

# Role Des Mitochondries Dans La Physiopathologie Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques

Kadiri M<sup>1,4</sup>, El Boukhrissi F<sup>2,4</sup>, Slaoui A<sup>1</sup>, Aissaoui M<sup>1</sup>, Mahmoud M<sup>1,3,4</sup>, Benbella I<sup>1,4</sup>

*1* Unité de Biochimie, Centre hospitalier Universitaire Hassan II, Fès, Maroc

*2* Service de Biochimie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

*3* Chef du Laboratoire Central de l'Hôpital Universitaire Hassan II, Fès, Maroc

*4* Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc

## RESUME

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une condition caractérisée par un déséquilibre hormonal ovarien, se manifestant par des troubles menstruels, une hyperandrogénie clinique et biologique, et constituant la principale cause d'infertilité chez les femmes en âge de procréer (une femme sur dix). En plus de ses impacts sur la reproduction, le SOPK est associé à des complications métaboliques telles que le diabète et des problèmes cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle. Actuellement, aucun traitement spécifique n'est disponible, mais des efforts de recherche visent à mieux comprendre les mécanismes complexes sous-jacents à cette maladie pour améliorer les options thérapeutiques et prévenir ses complications. Le SOPK semble résulter de l'interaction complexe entre facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, entraînant un dysfonctionnement systémique. Bien que les études pangénomiques et autres études sur le génome nucléaire n'aient pas permis d'identifier le mécanisme précis de la pathogenèse du SOPK, l'attention s'est récemment tournée vers les mitochondries en raison de leur rôle central dans le métabolisme cellulaire. Dans cette mise au point, nous examinerons la physiopathologie du SOPK, en mettant en lumière les aspects de la biologie mitochondriale et les mécanismes sous-jacents au dysfonctionnement mitochondrial associé au SOPK et à ses complications.

## ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a condition characterized by an ovarian hormonal imbalance, leading to menstrual irregularities, clinical and biochemical hyperandrogenism, and being the main cause of infertility in women of reproductive age (one in ten women). In addition to its impact on reproduction, PCOS is associated with metabolic complications such as diabetes and cardiovascular problems like hypertension. Currently, there is no specific treatment available, but research efforts aim to better understand the complex mechanisms underlying this disease to improve therapeutic options and prevent its complications. PCOS appears to result from the complex interaction of genetic, epigenetic, and environmental factors, leading to systemic dysfunction. Although genome-wide association studies and other studies on the nuclear genome have not identified the precise mechanism of PCOS pathogenesis, attention has recently turned to mitochondria due to their central role in cellular metabolism. In this review, we will examine the pathophysiology of PCOS, highlighting aspects of mitochondrial biology and the underlying mechanisms of mitochondrial dysfunction associated with PCOS and its complications.

**MOTS CLES:** Mitochondries, SOPK, mutations, stress oxydatif.

Date of Submission: 27-06-2024

Date of Acceptance: 05-07-2024

## I. INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue l'un des troubles endocriniens les plus courants chez les femmes, avec une prévalence mondiale estimée entre 5 % et 15 %, affectant principalement les femmes âgées de 18 à 44 ans. Le diagnostic du SOPK repose sur trois critères principaux : l'anovulation chronique, l'aspect échographique des ovaires polykystiques, et l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique. Bien que chaque symptôme puisse être expliqué par des mécanismes physiopathologiques spécifiques, l'étiologie initiale du syndrome reste inconnue. L'hyperandrogénie a été initialement considérée comme un facteur potentiel de développement des ovaires polykystiques ou d'altération de la fonction hypothalamo-hypophysaire [1].

Des études, notamment celle de Gilling-Smith et al., ont démontré une production accrue d'androgènes, suggérant un défaut génétique des cellules de la thèque ou un facteur métabolique reçu in vivo [2]. Cette hypothèse a conduit les chercheurs à examiner l'association entre le SOPK et les gènes impliqués dans la biosynthèse des androgènes et les voies métaboliques liées à l'action de l'insuline. En effet, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie compensatoire peuvent également être impliquées dans la physiopathologie du SOPK. L'insuline augmente la stimulation de la LH sur la biosynthèse des androgènes par les cellules thécales via une régulation positive des gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogenèse. Ainsi, l'hyperinsulinémie stimule directement la sécrétion d'androgènes par l'ovaire et diminue le taux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant une augmentation des androgènes biodisponibles. Ces androgènes affectent à leur tour le contrôle hypothalamique de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. De nombreuses études ont donné des résultats mitigés sur ce sujet (tableau1) [2].

Par ailleurs, une altération de la fonction mitochondriale a été observée dans les leucocytes et les cellules endothéliales chez les femmes atteintes de SOPK. Skov et al. ont signalé une expression réduite des gènes de la phosphorylation oxydative mitochondriale dans le muscle squelettique des femmes atteintes de SOPK. Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle les anomalies de la fonction mitochondriale et l'environnement métabolique anormal qui en découle jouent un rôle dans la pathogenèse du SOPK et des maladies associées [3].

Notre article se concentre sur les mécanismes sous-jacents du dysfonctionnement mitochondrial contribuant au SOPK ainsi qu'à ses complications connexes : métaboliques, cardiovasculaires, et néoplasiques.

**TABLEAU 1[2]: Etudes des liaisons entre différents gènes impliqués dans la voie de biosynthèse des androgènes et le SOPK.**

GENES CANDIDATS	ASSOCIATION AVEC LE SOPK	AUTEURS
CYP17 (cytochrome P450 17-hydroxylase/17, 20-desmolase)	Pas d'association significative	Witchel et al. Gharani et al.
CYP11A (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450)	Forte association	Gharani et al.
CYP21 (cytochrome P450 21-hydroxylase)	Association significative	Escobar-Morreale et al. Witchel et al.
Récepteur des androgènes	Pas d'association significative	Urbanek et al.
Sex hormone binding globulin	Association significative	Xita et al.
Récepteur à l'insuline	Pas d'association significative	Talbot et al.
Insuline	Forte association	Waterworth et al.
Protéines substrats du récepteur de l'insuline	Association significative	El Mkadem et al.
Follistatine	Pas d'association significative	Urbanek M
Calpaïne-10	Pas d'association significative	Hadad et al

## MITOCHONDRIES ET STRESS OXYDATIF

Les mitochondries, localisées dans le cytoplasme des cellules eucaryotes, constituent les principaux sites de la respiration aérobie. Leur fonction essentielle dans les cellules est de fournir la majorité de l'énergie nécessaire par le biais de la phosphorylation oxydative (OXPHOS). En plus de cette fonction énergétique, les mitochondries sont impliquées dans d'autres processus cellulaires, tels que l'oxydation des substrats, l'homéostasie du calcium, ainsi que la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose et la différenciation cellulaire [4]. La phosphorylation oxydative mitochondriale produit de l'ATP via la chaîne de transport d'électrons, nécessitant la synergie de plusieurs complexes enzymatiques respiratoires (complexes I, III, IV, etc.) [5].

Au cours du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se déroule par étapes successives, générant des intermédiaires réactifs connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (figure1) [5]. Ces intermédiaires, comprenant des radicaux primaires, sont bien plus réactifs que l'oxygène dont ils dérivent. Environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial est converti en radicaux superoxydes lors de la première étape de réduction de l'oxygène [5].

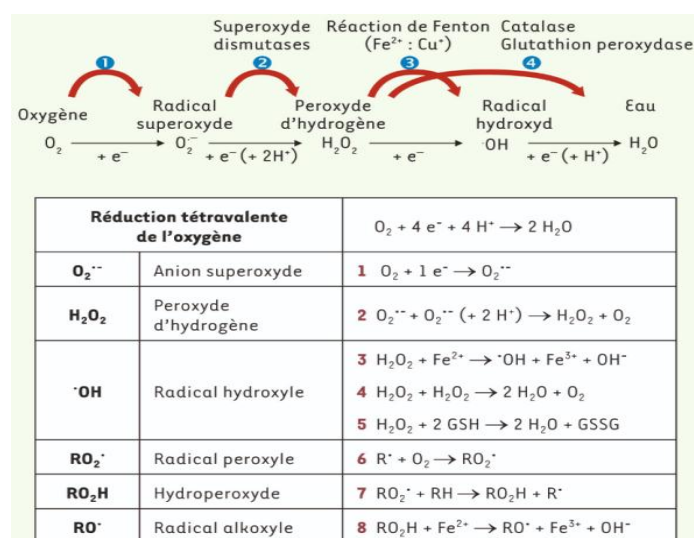


Figure 1 [5] : Origine des espèces réactives à l'oxygène (radicaux libres)

Les ERO régulent de nombreuses fonctions cellulaires, notamment l'autophagie et les actions antimicrobiennes, et agissent comme des molécules de signalisation dans diverses voies telles que la différenciation cellulaire et l'inflammation. De plus, les ERO peuvent inciter les mitochondries à produire davantage de ces radicaux, un phénomène connu sous le nom de libération d'ERO induite par les ERO. Ainsi, les ERO sont un sous-produit inévitable de la respiration mitochondriale normale [6, 7].

La dégradation de ces radicaux est contrôlée par des systèmes de défense antioxydants, qui s'adaptent au taux de radicaux présents. La production des radicaux superoxydes est régulée par des métalloenzymes: les superoxydes dismutases (SOD), qui catalysent leur dismutation en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). La quantité de peroxyde d'hydrogène est ensuite régulée par l'enzyme héminique catalase (CAT), qui accélère sa dismutation, et par la glutathion peroxydase (GPx), qui catalyse sa réduction par le glutathion [5]. Le glutathion (GSH) possède un fort pouvoir réducteur et peut également chélater les ions  $Cu^{2+}$ , limitant ainsi leur participation à la génération d'ERO via des réactions de type Fenton. Ces mécanismes de régulation permettent de contrôler efficacement les niveaux de ERO et de minimiser les dommages cellulaires potentiels, tout en permettant aux ERO de remplir leurs rôles de signalisation et de régulation dans diverses fonctions cellulaires [5]. Un excès de production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) provoque le stress oxydatif (SO) et favorise les dommages oxydatifs au sein des mitochondries, entraînant des changements dans leur fonction et leur structure. En effet, chaque mitochondrie contient environ 1 à 10 copies d'ADN mitochondrial (ADNmt). Cet ADNmt est un petit génome circulaire à double brin- qui n'est pas protégé par des histones, ce qui le rend plus sensible aux dommages et l'expose à un taux de mutation plus élevé que l'ADN nucléaire [8]. De plus, sa proximité des radicaux d'oxygène produits par la chaîne de transport d'électrons et l'inefficacité de son mécanisme de réparation le rendent plus vulnérable aux dommages [9]. D'un autre côté, les mécanismes épigénétiques médiés par la modification des histones ne sont pas possibles dans les mitochondries. Cependant, l'ADNmt est entouré de la protéine facteur A de transcription mitochondriale (TFAM) qui joue un rôle similaire à celui des histones. Cette protéine codée par le noyau, est nécessaire à la maintenance de l'ADN mitochondrial ainsi qu'à sa transcription et sa réplication. Une méthylation aberrante de TFAM peut affecter la fonction mitochondriale et des modifications post-traductionnelles similaires à celles des histones nucléaires telles que l'acétylation, la phosphorylation et l'ubiquitination ont également été rapportées pour TFAM [10, 11].

### ANOMALIES MITOCHONDRIALES ET SOPK

Le stress oxydatif (SO), résultant d'un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, perturbe les voies d'oxydoréduction, cause des dommages moléculaires et entraîne un dysfonctionnement mitochondrial. Ce dysfonctionnement peut à son tour aggraver le déséquilibre entre les facteurs oxydants et antioxydants. De nombreuses études ont montré une corrélation positive entre l'augmentation du stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [12]. Parmi ces études, celle de Soulaïmane et al. a comparé les indices de SO chez des femmes atteintes de SOPK et des témoins appariés en fonction de l'âge et de l'indice de masse corporelle (IMC). Cette étude a révélé que les femmes atteintes de SOPK présentaient des niveaux significativement plus élevés de glutathion peroxydase (GPx), d'activité de la glutathion réductase, de carbonyles, de produits d'oxydation avancée des protéines (AOPP) et de

malondialdéhyde (MDA), ainsi que des niveaux plus faibles de capacité antioxydante totale (TAC) et d'antioxydants totaux (TAOS) [13].

Par ailleurs, longtemps négligé, le génome mitochondriale fait actuellement l'objet de nombreuses études. Plusieurs variations génétiques dans les gènes d'ARNt mitochondrial (ARNt-mt) ont été identifiées par le dépistage des mutations de l'ADNmt entier dans des familles présentant un syndrome métabolique transmis par la mère, associé au SOPK. Ces variations ont été largement étudiées et signalées pour la première fois par un groupe de chercheurs chinois travaillant sur le SOPK. Ce groupe a identifié de nombreux variants homoplasmiques dans les ARNt-mt, significativement associés aux femmes atteintes de SOPK [13, 14]. L'analyse de ces mutations a confirmé qu'elles entraînent une défaillance du métabolisme des ARNt-mt et une déficience des fonctions mitochondriales, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial responsable des manifestations des phénotypes cliniques. Une étude antérieure de ce même groupe avait identifié 16 variants dans la boucle D, 7 variants dans le gène de l'ARNr12 et 3 dans le gène de l'ARNr16, tandis que d'autres variants étaient concentrés sur le complexe OXPHOS (chaîne respiratoire mitochondriale) chez les femmes souffrant de SOPK. Une autre étude a identifié un variant de délétion de 9 pb dans la région V de l'ADNmt chez 23,5 % des femmes souffrant de SOPK, contre 7,1 % chez les témoins sains [14, 15, 16]. Tous les variants d'ARNt-mt identifiés étaient de nature homoplasmique, certains étant similaires à ceux trouvés dans les maladies mitochondriales. Ces variants sont susceptibles d'être pathogènes, car ils sont localisés sur des nucléotides conservés au cours de l'évolution, pouvant altérer la structure secondaire des ARNt-mt, et ainsi affecter leur stabilité, leur fonction et leur métabolisme. De plus, les niveaux de marqueurs plasmatiques du SO, tels que 8-hydroxy-2-désoxyguanosine, méthylènedioxyamphétamine (MDA) et les ROS, étaient plus élevés, tandis que les niveaux d'antioxydants, le nombre de copies d'ADNmt, les niveaux de métalloprotéases matricielles (MMP) et d'ATP étaient significativement plus faibles chez les femmes atteintes de SOPK porteuses de mutations de l'ARNt par rapport aux témoins [17].

Reddy et al. ont constaté que le nombre de copies d'ADNmt était significativement réduit chez les patientes atteintes de SOPK. Cette diminution peut entraîner un dysfonctionnement mitochondrial, augmenter la production d'ERO et contribuer au développement du SOPK. Les gènes nucléaires tels que TFAM et PGC-1 $\alpha$  jouent un rôle crucial dans la régulation de la biogenèse mitochondriale. Pour mieux comprendre leur implication dans la physiopathologie du SOPK, Reddy et al. ont mené une étude cas-témoins en Inde du Sud, examinant les polymorphismes des gènes TFAM et PGC-1 $\alpha$  chez 118 patientes atteintes de SOPK et 110 témoins. Le génotypage de trois polymorphismes du gène PGC1- $\alpha$  (rs8192678 (G/A), rs13131226 et rs2970856) et le polymorphisme du gène TFAM (rs1937+35G/C) a révélé que le polymorphisme PGC-1 $\alpha$  rs8192678 (Gly482Ser) était significativement associé au SOPK et entraînait une réduction du nombre de copies d'ADNmt chez les patientes de génotype "AA" par rapport aux autres génotypes [18].

### **DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIALE ET GENESE DE L'INSULINRESISTANCE CHEZ LES OPK ( SOPK-IR)**

L'insulinorésistance (IR) est une caractéristique clé de la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En effet, la majorité des femmes atteintes de SOPK présentent un syndrome d'IR, indépendamment de leur indice de masse corporelle (IMC [19]. De plus, au cours de la dernière décennie, une augmentation de la prévalence du diabète sucré de type 2 (DT2) parmi les femmes atteintes de SOPK par rapport à la population générale a été observée [20]. Ces constats encouragent l'exploration des liens potentiels entre l'IR et le SOPK, bien que les mécanismes spécifiques de leur interaction restent complexes et encore mal compris. Néanmoins, certaines études ont révélé que la surproduction et les anomalies des espèces réactives de l'oxygène (ERO) mitochondriales sont associées à la pathogénèse de l'IR [21].

D'un point de vue bioénergétique mitochondriale, Civitarese et Ravussin [22] ont démontré que la réduction du nombre et de la fonction des mitochondries est étroitement liée à l'IR. Par ailleurs, des recherches récentes se sont concentrées sur la corrélation entre le dysfonctionnement mitochondrial et le SOPK associé à l'IR. Ainsi, en 2007, Skov et al. [23] ont utilisé l'analyse transcriptionnelle pour démontrer que l'IR dans les muscles squelettiques des femmes atteintes de SOPK était associée à une diminution de l'expression génétique liée au métabolisme oxydatif mitochondrial. D'autres études ont également montré que l'IR dans le muscle squelettique des femmes atteintes de SOPK est associée à un dysfonctionnement mitochondrial induit par les hyperandrogènes.

D'autre part, la restriction en glucose est corrélée à une déficience en GLUT1, conduisant à une réduction de la fonction mitochondriale, notamment à une diminution du potentiel de membrane mitochondriale (MMP) et à l'activation de l'apoptose dépendante des mitochondries. Xin Zen et al. ont démontré que les niveaux de GLUT1 et GLUT3 étaient diminués dans les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) dérivées de patients atteints de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Par conséquent, la réduction de l'expression des transporteurs GLUT et le dysfonctionnement mitochondrial associé pourraient être liés à la résistance à l'insuline (IR) dans le SOPK [24]. De plus, les variants de l'ADN mitochondrial (ADNmt) hérités

maternellement peuvent entraîner un dysfonctionnement mitochondrial et jouer un rôle dans la pathogénèse de l'IR dans le SOPK [25].

### **LE RÔLE DE LA DYSFONCTION MITOCHONDRIALE DANS LES COMORBIDITES LIEES AU SOPK**

La formation de produits de glycation avancée (AGEs) induite par des conditions d'hyperglycémie, d'hypoxie et de stress oxydatif (SO) pourrait contribuer au développement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de ses complications métaboliques connexes, telles que l'obésité, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires. En effet, une surcharge en nutriments peut provoquer un stress du réticulum endoplasmique (RE) dans le tissu adipeux, entraînant l'apoptose d'une partie des adipocytes, lesquels sont ensuite phagocytés par les macrophages. Ce processus est associé à une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), exacerbant ainsi le dysfonctionnement mitochondrial et le stress du RE, ce qui conduit à un stress cellulaire accru et à une sécrétion élevée d'adipokines, amplifiant le processus inflammatoire [17].

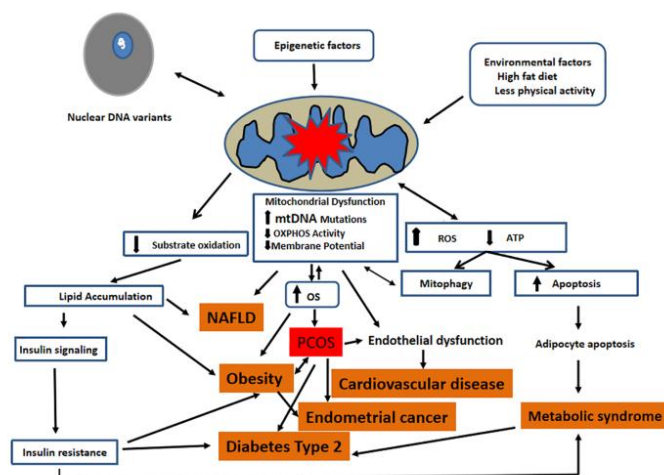
Ozcan et al. (26) ont démontré que le stress du RE est une caractéristique centrale de l'obésité, de la résistance périphérique à l'insuline (IR) et du diabète de type 2. De même, le cholestérol induit un stress du RE dans le foie, et son accumulation peut être une cause majeure du développement de la résistance hépatique à l'insuline [17].

Le dysfonctionnement mitochondrial dans les hépatocytes peut entraîner une diminution de la capacité à oxyder les acides gras, accompagnée d'une augmentation de la synthèse hépatique des acides gras, ce qui pourrait être un facteur déterminant dans la pathogénèse de la stéatose hépatique non alcoolique [27]. Par ailleurs, le dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules cardiaques est dû à une altération de la bioénergétique, des modifications du transport du calcium mitochondrial, et une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), conduisant finalement à une diminution de l'apport en ATP et à l'apparition d'une insuffisance cardiaque ainsi que de lésions d'ischémie-reperfusion. L'exposition persistante aux ERO peut compromettre le couplage excitation-contraction dans les myocytes, favorisant ainsi la progression de l'insuffisance cardiaque [28].

La résistance à l'insuline (IR) est fréquemment associée à un dysfonctionnement endothéliale, en particulier à une altération spécifique des voies de signalisation de l'insuline dépendantes de la PI3K dans l'endothélium, et il a été proposé que cela joue un rôle majeur dans les maladies cardiovasculaires [17]. L'activité de PGC-1 $\alpha$ , un facteur clé de la biogenèse mitochondriale, est cruciale pour la croissance et la fonction cardiaques postnatales. De plus, l'altération de la biogenèse mitochondriale est une caractéristique majeure des cardiomyopathies mitochondriales. Les mutations mitochondriales G709A dans le gène 12S ARNr et T4454C dans le gène ARNr-mt, trouvées chez les femmes atteintes de SOPK, ont été respectivement associées à la cardiomyopathie de non-compactation ventriculaire gauche (LVNC) et à l'hypertension essentielle [17].

Le récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\gamma$ ) est exprimé par les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires vasculaires. Une diminution de l'expression de PPAR $\gamma$  modifie l'expression de gènes clés impliqués dans le métabolisme des lipides, l'inflammation vasculaire et la prolifération cellulaire, contribuant ainsi à l'athérogenèse [17].

Enfin, la production excessive et continue d'ERO due au dysfonctionnement mitochondrial peut être l'une des raisons du développement du cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes de SOPK à un stade ultérieur de leur vie. L'épitranscriptome mitochondrial, ou la modification post-transcriptionnelle de l'ARN mitochondrial effectuée par des enzymes de modification de l'ARN mitochondrial, joue également un rôle important. Un défaut dans ces modifications pourrait être un facteur déterminant pour le développement du diabète de type 2, de l'obésité et du cancer [29].



**Figure 2 [17] : Schéma montrant les mécanismes impliqués dans le dysfonctionnement mitochondrial et son rôle dans le développement et la progression du SOPK et de ses comorbidités**

ADNmt : ADN mitochondrial, OS : Stress oxydatif, ROS : Espèces réactives à l'oxygène, NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique.

## DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIALE ET ANOMALIES DE LA REPRODUCTION DANS LE SOPK

La comparaison des statuts de stress oxydatif dans les fluides folliculaires de patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de femmes en bonne santé a révélé que les femmes atteintes de SOPK présentent des niveaux plus élevés de 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) et des concentrations plus faibles d'acide tricarboxylique (TAC) et de thiol par rapport aux femmes en bonne santé. Le fluide folliculaire contient des protéines, des sucres, des espèces réactives de l'oxygène (SRO), des antioxydants et des hormones, dont les concentrations influencent directement la maturité et la qualité des ovocytes. Les déséquilibres entre les facteurs antioxydants et les SRO dans le fluide folliculaire peuvent altérer la qualité des ovocytes, la fécondation et le développement embryonnaire en modifiant l'équilibre du micro-environnement folliculaire, conduisant ainsi à une ovulation anormale et à l'infertilité chez les patientes atteintes de SOPK. De nombreux indicateurs de stress oxydatif (SO) sont anormaux dans le sang et le liquide folliculaire des patientes atteintes de SOPK, ce qui suggère que l'augmentation du SO joue un rôle crucial dans le développement du SOPK. Cette augmentation peut être associée au système des caspases et entraîner une apoptose atypique. Cependant, le mécanisme spécifique n'a pas encore été élucidé et nécessite des recherches approfondies [30]. Le stress oxydatif contribue également à l'hyperandrogénie chez les patientes atteintes de SOPK. De nombreuses études ont montré une corrélation positive entre le stress oxydatif et les taux d'androgènes [17, 31]. Zhu et al. ont constaté *in vitro* que le SO augmente l'activité des enzymes produisant des stéroïdes ovariens et stimule la production d'androgènes, alors que les substances antioxydantes, telles que les statines, inhibent leur activité [32].

## II. CONCLUSION

En raison de sa complexité, la pathogenèse du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) n'a pas été entièrement élucidée. Des études de plus en plus approfondies soutiennent l'implication du dysfonctionnement mitochondrial chez les femmes atteintes de SOPK et suggèrent sa contribution à la pathogenèse et à la progression du SOPK. Les mutations mitochondriales (ADNmt et ARNmt), la réduction du nombre de copies d'ADNmt, la mitophagie dérégulée, la diminution de la production d'ATP et l'excès de libération de radicaux libres contribuent aux autres symptômes associés, principalement la résistance à l'insuline (IR), le syndrome métabolique et l'obésité. Les recherches futures devraient se concentrer sur une meilleure compréhension du rôle causal des mutations des gènes nucléaires et mitochondriaux ainsi que des facteurs épigénétiques, environnementaux et liés au mode de vie dans l'étiologie du SOPK et les symptômes associés. Étant donné que le SOPK est la maladie reproductive la plus courante, il est crucial d'établir des marqueurs pour un diagnostic précoce et de définir des traitements préventifs.

**REFERENCES**

- [1]. N. Ajmal et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X 3 (2019) 100060
- [2]. P. Amato, J.-L. Simpson. Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. 2006 Elsevier
- [3]. Skov V, Glinborg D, Knudsen S, et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2007; 56:2349–2355.
- [4]. Holland, O., Dekker Nitert, M., Gallo, L.A., Vejzovic, M., Fisher, J.J., and Perkins, A.V. (2017). Review: placental mitochondrial function and structure in gestational disorders. *Placenta* 54, 2–9.
- [5]. Université Lyon 1, EA 41-69, Laboratoire de recherche dermatologique, pavillon R, Hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France 2011 médecine/sciences – Inserm / SRMS
- [6]. Anusree, S.S., Nisha, V.M., Priyanka, A., and Raghu, K.G. (2015). Insulin resistance by TNF-alpha is associated with mitochondrial dysfunction in 3T3-L1 adipocytes and is ameliorated by puniceic acid, a PPARgamma agonist. *Mol Cell Endocrinol* 413, 120–128.
- [7]. Dan Dunn, J., Alvarez, L.A., Zhang, X., and Soldati, T. (2015). Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biol* 6, 472–485.
- [8]. Sharma, H., et al., 2005. Mutations in the mitochondrial DNAD-loop region are frequent in cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 5, 34.
- [9]. Mlinar, B., et al., 2011. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in visceral and subcutaneous adipose tissues of patients with polycystic ovary syndrome is associated with adiposity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 123, 127–132.
- [10]. Lu, B., et al., 2013. Phosphorylation of human TFAM in mitochondria impairs DNA binding and promotes degradation by the AAA+ Lon protease. *Mol. Cell* 1, 121–132.
- [11]. Santos, J.M., Mishra, M., Kowluru, R.A., 2014. Post translational modification of mitochondrial transcription factor A in impaired mitochondria biogenesis : implications in diabetic retinopathy and metabolic memory phenomenon. *Exp. Eye Res.* 121, 168–177.
- [12]. Ding, Y., Xia, B.H., Zhang, C.J., and Zhuo, G.C. (2017). Mutations in mitochondrial tRNA genes may be related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res* 9, 2984–2996.
- [13]. Sulaiman MA, Al-Farsi YM, Al-Khaduri MM, Saleh J, Waly MI. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. *Int J Women's Health.* 2018;10:763–71.
- [14]. Ding, Y., Xia, B.H., Zhang, C.J., and Zhuo, G.C. (2018). Mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) C3275T, tRNA(Gln) T4363C and tRNA(Lys) A8343G mutations may be associated with PCOS and metabolic syndrome. *Gene* 642, 299–306.
- [15]. Zhuo, G., et al., 2012. Analysis of mitochondrial DNA sequence variants in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 286, 653–659.
- [16]. Zhuo, G., et al., 2010. A 9-bp deletion homoplasmy in women with polycystic ovary syndrome revealed by mitochondrial genome-mutation screen. *Biochem. Genet.* 48, 157–163.
- [17]. Pallavi Shukla ,Srabani Mukherjee Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. 2020
- [18]. Reddy, T.V., et al., 2019. Impact of mitochondrial DNA copy number and displacement loop alterations on polycystic ovary syndrome risk in south Indian women. *Mitochondrion* 44, 35–40.
- [19]. Jeanes, Y.M., and Reeves, S. (2017). Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev* 30, 97–105.
- [20]. Pasquali, R. (2018). Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res* 49, 114–130.
- [21]. Wang, C.H., and Wei, Y.H. (2017). Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca(2+) homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *J Biomed Sci* 24, 70
- [22]. Civitaresse, A.E., and Ravussin, E. (2008). Mitochondrial energetics and insulin resistance. *Endocrinology* 149, 950–954
- [23]. Skov, V., Glinborg, D., Knudsen, S., Jensen, T., Kruse, T.A., Tan, Q., et al. (2007). Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 56, 2349–2355.
- [24]. Xin Zeng, Qin Huang, Shuang Lian Long, Qiaoling Zhong, 2 and Zhongcheng Mo. Mitochondrial Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. 2020
- [25]. Ding, Y., Zhuo, G., Zhang, C., 2016b. The mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) A3302G mutation may be associated with insulin resistance in woman with polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 23, 228–233.
- [26]. Ozcan, U., et al., 2006. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 313, 1137–1140.
- [27]. Zhou, T., Prather, E. R., Garrison, D.E., Zuo, L., 2018a. Interplay between ROS and antioxidants during ischemia-reperfusion injuries in cardiac and skeletal muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 19, E417.
- [28]. Venter, M., vander Westhuizen, F.H., Elson, J.L., 2017. The aetiology of cardiovascular disease : a role for mitochondrial DNA? *Cardiovasc. J. Afr.* 28, 1e12.
- [29]. Rebelo-Guiomar, P., Powell, C.A., Van Haute, L., Minczuk, M., 2019. The mammalian mitochondrial epitranscriptome. *Biochim. Biophys. Acta, Gene Regul. Mech.* 1862, 429–446.
- [30]. Ding, Y., Zhuo, G., Zhang, C., 2016b. The mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) A3302G mutation may be associated with insulin resistance in woman with polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 23, 228–233.
- [31]. Finsterer, J.; Zarrouk Mahjoub, S. Polycystic Ovary Syndrome in Mitochondrial Disorders Due MtDNA or NDNA Variants. *Am. J. Transl. Res.* 2018, 10, 13–15.32
- [32]. Zhu, ; You, J.; Xu, C.; Gu, X. Pathogenicity of the Homoplasmic C3275T, T4363C and A8343G Variant Requires Confirmation. *Gene* 2019, 680, 97–98.