

# SOPK : MALADIE GÉNÉTIQUE OU ENVIRONNEMENTALE ?

Dr Maëliiss PEIGNÉ



## Unité d'AMP

Service de Gynécologie  
Obstétrique  
Hôpital Bichat-Claude-Bernard  
APHP – Paris (Pr Luton)

INSERM 1172 équipe 2-  
Centre Jean Pierre Aubert-  
Lille (Dr Prévot, Dr Giacobini,  
Pr Catteau-Jonard)

Orléans – 06 avril 2018

# QU'EST CE QUE LE SOPK ?

- Description princeps en 1935:
  - Cycles longs voire aménorrhée
  - Hirsutisme
  - Ovaire volumineux sans macrokystes
  - Obésité

*Stein & Leventhal Am J Obstet Gynecol, 1935*



- Depuis 1935, nombreuses controverses sur :
  - *La physiopathologie*
  - *Le diagnostic*
  - *La prise en charge thérapeutique*
- PCOS = 5467 références pubmed le 16/04/2013  
9135 références pubmed le 29/03/2018

# LE SOPK

- Syndrome gynéco-endocrinien le plus fréquent

- Etiologie la plus fréquente:

- de dysovulation/anovulation (80%)
- d'hyperandrogénie (80-90%)
- d'infertilité féminine



- Prévalence : 7-15% des femmes dans le monde

*Norman et al. Lancet 2007*

The Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus workshop group. Hum  
Reprod 2012

# COMMENT DIAGNOSTIQUER UN SOPK?

=> CONSENSUS (PRESQUE)

---

Human Reproduction Vol.19, No.1 pp.41–47, 2004

DOI: 10.1093/humrep/deh098

## Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)

---

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group

NIH (1990)

AES 2006

# CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

<u>critères</u>	<u>Rotterdam</u> <u>(2/3)</u>	<u>NIH</u>	<u>AES</u> <u>(HA +1)</u>
Oligo-anovulation	X	OUI	X ou
Hyperandrogénie clinique ou biologique	X	OUI	OUI
Ovaires polymicrokystiques échographiques	X		X ou

# CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- ▣ Au moins 2 critères sur 3 parmi les suivants :

<u>critères</u>	<u>détails</u>
Oligo-anovulation	Troubles du cycle : cycles longs (35-45 jours), spanioménorrhée, aménorrhée...
Hyperandrogénie clinique ou biologique	<ul style="list-style-type: none"><li>• hirsutisme, acné sévère...</li><li>• ↑ testostérone et/ou <math>\Delta</math>4-androstènedione</li></ul>
Ovaires polymicrokystiques échographiques	Au moins un des deux ovaires ayant : <ul style="list-style-type: none"><li>• volume <math>\geq 10</math> mL (eq <math>5,5\text{cm}^2</math>) et/ou</li><li>• Au moins 12 microfollicules</li></ul>

# EVOLUTION DU COMPTAGE FOLLICULAIRE

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2011

doi:10.1093/humrep/der297

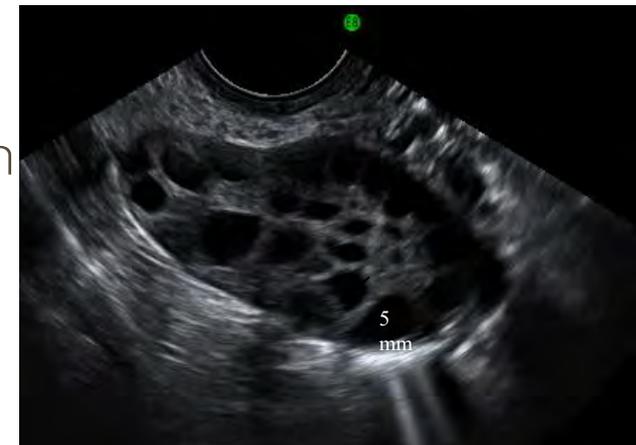
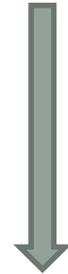
human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive endocrinology*

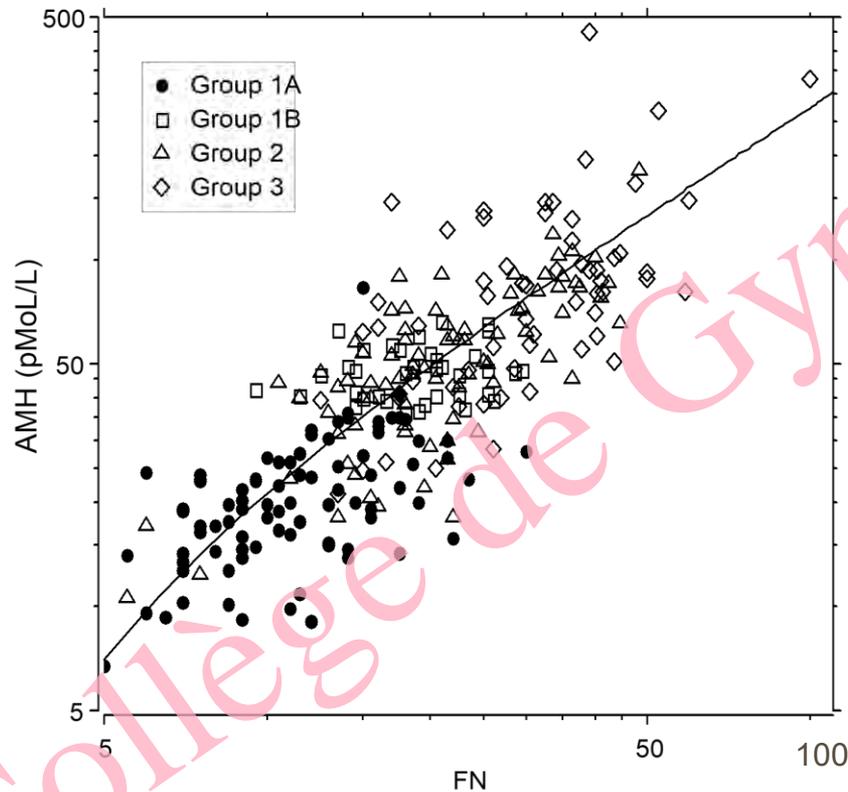
## Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries

D. Dewailly<sup>1,\*</sup>, H. Gronier<sup>1</sup>, E. Poncelet<sup>2</sup>, G. Robin<sup>1</sup>, M. Leroy<sup>1</sup>,  
P. Pigny<sup>3</sup>, A. Duhamel<sup>4</sup>, and S. Catteau-Jonard<sup>1</sup>

- Evolution technologique → meilleure résolution
- Réévaluation des seuils du CFA avec les échographes récents
- 19 à 25 follicules / ovaire
- Volume 10cm<sup>3</sup>



# L'AMH: UN AUTRE MOYEN DE QUANTIFIER L'EXCÈS FOLLICULAIRE?

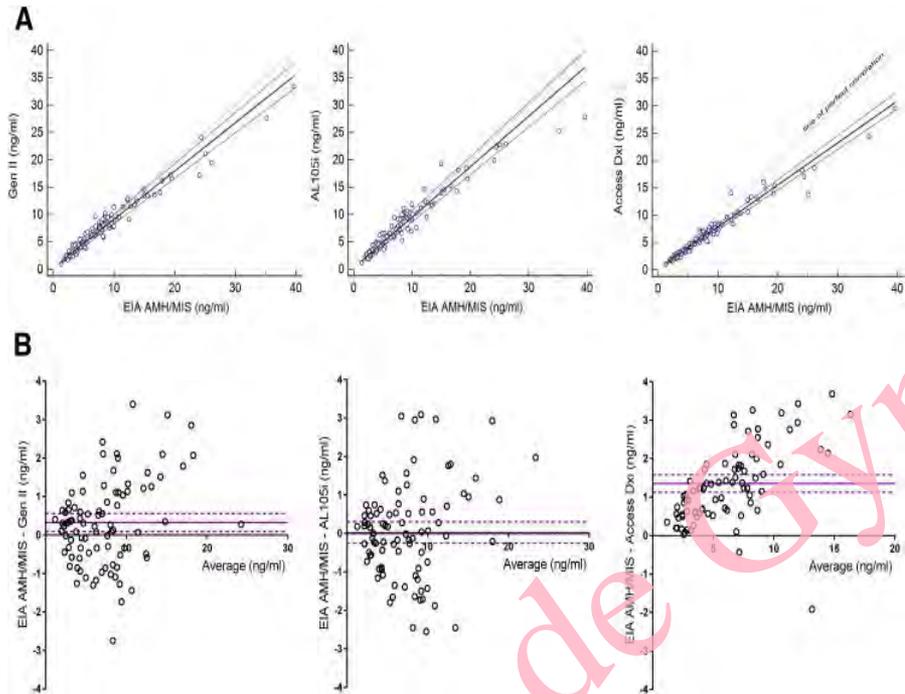


Corrélation entre le nombre de follicules à l'échographie et les taux d'AMH sérique chez les témoins et les femmes avec OPK.

Dewailly et al., Hum Reprod, 2011, 26:3123-9

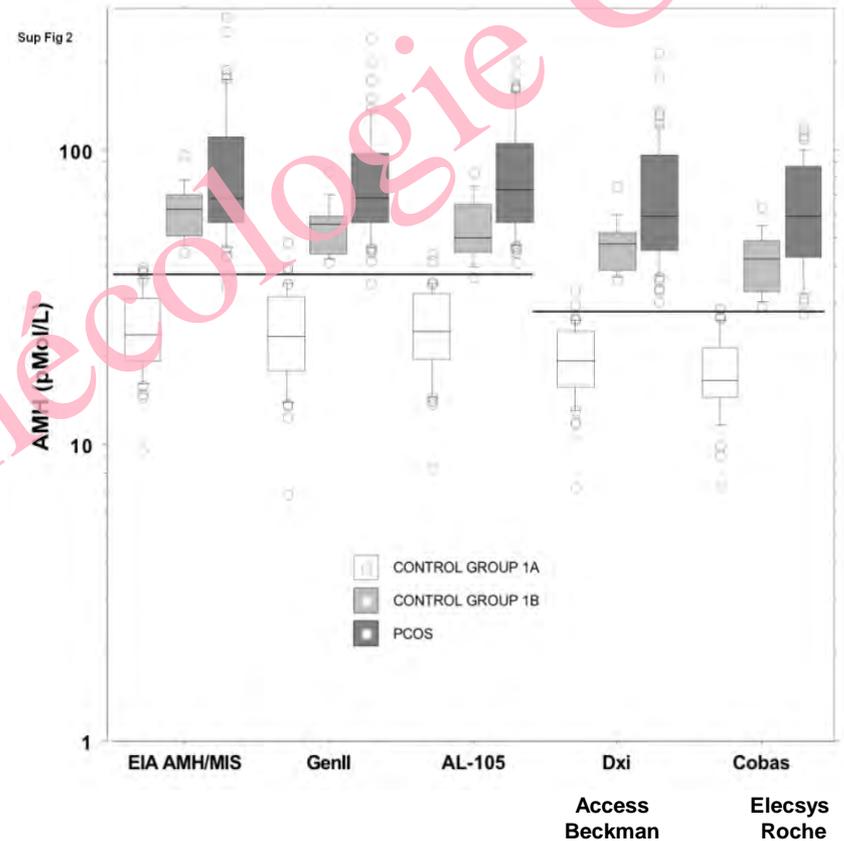
- Le dosage d'AMH pourrait remplacer l'échographie dans les situations où celle-ci n'est peu ou pas contributive ?

# DOSAGES D'AMH: VERS UNE HARMONISATION...



(A) Correlation between Gen II ELISA, AL-105i ELISA, or Access Dxi automatic assay and EIA AMH/MIS ELISA

(B) Bland-Altman plots showing the distribution of the differences of AMH concentration between two methods (y-axis) according to the average of AMH concentration (x-axis). The red horizontal line shows the mean difference (or bias).



## Cut-off à Lille :

- «Manual» assays: 40 pmol/L (5.6 ng/ml),
- Automated assays: 30 pmol/L (4.2 ng/ml)

# CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- ▣ Au moins 2 critères sur 3 parmi les suivants :

<u>critères</u>	<u>détails</u>
Oligo-anovulation	Troubles du cycle : cycles longs (35-45 jours), spanioménorrhée, aménorrhée...
Hyperandrogénie clinique ou biologique	<ul style="list-style-type: none"><li>• hirsutisme, acné sévère...</li><li>• ↑ testostérone et/ou <math>\Delta 4</math>-androstènedione</li></ul>
Ovaires polymicrokystiques échographiques	Au moins un des deux ovaires ayant : <ul style="list-style-type: none"><li>• volume <math>\geq 10</math> mL (eq <math>5,5\text{cm}^2</math>) et/ou</li><li>• plus de 12 microfollicules</li></ul>

- Après exclusion de toutes les autres causes de troubles **du cycle et d'hyperandrogénie !!**

# LES DIAGNOSTICS D'EXCLUSION À ÉLIMINER

- Troubles du cycle
- Hyperprolactinémies
- Anovulations hypothalamiques fonctionnelles
- Autres déficits gonadotropes
- Autres endocrinopathies
- Hyperandrogénie
- Bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive (NCAH)
- Tumeurs surrenaliennes androgénosécrétantes
- Tumeurs ovariennes androgénosécrétantes
- Syndrome de Cushing

# PATHOLOGIES ASSOCIEES ET SUVI DU SOPK ? => CONSENSUS

Human Reproduction, Vol.27, No.1 pp. 14–24, 2012

Advanced Access publication on December 5, 2011 doi:10.1093/humrep/der396

human  
reproduction

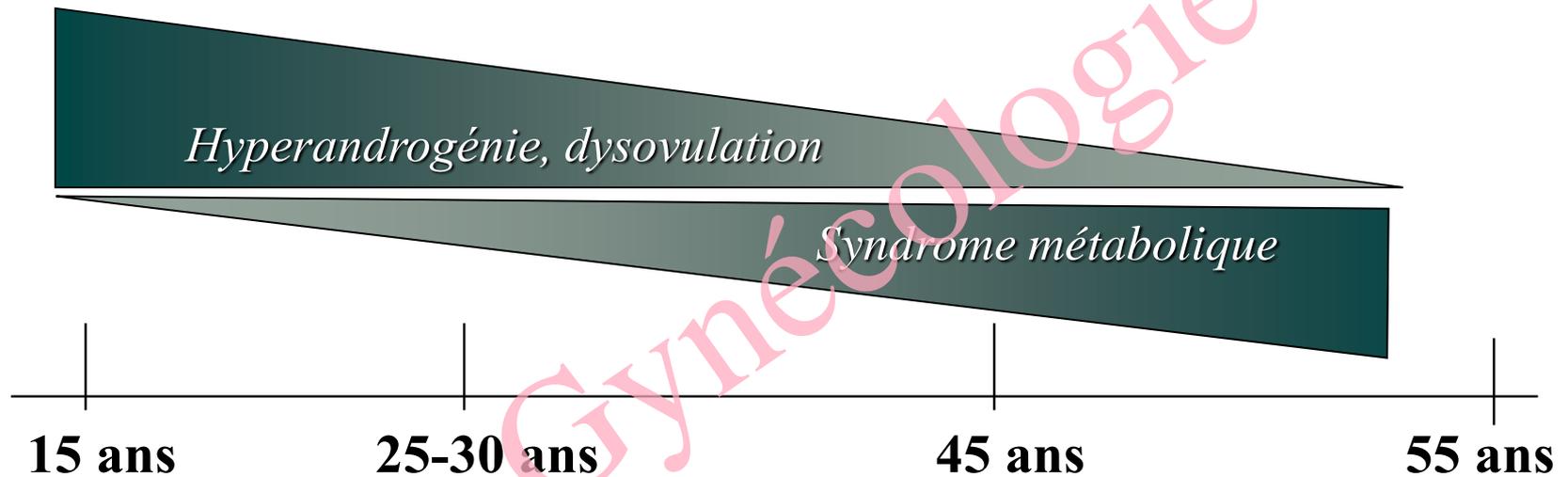
ESHRE PAGES

## Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)<sup>†</sup>

The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus  
Workshop Group<sup>\*‡</sup>

<sup>\*</sup>Correspondence address. Prof BCJM Fauser, Department of Reproductive Medicine and Gynecology, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands. Tel: +31-88-7557524; Fax: +31-88-755-5433; E-mail: b.c.fauser@umcutrecht.nl

# L'HISTOIRE NATURELLE DU SOPMK: 2 MALADIES, AUX COURS INVERSES



- hyperandrogénie  
clinique

- irrégularités  
menstruelles

- infécondité

- hyperandrogénie

- hyperandrogénie

- intolérance aux HdC

- risque cardio-  
vasculaire

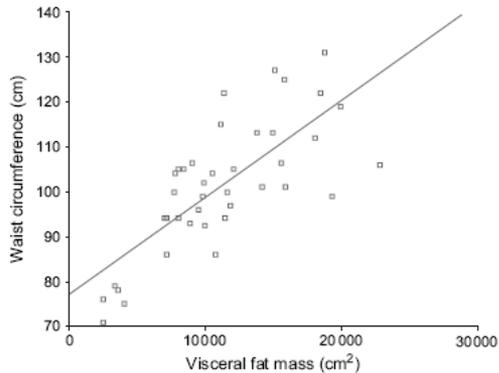
- diabète

# RISQUES OBSTÉTRICAUX

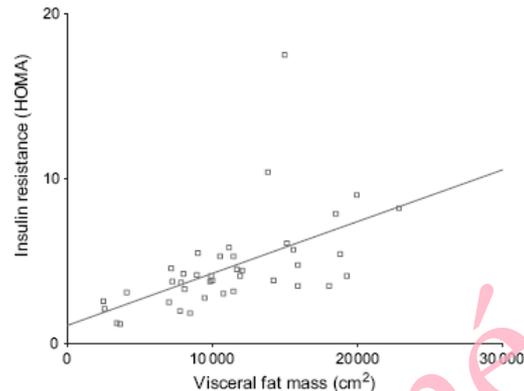


- Diabète Gestationnel (Incidence 40-50 %) OR 2,94  
*C.M.Boomsma, Hum Reprod Update, 2006*  
*S.M.Veltman –Verhulst, Human Reprod, 2010*
- HTA gravidique OR 3,67
- Pré-Eclampsie (5 %) OR 3,47  
*C.M.Boomsma, Hum Reprod Update, 2006*
- Accouchement Prématuré (10-15 %) OR 1,75  
*C.M.Boomsma, Hum Reprod Update, 2006*
- Mortalité périnatale OR 3,07  
*C.M.Boomsma, Hum Reprod Update, 2006*

# INSULINORÉSISTANCE

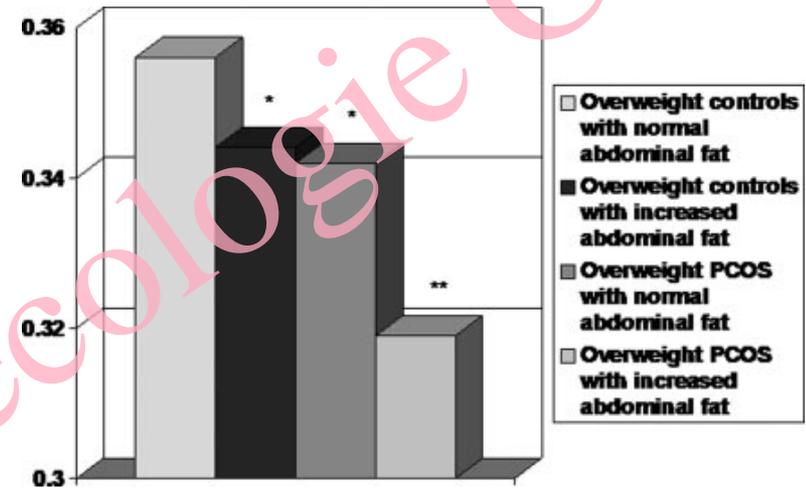


**Figure 3.** Correlation of waist circumference with visceral fat mass ( $r = 0.75$ ,  $P < 0.001$ ).



**Figure 2.** Correlation of insulin resistance with visceral fat mass ( $r = 0.68$ ,  $P < 0.001$ ).

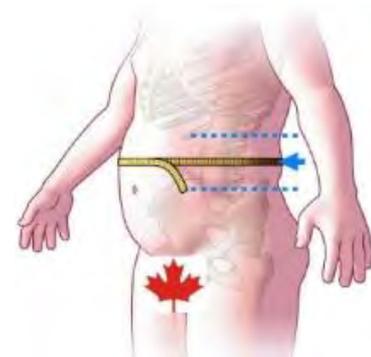
Lord, BJOG, 2006



Insulino-sensibilité par QUICKI

Carmina, JCEM, 2007

- Insulino-résistance chez 50 à 70% des SOPK
  - Souvent associée une obésité ( $\approx 70\%$ )
  - Obésité abdominale (TT > 80 cm++++)
  - Hyperinsulinisme
  - Facteur aggravant le SOPMK
  - Rôle important dans l'infertilité (implantation...)



# INTOLÉRANCE AUX HC ET DIABÈTE 2

- ITHC 40 % des PCOS à partir de 40 ans
- Conversion ITHC vers DT2 54 % en 6 ans

Amsterdam ESHRE Consensus, Fertil Steril, 2012

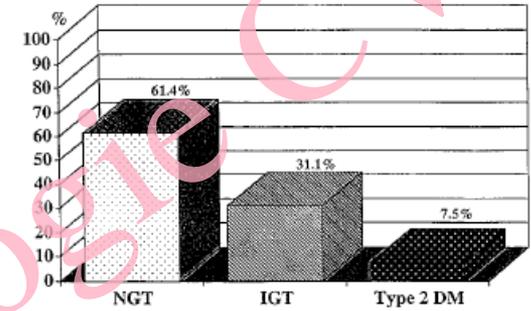
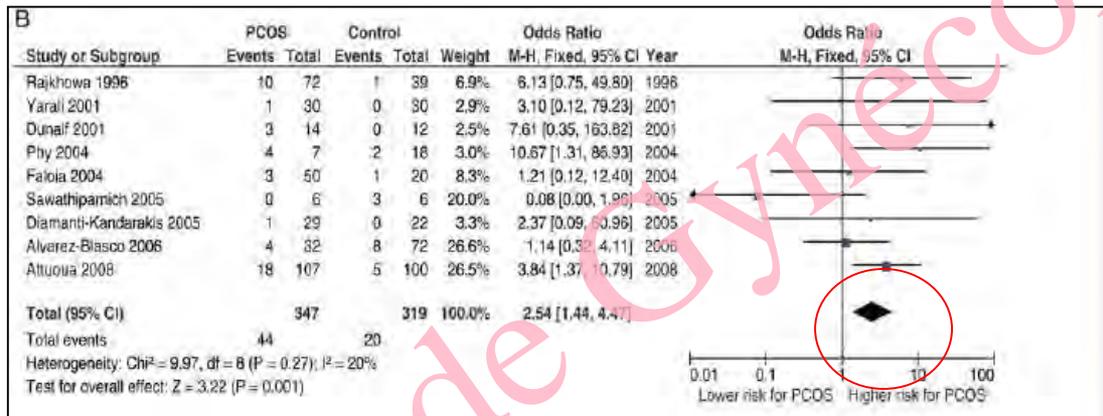


Fig. 1. Combined prevalence of glucose intolerance by WHO criteria in 254 PCOS women. NGT, Normal glucose tolerance; Type 2 DM, type 2 diabetes mellitus.

Legro, JCEM, 1999

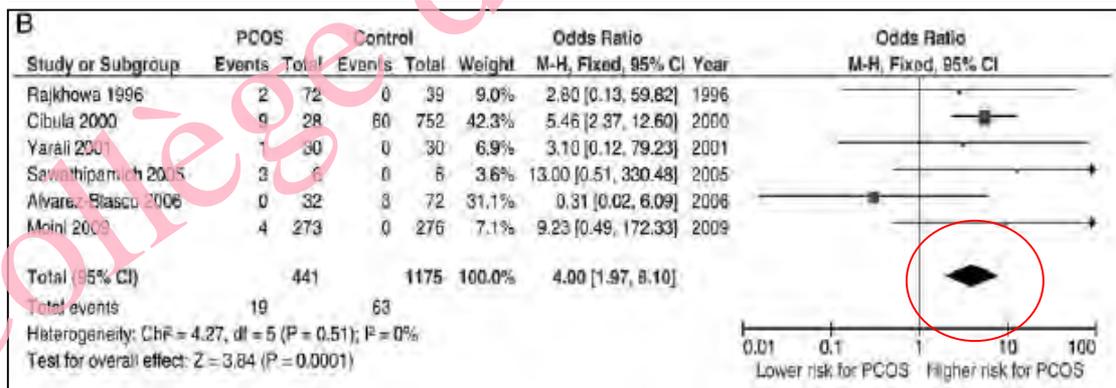
ITHC



OR = 2,5

Moran, Hum Repr Update, 2010

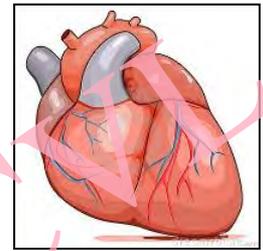
DT2



OR = 4,1

Moran, Hum Repr Update, 2010

# PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE



- Augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires des SOPK même sans obésité mais risque magnifié par obésité  
*Soares, Clinical Endoc, 2009*  
*Talbott, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2000*
- Surtout quand phénotype de SOPK « complet »  
*Christian, JCEM, 2003* *Talbott, JCEM, 2004*
- Pathologies vasculaires plus fréquentes chez SOPK quels que soient l'âge et poids  
*De Groot, Hum Reprod Update, 2011*  
*Wild, Clinical endoc, 2000*
- Augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité CV des SOPK non prouvée  
*Rizzo, Fertil Steril, 2009*  
*Luque-Ramirez, Human Reprod, 2007*
- Sûr : dysfonction métabolique toute la vie augmente risque CV surtout après ménopause

# CANCER ENDOMÈTRE

- Hyper-oestrogénie relative / anovulation
- Hyperplasie endométriale et cancer endomètre
- OR 2,7 dans méta-analyse sur 4 articles  
*Chittenden, Rep Biomed Online, 2009*
- Cancers bien différenciés, bon pronostic
- Dépistage : surveillance endomètre quand aménorrhée prolongée (écho/BE)
- Prévention : Ttmt progestatif périodique 4/an min

# PHYSIOPATHOLOGIE ?

## => AUCUN CONSENSUS !



Collège de Gynécologie CVL

# PHYSIOPATHOLOGIE : « LES FOLLICULES DANS TOUS LEURS EXCÈS »

- Excès d'androgènes ovariens
- Excès de follicules ovariens

*Robin G. et al. Gynecol Obstet Fertil 2010*

# L'HYPERANDROGÉNIE OVARIENNE: ELÉMENT FONDATEUR DU SOPK

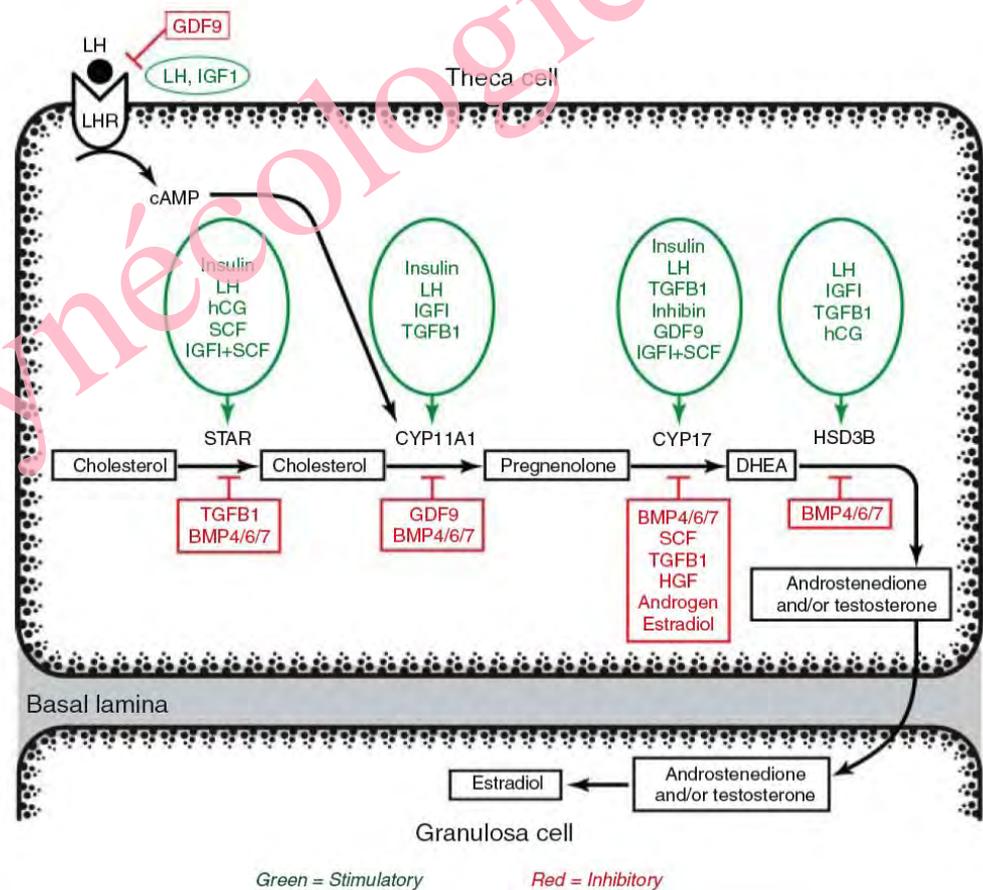
- Hyperandrogénie primitivement ovarienne  
*Nelson et al. JCEM 2001*

- Dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne  
*Jonard and Dewailly, Hum Reprod 2004*

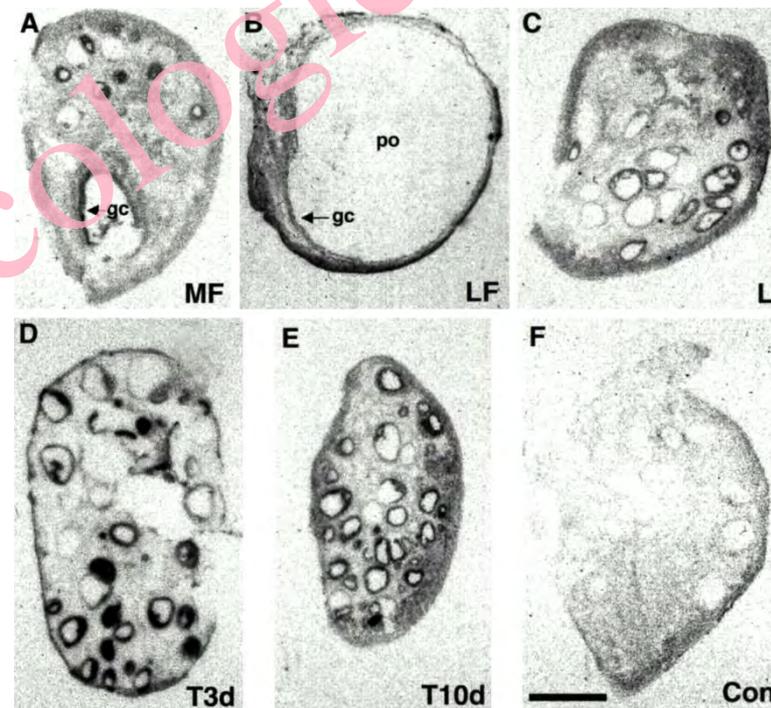
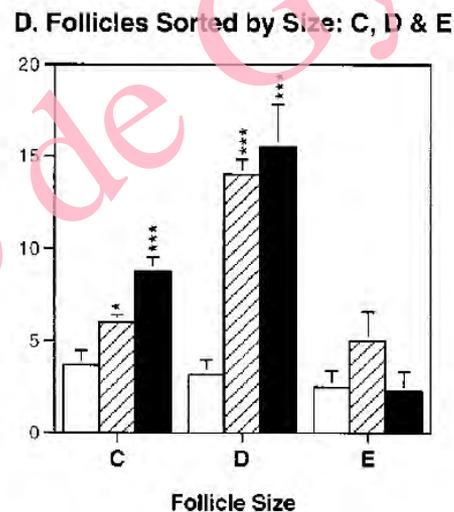
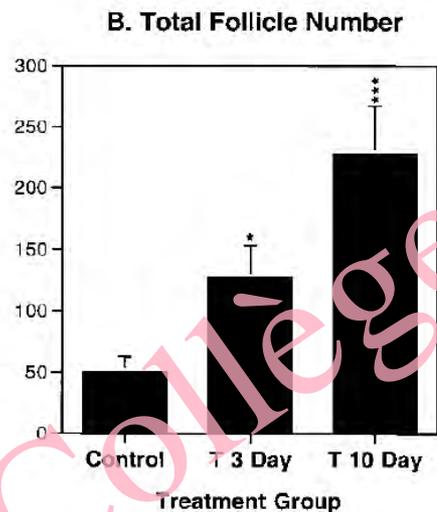
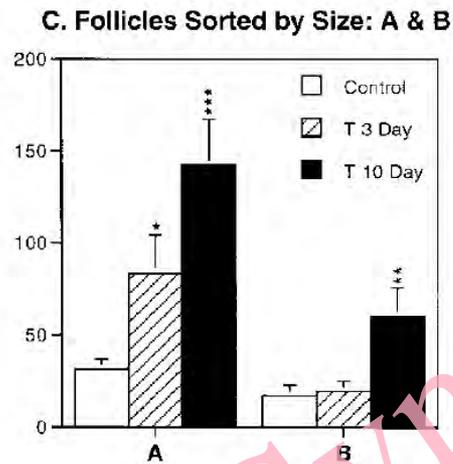
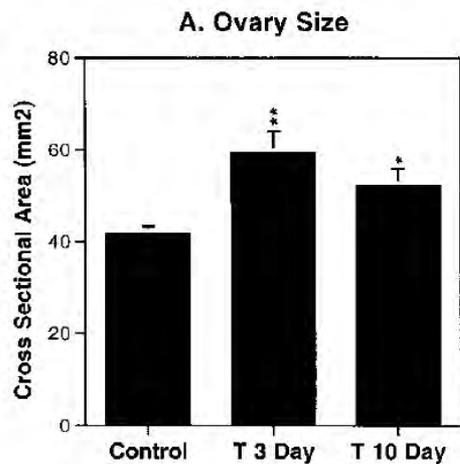
- Mécanismes moléculaires génétiques:
  - Activité accrue des promoteurs
  - Stabilité des ARNm

*Wickenheisser et al. JCEM 2000*

*Wickenheisser et al. JCEM 2005*



# EXCÈS FOLLICULAIRE EST REPRODUIT CHEZ LE PRIMATE EXPOSÉ À DE FORTES DOSES DE TESTOSTÉRONE



WEIL et al, JCEM 1998

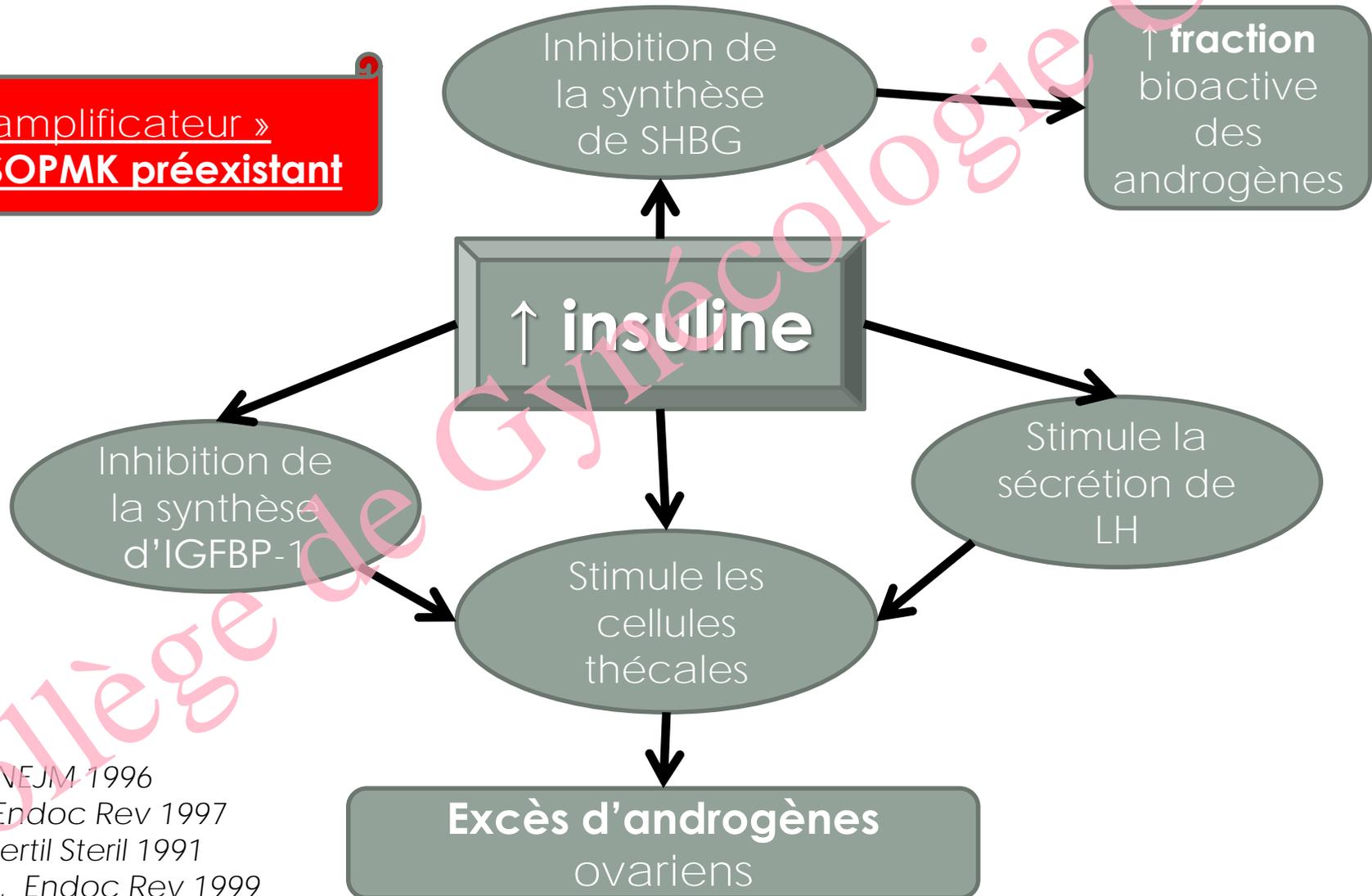
Figure 2. Morphometric changes in ovaries from testosterone-treated animals. (A) Ovarian cross-sectional area is significantly increased af-

VENDOLA et al, JCI, 1998

Chez la femme ?

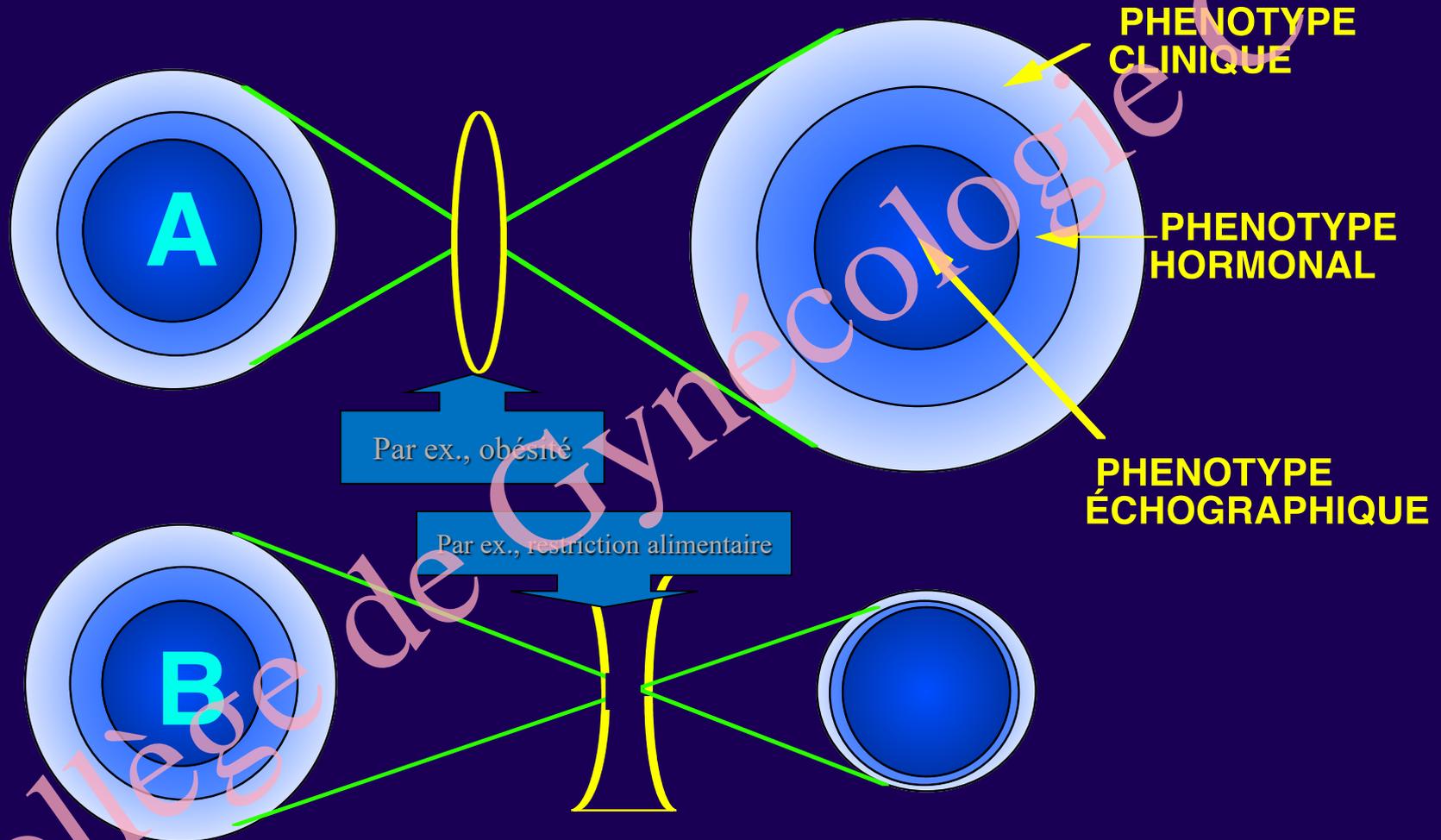
# MODULATION DE L'HYPERANDROGÉNIE OVARIENNE : RÔLE DE L'INSULINE

« amplificateur »  
d'un SOPMK préexistant

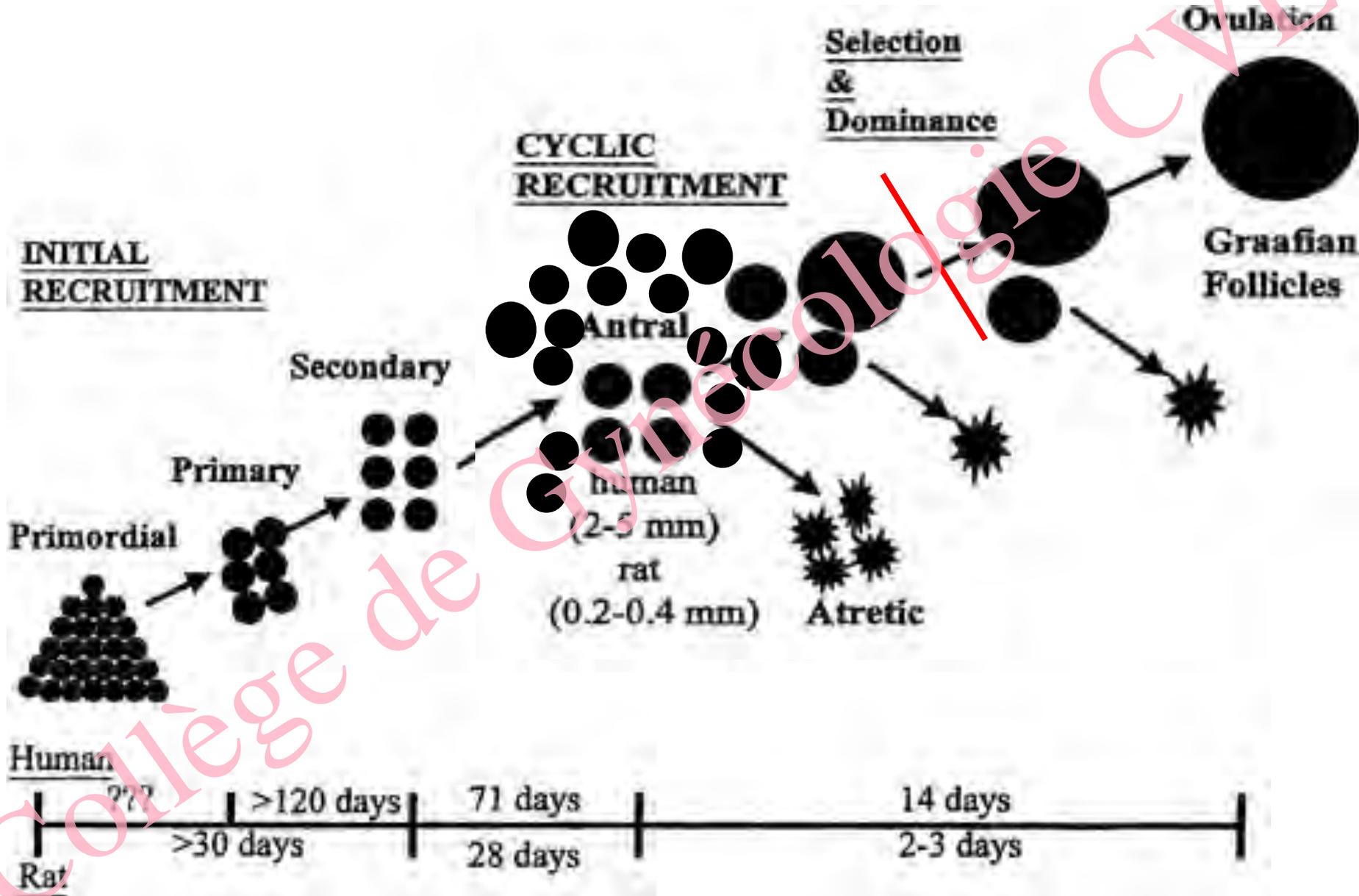


Nestler, NEJM 1996  
Dunair, Endoc Rev 1997  
Antilla, Fertil Steril 1991  
Poretsky, Endoc Rev 1999

# L'hyperinsulinisme amplifie le phénotype

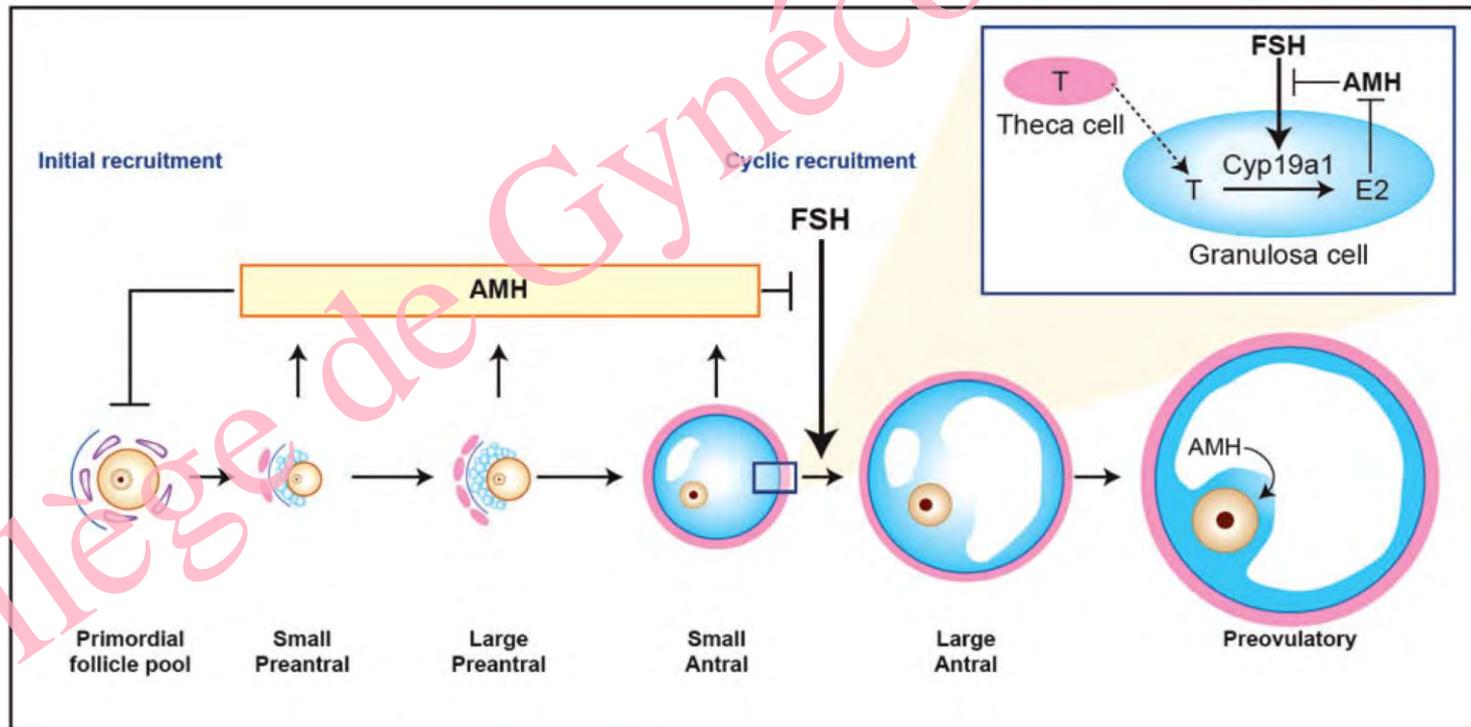


# TROUBLE DE LA FOLLICULOGENÈSE



# AMH ET « FOLLICULAR ARREST »

- **Rôle de l'AMH dans l'ovaire :**
  - Inhibition du recrutement initial
  - **Inhibition de l'effet stimulant de la FSH sur la croissance des follicules préantraux et des petits follicules antraux** (- aromatase)



**ORIGINE ?**  
**=> AUCUN CONSENSUS!**



Collège de Gynécologie CVL

# HERITABILITE

- 35 à 70 % des filles de femmes avec SOPK développeront un SOPK après la puberté

*Crosignani PG, Nicolosi AE. Hum Reprod Update 2001*

- Symptômes à l'âge adulte mais études épidémiologiques => signes avant!
- Même au niveau de données néonatales
- Origine génétique/ épigénétique (modifications in utero face à l'environnement)?

# ÉLÉMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE GÉNÉTIQUE



- ◆ Regroupement familial des cas (*Cooper et al, 1968; Ferriman & Purdie, 1979; Givens, 1988, La Haye et al, 1988; Lunde et al, 1989; Carey et al, 1993*)
- ◆ Concordance plus grande chez les vraies jumelles (0.71) que chez les fausses (0.38) (*Vink et al, 2006*)
- ◆ Héritabilité des anomalies endocriniennes et métaboliques (*Legro et al, 1998, 2002; Franks et al, 2008*)
- ◆ Mode de transmission incertain
- ◆ Trouble endocrinien complexe (comme le diabète de type 2), vraisemblablement oligogénique ou polygénique (*Franks et al, 1997; Urbanek et al, 2007*)

# APPROCHE GÈNE CANDIDAT

◇ > 160 gènes étudiés

◇ Gènes candidats :

◇ Synthèse, transport, régulation des androgènes / insuline/ (folliculogénèse)?

◇ Peu ont satisfait aux critères rigoureux de sélection et de taille de population, de réplication et de correction pour les comparaisons multiples

◇ Les raisons:

◇ Variabilité phénotypique du SOPMK

◇ Aucun phénotype masculin évident

◇ Présent uniquement chez les femmes en âge de procréer

◇ Rareté de grands « pedigres »

◇ « Double » génétique: SOPK et IR

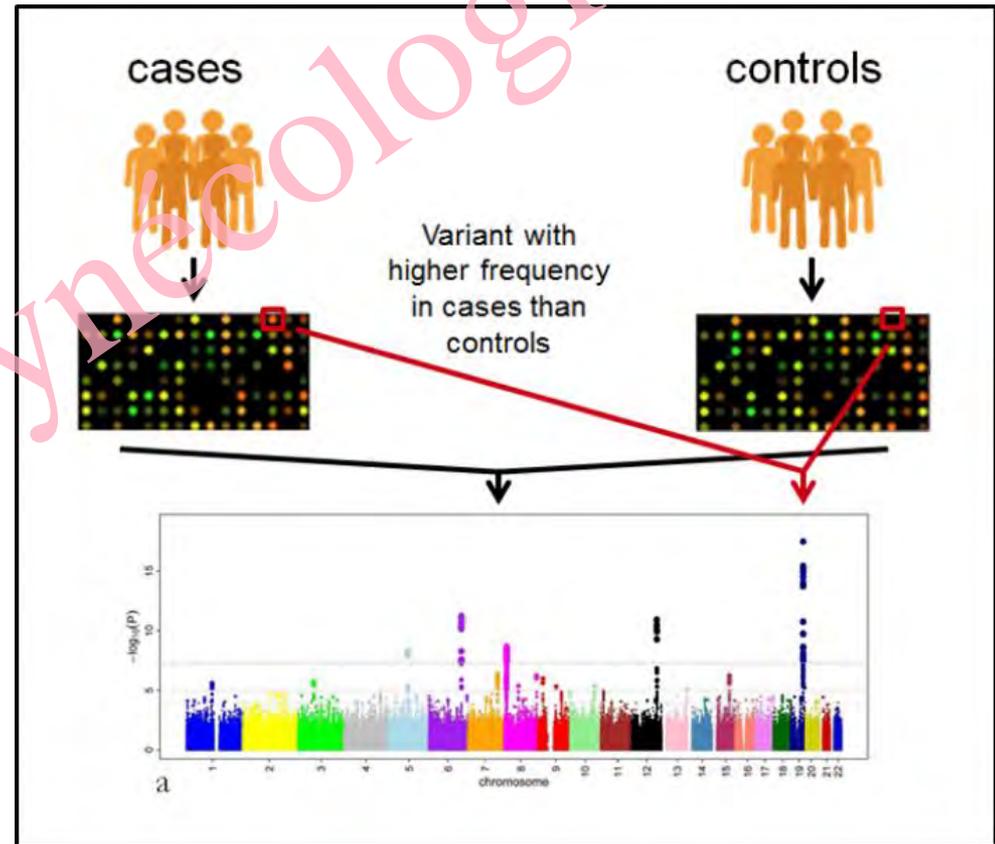


Collège de Gynécologie CVL

# GENOME WIDE ASSOCIATED STUDY (GWAS) DEPUIS 2011



- ⇒ Études cas/témoins à très grande échelle
- ⇒ Test pangénomique de bcp d'individus pour dépistage et ensuite confirmation ou non par réplication
- ⇒ Association entre variants au niveaux de loci sur ADN et syndrome
- ⇒ Lien ensuite avec gènes connus existants à cet endroit (+/-)



Main variants associated with PCOS reported by the recent Genome Wide Association Studies (GWAS).

Gene	Protein	Cellular site of action	Function	1st ethnic group study	2nd other ethnic group study confirmation
<i>LHCGR</i>	LH/HCG receptor	Membrane	Regulation of thecal cells	China	+
<i>FSHR</i>	FSH receptor	Membrane	Regulation of granulosa cells	China	+
<i>FSHB</i>	$\beta$ -FSH subunit	Membrane	Regulation of granulosa cells	Europe	+
<i>ERBB4</i>	EGF receptor	Membrane	Signaling in follicular control	China	+
<i>IR</i>	Insulin receptor	Membrane	Regulation of metabolism and proliferation	Europe	+
<i>DENN1A</i>	Connecdenn-1	Cytoplasm	Traffic, regulation, endocytosis, receptor recycling	China	+
<i>RAB5B</i>	RAB-5 RAS protein	Cytoplasm	Vesicular traffic	Europe	+
<i>KRR1</i>	Small subunit processome component homolog	Cytoplasm	Traffic, ribosome synthesis	Europe	
<i>THADA</i>	Thyroid adenoma associated protein	Nucleus	DT2 associated gene	China	+
<i>HMGA2</i>	High mobility group AT-Hook2	Nucleus	Transcription regulation	China	+
<i>GATA4</i>	GATA binding protein 4	Nucleus	Transcription factor	Europe	
<i>YAP1</i>	Yes-Associated Protein 1	Nucleus	Co-activator (transcription)	China	+
<i>TOX3</i>	HMG 6 box family	Nucleus	Chromatin modifier	China	+
<i>RAD50</i>	RAD50	Nucleus	DNA repair	Europe	

From Jones and Goodarzi [34].

- ⇒ Certains avec rôles dans la reproduction (LHCG receptor, FSH receptor, FSH $\beta$  (11p14.1), DENND1A)
- ⇒ D'autres dans le métabolisme (INSR, HMGA2, YAP1, THADA)
- ⇒ D'autres dans stéroïdogénèse (8p23.1 gènes GATA4, NEIL1, FDFT1)
- ⇒ autres inconnus

**=> Base génétique à l'hétérogénéité du syndrome**

# HÉTÉROGÉNÉITÉ MAIS VARIANTS PLANÉTAIRES !

**Table 2 | PCOS associations in white Europeans for PCOS variants previously reported in Han Chinese.**

Region	Genes	SNP	Risk allele	Chinese			White Europeans*		
				RAF	P-values	OR	RAF	OR	P-values
11q22.1	<i>YAP1</i>	rs1894116	G	0.19	1.0E – 22	1.27	0.09	1.14 (1.06-1.22)	3.2E – 04
12q13.2	<i>RAB5B/SUOX</i>	rs705702	G	0.25	9.0E – 26	1.27	0.32	1.08 (1.03-1.12)	9.4E – 04
2p21	<i>THADA</i>	rs13429458	A	0.91	4.0E – 13	1.49	0.88	1.10 (1.03-1.17)	4.8E – 03
16q12.1	<i>TOX3</i>	rs4784165	G	0.33	4.0E – 11	1.15	0.26	1.07 (1.02-1.12)	6.6E – 03
2p16.3	<i>FSHR</i>	rs2268361	C	0.50	1.0E – 12	1.15	0.36	1.05 (1.01-1.1)	1.6E – 02
12q14.3	<i>HMGGA2</i>	rs2272046	A	0.91	2.0E – 21	1.43	0.98	1.18 (1.02-1.37)	2.1E – 02
19p13.2	<i>INSR</i>	rs2059807	G	0.30	1.0E – 08	1.14	0.61	0.97 (0.93-1.01)	1.0E – 01
2p16.3	<i>LHCGR</i>	rs13405728	A	0.76	4.0E – 09	1.35	0.95	1.07 (0.97-1.17)	1.6E – 01
20q13.2	<i>SUMO1P1</i>	rs6022786	A	0.34	2.0E – 09	1.13	0.43	1.01 (0.97-1.06)	5.2E – 01
9q33.3	<i>DENND1A</i>	rs2479106	G	0.22	5.0E – 10	1.35	0.30	1.01 (0.97-1.06)	6.2E – 01
9q22.32	<i>C9orf3</i>	rs3802457	G	0.90	5.0E – 14	1.3	0.98	1.03 (0.9-1.18)	6.2E – 01

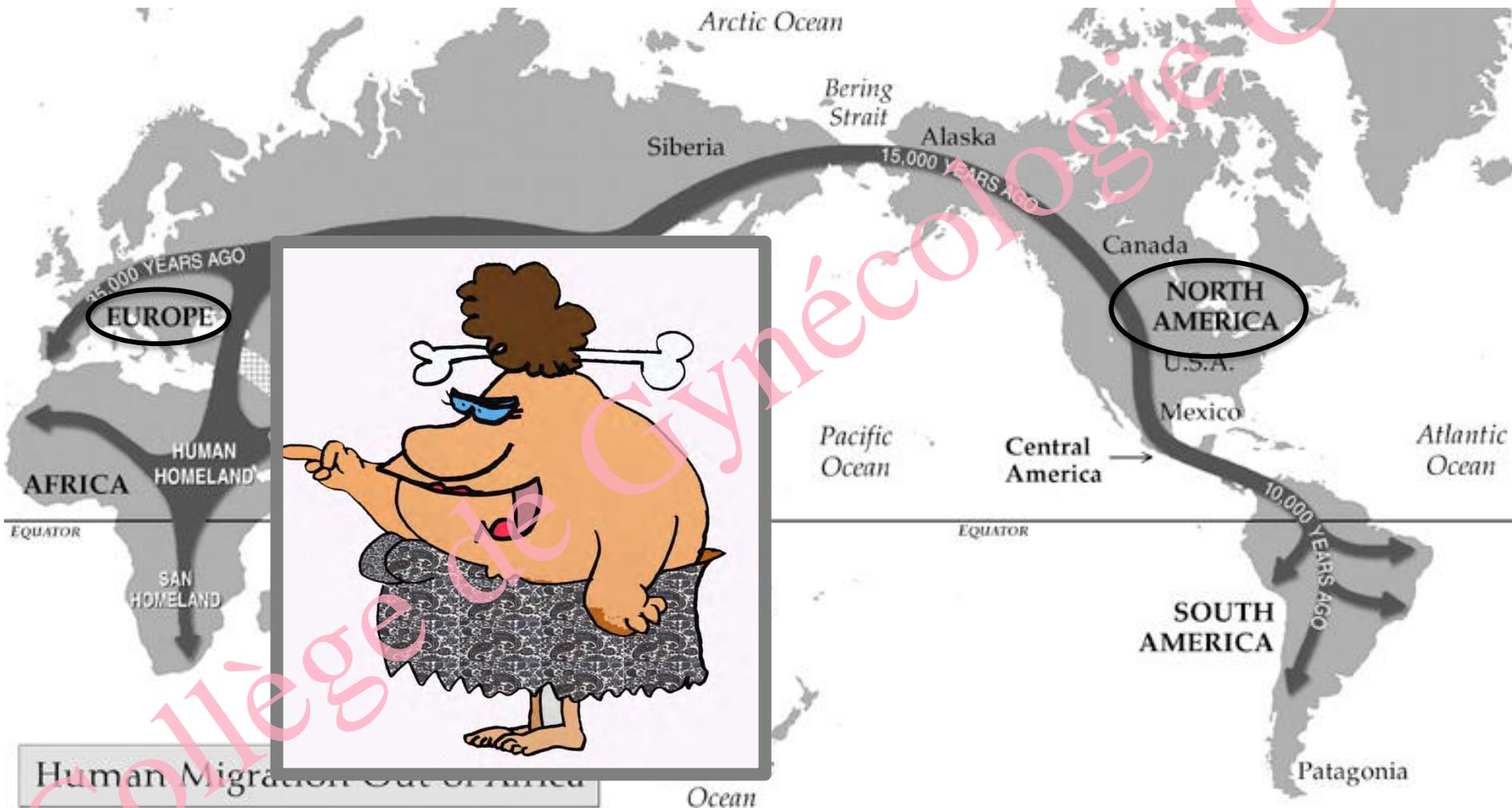
OR, odds ratio; PCOS, polycystic ovary syndrome; RAF, risk allele frequency; SNP, single-nucleotide polymorphism.

\*Estimates are from our discovery samples.

Day, F. R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat. Commun.* 6:8464, 2015

Dans le monde entier on retrouve ce syndrome avec variants de gènes impliqués dans : action gonadotrophines et neuroendocrines, synthèse des androgènes ovariens et rôle de l'insuline

# LE SOPK: UNE MALADIE ANCESTRALE PLANÉTAIRE!

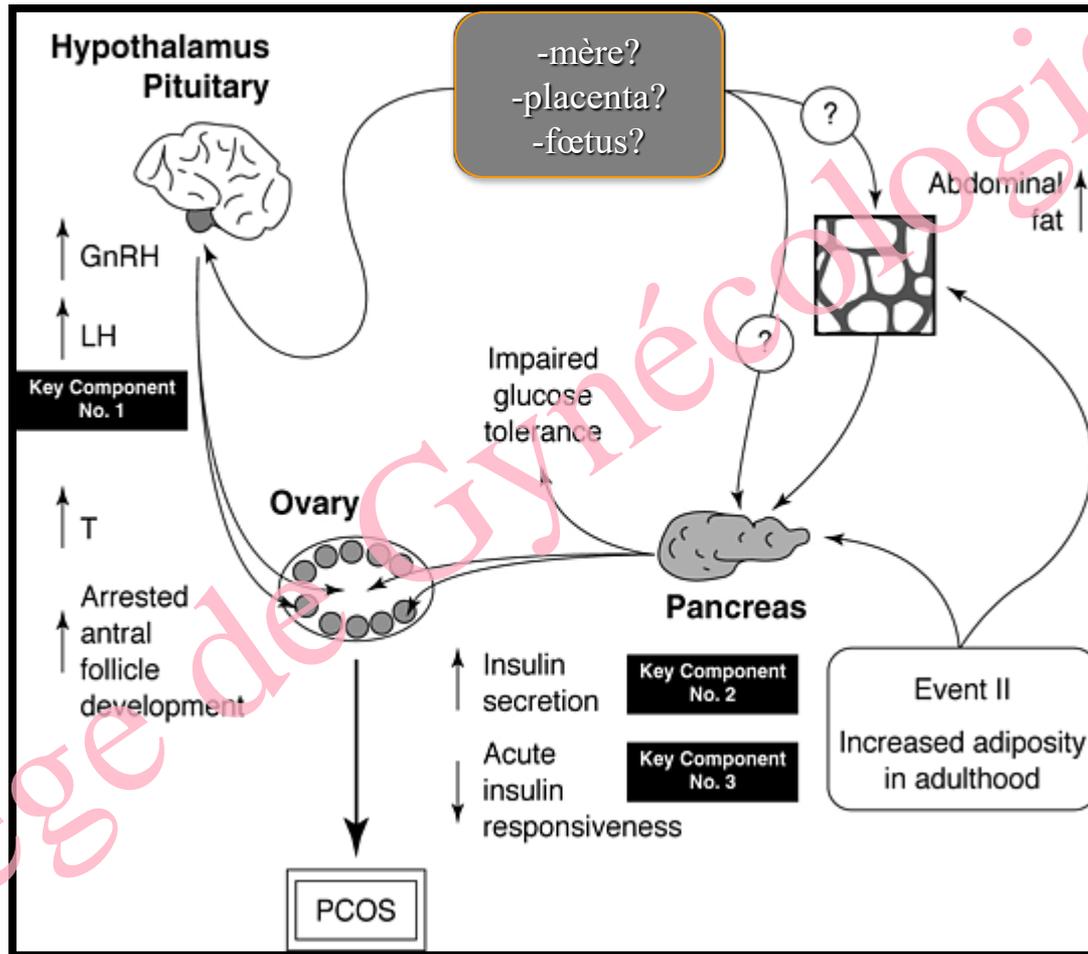


Miss Essopekâh, 300.000 ans avant JC:  
Double avantage évolutionnaire... autrefois!

# LES LIMITES DES ÉTUDES GWAS

- ◇ La plupart des variants GWAS ne sont pas exoniques.
  - ◇ Leur signification fonctionnelle est donc difficile à établir
- ◇ Les études GWAS permettent la détection des variants **fréquents (>5%), d'effet modeste**
- ◇ **L'héritabilité** du SOPK expliquée par les variants GWAS détectés est <10%, alors qu'elle est globalement de ≈ 70%
- ◇ L'héritabilité restante viendrait de variants plus rares, conférant un risque élevé, non détectés par les GWAS;
- ◇ Et/ou de facteurs épigénétiques/ environnementaux

# LE « BIG BANG » DU SOPK: L'HYPERANDROGÉNIE IN UTERO ?



ABBOTT et al, Trends in Endocrinology & Metabolism 1998, 9: 62-67

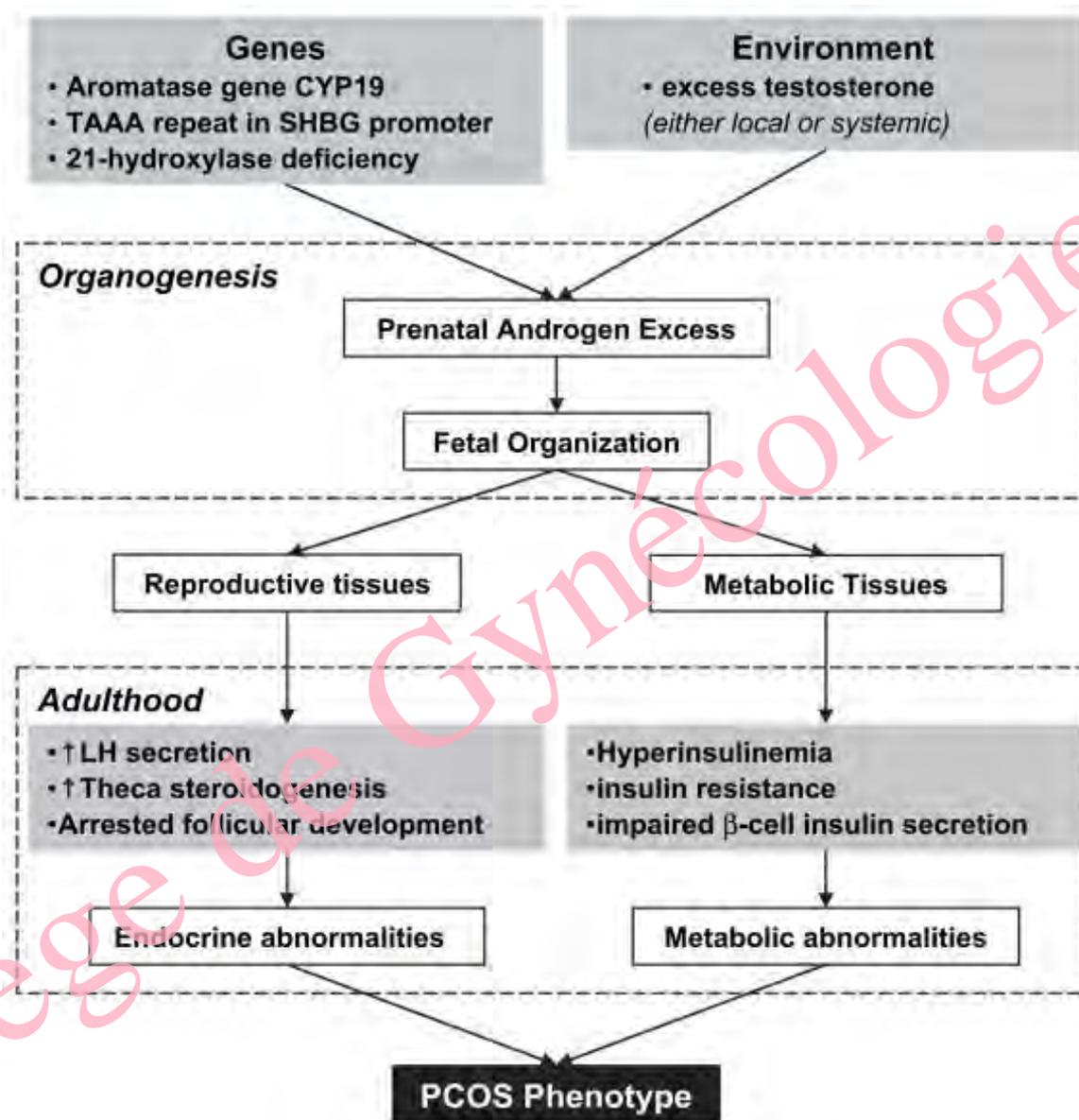
# EXPOSITION AUX ANDROGÈNES IN UTÉRO



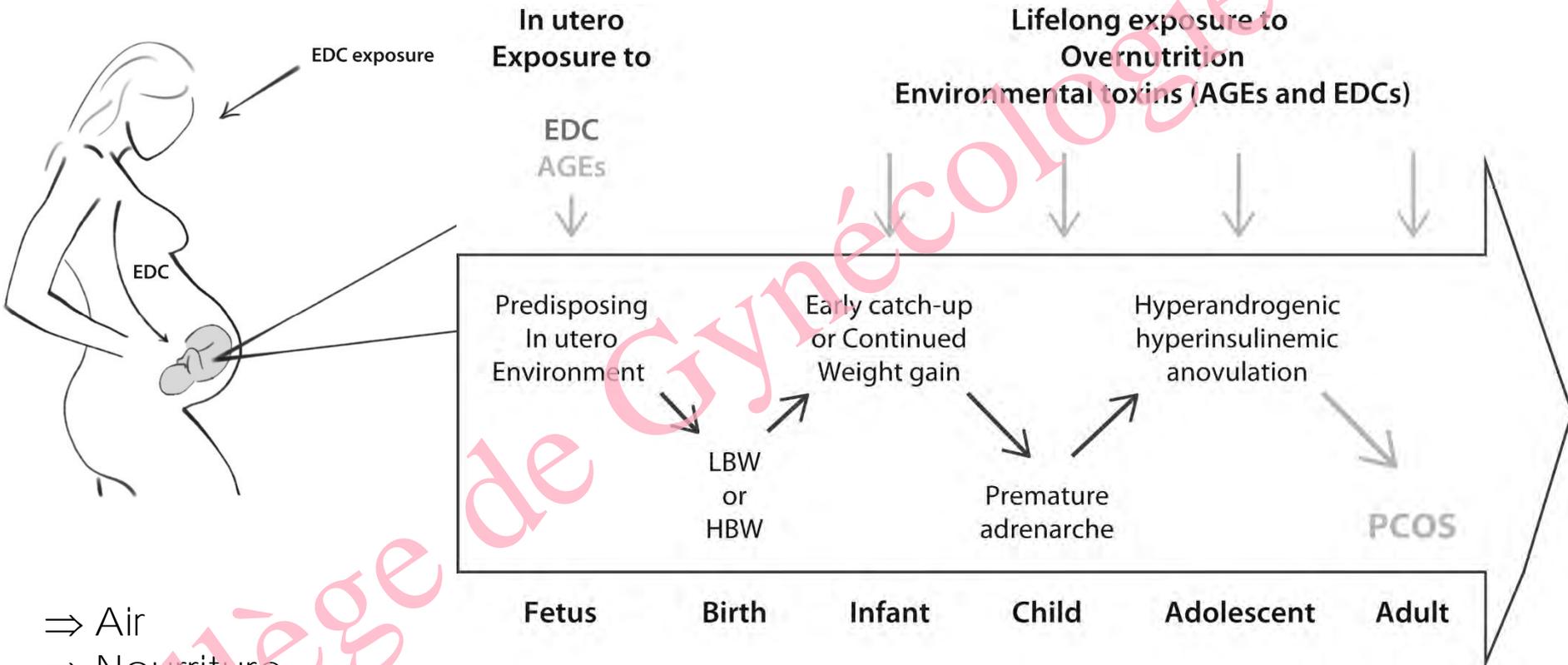
- Prenatally androgen exposed Rhesus Monkey
  - => exposition précoce in utero (G40-44) => HA, troubles du cycle, excès foll, IR, Lh tonique => reprogrammation neurone GnRH?
  - => exposition plus tardive (G 100-110) : pas d'IR ni LH tonique

*Abbott, HRU, 2005*

- Chez femmes SOPK: androgènes plus élevés pendant grossesse,
- cause? (hcg sur cellules thécales? Défaut aromatisation?)



# EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?



- ⇒ Air
- ⇒ Nourriture
- ⇒ Eau
- ⇒ Peau



# BISPHENOL A

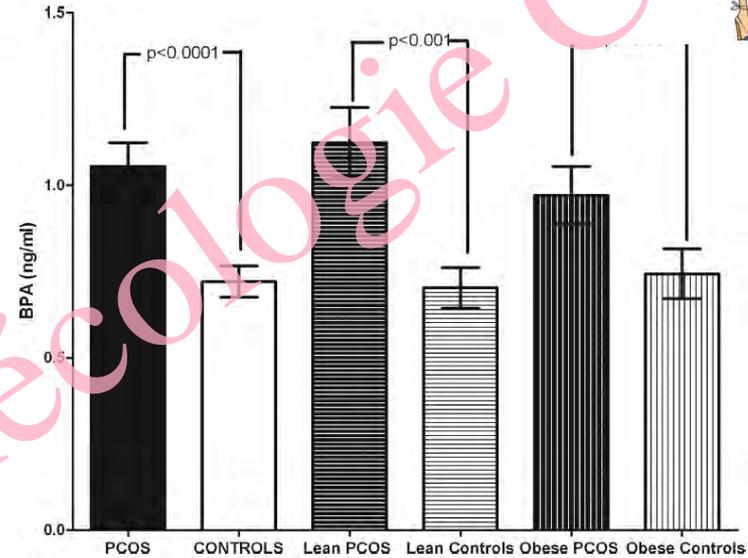
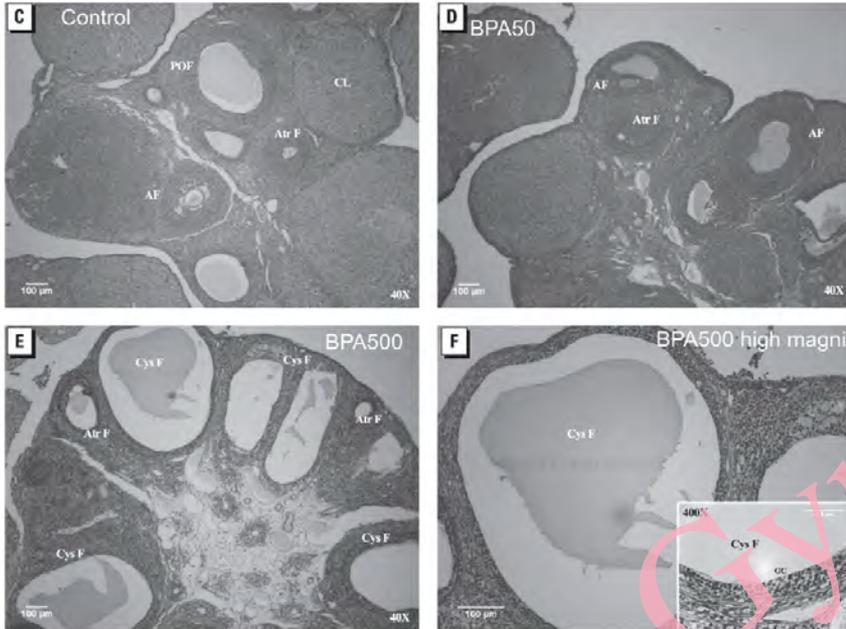


FIG. 1. BPA values in PCOS and controls, as well as in lean and obese subgroups.

Fernandez, Environ Health Perspective, 2010

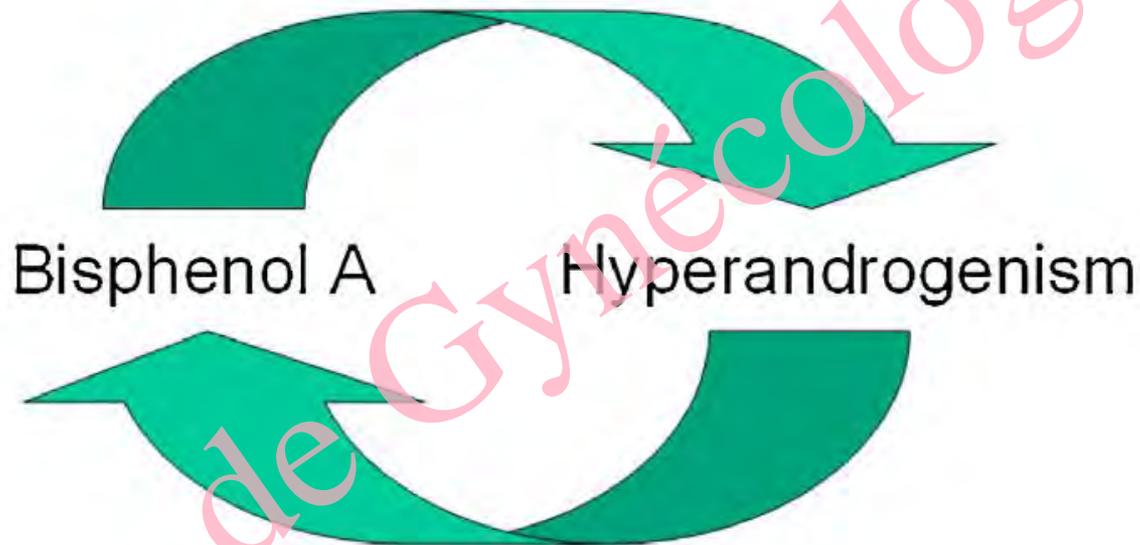
- ⇒ Altérations sécrétion GnRH
- ⇒ Modification hormones sexuelles
- ⇒ Troubles de l'ovulation
- ⇒ Aspect polykystique des ovaires

Diamanti-Kandarakis, JCEM, 2011

⇒ Correlation BPA serum avec Testo,  $\Delta 4$ , IR

# INTERACTIONS BPA/ANDROGÈNES

BPA binds to SHBG with increased freeT  
↗ T secretion by thecal cells in vitro  
Inhibition of testosterone-hydroxylases



↘ *glucuronyl-transferase expression*  
↘ **SHBG** ⇒ ↗ free **BPA**

Fig. 1. Bidirectional interactions between BPA and androgens.

From Kandarakis et al. [86].

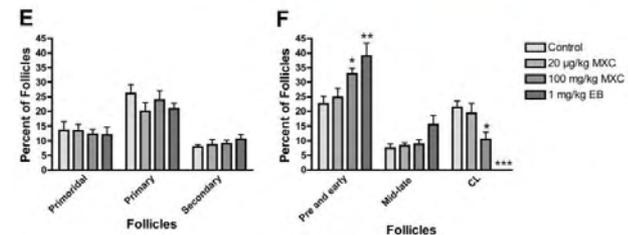
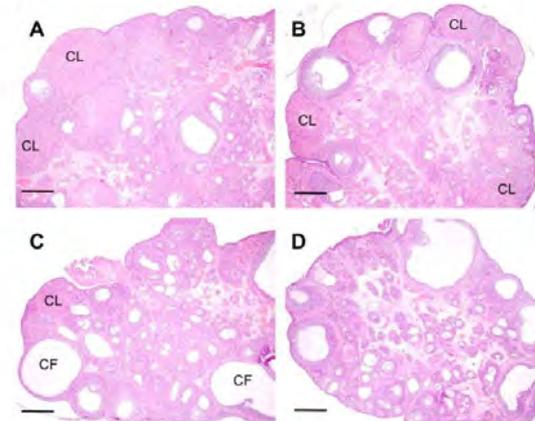
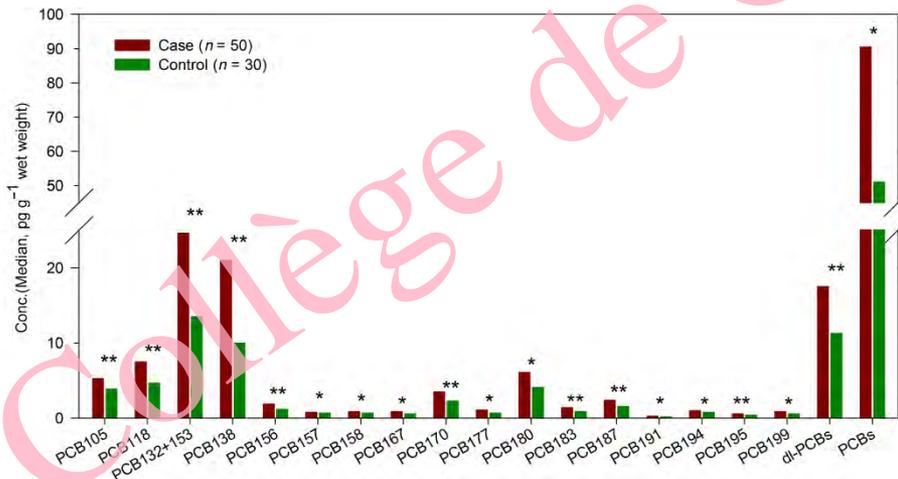


# PESTICIDES ET SOPK



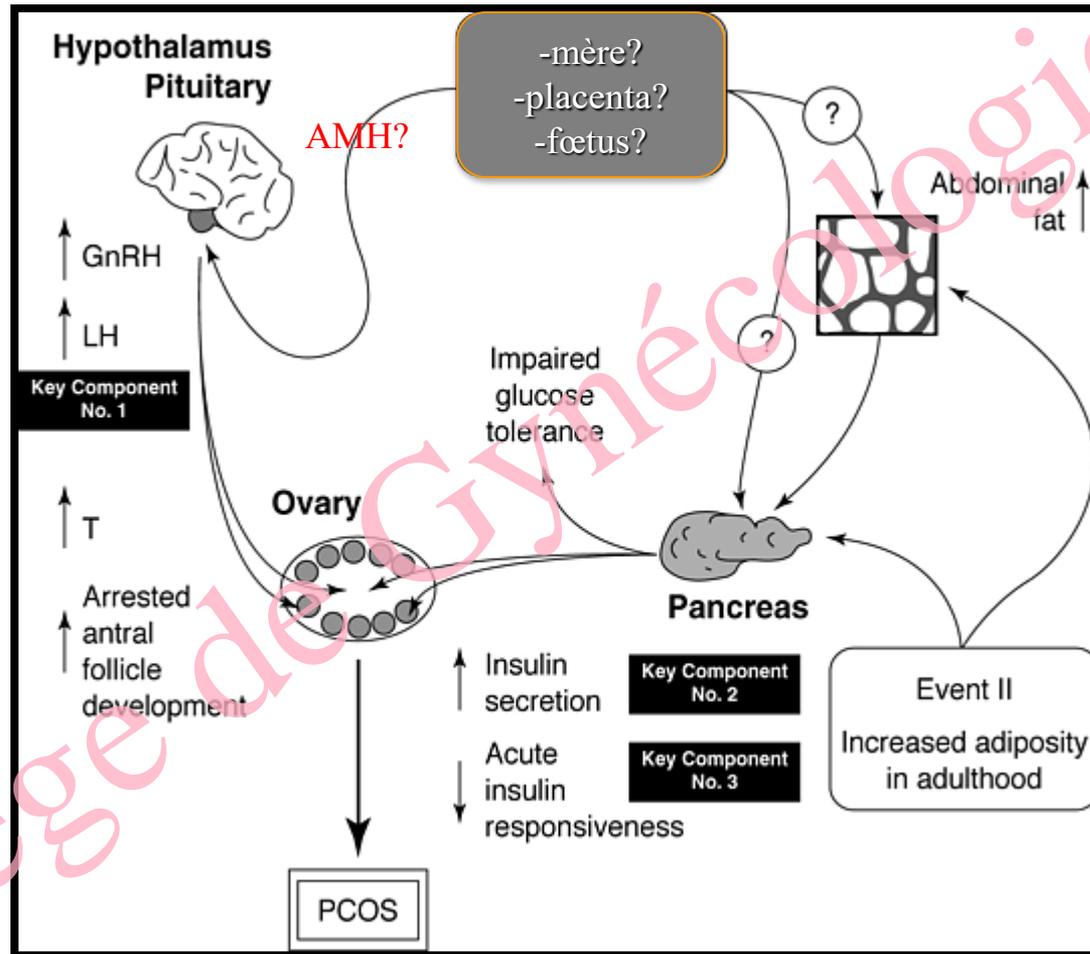
- Vagi, *Biomed Central Endocrinol Disorders*, 2014 :
- Concentrations sériques terciles sup et moyens comparés à inférieur
  - Perfluorooctanoate  
RR 6.93  $p < 0.003$
  - Perfluorooctane sulfonate  
RR 5.79  $p < 0.005$
  - PCB 170  
RR 6.88  $p < 0.003$
  - PCB 183  
RR 4.41  $p < 0.017$

- Metoxychlore
  - pesticide estrogène like
  - Periode critique dvpt fetal et neonatal
  - Nappes phréatiques++



Armenti,  
Toxicol  
applied  
pharmacol,  
2008

# LE « BIG BANG » DU SOPK: L'HYPERANDROGÉNIE IN UTERO ?

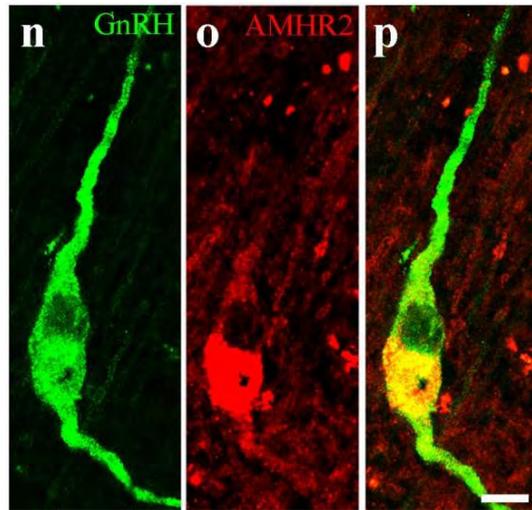


ABBOTT et al, Trends in Endocrinology & Metabolism 1998, 9: 62-67

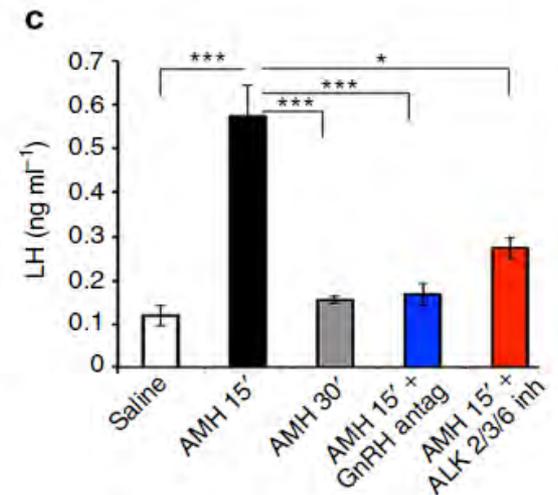
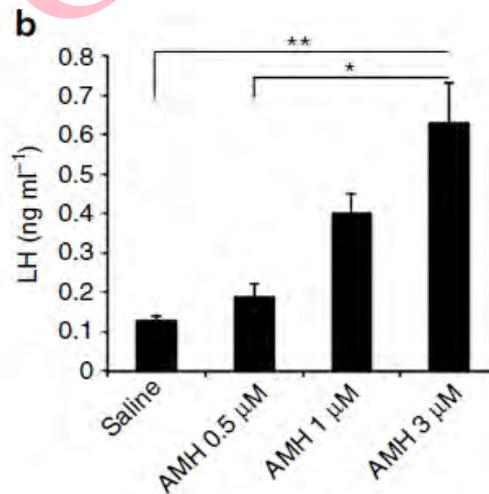
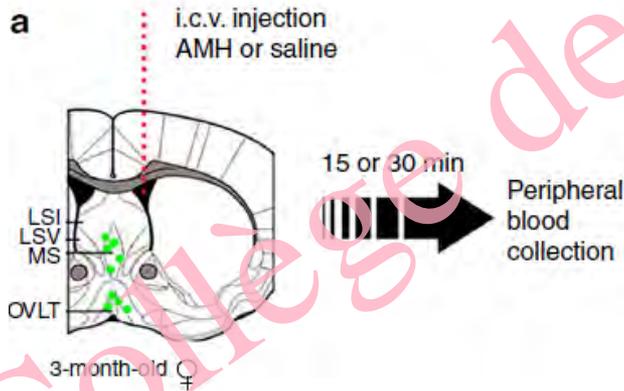
# L'AMH A UN RÔLE CENTRAL



Cimino, Nat Genetics, 2016



AMH => AMHR2 sur neurone à GnRH  
=> stimule neurone à GnRH  
=> libération de LH

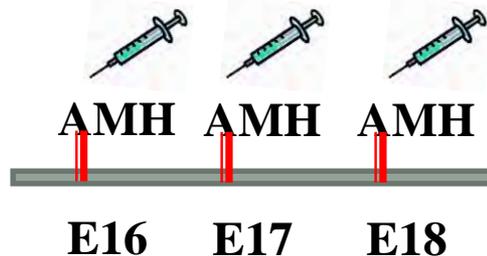


# In Mice : exposure to elevated AMH in utero leads to PCOS later in life.

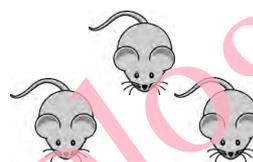


Tata et al.,  
Nat  
Genetics,  
2018 in press

Pregnant  
mouse



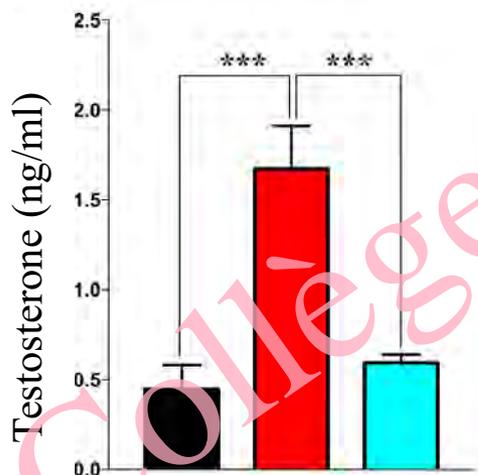
Offspring  
**PAMH**



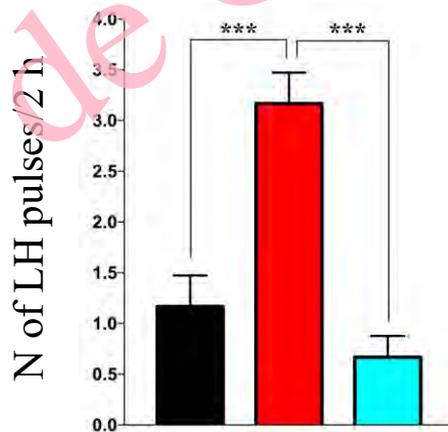
New PCOS  
mouse model



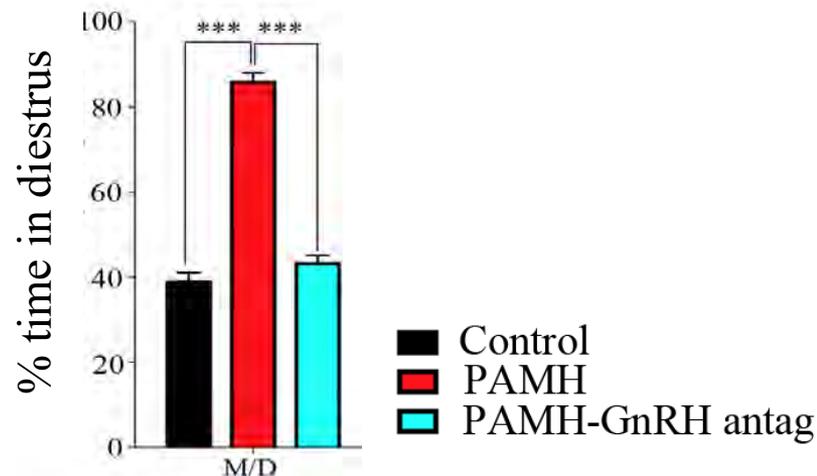
## Hyperandrogenism



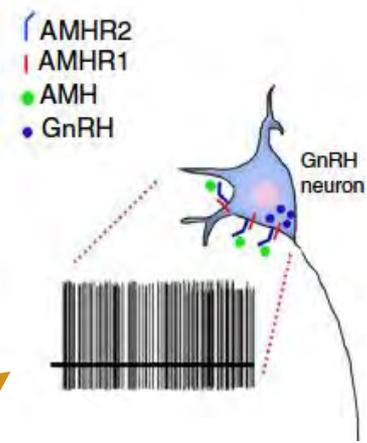
## Elevation in LH pulsatility



## Oligoanovulation



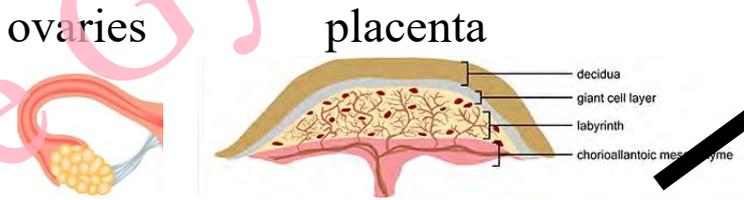
AMH



↑↑ LH

Mother Hypothalamus?

↑↑ Testo



↓ Aromatase

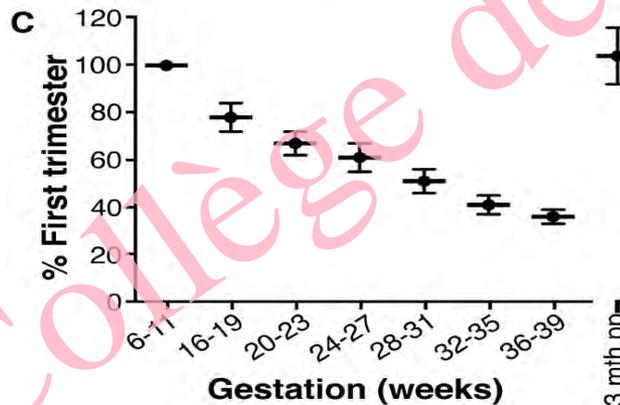
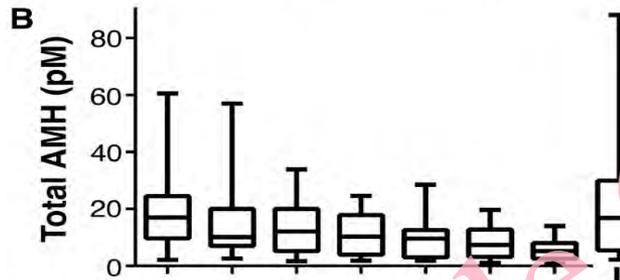
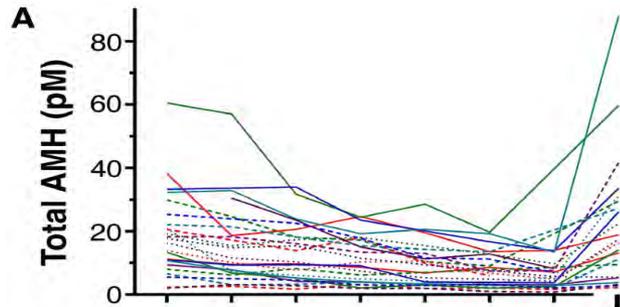
Fetal Hypothalamus?

Collège de Gynécologie CVL

# L'AMH PENDANT LA GROSSESSE



Chez les femmes témoins



Chez les femmes avec SOPK ?

- AMH T2 de grossesse
- 66 SOPK
- 63 témoins

SOPK : 21.25 pmol/L

Témoin: 14.00 pmol/L

$p < 0.0001$

Tata et al., Nat Genetics, 2018 in press

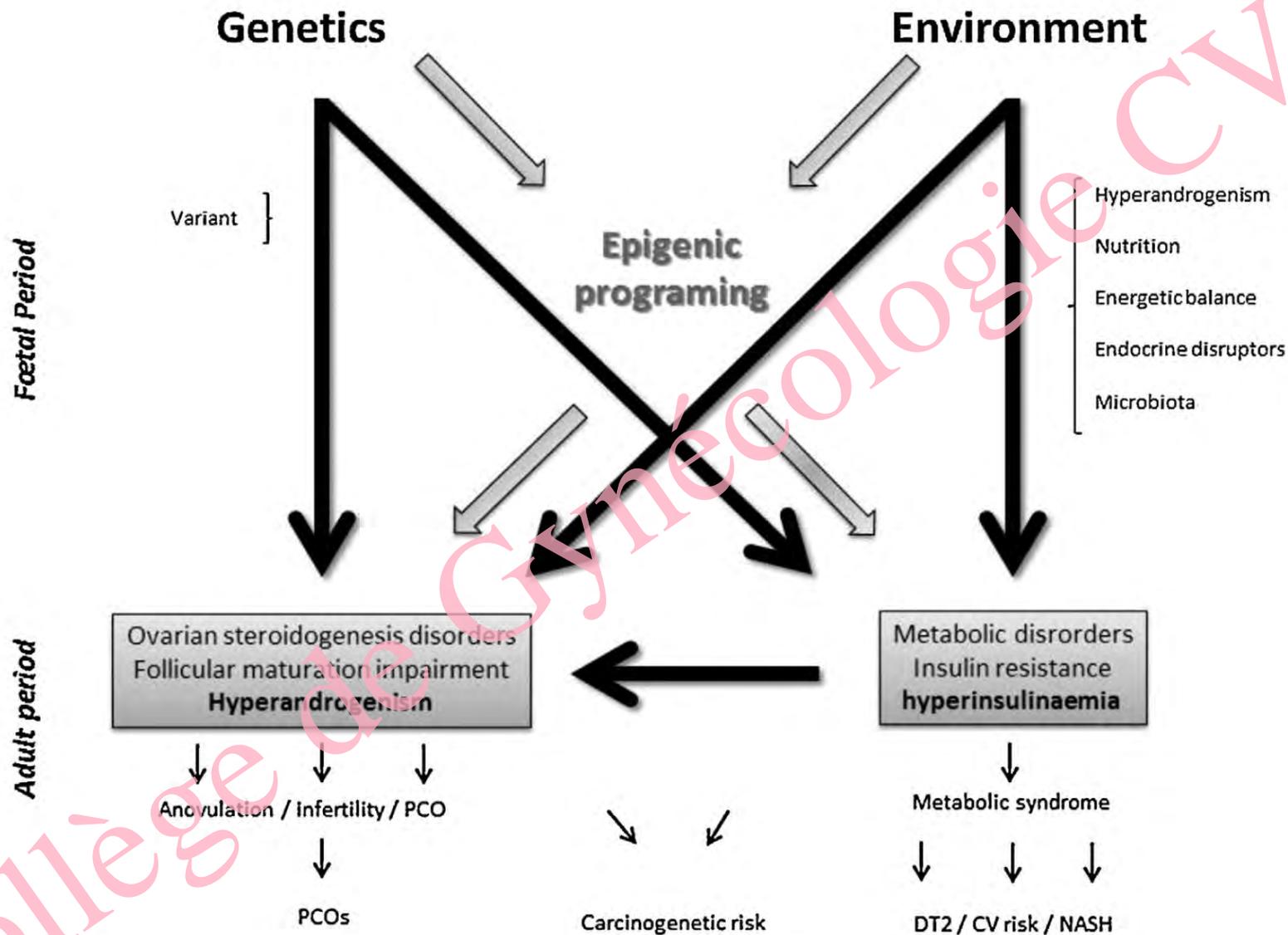
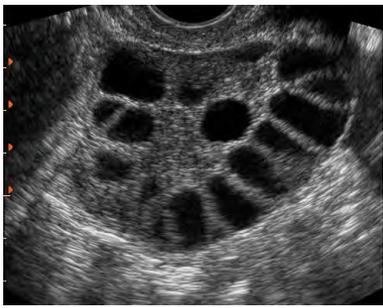


Fig. 2. PCOS pathophysiology: interactions between genetic, epigenetic and environmental factors.

Adapted from Crain et al. [111].



# CONCLUSION

- SOPMK : pathologie fréquente
- Diagnostic et Prise en charge désormais bien codifiés
  - Conférences de consensus ASRM/ESHRE
- Pathologie chronique
- Physiopathologie complexe +++
- Prédisposition génétique et modifications **épigénétiques => rôle majeur de l'environnement (dès la vie in-utéro)**

*Merci pour votre attention*

