion et de migration cellulaires, notamment au cours de l'embryogenèse, de la cicatrisation, de la coagulation sanguine, de la défense de l'hôte et de la métastase. Le gène possède trois régions soumises à un épissage alternatif, pouvant produire jusqu'à 20 variants de transcription différents.

Deux variants faux-sens rares hétérozygotes de *FBN3* ont été décelés chez trois patients distincts, ainsi qu'un variant faux-sens de *FN1* chez une autre patiente issue de trois familles différentes touchées par le SOP). Les variantes du gène *FBN3* se trouvent dans les domaines qui se lient au calcium TB 6 et EGF-like 25 (Urbanek et al., 2005; Stewart et al., 2006; Raja-Khan et al., 2010; Jordan et al., 2010; Prodoehl et al., 2009). Plusieurs modifications ont été observées dans la MEC ovarienne chez les femmes souffrant du SOPK, y compris l'épaississement de la tunique albuginée, l'hyperplasie stromale ovarienne, la lutéinisation des cellules stromales et les follicules kystiques antraux de grande taille (Oksjoki et al., 2005; Hughesdon, 1982; Kinnear et al., 2020).

Les variantes hétérozygotes de *FN1* sont à l'origine de la glomérulopathie avec accumulation de fibronectine et du type fracture angulaire associée à la dysplasie spondylométaphysaire (Lee et al., 2017). Un variant faux-sens rare hétérozygote a été identifié et anticipé comme nuisible, localisé dans la zone de liaison du collagène du domaine Fibronectine type-I 9. La patiente porteuse du variant *FN1* présente un niveau élevé de SHBG (Karakaya et al., 2022).

### 8.3. Gène *VDR* (Vitamin D Receptor)

Le gène *VDR* est localisé en 12q13.11 et comporte 14 exons qui codent pour une protéine composée de 427 acides aminés (Baker et al., 1988). Le gène *VDR* comprend principalement quatre SNP notables, à savoir FokI (rs10735810) situé dans l'exon 2, ApaI (rs7975232) localisé dans l'intron 8, TaqI (rs731236) qui se trouve dans l'exon 9 et BsmI (rs1544410) positionné dans l'intron 8 (Abdollahzadeh et al., 2016). Des études ont indiqué que les polymorphismes du *VDR* pourraient être associés à la vulnérabilité au SOPK (Afzal et al., 2008). Sağlam et al. 2024, ont cherché à examiner la relation entre les variants du gène *VDR*, les niveaux sériques de vitamine D3 et la susceptibilité au SOPK chez des patientes de poids normal et en surpoids. Ils ont montré que l'incidence du variant *VDR* ApaI était significativement augmentée chez les patientes atteintes de SOPK en surpoids (Sağlam et al., 2024).



#### 8.4. Gène *PRLR*

La prolactine (PRL), célèbre pour son implication dans la lactation et le lien social, est moins reconnue pour sa participation à la sécrétion d'insuline et au fonctionnement ovarien normal (**Le et al., 2012; Baumgard et al., 2016 ; Nteeba et al., 2019**). La prolactine intervient dans le développement des follicules ovariens et la préservation du corps jaune (**Le et al., 2012**). Ces effets sont intermédiaires par le récepteur de la prolactine (PRLR), dont le gène est codé par *PRLR* et qui joue un rôle dans l'homéostasie du glucose (**Nteeba et al., 2019**), et le diabète gestationnel (**Le et al., 2013**). La PRL et le PRLR sont tous deux localisés dans les ovaires des femmes préménopausées, où ils régulent potentiellement la formation et la maturation des follicules ainsi que l'ovulation, possiblement via une action paracrine ou autocrine (**Chang et Copperman, 2019**). Le gène *PRLR* pourrait avoir un lien potentiel avec le risque de SOPK, une affection fréquente définie par l'absence d'ovulation, l'excès d'androgènes, la résistance à l'insuline et la présence de kystes ovariens (**Rotterdam et al., 2002**). Plus de 33 % des femmes atteintes du SOPK présentent des taux anormalement élevés de PRL (**Davoudi et al., 2021**). L'expression du gène *PRLR* est diminuée dans l'endomètre des femmes souffrant de SOPK (**Paulson et al., 2020**). Renforçant le lien entre le système PRL et le SOPK, des niveaux élevés de PRL influencent aussi la libération de l'hormone de libération des gonadotropines (GnRH).

40 variants du gène *PRLR* ont été analysés chez **212** familles italiennes phénotypées pour le diabète de type 2 (DT2) et le SOPK, et deux variants introniques de *PRLR* (rs13436213 et rs1604428) ont été significativement liés et/ou associés au risque de SOPK. Il s'agit de la première étude à rapporter *PRLR* comme un nouveau gène de risque dans le SOPK (**Amin et Gragnoli, 2023**).

#### 8.5. Gène *NR3C2* (Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 2)

Le récepteur des minéralocorticoïdes est exprimé de façon omniprésente et assume divers rôles physiologiques et mécanismes d'action (**Viengchareun et al., 2007**). Les dysfonctionnements du récepteur minéralocorticoïde sont principalement liés à des troubles cardiovasculaires ou métaboliques (**Viengchareun et al., 2007; Buonafine et al., 2018**). Toutefois, les conséquences pathologiques associées à *NR3C2* dans le SOPK pourraient être



variées, étant donné que jusqu'à 30 % des femmes souffrant de SOPK pourraient présenter un hyperaldostérisme. Bien que **NR3C2** participe clairement à la **folliculogenèse** chez les **bovins** et les **humains** (Amin et al., 2014 ; Mukangwa et al., 2020), sa contribution potentielle au SOPK et/ou à l'anovulation reste inconnue.

Au sein de 212 familles italiennes atteintes de diabète de type 2 (DT2) et phénotypées pour le SOPK, Amin et al. 2023, ont analysé **91 SNPs** du gène **NR3C2**. Ces variants ont été testés pour leur liaison génétique et leur déséquilibre de liaison avec le phénotype SOPK à l'aide d'une analyse paramétrique. 18 nouveaux variants à risque significativement liés et/ou associés au risque de SOPK ont été identifiés. 16 variants à risque sont introniques, un variant (**rs2070951**) est situé dans la **région 5'-UTR**, et le variant (**rs34347300**) correspond à une délétion intronique d'une seule paire de bases (Amin et al., 2023).

#### 8.6. Gène *MTHFR*

La *MTHFR* est une enzyme qui joue un rôle dans le métabolisme du folate. Les mutations liées au gène *MTHFR* pourraient provoquer une diminution de l'activité enzymatique, ce qui entraîne une hausse des niveaux globaux de Hcy dans le plasma (Mtiraoui et al., 2007; Muslumanoglu et al., 2009). En 1999, Glueck a été le pionnier à mentionner le lien entre les polymorphismes *MTHFR* C677T et le SOPK, ouvrant la voie à de nombreuses études subséquentes (Glueck et al., 1999).

Une méta-analyse entreprise en 2020 a suggéré que les polymorphismes *MTHFR* C677T et *MTHFR* A1298C étaient corrélés à une augmentation du risque de SOPK (Xiong et al., 2020).

### 9. Association mitochondriale

Les mitochondries, qui sont des organites cruciaux pour le métabolisme redox au sein de la cellule, génèrent des ROS et libèrent d'autres intermédiaires habituellement maîtrisés par le système de défense antioxydant à l'intérieur des cellules (Dabravolski et al., 2021). Des irrégularités mitochondriales, notamment une structure anormale, une biogenèse et une fonction mitochondriale défectueuse, ont été observées chez les femmes atteintes du SOPK

(Zhang et al., 2024). En outre, des modifications dans l'ADNmt ont été détectées chez les femmes souffrant du SOPK. Ces variations génétiques au sein des génomes mitochondriaux peuvent altérer l'homéostasie redox et sont supposées avoir un rôle dans la pathologie clinique du SOPK (Dabravolski SA et al., 2021). Un vaste nombre des mutations de l'ADNmt repérées jusqu'à ce jour chez les femmes souffrant du SOPK ont lieu dans les gènes de l'ARNt mitochondrial. Les modifications génétiques de l'ARNt mitochondrial pourraient affecter la structure et le fonctionnement de l'ARN mitochondrial, entraînant une instabilité de la structure tertiaire des ARNt mitochondriaux et un dysfonctionnement ultérieur du métabolisme de l'ARNt mitochondrial (Zhang et al., 2024).

### 9.1. Mutations dans les gènes communs d'ARNt mitochondrial (ARNtmt)

À ce jour, **peu d'études** ont rapporté des variants communs de l'ADN mitochondrial (**mtDNA**) en utilisant des techniques de séquençage traditionnelles, mais les variants rares dans les gènes codés par le mtDNA restent **inexplorés** chez les femmes atteintes de SOPK.

Un total de 214 variants uniques priorisés, allant de communs à rares, ont été identifiés dans les gènes codés par l'ADN mitochondrial (mtDNA) : 183 variants dans les complexes OXPHOS, 14 variants dans les gènes MT-tRNA et 17 variants dans les gènes MT-rRNA, susceptibles d'être impliqués dans la dysfonction mitochondriale observée dans le SOPK (Shukla et al., 2023).

### 9.2. Importance des mutations de l'ARNt mitochondrial (mt-tRNA) dans différents groupes ethniques

Jusqu'à maintenant, toutes les mutations détectées dans les gènes de mt-tRNA chez les femmes atteintes du SOPK ont été observées au sein de groupes ethniques restreints, principalement ceux des Han chinois et des Indiennes du Sud (Dabravolski et al., 2021; Ding et al., 2016; Ding et al., 2017).

La première étude qui a comparé les mutations dans les gènes mt-tRNA parmi des patients atteints du SOPK issus de divers groupes ethniques tels que les femmes chinoises Han, indiennes et pakistanaises est celle de Nawaz et al., 2025. Les données obtenues ont révélé la présence de **mutations associées au SOPK** dans des **gènes mt-tRNA communs**, pouvant être

spécifiques à certaines populations ethniques. Dans l'ensemble, notre travail apporte de nouvelles perspectives sur le rôle des **gènes mt-tRNA** dans la dysfonction mitochondriale impliquée dans la physiopathologie du SOPK, mettant en évidence les mutations mt-tRNA comme des facteurs potentiels pour les tests de prédisposition futurs et pour le développement de thérapies plus efficaces face à cette affection répandue dans le monde entier (**Nawaz et al., 2025**).

## **Conclusion et perspectives**

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie endocrinienne complexe et multifactorielle touchant de nombreuses femmes en âge de procréer. Il ne se limite pas aux troubles de la reproduction, mais englobe également des altérations métaboliques, hormonales et psychologiques. Malgré des avancées notables dans la compréhension des mécanismes impliqués et l'élaboration des critères diagnostiques, de nombreuses incertitudes persistent quant à ses origines, en raison de l'interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux.

La prévalence globale du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est actuellement estimée à 9,2 % selon les données rapportées par Salari et al. (2024). Cette prévalence élevée, notamment sur le continent africain, souligne l'urgence pour les systèmes de santé de mettre en place des stratégies de prévention, de dépistage précoce et de prise en charge adaptées de ce syndrome multifactoriel.

Sa physiopathologie, longtemps considérée comme exclusivement hormonale et métabolique, est désormais reconnue comme étant fortement influencée par des déterminants génétiques. L'hérédité élevée du SOPK, démontrée notamment par les études de jumeaux, ainsi que les résultats des analyses pangénomiques (GWAS) récentes, confirment l'implication de multiples loci impliqués dans la stéroïdogénèse, la signalisation de l'insuline, le métabolisme lipidique et la fonction ovarienne. Toutefois, malgré ces avancées, l'architecture génétique du SOPK demeure partiellement élucidée. La variabilité des phénotypes cliniques, la forte hétérogénéité des critères diagnostiques (NIH, Rotterdam, AES), ainsi que les interactions complexes entre gènes et environnement (alimentation, obésité, sédentarité), constituent encore des freins à une compréhension intégrale du syndrome. Il devient donc impératif de croiser les données génétiques avec des données cliniques et métaboliques, dans une logique de médecine de précision.

Le SOPK est souvent associé à des comorbidités comme l'obésité, la résistance à l'insuline, les troubles lipidiques, les maladies cardiovasculaires, voire certains cancers (notamment de l'endomètre). Il engendre aussi un impact psychologique majeur, marqué par l'anxiété, la dépression et une baisse de l'estime de soi. Une approche thérapeutique globale et pluridisciplinaire s'avère donc indispensable, intégrant un suivi médical, nutritionnel, psychologique et adapté au mode de vie de chaque patiente.

À l'issue de ce travail, plusieurs recommandations se dessinent :

- **Approfondir l'identification des gènes associés** : les futures études devraient se concentrer sur des cohortes plus diversifiées (notamment issues d'Afrique et du Moyen-Orient, encore sous-représentées) pour détecter de nouveaux variants spécifiques à certaines populations.
- **Intégration des données multi-omiques** : l'intégration de données issues de la transcriptomique, de l'épigénomique et du métabolome pourrait affiner l'identification des mécanismes moléculaires sous-jacents et ouvrir la voie à de nouveaux biomarqueurs diagnostiques ou prédictifs.
- **Vers une nouvelle classification du SOPK** : une révision des critères diagnostiques, intégrant les marqueurs génétiques, pourrait permettre une classification plus cohérente et fonctionnelle des patientes, facilitant le choix thérapeutique et le suivi longitudinal.
- Il est nécessaire de renforcer la sensibilisation des femmes aux risques liés à ce syndrome et de créer des centres d'accueil publics pluridisciplinaires pour un suivi accessible.
- Il est crucial de mener des études épidémiologiques nationales pour mieux évaluer la prévalence du SOPK en Algérie.

## **Références bibliographiques**

- Abdollahzadeh R, Sobhani FM, Rahmani F, et al.** Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study. *J Neurol Sci.* 2016;367:148–151.
- AC, Lins TS, Brito VN, et al.** The effect of distinct activating mutations of the luteinizing hormone receptor gene on the pituitary–gonadal axis in both sexes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(5):609–613.
- Adams J, Polson DW, Franks S.** Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):355–359.
- Afzal M.** Health research in the World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. *East Mediterr Health J.* 2008;14(Suppl):67–73.
- Aguilar-Rojas A, Huerta-Reyes M.** Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells. *Oncol Rep.* 2009;22(5):981–990.
- Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: a review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;3:100060.
- Ali RM, Lomteva SV, Aleksandrova AA, et al.** Effect of polymorphisms CYP17 (rs743572), SOD2 (rs4880) and CAT (rs1001179) on hormonal profile and redox status of blood serum and follicular fluid in patients with polycystic ovary syndrome. *Gene Rep.* 2023;33:101817.
- Almawi WY, Hubail B, Arekat DZ, et al.** Leutinizing hormone/choriogonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(4):607–614.
- Almawi WY, Nemr R, Atazhanova T, et al.** Differential association of FTO gene variants and haplotypes with the susceptibility to polycystic ovary syndrome according to obesity in women with PCOS. *Reprod Sci.* 2023;30(7):2166–2176.
- Alomran S, Estrella ED.** Effect of dietary regimen on the development of polycystic ovary syndrome: a narrative review. *Cureus.* 2023;15(10):e47569.
- Amin M, Del Bosque-Plata L, Gragnoli C.** Novel linkage and association of TCF7L2 variants with PCOS in Italian families. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(15):7346–7351.
- Amin M, Gragnoli C.** The prolactin receptor gene (PRLR) is linked and associated with the risk of polycystic ovarian syndrome. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):222.



- Amin M, Perrelli M, Wu R, Gragnoli C.** The mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) is linked to and associated with polycystic ovarian syndrome in Italian families. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(3):942–948.
- Amin M, Simerman A, Cho M, et al.** 21-Hydroxylase-derived steroids in follicles of nonobese women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) positively correlate with lipid content of luteinized granulosa cells (LGCs) as a source of cholesterol for steroid synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1299–1306.
- Amin M, Wu R, Postolache T, et al.** The prolactin receptor gene (PRLR) is linked to and associated with the comorbidity of depression and type 2 diabetes in Italian families. *Genes Dis.* In press.
- Arikan Y, Onat T.** Custom exome panel revealed new mutations in MAPK14 and novel mutation in RUNX2 gene in patients with PCOS. *Sci Rep.* 2025;15(1):2128.
- Ashraf S, Nabi M, Rasool SUA, et al.** Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20:25.
- Awoke MA, Earnest A, Joham AE, Hodge AM, Teede HJ, Brown WJ, et al.** Weight gain and lifestyle factors in women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2021.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.** The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456–488.
- Azzu V, Brand MD.** The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem Sci.* 2010;35:298–307.
- Baculescu N.** The role of androgen receptor activity mediated by the CAG repeat polymorphism in the pathogenesis of PCOS. *J Med Life.* 2013;6:18–25.
- Bae SC, Yamaguchi-Iwai Y, Ogawa E, et al.** Isolation of PEBP2 alpha B cDNA representing the mouse homolog of human acute myeloid leukemia gene, AML1. *Oncogene.* 1993;8:809–814.
- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al.** Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:3294–3298.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D.** Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505–514.
- Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R.** Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(2):183–186.

- Barbar É, LeHoux JG, Lavigne P.** Toward the NMR structure of StAR. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300(1–2):89–93.
- 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):1153–1158.
- Barthelmess EK, Naz RK.** Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014;6(1):104–119.
- Baumgard LH, Hausman GJ, Sanz Fernandez MV.** Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;54:76–84.
- Bednarska S, Siejka A.** The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: what's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359–367.
- Belgorosky A, Pepe C, Marino R, et al.** Hypothalamic–pituitary–ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5127–5131.
- Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al.** Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528–2531.
- Bérubé D, Séralini GE, Gagné R, et al.** Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12–p13). *Cytogenet Cell Genet.* 1990;54(1-2):65–67.
- Bommas-Ebert U, Teubner P, Voss R.** *Cours d'anatomie.* Bruxelles, Belgique: De Boeck Supérieur; 2008.
- Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E.** Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002249
- Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F.** Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2018;31:1165–1170.
- Caburet S, Fruchter RB, Legois B, et al.** A homozygous mutation of GNRHR in a familial case diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):K9–K14.
- Cai Z, Chehab NH, Pavletich NP.** Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpoint kinase. *Mol Cell.* 2009;35(6):818–829.
- Cao P, Yang W, Wang P, et al.** Characterization of DNA methylation and screening of epigenetic markers in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:664843.

**Cao Y, Li G, Ren Y.** Association between self-reported sedentary behavior and health-related quality of life among infertile women with polycystic ovary syndrome. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):67.

**Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, et al.** Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4456–4463.

**Chaîneau M, Ioannou MS, McPherson PS.** Rab35: GEFs, GAPs and effectors. *Traffic*. 2013;14(11):1109–1117.

**Chang KJ, Chen JH, Chen KH.** The pathophysiological mechanism and clinical treatment of polycystic ovary syndrome: a molecular and cellular review of the literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9037.

**Chang S, Copperman AB.** New insights into human prolactin pathophysiology: genomics and beyond. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(4):207–211.

**Chaudhary H, Patel J, Jain NK, et al.** Impact of CYP19A1 genetic variations on polycystic ovary syndrome: findings from a case-control study. *F S Sci*. 2025 Mar 28:S2666-335X(25)00026-6.

**Chaudhary H, Patel J, Jain NK, Joshi R.** The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):125.

**Chen J, Du B.** Novel positioning from obesity to cancer: FTO, an m6A RNA demethylase, regulates tumour progression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(1):19-29.

**Chen J, Guan L, Liu H, et al.** GALNT2 gene variant rs4846914 is associated with insulin and insulin resistance depending on BMI in PCOS patients: a case-control study. *Reprod Sci*. 2021;28(4):1122–1132.

**Chen Y, Fang SY.** Potential genetic polymorphisms predicting polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect*. 2018;7(5):R187-R195.

**Chen ZJ, Zhao H, He L, et al.** Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55–59.

**Chowdhury I, Branch A, Mehrabi S, et al.** Gonadotropin-dependent neuregulin-1 signaling regulates female rat ovarian granulosa cell survival. *Endocrinology*. 2017;158:3647–3660.

**Christin-Maitre S.** La contraception en pratique. 2e éd. Chapitres 1: cycle menstruel, pp 3-9. 2024.

**Ciccone NA, Kaiser UB.** The biology of gonadotroph regulation. *Curr Opin Endocrinol.*

**Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, et al.** Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509-514.

**Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattéi MG, et al.** Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;44(1):2-6.

**Combs JC, Hill MJ, Decherney AH.** Polycystic ovarian syndrome genetics and epigenetics. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):20-25.

**Crespo RP, Rocha TP, Montenegro LR, et al.** High-throughput sequencing to identify monogenic etiologies in a preselected polycystic ovary syndrome cohort. *J Endocr Soc.* 2022;6(9):bvac106.

**Cuenda A, Rousseau S.** MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773:1358–1375.

**Dabravolski SA, Nikiforov NG, Eid AH, et al.** Mitochondrial dysfunction and chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3923.

**Daghestani MH.** RS1799817 in INS associates with susceptibility to polycystic ovary syndrome. *J Med Biochem.* 2020;39(2):149-159.

**Dantas VGL, Furtado-Alle L, Souza RLR, et al.** Development of a real-time PCR assay to detect the single nucleotide polymorphism causing Warmblood Fragile Foal Syndrome. *PLoS One.* 2021;16:e0259316.

**Dapas M, Sisk R, Legro RS, et al.** Family-based quantitative trait meta-analysis implicates rare noncoding variants in DENND1A in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3835–3850.

**Daum H, Peretz T, Laufer N.** BRCA mutations and reproduction. *Fertil Steril.* 2018;109:33–38.

**Davoudi Z, Araghi F, Vahedi M, et al.** Prolactin level in polycystic ovary syndrome (PCOS): an approach to the diagnosis and management. *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021291.

**Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS.** The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261-271.

**Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, et al.** Role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:641.

- Di Clemente N, Racine C, Pierre A, et al.** Anti-Müllerian hormone in female reproduction. *Endocr Rev.* 2021;42(6):753–782.
- Di Paola R, Marucci A, Trischitta V.** GALNT2 effect on HDL-cholesterol and triglycerides levels in humans: evidence of pleiotropy? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(4):281–282.
- Ding Y, Xia BH, Zhang CJ, Zhuo GC.** Mutations in mitochondrial tRNA genes may be related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res.* 2017;9(6):2984–2996.
- Ding Y, Zhuo G, Zhang C, Leng J.** Point mutation in mitochondrial tRNA gene is associated with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3169–3172.
- Dogan S, Machicao F, Wallwiener D, et al.** Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro-12-Ala polymorphism with endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1411-1413.
- Dufau ML.** The luteinizing hormone receptor. *Annu Rev Physiol.* 1998;60(1):461–496.
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al.** Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
- Ehrmann DA.** Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002;2(1):71-76.
- El Mkadem SA, Lautier C, Macari F, et al.** Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with PCOS. *Diabetes.* 2001;50(9):2164–2168.
- El-Shal AS, Zidan HE, Rashad NM, Abdelaziz AM, Harira MM.** Association between genes encoding components of the luteinizing hormone/luteinizing hormone–choriogonadotrophin receptor pathway and polycystic ovary syndrome in Egyptian women. *IUBMB Life.* 2016;68(1):23-36.
- Eriksen MB, Nielsen MF, Brusgaard K, et al.** Genetic alterations within the DENND1A gene in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *PLoS One.* 2013;8:e77186.
- Escobar-Morreale HF.** Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270–284.
- Ewens KG, Stewart DR, Ankener W, et al.** Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2306–2315.

**Fauser BCJM.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.

**Feng C, Lv PP, Yu TT, et al.** The association between polymorphism of INSR and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):2403–2425.

**Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, et al.** Which origin for polycystic ovaries' syndrome: genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(3):176-185.

**Fleury C, Neverova M, Collins S, et al.** Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 1997;15(3):269–272.

**Franks S, Gharani N, McCarthy M.** Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2001;7(4):405-410.

**Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al.** A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-894.

**Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al.** A common variant in the FTO gene is associated with body mass index. *Science*. 2007;316(5826):889–894.

**Fu L, Zhang Z, Zhang A, et al.** Association study between FSHR Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese Han women. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(5):717-721.

**Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al.** The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007;318(5855):1469–1472.

**Ghanaati Z, Peters H, Müller S, et al.** Endocrinological and genetic studies in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuroendocrinol Lett*. 1999;20:323–327.

**Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al.** Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48:1589–1595.

**Goldenberg RL, Vaitukaitis JL, Ross GT.** Estrogen and follicle stimulating hormone interactions on follicle growth in rats. *Endocrinology*. 1972;90:1492–1498.

**Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y.** Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019? Keeping up with PCOS in 2019. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(suppl 1):S29–S37.

**Granger E, Tal R.** Anti-Müllerian hormone and its predictive utility in assisted reproductive technologies outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):238–256.



**Gu BH, Park JM, Baek KH.** Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med.* 2010;26(1):107–112.

**Gu H, Li L, Zhou B, et al.** Single nucleotide polymorphisms in binding site of miRNA-135a and targeted gene IRS2 are correlated with multiple clinical features of PCOS: A study in Chinese women. *Technol Health Care.* 2022;30(S1):71–80.

**Guarnotta V, Niceta M, Bono M, et al.** Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105554.

**Gulappa T, Clouser CL, Menon KM.** The role of Rab5a GTPase in endocytosis and postendocytic trafficking of the hCG-human luteinizing hormone receptor complex. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68:2785–2795.

**Halder A, Kumar H, Sharma M, et al.** Serum anti-Müllerian hormone (AMH): most potential biomarker of PCOS from North India. *Indian J Med Res.* 2023.

**Hammond GL.** Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13–R25.

**Hansen JS, Plomgaard P.** Circulating follistatin in relation to energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;433:87-93.

**Harris RA, Archer KJ, Goodarzi MO, et al.** Loci on chromosome 12q13.2 encompassing ERBB3, PA2G4 and RAB5B are associated with polycystic ovary. *Gene.* 2024;894:147062.

**Hawkins Bressler L, Steiner A.** Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(6):385–390.

**Hedrich UBS, Lauxmann S, Lerche H.** SCN2A channelopathies: mechanisms and models. *Epilepsia.* 2019;60(Suppl 3):S68–S76.

**Heidarzadehpilehrood R, Pirhoushiaran M, Abdollahzadeh R, et al.** A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel).* 2022;13(2):302.

**Hewitt KN, Walker EA, Stewart PM.** Minireview: hexose-6-phosphate dehydrogenase and redox control of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *Endocrinology.* 2005;146(6):2539–2543.

**Hickey GJ, Chen S, Besman MJ, et al.** Hormonal regulation, tissue distribution, and content of aromatase cytochrome P450 mRNA and enzyme in rat ovarian follicles and corpora lutea: relationship to estradiol biosynthesis. *Endocrinology.* 1988;122(4):1426–1436.

**Hirao A, Kong YY, Matsuoka S, et al.** DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science*. 2000;287(5459):1824–1827.

**Hoyos LR, Visser JA, McLuskey A, et al.** Loss of anti-Müllerian hormone (AMH) immunoactivity due to a homozygous AMH gene variant rs10417628 in a woman with classical polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2020;35(10):2294-2302.

**Hubacek JA, et al.** A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2010;411(15–16):1069–1072.

**Hubmacher D, Tiedemann K, Reinhardt DP.** Fibrillins: from Biogenesis of Microfibrils to Signaling Functions. *Curr Top Dev Biol*. 2006;75:93–123.

**Hughesdon PE.** Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis”. *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59–77.

**Ip W, Chiang YTA, Jin T.** The involvement of the Wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus. *Cell Biosci*. 2012;2:28.

**Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM.** An update on polycystic ovary syndrome : a review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic aetiology, and emerging treatment options. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221117966.

**Janani DM, Ramasubramanyan S, Chellappa V, et al.** Whole exome and targeted sequencing reveal novel mutations associated with inherited PCOS condition in an Indian cohort. *J Hum Genet*. 2023;68(1):39–46.

**Jehaimi CT, Araiza VC, Batish SD, et al.** Polycystic ovaries and adrenal insufficiency in a young pubescent female with lipoid congenital adrenal hyperplasia due to splice mutation of the StAR gene: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(12):1225–1231.

**Jiao X, Chen W, Zhang J, et al.** Variant alleles of the ESR1, PPARG, HMGA2, and MTHFR genes are associated with polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population: a case-control study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:504.

**Jones MR, Brower MA, Xu N, et al.** Systems genetics reveals the functional context of PCOS loci and identifies genetic and molecular mechanisms of disease heterogeneity. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005455.

**Jones MR, Goodarzi MO.** Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril*. 2016;106(1):25–32.

**Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, et al.** Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(4):237-241.



**Jordan CD, Bohling SD, Charbonneau NL, et al.** Fibrillins in adult human ovary and polycystic ovary syndrome: is fibrillin-3 affected in PCOS? *J Histochem Cytochem.* 2010;58(10):903–915.

**Josso N, Rey RA, Picard JY.** Anti-Müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:674105.

**Juhász AE, Stubnya MP, Teutsch B, et al.** Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Health.* 2024;21(1):28.

**Kahn S, Hryb D, Nakhla A, et al.** Beyond carrier proteins: sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol.* 2002;175:113–120.

**Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, 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(5):E480.

**Karakaya C, Çil AP, Bilguvar K, et al.** Further delineation of familial polycystic ovary syndrome (PCOS) via whole-exome sequencing: PCOS-related rare FBN3 and FN1 gene variants are identified. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(5):1202–1211.

**Kaur R, Kaur T, Kaur A.** Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:1123–1129.

**Kaur R, Kaur T, Sudhir N, Kaur A.** Association analysis of CYP11A1 variants with polycystic ovary syndrome: a case-control study from North India. *Reprod Sci.* 2021;28(10):2951–2960.

**Khan MJ, Ullah A, Basit S.** Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019;12:249–260

**Konieczna A, Rachoń D, Owczarek K, Kubica P, Kowalewska A, Kudlak B, et al.** Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Toxicol.* 2018;82:32–37

**Kumar R, Minerva S, Shah R, Bhat A, Verma S, Chander G, et al.** Role of genetic, environmental, and hormonal factors in the progression of PCOS: a review. *J Reprod Healthc Med.* 2022;3(1):3

**Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR.** Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(7):883–895.

**Laven JSE.** Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:23.

- Lee EJ, Yoo KJ, Kim SJ, et al.** Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population. *Fertil Steril*. 2006;86:380-384.
- Lee R, Mathew J, Jose MT, Elshaikh AO, Shah L, Cancarevic I.** A review of the impact of bariatric surgery in women with polycystic ovary syndrome. *Cureus*. 2020;12(10):e10811
- Li Y, Fang L, Yan Y, et al.** Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):227-236.
- Lian JB, Javed A, Zaidi SK, et al.** Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: Role of Runx/Cbfa/AML factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2004;14:1-41.
- Lian JB, Stein GS.** Runx2/Cbfa1: A multifunctional regulator of bone formation. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2677-2685.
- Lidaka L, Bekere L, Lazdane G, et al.** Non-classical congenital adrenal hyperplasia-causing alleles in adolescent girls with PCOS and in risk group for PCOS development. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:980.
- Lin LH, Baracat MC, Maciel GA, Soares JM Jr, Baracat EC.** Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):115-118.
- Liu F, Tian L, Tan J, et al.** Identification of a novel ESR1 mutation in a Chinese PCOS woman with estrogen insensitivity in IVF treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):157.
- Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L.** Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1108–1119.
- Liu Q, Tang B, Zhu Z, et al.** A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2022;65(9):1483-1494.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R.** Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15.
- Lukas C, Bartkova J, Latella L, et al.** DNA damage-activated kinase Chk2 is independent of proliferation or differentiation yet correlates with tissue biology. *Cancer Res*. 2001;61(13):4990-4993.
- Mader SS.** *Biologie humaine*. Bruxelles, Belgique: De Boeck Supérieur; 2010.
- Manique MES, Ferreira AMAP.** Polycystic ovary syndrome in adolescence: challenges in diagnosis and management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):425–433.

**Marat AL, McPherson PS.** The connecdenn family, Rab35 guanine nucleotide exchange factors interfacing with the clathrin machinery. *J Biol Chem.* 2010;285:10627-10637.

**Marieb E, Hoehn K, Lachaine R, Moussakova L.** *Anatomie et physiologie humaines.* Éd francophone. Canada: ERPI; 2014.

**Márquez JL, Pacheco A, Valdés P, Salazar LA.** Association between CAPN10 UCSNP-43 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chilean women. *Clin Chim Acta.* 2008;398(1-2):5-9.

**Martínez-García MA, San-Millán JL, Escobar-Morreale HF.** The R453Q and D151A polymorphisms of hexose-6-phosphate dehydrogenase gene (H6PD) influence the polycystic ovary syndrome (PCOS) and obesity. *Gene.* 2012;497(1):38-44.

**Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA.** Pancreatic beta-cell glucokinase. *Diabetes.* 1998;47:307-315.

**Matsuzaki T, Munkhzaya M, Iwasa T, et al.** Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2017;64(5):531-541.

**Mayca Pozo F, Geng X, et al.** MYO10 regulates genome stability and cancer inflammation through mediating mitosis. *Cell Rep.* 2023;42(5):112531.

**McAllister JM, Legro RS, Modi BP, et al.** Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:118-124.

**McAllister JM, Modi B, Miller BA, et al.** Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E1519-E1527.

**Mehdizadeh A, Kalantar SM, Sheikhhah MH, et al.** Association of SNP rs2414096 CYP19 gene with polycystic ovarian syndrome in Iranian women. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(9):491-496.

**Mehrgou A, Akouchekian M.** The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:369.

**Meisler MH, Hill SF, Yu W.** Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22:152-166.

**Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA.** Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(11):765–769.

**Miller WL.** Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771(6):663-676.

- Mohiyiddeen L, Salim S, Mulugeta B, et al.** PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(5):375-377.
- Moolhuijsen LME, Visser JA.** AMH in PCOS: Controlling the ovary, placenta, or brain? *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;12:91-97.
- Mostafa RA, Al-Sherbeen MM, Abdelazim IA, et al.** Relation between aromatase gene CYP19 variation and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome Egyptian women. *J Infertil Reprod Biol.* 2016;4:1-5.
- Mtiraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, et al.** MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75:99-106.
- Mukangwa M, Takizawa K, Aoki Y, et al.** Expression of genes encoding mineralocorticoid biosynthetic enzymes and the mineralocorticoid receptor, and levels of mineralocorticoids in the bovine follicle and corpus luteum. *J Reprod Dev.* 2020;66:75-81.
- Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, et al.** Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):855-862.
- Munawar Lone N, Babar S, Sultan S, et al.** Association of the CYP17 and CYP19 gene polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome from Punjab, Pakistan. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(5):456-461.
- Muslumanoglu MH, Tepeli E, Demir S, et al.** The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13:641-645.
- Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, et al.** Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E185-E190.
- Naor Z.** Signaling by G-protein-coupled receptor (GPCR): studies on the GnRH receptor. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):10-29.
- Naseri R, Alimoradi Y, Sohrabi M, et al.** H6PD gene polymorphisms (R453Q and D151A) and polycystic ovary syndrome: A case-control study in a population of Iranian Kurdish women. *Int J Fertil Steril.* 2022;16(3):180-183.
- Nasser JS, Altahoo N, Almosawi S, et al.** The role of microRNA, long non-coding RNA and circular RNA in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):903.

**Nawaz T, Awan T, Zahoor H, et al.** Analysis of mutations in mitochondrial transfer RNA genes and the maternal inheritance of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1509791.

**Nteebe J, Kubota K, Wang W, et al.** Pancreatic prolactin receptor signaling regulates maternal glucose homeostasis. *J Endocrinol*. 2019.

**Organisation mondiale de la santé,** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>. 2025.

**Oksjoki S, Söderström M, Inki P, et al.** Molecular profiling of polycystic ovaries for markers of cell invasion and matrix turnover. *Fertil Steril*. 2005;83(4):937-944.

**Oniszczyk J, Sendeyo K, Chhuon C, et al.** CMIP is a negative regulator of T cell signaling. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(10):1026-1041.

**Padder KA, Yousuf MA, Jahan N, et al.** Interplay between elevated RAB5B gene expression and insulin resistance among women with PCOS: Insights from a case-control study. *Endocrine*. 2025;88(1):323-329.

**Padua MB, Fox SC, Jiang T, et al.** Simultaneous gene deletion of Gata4 and Gata6 leads to early disruption of follicular development and germ cell loss in the murine ovary. *Biol Reprod*. 2014;91(24):1-10.

**Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F.** Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1805–1811.

**Paulson M, Norstedt G, Sahlin L, Hirschberg AL.** Association between prolactin receptor expression and proliferation in the endometrium of obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(3):226-232.

**PCOS (polycystic ovary syndrome) and diabetes.** Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/pcos.html>. Updated 2022. Accessed June 2023.

**Peigné M, Catteau-Jonard S, Robin G, et al.** The numbers of 2–5 and 6–9 mm ovarian follicles are inversely correlated in both normal women and in polycystic ovary syndrome patients: What is the missing link? *Hum Reprod*. 2018;33(4):706-714.

**Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al.** Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):240-245.

**Pocock G, Richards CD. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Female External Genitalia.** In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

- Prodoehl MJ, Hatzirodos N, Irving-Rodgers HF, et al.** Genetic and gene expression analyses of the polycystic ovary syndrome candidate gene fibrillin-3 and other fibrillin family members in human ovaries. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(12):829-841.
- Psilopatis I, Vrettou K, Nousiopoulou E, et al.** The role of peroxisome proliferator-activated receptors in polycystic ovary syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(8):2912.
- Pujar S, Patil N, Kadakol GS.** BRCA1 and BRCA2 gene mutations in reproductive-aged women with polycystic ovarian syndrome. *Cureus.* 2025;17(4):e82496.
- Qin K, Rosenfield RL.** Mutations of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene rarely cause hyperandrogenemic PCOS. *Steroids.* 2011;76(1-2):135-139.
- Rager KM, Omar HA.** Androgen excess disorders in women: The severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal.* 2006;6:116-121.
- Raja-Khan N, Kunselman AR, Demers LM, et al.** A variant in the fibrillin-3 gene is associated with TGF-beta and inhibin B levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2916-2919.
- Ramanathan B, Murugan J, Velayutham K.** Pilot study on evaluation and determination of the prevalence of polycystic ovarian syndrome (PCOS) associated gene markers in the South Indian population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(6):551-558.
- Ramezani N, Ostadsharif M, Nayeri H.** Association of BsmI variant of vitamin D receptor gene with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2020;18:877-884.
- Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, et al.** Relationship between polymorphism of insulin receptor gene and adiponectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(3):185-194.
- Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, et al.** Relationship between polymorphism of insulin receptor gene and adiponectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(3):185-194.
- Ramírez-González J, Vaamonde-Lemos R, Cunha-Filho J, Varghese A, Swanson R.** Overview of the Female Reproductive System. In: Vaamonde D, du Plessis S, Agarwal A, eds. *Exercise and Human Reproduction.* New York, NY: Springer; 2016.
- Ran Y, Yi Q, Li C.** The relationship of anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome patients with different subgroups. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1419-1424.
- Rao P, Bhide P.** Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120913032.



- Rashid R, Shah IA, Makhdoomi MJ, et al.** Association of TCF7L2 gene variant (rs12255372) with polycystic ovary syndrome and its effect modification of the disease phenotype. *Indian J Clin Biochem.* 2024;39(3):373-379.
- Raven P, Johnson G, Mason K, Losos J, Singer S.** *Biologie.* Bruxelles, Belgique: De Boeck Supérieur; 2017.
- Rehman R, Sheikh A.** *Polycystic Ovary Syndrome: Basic Science to Clinical Advances Across the Lifespan.* Netherlands: Elsevier; 2022.
- Remy G, Risco AM, Iñesta-Vaquera FA, et al.** Differential activation of p38MAPK isoforms by MKK6 and MKK3. *Cell Signal.* 2010;22:660-667.
- Rice DA, Kronenberg M, Mouw AR, et al.** Multiple regulatory elements determine adrenocortical expression of steroid 21-hydroxylase. *J Biol Chem.* 1990;265(14):8052-8058.
- Ring HZ, Lessov CN, Reed T, et al.** Heritability of plasma sex hormones and hormone-binding globulin in adult male twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3653-3658.
- Roth LW, McCallie B, Alvero R, et al.** Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(3):355-362.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
- Rousseau-Merck M, Atger M, Loosfelt H, et al.** The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics.* 1993;15(1):222-224.
- Sadoul G.** *Atlas de gynécologie: colposcopie, vulvoscopie, hystéroscopie, coelioscopie.* Paris, France: Elsevier Masson; 2009.
- Sağlam ZMI, Bakir VL, Ataş MN, Ergen HA.** Role of VDR gene polymorphisms and vitamin D levels in normal and overweight patients with PCOS. *J Genet.* 2024;103:07.
- Salari N, Nankali A, Ghanbari A, et al.** Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(3):1303-1314.

- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M.** Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937.
- Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, et al.** Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders. *Trends Neurosci.* 2018;41:442-456.
- Sasano H, Okamoto M, Mason J, et al.** Immunolocalization of aromatase, 17 $\alpha$ -hydroxylase and sidechain-cleavage cytochromes P-450 in the human ovary. *Reproduction.* 1989;85(1):163-169. □ **Saxena R, Georgopoulos NA, Braaten TJ, Bjornes A, et al.** Han Chinese polycystic ovary syndrome risk variants in women of European ancestry: Relationship to FSH levels and glucose tolerance. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1454-1459.
- Shah D, Bhathena RK, Shroff S.** *The Polycystic Ovary Syndrome.* India: FOGSI; 2004.
- Shaikh N, Mukherjee A, Shah N, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene variants influence susceptibility and insulin-related traits in Indian women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(7):913-921.
- Sharma P, Jain M, Halder A.** An investigation of steroid biosynthesis pathway genes in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2022;15(3):240-249.
- Sharma P, Jain M, Tripathi M, et al.** An update on the genetics of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Reprod.* 2023;27(4):217-240.
- Sharma P, Kaur M, Khetarpal P.** CYP19 gene rs2414096 variant and differential genetic risk of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(2):126-131.
- Shen W, Li T, Hu Y, Liu H, Song M.** Calpain-10 genetic polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis and meta-regression. *Gene.* 2013;531(2):426-434.
- 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):1020-1025.
- Shukla P, Mukherjee S, Patil A, et al.** Molecular characterization of variants in mitochondrial DNA encoded genes using next-generation sequencing analysis and mitochondrial dysfunction in women with PCOS. *Gene.* 2023;855:147126.
- Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S.** A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(11):2439–2473.
- Siegel S, Futterweit W, Davies TF, et al.** A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with PCOS. *Fertil Steril.* 2002;78:1240-1243.



- Siegel S, Futterweit W, Davies TF, et al.** A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1240-1243.
- Silva RS, Carvalho B, Pedro J, et al.** Differences in hormonal levels between heterozygous CYP21A2 pathogenic variant carriers, non-carriers, and females with non-classic congenital hyperplasia. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66:168-175.
- Singh S, Kaur M, Kaur R, et al.** Association analysis of LHCGR variants and polycystic ovary syndrome in Punjab: A case-control approach. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):335.
- Singh S, Pal N, Shubham S, et al.** Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4):1454.
- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al.** Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4):1454.
- Sørensen AE, Wissing ML, Salö S, et al.** MicroRNAs related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes (Basel)*. 2014;5(3):684-708.
- Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, et al.** Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(7):595-600.
- Speroff LF.** *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E.** The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med*. 2024;56(1):2357737
- Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-191.
- Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, et al.** Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4112-4117.
- Stracquadano M, Ciotta L.** *Metabolic Aspects of PCOS: Treatment With Insulin Sensitizers*. Germany: Springer International Publishing; 2015.
- Sukhjinder Singh M, Kaur M, Thapar P, et al.** Genetic association between LHCGR variants and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(4):1015-1025.

- Sun HD, Horng HC, Liu CH, Hsiao SM, Chen YJ, Chang WH, et al.** Comparison of single-port and three-port laparoscopic salpingectomy in the management of tubal pregnancy. *J Chin Med Assoc.* 2018;81:469–474
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y.** Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004;51:165–169
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al.** Clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707-713.
- Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H.** Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(3):128-132.
- The Lancet Regional Health – Europe.** Polycystic ovary syndrome: what more can be done for patients? *Lancet Reg Health Eur.* 2022;21:100524.
- Tian L, Zou Y, Tan J, et al.** Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):31.
- Tidwell A, Zhu J, Battiola T, Welt CK.** Phenotypes associated with polycystic ovary syndrome risk variants. *J Endocr Soc.* 2024;9(1):bvae219.
- Tyrmi JS, Arffman RK, Pujol-Gualdo N, et al.** Leveraging Northern European population history: Novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2022;37(2):352-365.
- Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, et al.** Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP11A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(4):205-216.
- Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, et al.** Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6623-6629.
- Verdiesen RM, van der Schouw YT, van Gils CH, et al.** Genome-wide association study meta-analysis identifies three novel loci for circulating anti-Müllerian hormone levels in women. *medRxiv.* Preprint posted October 29, 2020.
- Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, et al.** The mineralocorticoid receptor: Insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal.* 2007;5:e012.
- Vinaixa M, Rodriguez MA, Samino S, Díaz M, Beltran A, Mallol R, et al.** Metabolomics reveals reduction of metabolic oxidation in women with polycystic ovary syndrome after pioglitazone-flutamide-metformin polytherapy. *PLoS One.* 2011;6(12):e29052

**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):2100-2104.

**Waterbury JS, Teves ME, Gaynor A, et al.** The PCOS GWAS candidate gene ZNF217 influences theca cell expression of DENND1A.V2, CYP17A1, and androgen production. *J Endocr Soc.* 2022;6(7):bvac078.

**Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Sinsheimer JS, et al.** Investigation of variants identified in Caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:31-38.

**Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, et al.** Differential activity of the cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2304-2311.

**Wijesuriya SD, Zhang G, Dardis A, et al.** Transcriptional regulatory elements of the human gene for cytochrome P450c21 (steroid 21-hydroxylase) lie within intron 35 of the linked C4B gene. *J Biol Chem.* 1999;274(53):38097-38106.

**Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, et al.** Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril.* 2005;83(2):371-375.

**Wolczyński S, Zgliczyński W.** Abnormalities of the menstrual cycle. In: Zgliczyński W, ed. *Large Interna – Endocrinology*. 2nd ed. Warsaw, Poland: Medical Tribune; 2012:561–567.

**Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM.** Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60(Suppl 3):S59-S67.

**Wongwananuruk T, Panichyawat N, Indhavivadhana S, et al.** Accuracy of anti-Müllerian hormone and total follicles count to diagnose polycystic ovary syndrome in reproductive women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):499-506.

**Xiao FH, Kong QP, Perry B, He YH.** Progress on the role of DNA methylation in aging and longevity. *Brief Funct Genomics.* 2016;15(6):454-459.

**Xiong Y, Bian C, Lin X, et al.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer. *Biosci Rep.* 2020;40(7):BSR20200995.

**Xita N, Tsatsoulis A.** Genetic variants of sex hormone-binding globulin and their biological consequences. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(1):60-65.

**Xu P, Zhang X, Xie G, et al.** The (TTTA)<sub>n</sub> polymorphism in intron 4 of CYP19 and the polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(8):5041-5047.

**Yalamanchi SK, Sam S, Cardenas MO, et al.** Association of fibrillin-3 and transcription factor-7-like 2 gene variants with metabolic phenotypes in PCOS. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(6):1273-1278.

**Yang J, Song YJ, Na YJ, Kim HG.** Two-port myomectomy using bag-contained manual morcellation: a comparison with three-port myomectomy using power morcellation. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58:423–432

**Zeng X, Zhong Q, Li M, et al.** Androgen increases Klotho expression via the androgen receptor-mediated pathway to induce granulosa cell apoptosis. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):10.

**Zhang CY, Baffy G, Perret P, et al.** Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell.* 2001;105(6):745-755.

**Zhang J, Mai Q, Zhou C.** Mitochondrial DNA copy number variation and gene mutations mediate polycystic ovary syndrome: research progress. *Am J Transl Res.* 2024;16:6303-6313.

**Zhang Y, Akinmade D, Hamburger AW.** The ErbB3 binding protein Ebp1 interacts with Sin3A to repress E2F1 and AR-mediated transcription. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(18):6024-6033.

**Zhao H, Xu X, Xing X, et al.** Family-based analysis of susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Hum Reprod.* 2012;27(2):294-298.

**Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E.** X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6208-6217.

### Webographie

<https://biologyofhumanaging.com/Figures/A%20%20Hfigures/Fig.%2013.7%20Structure%20of%20the%20female%20reproductive%20system%20-%202007-26-21%20-%20c.htm>

[Internet resource] cngof.fr. Le cycle menstruel. <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>. Accessed June 21, 2025.

# Résumés

## **Abstract**

The female reproductive system includes the ovaries, fallopian tubes, uterus, and vagina, playing a crucial role in reproduction. Among the disorders that may impair its function, polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. It is mainly characterized by chronic anovulation, hyperandrogenism, and the presence of polycystic ovaries on ultrasound.

The etiology of PCOS involves a complex interaction between environmental influences and a strong genetic component, as evidenced by twin studies and genome-wide association studies (GWAS). Several candidate genes have been identified, particularly those involved in hormonal regulation, insulin signaling, and ovarian function.

PCOS is associated with several clinical complications, including infertility, insulin resistance, type 2 diabetes, and increased cardiovascular risk. Its management requires an individualized approach combining lifestyle modification, pharmacological treatment, and, in some cases, surgical intervention.

This study aims to review the current knowledge on the genetic background of PCOS, with a focus on newly identified genetic associations and their implications for the pathophysiology and potential therapeutic approaches.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome, genetics, gene variants.

## المخلص

يتكوّن الجهاز التناسلي الأنثوي من المبايض وقناتي فالوب والرحم والمهبل، ويلعب دورًا محوريًا في عملية التكاثر. يُعتبر متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) من أكثر الاضطرابات الهرمونية شيوعًا لدى النساء في سنّ الإنجاب، وتتميّز باضطرابات في الإباضة، وفرط الأندروجين، ووجود مبايض متعددة الكيسات عند الفحص بالموجات فوق الصوتية.

تنجم هذه المتلازمة عن تفاعل معقد بين العوامل البيئية والمكونات الجينية، حيث تشير الدراسات الوراثية، بما في ذلك دراسات التوائم والتحليلات الشاملة للجينوم (GWAS) ، إلى وجود أساس وراثي قوي. وقد تم تحديد عدد من الجينات المرتبطة بتنظيم الهرمونات، واستقلاب الإنسولين، ووظيفة المبيض.

ترتبط المتلازمة بعدة مضاعفات صحية، مثل العقم، ومقاومة الإنسولين، وداء السكري من النوع الثاني، بالإضافة إلى زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. وتعتمد المعالجة على نهج فردي يجمع بين تغييرات نمط الحياة، والعلاجات الدوائية، وأحيانًا التدخل الجراحي .

يهدف هذا البحث إلى تسليط الضوء على آخر التطورات في فهم الأسس الجينية لمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات، مع التركيز على الارتباطات الجينية الجديدة ودورها في تفسير الآليات المرضية وفتح آفاق علاجية مستقبلية.

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، الوراثة، المتغيرات الجينية.

<b>Année universitaire : 2024-2025</b>	<b>Présenté par : BOUCHEMAL Nour EL Houda et TLILANI Ilham</b>
<b>Syndrome des ovaires polykystiques et nouvelles associations génétiques</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique</b>	
<p>Le système reproducteur féminin comprend les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin, et joue un rôle central dans la reproduction. Parmi les affections qui peuvent perturber sa fonction, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue l'une des endocrinopathies les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Il se caractérise par une dysovulation chronique, une hyperandrogénie clinique ou biologique, et la présence fréquente d'ovaires augmentés de volume avec des follicules multiples à l'échographie.</p> <p>Le SOPK résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les études de génétique moléculaire, notamment les analyses pangénomiques (GWAS), ont identifié plusieurs loci associés au SOPK, en lien avec la régulation hormonale, la signalisation de l'insuline, le métabolisme lipidique et la fonction ovarienne. Toutefois, l'étiologie génétique complète reste partiellement élucidée, et de nouvelles associations sont en cours d'investigation.</p> <p>Sur le plan clinique, le SOPK peut entraîner diverses complications métaboliques et cardiovasculaires, telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'obésité abdominale, ainsi qu'un risque accru d'infertilité. Le diagnostic repose sur des critères combinant données cliniques, biologiques et échographiques (NIH, Rotterdam, ou AES). La prise en charge est individualisée et repose sur des modifications du mode de vie, des traitements médicamenteux ciblant les troubles hormonaux ou métaboliques, et parfois des approches chirurgicales.</p> <p>Ce travail vise à explorer les connaissances actuelles sur les bases génétiques du SOPK, en mettant l'accent sur les nouvelles associations génétiques récemment identifiées et leur impact potentiel sur le diagnostic, la compréhension physiopathologique et les perspectives thérapeutiques.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> syndrome des ovaires polykystiques, génétique, variants géniques.	
<b>Laboratoires de recherche :</b> Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1)	
<p><b>Président :</b> CHAOUI Naouel (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p><b>Encadrant :</b> CHELLAT Djalila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p><b>Examineur :</b> REZGOUN Mohamed Larbi (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	