

■ Le dossier – SOPK

Perturbateurs endocriniens et syndrome des ovaires polykystiques

RÉSUMÉ : Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble de l'ovulation le plus fréquent. Dans le cadre de sa pathogénie complexe, il émerge une origine environnementale, en lien avec une exposition aux perturbateurs endocriniens (PE). Les PE interfèrent avec les stéroïdes et le métabolisme glucidique et peuvent aggraver l'insulinorésistance du SOPK. Cette exposition au PE peut commencer dès la préconception, et dans ce cas elle peut être réversible en cas d'éviction des PE. En revanche, l'exposition intra-utérine conduit à des changements épigénétiques qui entraînent des effets irréversibles à la naissance et dans la descendance. Le mode de vie peut également accélérer le développement du SOPK à l'adolescence. Outre les conseils nutritionnels donnés par les professionnels de santé, l'éviction des PE au quotidien doit être préconisée chez les patientes SOPK.



P. MIRAKIAN, J.-B. PRETALLI
Département de la médecine reproductive,
hôpital privé Natecia, LYON.

■ Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une endocrinopathie complexe et hétérogène chez les femmes en âge de procréer. Sa prévalence est estimée entre 5 et 10 % [1], voire jusqu'à 21 %, en fonction des critères diagnostiques et de la localisation géographique [2].

En 1990, l'Institut national de la santé américain (National Institute of Health) a proposé les critères diagnostiques suivants : la présence d'une hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, alopecie) et/ou biologique, et d'une spanioménorrhée, voire aménorrhée avec anovulation. Selon les critères de Rotterdam (utilisés par les professionnels de santé), le diagnostic du SOPK nécessite de répondre à deux des trois critères mentionnés ci-dessus.

Ce dérèglement hormonal est à la fois central (hypothalamo-hypophysaire) et périphérique (ovarien et métabolique). Récemment, il a été mis en évidence l'effet stimulant de l'hormone antimüllérienne (AMH) sur la sécrétion de l'hor-

monie de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH), entraînant une augmentation de l'hormone lutéinisante (LH) [3]. Le SOPK s'accompagne fréquemment d'une résistance à l'insuline, pouvant favoriser l'apparition d'un surpoids, voire d'une obésité, d'un diabète (le risque de diabète gestationnel étant multiplié par trois), ainsi que d'un risque accru de cancer de l'endomètre et d'événement cardiovasculaire au cours de la vie [4].

■ L'impact de l'environnement

La génétique n'explique que 10 % des SOPK. À ce jour, cependant, 25 gènes de prédisposition sont identifiés [5].

Les perturbateurs endocriniens (PE) ont attiré l'attention de la communauté scientifique. Ils semblent impliqués dans la survenue du SOPK, car ils interfèrent avec de multiples voies de signalisation neuroendocriniennes, hormonales et métaboliques. Il est actuellement établi que les PE peuvent agir *via* une voie génomique en se liant aux récepteurs hormonaux nucléaires (par exemple,

■ Le dossier – SOPK

les récepteurs des œstrogènes (ER), les récepteurs des androgènes (AR) ou les récepteurs de la progestérone (PR)), exerçant des effets agonistes ou antagonistes, **effet le plus souvent irréversible**. Ils peuvent aussi agir *via* des voies non génomiques en se liant aux récepteurs membranaires des œstrogènes (ER), de la progestérone (PR) ou aux protéines couplées aux protéines G, effet le plus souvent réversible.

Certaines études ont également révélé d'autres mécanismes d'action possibles, tels que le stress oxydatif, la susceptibilité génétique et les modifications épigénétiques (par exemple, la méthylation de l'ADN). En pratique, une exposition développementale à certains PE pourrait altérer de manière permanente la fonction hormonale reproductive et métabolique, favorisant le développement du SOPK chez les individus génétiquement prédisposés, ou simplement exacerber l'évolution naturelle du syndrome tout au long de la vie [6].

■ Où trouve-t-on des PE ?

Les PE sont généralement retrouvés dans les plastiques (bisphénol A (BPA)), les plastifiants (phtalates), les solvants/lubrifiants (biphényles polybromés (PBDE), polychlorobiphényles (PCB) et dioxines), les cosmétiques, les pesticides (chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT], et méthoxychlore), les fongicides (vinchlozoline), les retardateurs de flamme, les dérivés perfluorés (PFAS), les médicaments comme le diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène synthétique non stéroïdien [7-11]. Les PE peuvent également être produits par la nature ; par exemple, les phytoœstrogènes, qui interfèrent avec la fonction endocrine, sont produits par les plantes et agissent principalement par les récepteurs des œstrogènes.

Les PE **contaminent le corps humain par ingestion** (alimentation, boisson), par inhalation (poussière, tabac, air

intérieur et extérieur) et par la **voie transdermique** (utilisation de cosmétiques et de crèmes). On peut les trouver dans le liquide amniotique, les urines, le sérum, le sperme, le liquide folliculaire, les cheveux et le lait maternel.

■ Les effets des PE

D'une manière simplifiée, leurs effets hormonaux retrouvés dans la littérature sont androgéniques pour les PCB, le BPA, le triclosan, la nicotine, le glyphosate, le tributylétain, sont antiandrogéniques et œstrogéniques pour les phtalates, les PFAS, le DDT et les PBDE. Un effet métabolique est retenu pour les BPA, les PFAS, les phtalates et le méthylparabène [12-16]. Une des difficultés des études sur les PE est liée au fait qu'ils ne répondent pas à la toxicologie classique (pas d'effet dose et d'effet cocktail lié à l'association de plusieurs PE ensemble).

On sait que l'expression des gènes peut être amplifiée par une **exposition intra-utérine à un excès d'AMH ou à un excès d'androgènes** (surrisque de 30 % de développer un SOPK si la mère en a un) [17]. Cet effet épigénétique de l'environnement fœtal peut tout à fait s'appliquer à une exposition prénatale à des PE à effet androgénique. Les effets de ce type d'exposition sont irréversibles et transmissibles aux générations suivantes (effet transgénérationnel). Une étude chez la souris (PAMH) a montré une hypométhylation de l'ADN de gènes impliqués dans le SOPK. Cette anomalie de la méthylation pouvait être corrigée (S-adenosylméthionine (AdoMet)) et éviter la transmission à la descendance [18].

Il existe aussi dans la pathogénie du SOPK, une activation postnatale des susceptibilités individuelles **en lien avec le mode de vie**. Les effets néfastes de cette exposition postnatale sont en revanche réversibles à l'arrêt de l'exposition (arrêt du tabac par exemple). L'hypothèse de l'augmentation de l'exposition aux PE

avec l'occidentalisation du mode de vie émerge dans la littérature scientifique (plats préparés avec additifs, emballages plastifiés, fruits et légumes issus de l'agriculture intensive) [19].

Plusieurs études ont tenté d'établir un lien entre l'exposition aux PE et la pathogénie du SOPK.

La Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, a identifié plus de 1 800 produits chimiques perturbant au moins une des trois voies endocriniennes (œstrogène, androgène et thyroïde), et 320 des 575 produits chimiques ont été examinés lors de l'instruction de la Commission européenne, avec des niveaux de preuve potentiels de perturbation endocrinienne. L'étude PEPS'PE de Santé publique France a classé les effets sanitaires des PE selon le niveau des preuves et a souligné, en particulier, **l'impact sur la fertilité masculine et féminine, l'effet cancérogène, obésogène et diabétogène des PE**, que l'exposition soit prénatale ou postnatale [20].

Si l'on s'intéresse plus précisément au développement du SOPK, on observe qu'il peut être la conséquence d'une exposition fœtale aux PE, donc d'une exposition prénatale, mais aussi d'une exposition postnatale. Dans une étude de cohorte ayant suivi 681 123 filles, **une exposition prénatale aux androgènes, au tabac et à l'obésité maternelle (réservoir de PE) favorisait de façon significative le développement du SOPK dans la descendance** [21]. En effet, l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens qui imitent les hormones endogènes altère la programmation fœtale (**fig. 1**) [6].

Chez le rat, l'exposition à des doses élevées de BPA pendant la période néonatale conduisait au développement d'un SOPK à l'âge adulte, avec augmentation du taux de testostérone et un trouble de la pulsatilité du GnRH (**fig 2**).

L'exposition postnatale aux PE a également des effets délétères, mais ceux-ci

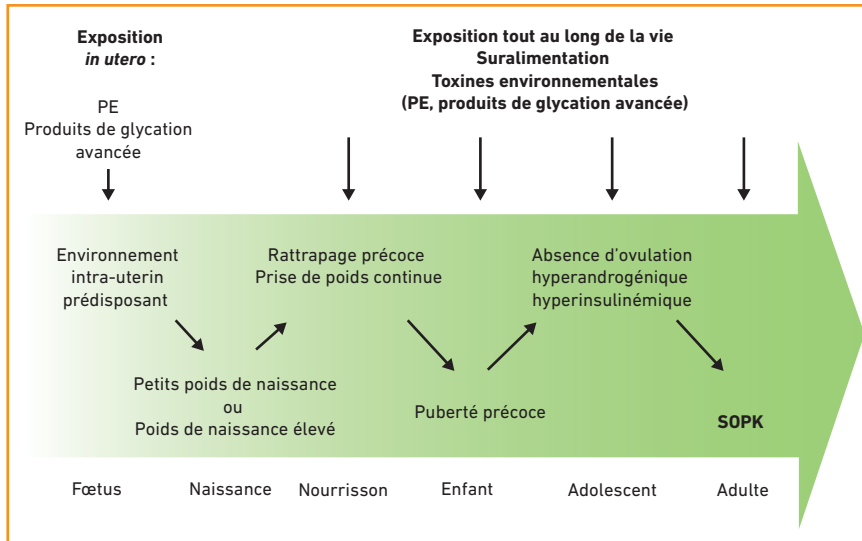


Fig 1 : D'après Aleksandra Zofia Rutkowska et al. [6].

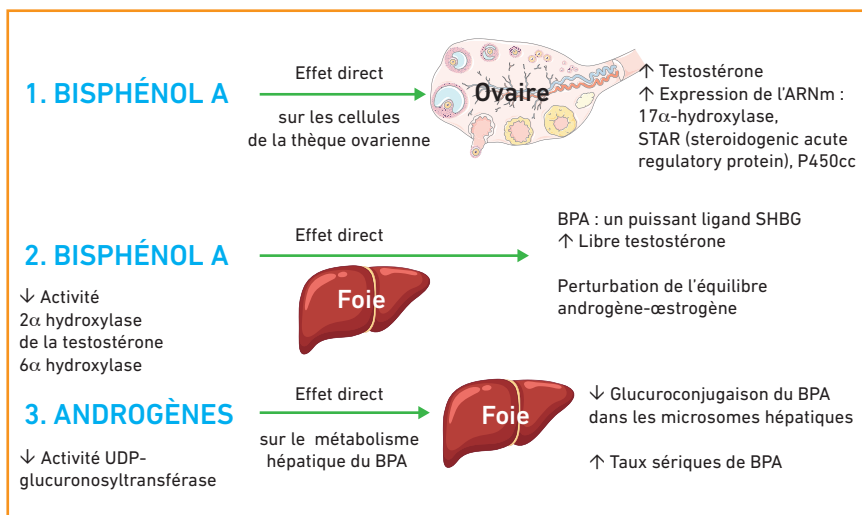


Fig 2 : D'après Aleksandra Zofia Rutkowska et al. [6].

sont réversibles à la différence de l'**exposition prénatale qui modifie l'expression des gènes et peut transmettre l'anomalie sur plusieurs générations**.

Neuf études impliquant 493 patientes atteintes de SOPK et 440 témoins ont été incluses dans une méta-analyse qui montrait que les patientes atteintes de SOPK avaient des niveaux de BPA significativement plus élevés par rapport aux groupes "contrôle". Le BPA sérique pourrait être positivement associé aux femmes atteintes de SOPK, et le BPA

pourrait être impliqué dans la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie du SOPK [22].

Une autre méta-analyse portant sur 24 études (11 chez l'animal, 13 chez l'humain) montrait une corrélation entre taux élevés de BPA et SOPK [23]. Alors que la réserve ovarienne échographique et le taux d'AMH sont classiquement élevés dans le SOPK, il a été constaté un compte de follicules antraux et une AMH abaissée lorsque la concentration urinaire en BPA était élevée [24].

Une autre étude a montré qu'il n'y avait pas de lien entre concentration de phtalates et SOPK. En revanche, une corrélation entre phtalates et insulino-résistance indépendamment du poids était observée [25]. Une étude cas/contrôle américaine a mis en évidence près de 6 fois plus de PCB, d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et d'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) dans le sang des patientes SOPK *versus* sans SOPK [26]. **Le triclosan** contenu dans des produits de soins personnels et ménagers tels que savon parfumé, shampoing, dentifrice et détergent liquide est retrouvé dans les urines des femmes infertiles SOPK à des concentrations 2 fois supérieures par rapport aux patientes infertiles sans OPK [27].

Au centre de PMA de l'hôpital privé Natecia (Lyon), nous avons étudié les réponses au questionnaire Fertilyon fournies par des patientes connaissant leur diagnostic de SOPK (n = 339) et les avons comparées à celles de patientes connaissant leur diagnostic d'endométriose (n = 223). Nous avons observé que les patientes SOPK étaient plus souvent obèses, qu'elles consommaient moins de produits alimentaires bio, de produits ménagers bio, qu'elles utilisaient plus de parfums d'ambiance et de désodorisants textiles (**fig. 3**). Parmi les patientes infertiles consultant au centre de PMA, cette population de SOPK semblait plus exposée aux PE (étude non publiée).

En conclusion, **l'origine environnementale du SOPK commence in utero (irréversible) et se poursuit après la naissance (réversible)**. L'exposition aux perturbateurs endocriniens est incriminée dès la préconception et se poursuit après la naissance. Cette exposition a, en particulier, un effet obésogène contre lequel il faut particulièrement lutter, car il impacte directement la pathogénie du SOPK.

Les professionnels de santé ont un devoir de prévention chez toutes les femmes et chez tous les hommes en préconception

Le dossier – SOPK

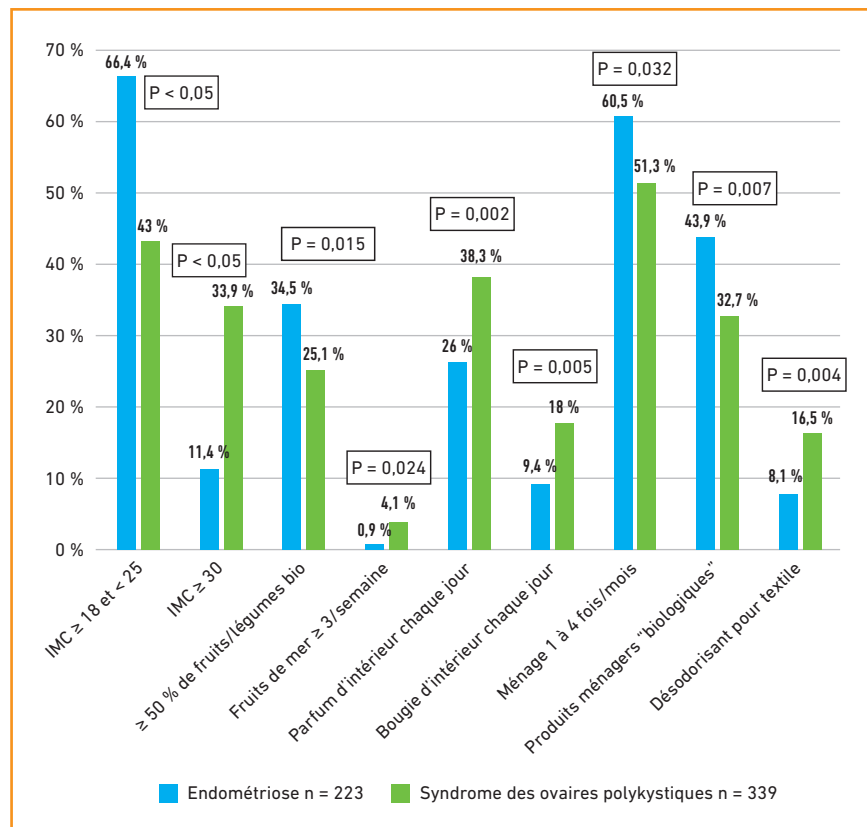


Fig. 3 : Comparaison des réponses au questionnaire Fertilyon significativement différentes entre patientes avec SOPK : n = 339 et patientes avec endométriose : n = 223.

puis pendant la grossesse et pendant les périodes de vulnérabilité de l'enfance et l'adolescence. Ils ont un devoir d'éducation à l'éviction des PE dans leur environnement. L'exposition aux PE, en particulier alimentaire, à l'adolescence et en préconception, doit et peut être évitée chez nos patientes.

BIBLIOGRAPHIE

- ROCHA AL, OLIVEIRA FR, AZEVEDO RC *et al.* Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research*, 2019;8:F1000 Faculty Rev-565.
- LIZNEVA D, SUTURINA L, WALKER W *et al.* Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2016;106:6-15.
- CIMINO I, CASONI F, LIU X *et al.* Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*, 2016;7:10055.

- JOHAM AE, KAKOLY NS, TEEDE HJ *et al.* Incidence and Predictors of Hypertension in a Cohort of Australian Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:1585-1593.
- AZUMAH R, HUMMITZSCH K, ANDERSON RA *et al.* Genes in loci genetically associated with polycystic ovary syndrome are dynamically expressed in human fetal gonadal, metabolic and brain tissues. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023;14:1149473.
- RUTKOWSKA AZ, DIAMANTI-KANDARAKIS E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril*, 2016;106:948-958.
- BLANCHOU H, MOREAU-GUIGON E, FARRUGIA F *et al.* Contribution by urban and agricultural pesticide uses to water contamination at the scale of the Marne watershed. *Sci Total Environ*, 2007;375:168-179.
- SZUMILAS K, SZUMILAS P, GRZYWACZ A *et al.* The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female

Reproductive Systems: A Systematic Review. *IJERPH*, 2020;17:6152.

- LEE A, BENSADA S, LAMOTHE V *et al.* Endocrine disruptors on and in fruits and vegetables: Estimation of the potential exposure of the French population. *Food Chemistry*, 2022;373:131513.
- BUCKLEY JP, KIM H, WONG E *et al.* Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Environ Int*, 2019;131:105057.
- NICOLOPOULOU-STAMATI P, HENS L, SASCO AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:373-383.
- DING N, HARLOW SD, RANDOLPH JF *et al.* Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Hum Reprod Update*, 2020;26:724-752.
- HEWLETT M, CHOW E, ASCHENGRAU A *et al.* Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci*, 2017;24:19-27.
- KAHN LG, PHILIPPAT C, NAKAYAMA SF *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:703-718.
- PARK C, SONG H, CHOI J *et al.* The mixture effects of bisphenol derivatives on estrogen receptor and androgen receptor. *Environ Pollut*, 2020;260:114036.
- AMIR S, SHAH STA, MAMOULAKIS C *et al.* Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021;18:1464.
- PARKER J, O'BRIEN C, GERSH FL. Developmental origins and transgenerational inheritance of polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2021;61:922-926.
- MIMOUNI NEH, PAIVA I, BARBOTIN AL *et al.* Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab*, 2021;33:513-530.e8.
- PARKER J, O'BRIEN C, HAWRELAK J *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19:1336.
- Santé publique France. PEPS'PE study. Prioritization of health effects to be monitored as part of the monitoring program in connection with endocrine disruptors from Santé publique France.

- Methodological report [Internet]. 2021 [cité 2 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/import/peps-pe-study.-prioritization-of-health-effects-to-be-monitored-as-part-of-the-monitoring-program-in-connection-with-endocrine-disruptors-from-sant>
21. STEINER AZ. Maternal factors associated with offspring polycystic ovarian syndrome. *BJOG*, 2019;126:252.
 22. HU Y, WEN S, YUAN D *et al.* The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol A and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2018;34:370-377.
 23. KECHAGIAS KS, SEMERTZIDOU A, ATHANASIOU A *et al.* Bisphenol-A and polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Rev Environ Health*, 2020;35:323-331.
 24. ZHOU W, FANG F, ZHU W *et al.* Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*, 2016;14:18.
 25. AKIN L, KENDIRCI M, NARIN F *et al.* Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2020;12:393-400.
 26. VAGI SJ, AZIZ-BAUMGARTNER E, SJÖDIN A *et al.* Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord*, 2014;14:86.
 27. YE J, ZHU W, LIU H *et al.* Environmental exposure to triclosan and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study in China. *BMJ Open*, 2018;8:e019707.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Perturbateurs endocriniens et syndrome des ovaires polykystiques (p. ?)

- L'exposition prénatale aux PE peut conduire au développement du SOPK chez le fœtus exposé.
- L'exposition postnatale peut accélérer le développement du SOPK.
- L'exposition prénatale aux PE entraîne des effets irréversibles médiés par un effet épigénétique et justifie la nécessité d'une information préventive.
- L'exposition postnatale présente l'avantage de la réversibilité de ses effets délétères d'où l'intérêt de leur éviction.