

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 Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude statistique et moléculaire du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sur une population de Constantine

Présenté et soutenu par : DIF Chiraz

Le 21/09/2021

LEBRIMA Lina Yasmine

Jury d'évaluation :

Président : ROUABAH Leila (PROF - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : DAHMANI Dahbia Ines (MC-B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2020 - 2021**

Remerciements

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

Nous tenons à remercier, en premier lieu, très sincèrement, **Docteur REZGOUN Mohamed Larbi**, notre promoteur, pour sa générosité et la grande patience dont il a su faire preuve. Son encadrement, ses critiques constructives, ses précieux conseils nous ont été d'une aide précieuse. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers lui qui a eu la gentillesse de lire et corriger ce travail et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons à remercier **Professeur ROUABAH Leila**, Professeur à l'Université frères Mentouri Constantine 1, responsable de la spécialité biologie moléculaire et cellulaire, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail. On vous remercie de votre savoir-faire, votre soutien moral et gentillesse, votre disponibilité pendant toutes ces longues années et de vos connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Nous remercions **Docteur DAHMANI Dabha Ines** Maître de conférences B à l'Université frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté d'examiner notre travail et pour l'honneur qu'elle nous fait de siéger au jury de notre soutenance.

Il nous est agréable d'exprimer nos remerciements les plus sincères **CHELLAT Djalila**, Professeur à l'Université frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, pour son aide précieuse lors de la réalisation de la partie moléculaire. Ses remarques avisées, ses encouragements qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port et nous avons énormément appris avec elle, autant sur le plan scientifique que personnel.

Nous remercions chaleureusement **Docteur BOUDEMAGH Abla** Gynécologue-Obstétricienne qui nous a énormément aidés pour le recrutement des malades.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant nos années d'études.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Mon parcours universitaire arrive à sa fin, après beaucoup d'efforts et de souffrance.

Me voici aujourd'hui achevant la rédaction de mon mémoire de fin d'études universitaires (Master), avec beaucoup de courage et de dynamisme.

Je remercie, en premier lieu, Allah pour m'avoir donné la force et la volonté de terminer ce modeste mémoire.

De plus, je remercie chaleureusement de tout mon cœur, et je dédie le fruit de mon travail à la personne la plus chère à mon cœur, celle qui a illuminé ma vie par ses bons conseils; elle qui a été un océan pur d'amour et de sourires encourageants constamment; elle qu'Allah a couronné de prestige et de dignité, et qui m'a toujours motivée dans la poursuite de mes études: ma mère **Samia**, qu'Allah la préserve et lui accorde une longue et heureuse vie ;

Je remercie également mon père chéri et exemplaire, **Saïd**. Je prie Allah de le préserver et de me faire bénéficier longtemps encore de son soutien.

J'adresse également mes remerciements chaleureux :

- À mes très chères sœurs, **Aya**, Intissar et **rania**, et à mes frères **Moukhliiss**, **Mourad**, **ali** et **Bilel**, au cœur tendre et généreux, qu'Allah vous garde à moi, en tant que mes fidèles soutiens et mon assistance;
- À mes chats, **Moumy** et **Sandy**, qui ont veillé tant de nuits auprès de moi pendant mes révisions;
- À ma seconde famille, si généreuse, mon oncle **Tahar** et sa tendre épouse **Akila**; qu'Allah fasse que leur bonheur soit éternel;
- À la prunelle de mes yeux, mes oncles **El-Hadi** et **Hassan**; qu'Allah les préserve de tout mal;
- À mes chères **tantes Leïla**, **Malika** et **Nawal**, ainsi qu'à ma fidèle compagne de route, Mon âme soeur, **Raihana**, et à ma chère et merveilleuse amie **Lina**;
- À tous mes fidèles amis: **Mehdi**, **Moustafa**, **Wassim**, **Amina** et **Kelthoum**;
- À monsieur **Rezgoun Mohamed El-Arbi** et son honorable épouse, d'avoir accepté de superviser mon travail de mémoire;
- À tous ceux qui m'ont aidée et soutenue dans l'achèvement de mon travail;
- Et, enfin, à tous les professeurs qui ont participé à ma formation tout au long de ces longues années universitaires et, en particulier, Professeur **ROUABAH Leïla**;

À tous ceux-là, j'adresse tous mes vifs remerciements les plus chaleureux et l'expression de ma profonde gratitude !

Dédicaces

Après 18 ans d'études, me voici j'arrive à la fin de mon parcours universitaire.

Je remercie du fond du cœur le Bon Dieu tout puissant qui m'a honorée par ce savoir et qui m'a donné la force, le courage et la volonté pour ce modeste travail.

Tous les mots sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que je dédie cet humble travail à :

À toi mon **grand-père LEBRIMA Mohamed** ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce mémoire soit le meilleur cadeau que je puisse d'offrir, que dieu te garde pour moi.

À ma tendre mère **Leila** : tu représentes pour moi la source de tendresse. tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études, tu as œuvré pour ma réussite, de par ton amour, ton soutien, tous les sacrifices consentis et tes précieux conseils. J'espère qu'un jour je réaliserai tous tes rêves et t'honorerai je t'aime.

À mon père **Abdelhak**, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit.

Merci pour l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

À mon oncle **Azzedine**, ma tante **Souad** et ma tante **Nouhed**. Je vous aime trop.

À mon cher frère **Aymen** et ma jolie petite sœur **Nada**, en témoignage de leurs amour et soutien, que Dieu les préserve en bonne santé et leur accorde longue vie.

À ma cousine **LEBRIMA Meriem** et mon frère **Aymen Yakoub** « allah yarehmhoum »

Vous êtes toujours présent dans mon cœur et je vous aime Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

À mon âme-sœur et ma moitié **Chichi**, et à ma merveilleuse amie et à mon associé de travail de ce mémoire **Chiraz**.

À mes chères amies avec qui j'ai passé les meilleurs moments d'université : **Dounia, Imen, Maroua, Melissa, Chaima, Roufaida** et la team Pcpp : **Chuza, Minou, Liliane, Dikra, Youssra** et **Feriel**.

À tous les professeurs qui ont contribué à ma formation du primaire à l'université et qui ont planté les graines de la science dans mon entité, je tiens de vous remercier énormément pour votre effort et votre conscience professionnelle : Professeur **ROUABAH Leila**, et Dr **Ounis**, Dr **Dahmani**, Dr **Dalichaouch**, Dr **Abed** et Dr **Djoudi**. À Mr **Arar**, Dr **Eutamene**, Mme **kadi**, Mme **Bouyoucef** et Mme **Zater amel**.

Au professeur **REZGOUN Mohamed Larbi** et madame **REZGOUN Djalila** merci pour vos précieux conseils et encouragements qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Sans oublier ma deuxième famille AS5 : **Maya, Bouchra, Hakim**.... Je vous aime tous !

À tous ceux que j'aime et à toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Lyna

Abréviations

AMH : Hormone Anti-Mullérienne

BBP : Bleu de Bromo-Phénol

BET : Bromure d'ETHidium

BK : Bradykinine

BMP15 : Bone Morphogenetic Protein 15

CCO : Complexe Cumulus-Ovocyttaire

CG : Cellules de la Granulosa

CI : Confidence Interval

CMA : Comprehensive Meta-Analysis

DO : Densité Optique

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

EDTA : Ethylene Diamino Tetracetic Acid

EE : Éthynil Œstradiol

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GDF9 : Growth Differentiation Factor 9

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance

HWE : Hardy-Weinberg Equilibrium

LH: Hormone Lutéinisante

MIS : Müllerian-Inhibiting Substance

NCBI : National Center for Biotechnology Information

OR : Odds Ratio

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism

SDS : Sodium Dodécyle Sulfate

SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin

SNP : Polymorphismes Nucléotidiques Simples

SOPK : Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TE : Tris-EDTA

TGFβ : Transforming Growth Factor beta

ZP : Zone Pellucide

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Appareil génital féminin

1. Embryologie	03
2. Organisation de l'appareil génital féminin	04
2.1. Organes génitaux féminins externes	04
2.2. Organes génitaux féminins internes	04
3. Anatomie fonctionnelle	06
3.1. Section glandulaire	07
3.2. Section tubulaire	07
3.3. Section copulatrice	08
4. Ovaires	09
4.1. Fonction endocrine	10
4.2. Fonction exocrine	10
4.3. Variations morphologiques	11
4.4. Cycle ovarien	11

Chapitre II : Physiologie ovarienne

1. Initiation de la croissance folliculaire	13
2. Folliculogénèse	14
3. Régulation de la fonction ovarienne	16
3.1. Rôle des gonadotrophines	16
3.2. Hormone antimüllérienne	16
4. Ovulation	17
5. Développement et maturation de l'ovocyte	19
6. Corps jaune	20
7. Ménopause	21

Chapitre III : Syndrome des ovaires polykystiques

1. Définition	24
2. Épidémiologie	25
3. Physiopathologie	26
4. Étiologie	27
4.1. Facteurs environnementaux	28
4.2. Facteurs génétiques	28
5. Symptomatologie clinique et biologique	28
5.1. Symptomatologie clinique	28
5.2. Symptomatologie biologique	29
6. Diagnostic clinique et biologique	30
7. Traitement	30

8. Gène ACE et SOPK	31
8.1. Enzyme ACE	31
8.2. Gène ACE	32
8.3. Polymorphisme I/D du gène ACE	32
8.4. Corrélacion du polymorphisme I/D du gène ACE avec le SOPK	33

Partie pratique

Patientes et méthodes

1. Cadre de l'étude	34
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	34
3. Étude moléculaire	35
3.1. Patientes	35
3.2. Témoins	35
3.3. Analyse génétique	36
3.3.1. Extraction d'ADN à partir de sang total	36
3.3.2. Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait	37
3.3.3. Génotypage	37
3.3.4. Analyse statistique	39
3.3.5. Méta-analyse	41

Résultat et discussion

1. Étude statistique	42
1.1. Âge	42
1.2. Circonstances de découverte	44
1.3. Aspect des ovaires à l'échographie	45
1.4. Durée du cycle menstruel	48
1.5. Hirsutisme	50
1.6. Acné	52
1.7. Autres manifestations cliniques	54
1.8. IMC	55
1.9. Âge des ménarches	58
1.10. Testostérone	59
1.11. FSH et LH	61
1.12. Prolactine	63
1.13. Infertilité	64
1.14. Pathologies associées	65
1.15. Présence d'ATCD de SOPK	67
2. Étude moléculaire	70

Conclusion et perspectives	84
---	----

Références bibliographiques	88
--	----

Liste des figures

Figure 01 : organisation de l'appareil génital féminin	06
02 : histologie fonctionnelle de l'ovaire	09
03 : développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune	12
04 : coupes histologiques des différents types morphologiques folliculaires	14
05 : évolution folliculaire dans l'ovaire	15
06 : représentation schématique des différents évènements qui ont lieu en parallèle au cours du cycle menstruel	19
07 : physiopathologie du SOPK	27
08 : profil de migration électrophorétique des produits de PCR et différents génotypes des malades	39
09 : répartition en tranches d'âge	42
10 : répartition selon le motif de consultation	44
11 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (1)	45
12 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (2)	46
13 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (3)	46
14 : répartition selon la durée du cycle menstruel	48
15 : répartition selon la qualité du cycle menstruel	49
16 : répartition selon l'hirsutisme	51
17 : répartition selon le niveau d'hirsutisme	51

18 : répartition selon l'acné	52
19 : manifestations cliniques associées au SOPK	54
20 : répartition selon le statut pondéral	56
21 : répartition selon les difficultés de maintien du poids idéal	57
22 : répartition selon l'âge des ménarches	58
23 : répartition selon l'hyperandrogénémie	59
24 : répartition selon le rapport LH/FSH	61
25 : répartition selon l'hyperprolactinémie	63
26 : répartition selon le problème de fertilité	65
27 : répartition selon les pathologies associées	66
28 : répartition selon la présence d'ATCD	67
29 : répartition selon le lien de parenté	68
30 : profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration	70
31 : fréquences génotypiques	71
32 : fréquences alléliques	72
33 : représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études cas-témoins polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> et SOPK	75
34 : représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> et SOPK	76

35 : méta-analyse I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle dominant)	81
36 : biais de publication I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle dominant)	82
37 : méta-analyse I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle récessif)	82
38 : biais de publication I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle récessif)	83
39 : méta-analyse I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle allélique)	83
40 : biais de publication I/D <i>ACE</i> et SOPK (modèle allélique)	84

Liste des tableaux

Tableau I : séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt	38
Tableau II : composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt	38
Tableau III : programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt	38
Tableau IV : tableau de contingence croisé	40
Tableau V : formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude de l'effet des allèles I et D pour le polymorphisme du gène <i>ACE</i>	41
Tableau VI : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> dans notre population d'étude	71
Tableau VII : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> établi par le test du χ^2	73
Tableau VIII : recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> et SOPK.....	74
Tableau IX : résultat de la méta-analyse I/D <i>ACE</i> et SOPK	80

Le Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (SOPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus communs. Le nom de cette maladie vient de sa description, effectuée dans les années 30, reposant sur l'observation de ce que l'on pensait être des kystes dans les ovaires des patientes (Kallel *et al.*, 2018). Aussi appelé syndrome de *Stein-Leventhal*, c'est une endocrinopathie qui affecterait de 6 à 10% des femmes en âge de procréer (Balen, 2004). En réalité, il s'agit de multitudes de follicules au développement inachevé. Son diagnostic est basé sur les signes consécutifs à l'hyperandrogénie à savoir l'hirsutisme, l'aménorrhée et un aspect de deux gros ovaires à l'examen échographique (Lujan *et al.*, 2008).

Causé par un déséquilibre hormonal chez la femme, ses composants multiples : reproductifs, métaboliques, néoplasiques et cardiovasculaires. Le SOPK peut être méconnu pendant l'adolescence, puisque l'irrégularité menstruelle et l'acné qui le caractérise sont fréquentes à cet âge et de ce fait il est difficile de porter un diagnostic du SOPK à l'adolescence (Ennaifar *et al.*, 2016). L'origine du déséquilibre hormonal conduisant au SOPK n'est pas clairement identifiée, mais elle pourrait être à la fois ovarienne et centrale. Le système hypothalamo-hypophysaire situé dans le cerveau contrôle la sécrétion des deux hormones : l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'Hormone Lutéinisante (LH) qui orchestrent le cycle ovarien : leurs taux varient au cours du cycle, régulant la production d'hormones par les ovaires et provoquant l'ovulation. En cas de SOPK, leur sécrétion est perturbée : le taux de base de LH est anormalement élevé chez la majorité des femmes atteintes, et il n'augmente pas en milieu du cycle alors que c'est ce phénomène qui déclenche l'ovulation. Par ailleurs, les ovaires secrètent trop d'androgènes ce qui entraîne une élévation du taux sanguin de testostérone responsable de l'excès de pilosité (Jie et Fenj, 2010). Chez ces femmes, les concentrations sanguines d'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) sont 2 à 3 fois supérieures à celles des femmes non atteintes. Par ailleurs, la physiopathologie du SOPK fait aussi intervenir une dysrégulation hypothalamique. En effet, le fait que la plupart de ces femmes ont une augmentation des concentrations de LH qui suggère une augmentation de la fréquence des pulses de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone) hypothalamique. Enfin, le taux sanguin d'insuline a aussi tendance à augmenter (Catteau-Jonard *et al.*, 2016).

L'excès d'androgène et la résistance à l'insuline sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique de ce dysfonctionnement. La résistance à l'insuline du SOPK semble s'accompagner d'un plus grand risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut entraîner le développement de maladies cardiovasculaires. Le syndrome d'apnée de sommeil est de plus en plus décrit au cours de ce syndrome (Lujan, 2008).

La prise en charge d'une hyperandrogénie, particulièrement à l'adolescence, implique la réalisation d'un bilan hormonal et métabolique complet. Elle peut être associée à un surpoids et/ou une obésité dont la prise en charge diététique ainsi que l'activité physique sont indispensables pour diminuer les comorbidités. À côté d'un traitement symptomatique pour l'acné ou un trouble des règles, la prescription d'anti-androgènes est souvent nécessaire comme seule thérapeutique efficace (Pienkowski et Cochet, 2013).

L'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme poussent souvent ces patientes à consulter. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a conduit à l'émergence de nouvelles options thérapeutiques augmentant la sensibilité à l'insuline. En dehors du désir de grossesse, la prise en charge vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie (traitement hormonal et cosmétique) et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, respiratoires et gynécologiques. En cas d'infertilité par anovulation, la prise en charge devra être assurée par des praticiens entraînés en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple (Pienkowski et Cochet, 2013).

Le SOPK entraîne des complications à long terme. L'hypersécrétion des androgènes par l'ovaire favorise le développement d'une adiposité qui prédispose à l'insulinorésistance. Le SOPK augmente le risque de syndrome métabolique (surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle, trouble de la glycémie), conduisant lui aussi à l'insulinorésistance puis au diabète et constituant un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, etc.). Il augmente également le risque de cancer de l'endomètre (Sylvestre, 2006).

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes assignés les objectifs suivant :

- La réalisation d'une étude statistique visant à apporter une contribution à la détermination, en premier lieu, de la prévalence du SPOK dans la population de Constantine. Par la suite, à travers la réalisation d'un questionnaire et l'exploitation des données recueillies, à prospecter l'impact de certains comportements et facteurs environnementaux (habitudes alimentaires, activité physique, habitudes toxiques, etc.) dans le développement de ce dysfonctionnement.
- La réalisation d'une étude moléculaire visant à prospecter l'implication du polymorphisme I/D (*rs1799752*) du gène *ACE* (OMIM : 106180) dans le développement du SOPK.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
APPAREIL GÉNITAL
FÉMININ

1. Embryologie

L'appareil génital féminin a essentiellement pour origine le mésoblaste intermédiaire. Son développement embryonnaire commence dès la 3^{ème} semaine et passe par différentes étapes :

- **Gonocytes primordiaux** : les gonocytes primordiaux apparaissent dès la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire dans le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant la paroi postérieure du lécithocèle (Larsen *et al.*, 2017).
- **Crêtes génitales** : les crêtes génitales apparaissent dès la 4^{ème} semaine de développement embryonnaire de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal. L'ensemble constitue le blastème somatique commun.
- **Migration des gonocytes primordiaux** : à la 5^{ème} et 6^{ème} semaine, il y a migration des gonocytes primordiaux en direction des crêtes génitales. Le blastème somatique commun prolifère activement et forme des cordons qui entourent progressivement les gonocytes primordiaux. Il est impossible à ce stade de distinguer la gonade mâle et la gonade femelle : c'est le stade de gonade indifférenciée. Les embryons possèdent, quel que soit leur sexe, deux systèmes pairs de conduits génitaux : les canaux de Wolff et les canaux de Müller. Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff disparaissent et ne laissent que quelques reliquats embryonnaires peu importants sur le plan fonctionnel. Les canaux de Müller formeront les trompes et l'utérus (Diarra, 2019).
- **Différenciation sexuelle féminine** : les gonocytes se multiplient dans la partie corticale de la gonade, tandis que la partie médullaire reste dépourvue de cellules germinales mais pourvue de cellules de Leydig à sécrétion androgénique. Les ovocytes se transforment en ovogonie et pénètrent à l'intérieur des cordons du blastème somatique commun. Chaque ovogonie s'entoure d'une couche de cellules folliculaires issues du blastème somatique commun. Les autres cellules blastémiques donneront les cellules interstitielles et les cellules du stroma ovarien (Larsen *et al.*, 2017 ; Diarra, 2019).
- **Différenciation des ovogonies** : vers la 11^{ème} semaine, les ovogonies atteignent 5 à 6 millions. En même temps, apparaissent les premiers follicules primordiaux : certains ovocytes près de la médullaire s'entourent de la granulosa constituée d'une assise cellulaire nourricière, régulière et cubique. Les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli forment une barrière autour des cellules germinales et déversent une sécrétion nourricière. Elles sécrètent l'inhibine, l'activateur du plasminogène, les protéoglycanes et l'hormone antimüllérienne. Cependant, les cellules de Sertoli du testicule sécrètent tôt l'hormone antimüllérienne, tandis que les cellules de la granulosa de l'ovaire sécrètent l'AMH seulement après la naissance, dans les couches les plus internes du follicule antral (Larsen *et al.*, 2017 ; Diarra, 2019).

2. Organisation de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est formé des organes génitaux externes et des organes génitaux internes. Les seins sont parfois considérés comme appartenant à l'appareil génital féminin. Toutefois, d'autres parties ont également un rôle dans le développement et le fonctionnement de l'appareil génital. À savoir : hypothalamus, hypophyse et glandes surrénales. L'hypothalamus organise les interactions entre les organes génitaux, l'hypophyse et les glandes surrénales dans le but de réguler la croissance et le fonctionnement de l'appareil génital féminin (Waught et Grant, 2004).

2.1. Organes génitaux féminins externes

Les organes génitaux externes sont constitués du mont de Vénus, des grandes lèvres, des petites lèvres, des glandes de Bartholin et du clitoris. La région qui contient ces organes est appelée vulve. Les organes génitaux externes permettent au sperme d'entrer dans l'organisme durant l'acte sexuel et protègent les organes génitaux internes des agents infectieux.

- **Mont de Vénus** : c'est une protubérance arrondie formée de tissus adipeux qui recouvre l'os pubien et qui, à la puberté, se recouvre de poils. Il contient des glandes (sébacées) qui sécrètent les substances impliquées dans l'attraction sexuelle (phéromones).
- **Grandes lèvres** : ce sont des replis de tissus relativement grands et charnus, qui enferment et protègent les autres organes génitaux externes. Elles correspondent au scrotum de l'homme. Elles contiennent des glandes sudorales et sébacées, qui produisent des sécrétions lubrifiantes. Après la puberté, elles se recouvrent de poils.
- **Petites lèvres** : elles sont de taille très variable, de très petites jusqu'à une largeur maximale de 5 centimètres. Elles se trouvent à l'intérieur des grandes lèvres et entourent l'ouverture du vagin et de l'urètre. Une riche vascularisation donne aux petites lèvres une couleur rose. Au cours de la stimulation sexuelle, ces vaisseaux sanguins s'engorgent de sang et provoquent le gonflement et l'augmentation de la sensibilité des petites lèvres (Waught et Grant, 2004).

2.2. Organes génitaux féminins internes

Les organes génitaux internes forment un canal (tractus génital) et comportent le vagin, un canal de l'accouchement où est déposé le sperme et d'où sort l'enfant, l'utérus, où l'embryon se développe en fœtus, deux trompes de Fallope (oviductes), où le sperme peut féconder l'ovule, ainsi que deux ovaires, qui produisent et libèrent les ovules (Waught et Grant, 2004).

- **Vagin** : est un organe musculo-membraneux situé dans le petit bassin. Il mesure en moyenne entre 7 et 12 centimètres de long. Sa taille peut varier au cours de la vie sexuelle et suite aux accouchements. C'est un canal de forme cylindrique qui se situe entre la vessie (à l'avant) et le rectum (à l'arrière) capable de se contracter. Le vagin s'étend de la vulve, qui regroupe les organes externes de l'appareil génital féminin (lèvres, espace inter-labial, clitoris) jusqu'à l'utérus, où il va former un cul-de-sac au niveau du col de l'utérus. Il présente une orientation oblique en haut et en arrière (angle de 20° avec la verticale) de la vulve vers l'utérus. L'hymen, une fine membrane très élastique, marque initialement la frontière entre le vagin et la vulve. Elle est généralement déchirée au cours du premier rapport sexuel.
- **Utérus** : organe musculaire creux destiné à recevoir l'œuf fécondé jusqu'à la fin de son développement, il pèse environ 50 g chez la femme sans enfants ; Il mesure environ 5,5 cm de long chez la nullipare et 6,5 cm de long chez la multipare. Ayant la forme d'un cône aplati, il est formé d'un corps et d'un col. La partie légèrement rétrécie qui sépare le corps du col s'appelle l'isthme. Le fond de l'utérus est convexe et, de chaque côté, partent les cornes qui se prolongent par les trompes. Le col, cylindrique, est long de 2,5 cm. Il possède une partie visible dans le vagin grâce au spéculum. La partie vaginale du col de l'utérus peut également être palpée au doigt introduit dans le vagin. Elle est percée d'un orifice par lequel s'écoule le sang lors des cycles menstruels et par où pénètrent les spermatozoïdes en cas d'éjaculation intra-vaginale. La cavité utérine est de forme triangulaire. L'ensemble de l'utérus est voisin de la vessie, devant, et du rectum, en arrière.
- **Les trompes de Fallope** : sont des conduits de 10 à 14 cm de long environ. Elles sont composées de trois parties : la partie angulaire, localisée au niveau de l'utérus, représente une connexion résistante avec l'utérus. La partie isthmique, située entre les zones angulaires et ampullaire de la trompe de Fallope, constitue le long conduit mince. La partie ampullaire, correspondant à l'extrémité ouverte jouxtant l'ovaire, se structure sous la forme d'un pavillon composé de franges mobiles, épaisses et irriguées.
- **Les ovaires** : sont deux glandes sexuelles qui sont situées de chaque côté de l'utérus auquel ils sont liés par le ligament large. Ils sont également liés aux trompes utérines. Les ovaires ont la forme d'une amande blanchâtre de 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Ils fabriquent les ovules nécessaires à la reproduction. Les ovules sont ensuite captés par les trompes de l'utérus. Les ovaires sécrètent également des hormones sexuelles féminines : les œstrogènes (Tortora et Derrickson, 2018 ; Netter et Scott, 2019) (figure 01).

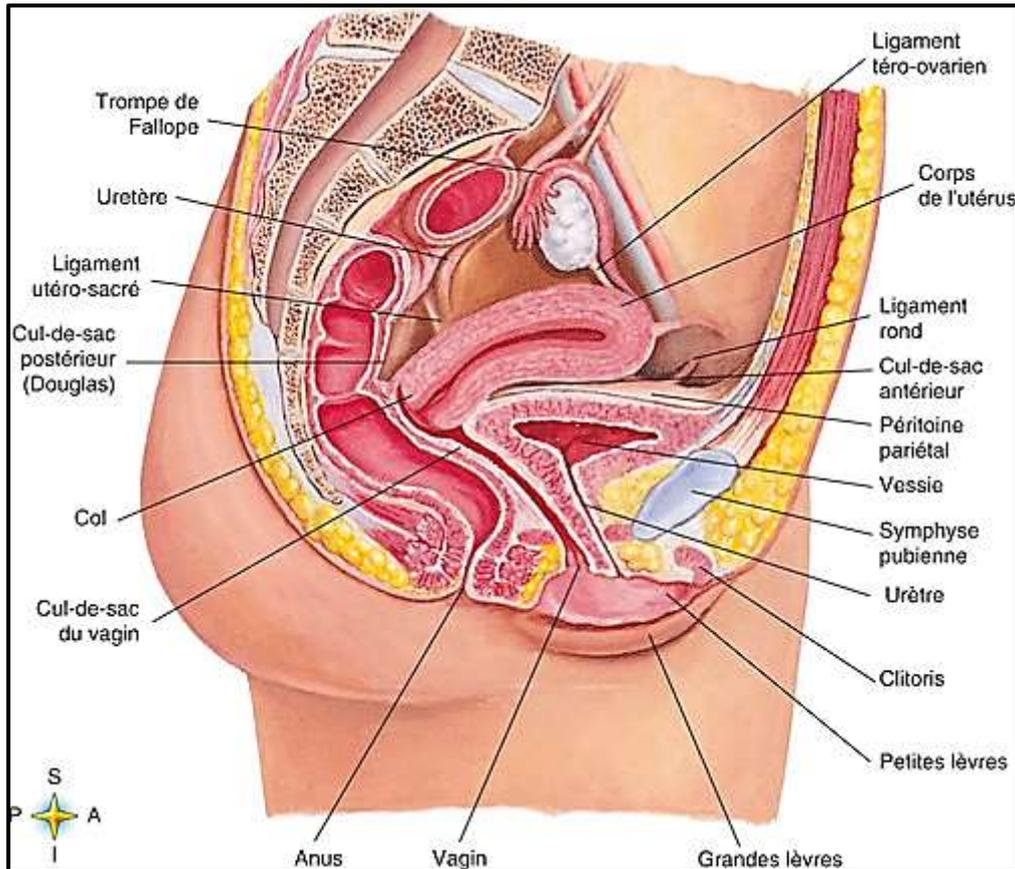


Figure 01 : organisation de l'appareil génital féminin (Netter et Scott, 2019).

3. Anatomie fonctionnelle

Le système reproducteur féminin comprend les organes reproducteurs ainsi que les glandes qui y sont liées. Ce système est particulier puisqu'il remplit deux fonctions : d'abord, il permet de participer à la création de nouveaux individus possédant un bagage génétique provenant du mélange des gènes des parents et à abriter et nourrir les nouveaux individus pendant la grossesse. Ensuite, ce système aide à maintenir l'équilibre physiologique chez la femme en jouant un rôle très important dans la phase de la puberté, mais aussi tout au long de sa vie dans les cycles hormonaux (menstruel et ovarien) (Waugh et Grant, 2004). Chez les mammifères, l'appareil génital femelle est constitué de trois sections :

- **Section glandulaire** : comportant deux gonades (les ovaires).
- **Section tubulaire ou voies génitales** : constituée par les oviductes qui captent l'ovule et l'utérus qui reçoit l'œuf et permet la gestation.
- **Section copulatrice** : comprenant le vagin et la vulve (sinus uro-génital), organe impair recevant l'organe mâle pendant l'accouplement ou coït et donnant passage au nouveau-né lors de la parturition (Waugh et Grant, 2004).

3.1. Section glandulaire

De forme ovoïde et d'une longueur de 3 à 4 cm, les ovaires sont constitués de 2 parties et sont situés dans les cavités abdominales. L'aspect extérieur et la structure de l'ovaire varient en fonction de l'âge, de la période du cycle sexuel et d'une éventuelle grossesse. Les ovaires ont deux fonctions : une fonction exocrine, qui est la production de cellules sexuelles qui donneront les ovocytes, ainsi qu'une fonction endocrine, qui est la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone. Une section à travers l'ovaire montre que cette gonade comporte essentiellement deux parties : une zone périphérique corticale ou cortex ovarien, épaisse située en périphérie comprenant un épithélium germinatif, une assise conjonctive (tunique albuginée) et un stroma cortical dans lequel se trouvent de nombreux follicules. Une zone interne, centrale, dite médullaire, spongieuse, de structure conjonctive, renfermant des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Netter et Scott, 2019).

Suivant leur évolution, on peut diviser les appareils folliculaires en : follicules quiescents ou follicules primordiaux, follicules évolutifs ou gamétogénèses, follicules primaires, secondaires ou tertiaires, follicule mûr, mature de De Graaf destiné à se rompre pour expulser l'ovule dans l'oviducte. Parfois des corps plus ou moins rosés, dits corps jaunes : glande endocrine temporaire et cyclique, développée après l'ovulation aux dépens des cellules du follicule de De Graaf (Bazot *et al.*, 2004).

3.2. Section tubulaire

La section tubulaire des voies génitales comporte les trompes et l'utérus. Les trompes, aussi appelées trompes de Fallope ou salpinx, constituent la partie initiale des voies génitales femelles. C'est un conduit flexueux, pair et étroit, elles assurent le transit de l'ovule vers la cavité utérine, et également le transit des spermatozoïdes. Chaque trompe est constituée de :

- Pavillon ou infundibulum, en forme d'entonnoir évasé, au contact de l'ovaire, il peut s'appliquer sur le bord libre de l'ovaire pour recueillir la ou les gamètes émis par l'ovaire au moment de l'ovulation,
- Ampoule, partie la plus large de l'oviducte, l'ovocyte est retenu pendant 2 à 3 jours selon les espèces à ce niveau et c'est là qu'aura lieu la fécondation,
- Isthme, segment court, plus étroit et sinueux, ainsi qu'une jonction utéro-tubaire (Bazot *et al.*, 2004).

Le deuxième constituant de la section tubulaire est l'utérus. Aussi appelé matrice, c'est l'organe de la gravidité. Il reçoit l'œuf fécondé qui y effectue sa nidation et abrite la croissance de l'embryon. Par ses contractions, il expulse le fœtus lors de l'accouchement.

La vascularisation de l'utérus se fait par l'artère utérine, qui s'anastomose à l'artère ovarienne. C'est un organe creux, impair et médian qui comprend :

- Les cornes utérines dans lesquelles débouchent les oviductes,
- Le corps utérin ou cavité utérine,
- Le col de l'utérus appelé cervix, constitué par un fort épaissement de la paroi du conduit génital et qui sépare la cavité utérine de celle du vagin (Netter et Scott, 2019).

La structure générale de la paroi utérine comporte trois tuniques, ainsi de la lumière vers la périphérie :

- Une muqueuse ou endomètre qui est le lieu de l'implantation,
- Une musculuse ou myomètre qui comporte deux couches musculaires séparées par un espace conjonctif richement vascularisé,
- Une séreuse, tunique fibreuse qui enveloppe la matrice (Bazot *et al.*, 2004).

L'endomètre subit des modifications morphologiques et fonctionnelles étroitement liées aux hormones sexuelles durant toute la période d'activité génitale, ces variations ont lieu lors des phases suivantes :

- **Phase folliculaire (proliférative)** : au cours de cette phase, la sécrétion d'œstrogènes est responsable de la prolifération de l'endomètre, les glandes du stroma endométrial s'allongent et les artères spiralées sont légèrement contournées.
- **Phase lutéale (sécrétoire)** : sous l'effet de la progestérone, l'endomètre atteint sa maturité ; les glandes deviennent tortueuses et les artères sinueuses (Bazot *et al.*, 2004).

Les glandes utérines sécrètent un mucus que les spermatozoïdes doivent traverser lors de leurs passages dans les voies génitales femelles. L'endomètre joue un rôle important dans le processus de nidation et dans la constitution du placenta. Le myomètre, grâce à sa contractilité, intervient au moment de l'accouchement (Lansac et Marret, 2018).

3.3. Section copulatrice

Cette section comprend le vagin et la vulve (sinus urogénital). Le vagin est un conduit cylindrique médian s'étendant du col de l'utérus à la vulve, qui est le vestibule des voies génito-urinaires ; elle offre à considérer une ouverture et une cavité intérieure (Lansac et Marret, 2018).

4. Ovaires

L'ovaire a une double fonction : exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et endocrine (imprégnation hormonale œstroprogestative de l'appareil génital féminin). Les ovaires contiennent des follicules (environ 400 000), formés dès la naissance. En effet les follicules se forment pendant la vie intra-utérine. Une petite fille dès la naissance en possède plusieurs millions. À la puberté il subsiste quelques centaines de milliers de follicules dans les deux ovaires pour 300 à 400 qui parviendront à maturité. Au début de chaque cycle menstruel pendant la phase folliculaire, un certain nombre de follicules (la cohorte folliculaire) commence à mûrir. Toutefois, seul l'un d'entre eux arrive à maturité, c'est-à-dire jusqu'au stade où il peut libérer un ovocyte fécondable. Cela survient 14 jours avant les prochaines règles et l'ovocyte libéré entame alors son voyage vers l'utérus le long de la trompe de Fallope. Pendant la seconde partie du cycle ovarien, le follicule ovarien se transforme en corps jaune, très utile, car il va sécréter une hormone (progestérone) qui, en l'absence de fécondation de l'ovocyte, va déclencher les règles (Lansac et Marret, 2018). Les follicules contenus dans le stroma cortical sont de deux types :

- Les follicules évolutifs ou gamétogènes dont un seul par cycle atteindra la maturité (follicule de De Graaf) qui pondra un ovocyte 2 et les follicules involutifs qui dégèneront.
- Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement : le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire (prénatal puis cavitaire), et enfin le follicule mûr ou follicule de De Graaf (Netter et Scott, 2019) (figure 02).

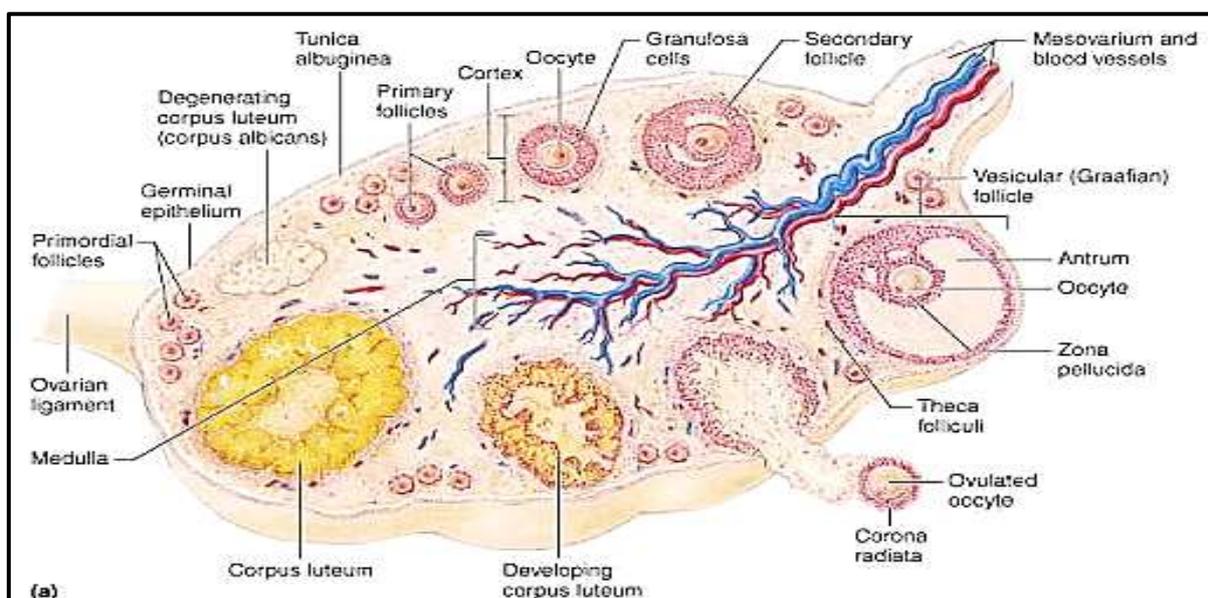


Figure 02 : histologie fonctionnelle de l'ovaire (Netter et Scott, 2019).

4.1. Fonction endocrine

L'ovaire assure la sécrétion de trois types d'hormone sexuelle : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

- **Œstrogènes** : les œstrogènes sont un groupe de substances à constitution chimique variée possédant toute la propriété commune de faire apparaître les signes de l'œstrus (chaleurs chez les animaux). Ceux sont des hormones sécrétées par les cellules de la thèque interne. Les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules de la granulosa et la maturation ovocytaire et leur concentration élevée dans le sang provoque l'apparition du pic de LH.
- **Progestérone** : c'est un produit synthétisé en grande partie par le corps jaune (par les cellules de la granulosa ; la progestérone a la propriété de provoquer la dentelle utérine et le maintien de la gestation, la synthèse des progestagènes peut également avoir lieu par le placenta et les corticosurrénales.
- **Androgènes** : Elles sont sécrétées en infimes parties par la thèque interne des follicules. Ces hormones sont produites chez la femme, durant la vie reproductive par les ovaires, les surrénales et la périphérique. Leur rôle est la substitution d'androgène chez la femme ménopausée et la synthèse des œstrogènes (Payne et *al.*, 2004).

4.2. Fonction exocrine

La folliculogénèse requiert la régulation coordonnée d'un ensemble de gènes contrôlant la croissance du follicule, la progression des cellules dans le cycle cellulaire, l'apoptose et la différenciation cellulaire. Il existe deux grandes phases dans la croissance d'un follicule ovarien (Bachelot, 2001).

- **Première phase** permet un recrutement et une croissance continue de follicules primordiaux en follicules primaires (46 mm), puis secondaires et finalement follicules préantraux (0,1 à 0,2 mm).
- **Seconde phase**, dépendante des gonadotrophines hypophysaires, se déroule sur 50 à 65 jours. Cette croissance folliculaire est marquée par l'accumulation de liquide dans l'antrum et par la multiplication des cellules de la granulosa et de la thèque interne. Seul le dernier stade conduisant les follicules à devenir potentiellement sélectionnables pour une ovulation ultérieure est accessible à l'échographie (2 à 5 mm) (Bahri, 2017).

4.3. Variations morphologiques

La morphologie de l'ovaire varie au cours de la vie en fonction de l'âge. Chez la fillette, avant la puberté, le cortex ne comporte que des follicules primordiaux en grand nombre. Dans l'ovaire en période de reproduction, tous les stades de folliculogénèse se remarquent ainsi qu'un corps jaune témoin d'une ovulation récente et des corps blancs, témoins d'ovulations anciennes. Le nombre de follicules primordiaux par rapport à la période pré-pubertaire diminue considérablement et de nombreux follicules en involution sont observés. Dans l'ovaire en pré-ménopause ne subsiste qu'un corps jaune en involution, témoin des dernières ovulations. Il n'existe plus aucune folliculogénèse (Tortora et Derrickson, 2018).

La puberté correspond à une série d'événements marqués par des changements physiques qui apportent les caractéristiques physiques de l'adulte et la capacité de se reproduire. Les changements physiques sont régulés par des variations du taux des hormones hypophysaires (LH et FSH). À la naissance, la concentration de ces hormones est élevée, puis elle diminue en quelques mois et reste basse jusqu'à la puberté. Au début de la puberté, les taux d'hormones lutéinisante et folliculo-stimulante augmentent, stimulant la production d'hormones sexuelles. L'élévation de ces taux d'hormones sexuelles entraîne des modifications physiques, telle que la maturation des seins, des ovaires, de l'utérus et du vagin. Normalement, ces changements surviennent de manière séquentielle à la puberté, et déterminent la maturité sexuelle. Chez la plupart des filles, le bourgeon mammaire est le premier signe visible de la maturation sexuelle, suivie de près par l'accélération de la croissance. Peu après, les pilosités pubiennes et axillaire apparaissent. Les premières règles apparaissent en général 2 ans après le début du développement mammaire, alors que la croissance staturale ralentit après avoir atteint son pic. La ménarche apparaît dans une large fourchette d'âge, la plupart des filles l'ayant à 12 ou 13 ans (puberté), lorsque les caractères féminins se développent. Les stades du développement mammaire et de la pilosité pubienne (Tortora et Derrickson, 2018).

4.4. Cycle ovarien

De la puberté à la ménopause, les ovaires subissent une activité cyclique appelée : le cycle menstruel et qui correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques et hormonaux qui se déroulent entre le premier jour des règles (une hémorragie utérine modérée au premier jour du cycle d'une durée limitée 3 à 7 jours en moyenne) et le premier jour des règles suivantes. La durée du cycle diffère d'une femme à une autre. Bien que la durée moyenne soit de 28 jours, le cycle peut varier entre 21 et 36 jours. Ces événements sont contrôlés par l'axe hypothalamo hypophysaire responsable de la sécrétion de FSH et de LH (Ladewing *et al.*, 2010).

Le cycle ovarien correspond à la série de phénomènes mensuels se déroulant dans l’ovaire et est associé à la maturation d’un ovule. Il recommence à un intervalle de 28 jours (en moyenne à, et l’ovulation prend place au milieu du cycle. Chaque cycle est divisé en trois phases, phase folliculaire ou pré-ovulatoire, l’ovulation puis, la phase lutéale ou post-ovulatoire.

- Jour 1 à 5, phase menstruelle ou menstruation, il y a desquamation de l’endomètre provoquant des saignements,
- Jour 6 à 14, phase proliférative ou pré-ovulatoire, l’endomètre se constitue,
- Jour 14, l’ovulation qui s’accomplit en moins de 5 minutes,
- Jour 14 à 28, phase sécrétoire ou post-ovulatoire, l’endomètre se prépare à l’implantation d’un embryon, sa paroi s’épaissit et se vascularise. En l’absence de nidation, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche les saignements (Thiyagarajan *et al.*, 2020) (figure 03).

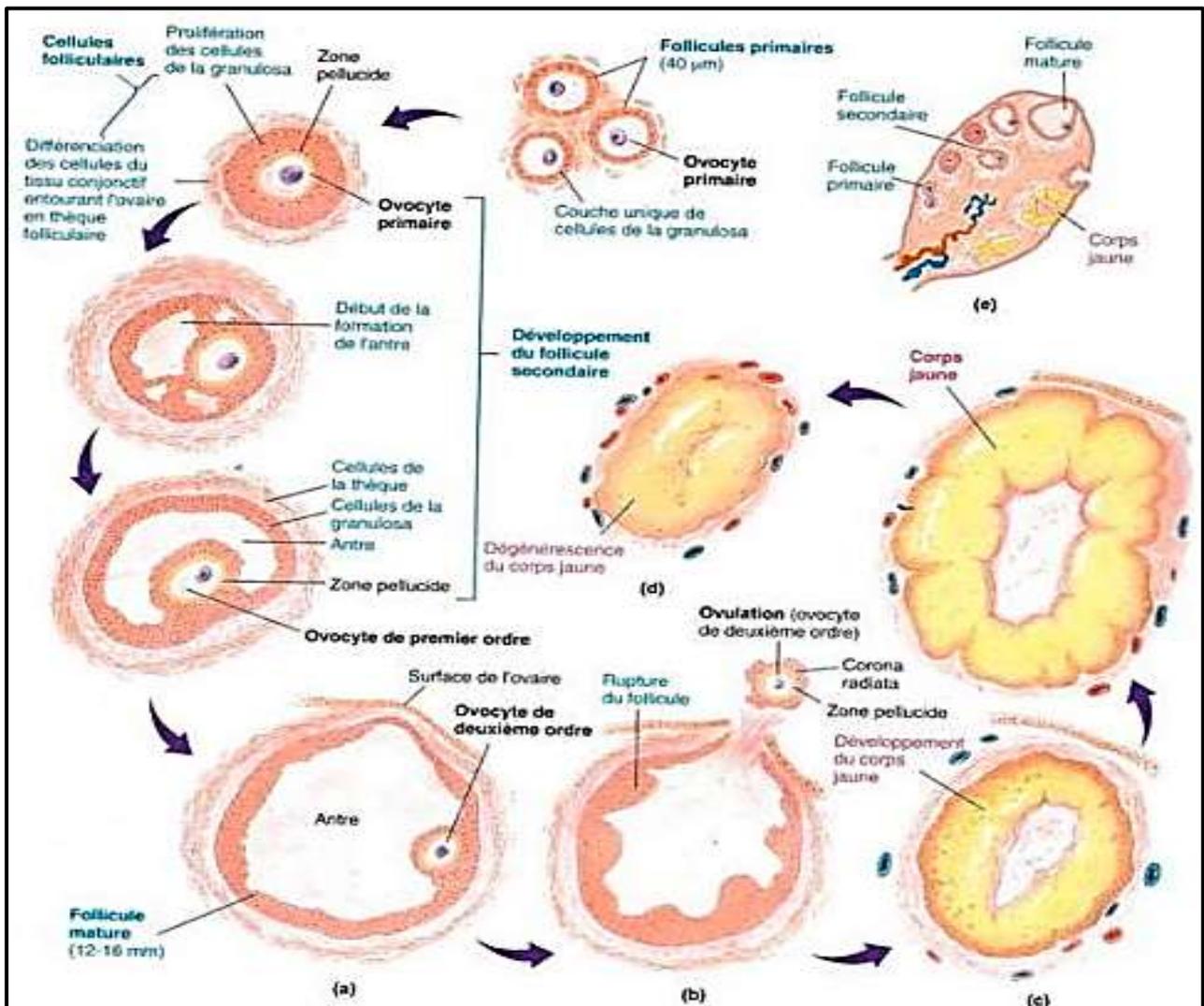


Figure 03 : développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune (Waugh et Grant, 2004).

CHAPITRE II
PHYSIOLOGIE
OVARIENNE

1. Initiation de la croissance folliculaire

Chez la femme, la folliculogénèse débute lorsque des follicules au repos quittent la réserve ovarienne. Ce processus d'initiation de la croissance folliculaire est dû à un équilibre entre les facteurs stimulant l'activation des follicules au repos et d'autres facteurs l'inhibant (Waugh et Grant, 2004 ; Garcier, 2005).

Le follicule primordial, qui mesure environ 30 μm de diamètre, est le plus petit des follicules. Il est constitué d'un ovocyte de petite taille, dont le noyau est bloqué en fin de prophase de la première division de la méiose, entouré d'une seule couche de cellules somatiques, précurseur des Cellules de la Granulosa (CG), aplaties. Cette structure est séparée du stroma par une membrane basale : la membrane de Slavjanski (figure 4a) (Anastasio, 2014).

Le follicule primaire a un diamètre compris entre 45 μm et 50 μm . Il est caractérisé par la transformation des cellules péri-ovocytaires qui deviennent cubiques et le début de la formation de la Zone Pellucide (ZP). La transformation de la monocouche de cellules aplaties en cellules cubiques est le premier signe d'activation de la croissance du follicule. Le follicule primaire diffère du follicule primordial par l'aspect des cellules folliculeuses qui sont devenues cubiques (figure 4b) (Anastasio, 2014). Les cellules péri-ovocytaires commencent à se multiplier et lorsque le follicule est entouré par au moins deux couches de cellules ; c'est le follicule secondaire (figure 4c).

Le follicule secondaire se caractérise par une augmentation continue du nombre des cellules folliculeuses constituant la granulosa. Parallèlement, l'ovocyte I augmente de volume (de 40 micromètres dans le follicule primordial, il passe progressivement à une taille de 60 micromètres) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide. Au-delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule. Le diamètre augmente progressivement jusqu'à 200 μm dû à la prolifération, par mitoses successives, des cellules péri-ovocytaires qui prennent alors le nom de cellules de la granulosa. Simultanément, les cellules du stroma qui lui sont adjointes se différencient formant la thèque. Ces cellules fibroblastiques se stratifient avec la croissance du follicule et se différencient en thèque interne et thèque externe qui sont séparés par des vaisseaux sanguins formant ainsi le follicule préantral ou secondaire tardif. Les CG continuent de proliférer et on voit apparaître des espaces inter-cellulaires, qui confluent formant une plus grande cavité appelée antrum et le follicule est qualifié de follicule antral (figure 4d) Pendant la croissance du follicule antral, les CG continuent de proliférer, l'antrum s'élargit et on observe la différenciation des CG en deux types cellulaires morphologiquement et fonctionnellement très distincts. Les CG plus proches de la thèque constituent la granulosa murale et les CG qui entourent directement l'ovocyte forment le *cumulus oophorus* (Anastasio, 2014).

En fin de croissance, le follicule atteint une taille d'environ 20 mm et il est dénommé follicule pré-ovulatoire, follicule mûr ou follicule de De Graaf (figure 4e). Il est caractérisé par une cavité antrale très volumineuse bordée par la granulosa. L'ovocyte, toujours bloqué en fin de prophase I, fait saillie dans l'antrum et est rattaché à la granulosa par le cumulus oophorus. La granulosa, à son tour, avec la croissance de l'antrum devient de plus en plus fine. La couche de CG qui est directement en contact avec l'ovocyte s'appelle *corona radiata*. Après la décharge ovulante de LH, les CG se dissocient et une expansion des cellules du cumulus est observée. Le liquide folliculaire, jusque-là enfermé dans le follicule s'écoule et entraîne avec lui l'ovocyte entouré des cellules du cumulus qui composent le Complexe Cumulus-Ovocyttaire (CCO) (Anastasio, 2014).

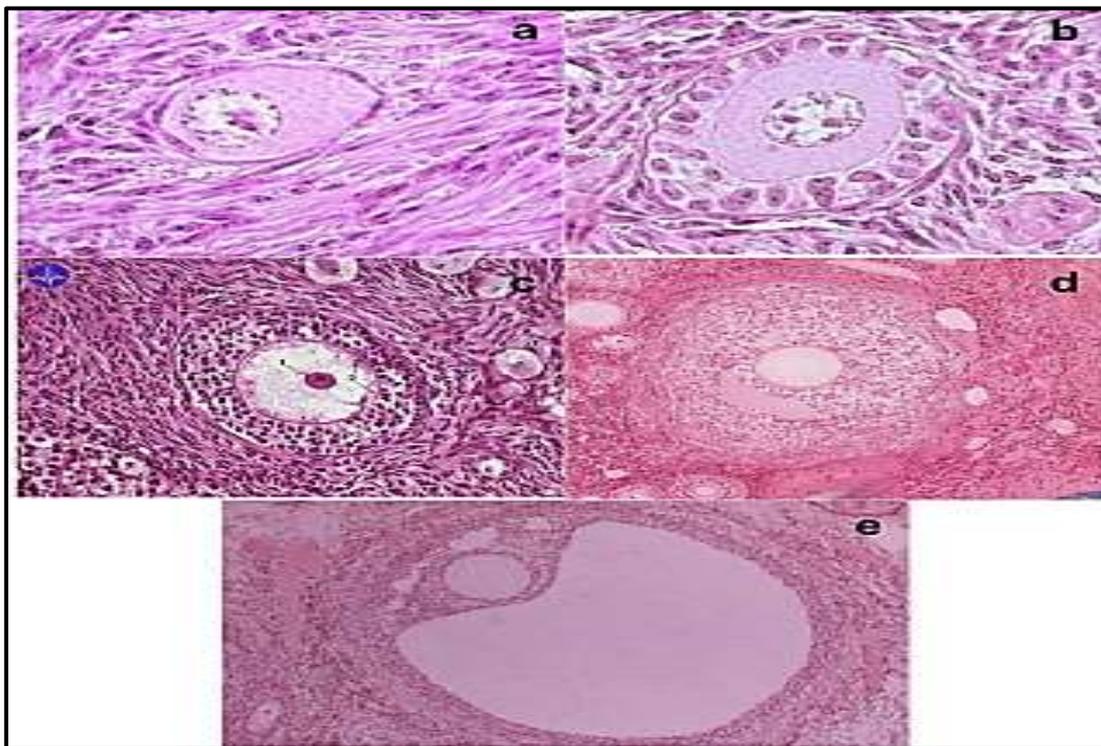


Figure 04 : coupes histologiques des différents types morphologiques folliculaires (a) follicule primaire ; (b) follicule primaire ; (c) follicule secondaire ; (d) follicule antral (e) follicule de De Graaf (adapté de <http://www.studyblue.com>).

2. Folliculogénèse

La folliculogénèse est un processus biologique ovarien (dans le cortex ovarien), continu, long (plusieurs mois), très sélectif (99% des follicules meurent par atrophie) et cyclique consistant en la maturation progressive du follicule ovarien, une enveloppe de cellules somatiques contenant un ovocyte immature. Le début de cette folliculogénèse commence avec le follicule primordial et comprends de nombreuses étapes aboutissant à l'ovulation ou à son involution (Lapointe, 2012).

Les cellules folliculaires exercent des fonctions à la fois trophiques et endocrines intervenants dans la maturation ovocytaire et l'ovulation. La folliculogénèse est définie par le développement et la maturation du follicule. Elle débute pendant la vie intra-utérine avec la formation du pool de follicules primordiaux, constituant la réserve ovarienne, dans lequel les follicules vont être recrutés et menés à maturation de façon continue depuis la puberté jusqu'à l'épuisement (Dewailly *et al.*, 2019). La folliculogénèse est caractérisée par 3 grandes étapes :

- **Quiescence** : c'est une étape de « dormance » des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne jusqu'au moment où, à partir de la puberté, ils sont recrutés en vague pour débiter leur croissance.
- **Croissance basale** : caractérisée par l'évolution des follicules du stade primordial jusqu'au stade antral régulée par des facteurs autocrines et paracrines. C'est une étape indépendante des gonadotrophines. Chez la femme elle se termine au stade de follicule antral (diamètre entre 2 et 5 mm). On retrouve des facteurs particuliers impliqués dans cette phase, comme GDF9 (Growth Differentiation Factor 9) et BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15) qui appartiennent à la superfamille des TGFβ (Transforming Growth Factor beta) et qui sont d'origine ovocytaire (régulent la croissance des follicules primaires et la formation des follicules secondaires). Cette croissance basale dure plus de 191 jours (120 + 71).
- **Croissance terminale** : dans cette étape cyclique dépendante des gonadotrophines et qui mène à l'ovulation, il y a le recrutement des follicules antraux susceptibles d'ovuler, la sélection du follicule qui poursuivra sa croissance et sa dominance qui le mènera à l'ovulation (Dewailly *et al.*, 2019) (figure 05).

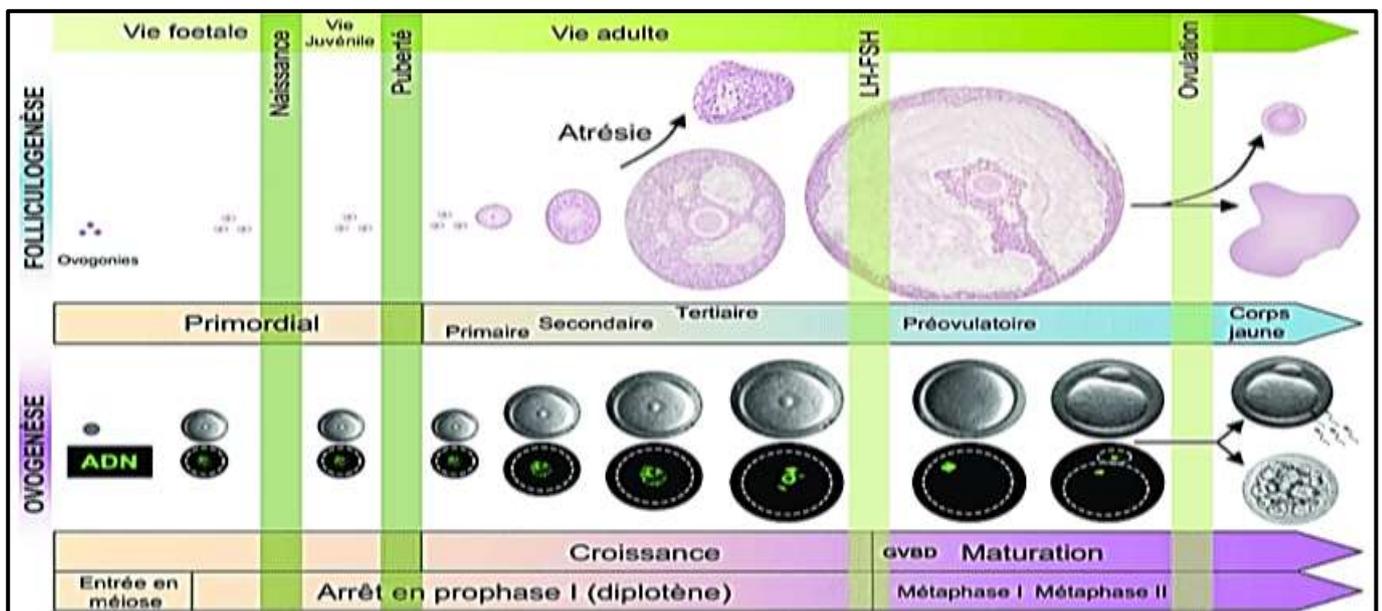


Figure 05 : évolution folliculaire dans l'ovaire (Arnault, 2008).

3. Régulation de la fonction ovarienne

Le cycle ovarien est régulé par toute une série d'hormones antagonistes dont la quantité présente dans le sang varie tout au long des 28 jours du cycle. La folliculogénèse se divise en quatre étapes : l'initiation ou recrutement folliculaire, la croissance basale jusqu'au stade préantral, la sélection et la dominance du follicule sélectionné, et enfin sa maturation. Sa régulation est initialement indépendante des gonadotrophines, FSH et LH, mais fait intervenir une multitude de facteurs intra-ovariens encore peu connus (Ehrmann, 2005 ; Azziz *et al.*, 2016).

3.1. Rôle des gonadotrophines

Les gonadotrophines, aussi appelées gonadotropines ou hormones gonadotropes, sont des hormones glycoprotéiques complexes agissant sur les fonctions des gonades (ovaires et testicules). Deux de ces hormones sont sécrétées chez tous les vertébrés par l'hypophyse antérieure : FSH et LH. Les gonadotropines sont formées de deux sous-unités glycoprotéiques alpha et bêta associées de manière non-covalente. Cette association est indispensable pour que ces hormones soient actives. La sous-unité alpha est spécifique d'espèce, et au sein d'une même espèce elle est commune à la LH, à la FSH, à la TSH ainsi qu'à la gonadotrophine chorionique (quand elle existe). Chaque sous-unité bêta est, en revanche, spécifique d'action, et donc propre à chaque hormone glycoprotéique (Dubest et Pugeat, 2005).

Les gonadotrophines jouent un rôle central dans la régulation de la reproduction chez tous les vertébrés. Elles agissent sur les cellules somatiques des gonades qui possèdent des récepteurs membranaires spécifiques pour elles. Par leurs actions sur ces cellules somatiques, les gonadotropines contrôlent la gamétogénèse tant chez les mâles (spermatogénèse) que chez les femelles (folliculogénèse). Les gonadotropines LH et FSH sont produites dans les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse. Leur synthèse et leur libération est sous le contrôle de la neurohormone GnRH, produite quant à elle dans l'hypothalamus par des neurones à fonction endocrine (Dubest et Pugeat, 2005).

3.2. Hormone antimüllérienne

Chez les mammifères femelles, une partie de l'activité ovarienne est indépendante des gonadotrophines, à savoir la croissance folliculaire depuis son début jusqu'au stade des petits follicules à antrum. De nombreux facteurs interviennent dans ce phénomène, en particulier l'AMH, aussi connue sous le nom de Müllerian-Inhibiting Substance (MIS), qui est un membre de la superfamille du TGF- β (Dubest et Pugeat, 2005).

Il s'agit une glycoprotéine homo-dimérique de 140 kDa, dont les deux monomères sont liés par des ponts disulfures. Chez la femelle, l'AMH est sécrétée par les cellules ovariennes de la granulosa. Son rôle est de réguler négativement la transition des follicules primordiaux vers les follicules primaires et de protéger les follicules en croissance d'une maturation prématurée, en s'opposant aux effets de la FSH (Dubest et Pugeat, 2005).

4. Ovulation

L'ovulation correspond à l'étape d'expulsion d'un ovocyte par l'ovaire. Chez la femme, elle intervient environ au 14 ou 15^{ème} jour du cycle menstruel. L'ovulation a pour but de libérer un ovule (ou plutôt un ovocyte puisqu'il n'a pas fini son processus de méiose) prêt à être fécondé par un spermatozoïde dans les trompes de Fallope (Barillier, 2007).

La date d'ovulation varie beaucoup d'une femme à l'autre, et dire que les femmes ont des cycles de 28 jours et qu'elles ovulent le 14^{ème} jour est une approximation. Le premier jour des règles annonce le début du cycle. Ce dernier dure entre 20 et 40 jours approximativement, il est variable d'une femme à une autre. L'ovulation quant à elle, intervient habituellement 14 jours avant la fin du cycle. Par exemple, pour un cycle de 24 jours, l'ovulation aura lieu le dixième jour. Cependant, certaines femmes auront leur menstruation seulement 11 jours après leur ovulation et parfois jusqu'à 18 jours après. Cette période entre l'ovulation et les menstruations qu'on appelle phase lutéale n'est pas aussi invariable qu'on tend à le penser. Pour certaines femmes, l'ovulation a lieu à intervalle régulier, pour d'autres c'est un peu plus imprévisible. Pour savoir si une femme ovule régulièrement, les médecins recommandent en général la méthode de la courbe de température. Le cas le plus commun de dysovulation est causé par le syndrome des ovaires polykystiques (Bazot *et al.*, 2004).

L'ovulation est très finement régulée par les hormones sexuelles. La FSH, produite par l'hypophyse, entraîne au niveau des ovaires la croissance des follicules, dans lesquels se trouvent les ovules. Un pic de LH, également produite par l'hypophyse, induit l'ovulation dans les 36 à 48 heures qui suivent. La FSH participe également à l'ovulation puisqu'elle fragilise la paroi de l'ovaire, permettant à l'ovule de rejoindre les trompes de Fallope (Bazot *et al.*, 2004).

Le cycle menstruel est constitué de deux phases, avant et après l'ovulation pendant lesquelles s'opèrent des changements anatomiques et physiologiques au niveau des follicules ovariens contenant les ovules, de la muqueuse utérine et du mucus sécrété du col de l'utérus (glaière cervicale). Ces événements se répètent tous les mois pour permettre la fécondation, l'implantation d'une cellule œuf ou l'élimination de la muqueuse utérine s'il n'y a pas eu de grossesse (Young *et al.*, 1999).

- **La phase folliculaire ou pré-ovulatoire (1^{ier} au 14^{ème} jour) :** cette phase commence par l'élimination de la muqueuse utérine qui donne lieu aux règles. Elles durent de 2 à 7 jours selon les femmes (5 jours en moyenne). S'ensuit une phase de sélection et de maturation dans l'ovaire d'un follicule contenant un ovocyte pendant les 7 jours suivants. Ce phénomène est sous la dépendance de la FSH sécrétée par l'hypophyse. Au départ, plusieurs follicules commencent leur croissance, mais seul l'un d'eux mène sa maturation à terme ; c'est le follicule dominant. Les autres vont être éliminés. Pendant cette phase, les ovaires secrètent des œstrogènes. Ceci va avoir deux conséquences : la glaire cervicale, mucus sécrété par le col de l'utérus devient plus fluide, translucide, aqueuse, alcaline quelques jours avant l'ovulation. Ce phénomène facilite le passage des spermatozoïdes dans l'utérus s'il y a rapport sexuel. Mais ces hormones agissent également au niveau de l'utérus, entraînant un épaississement de la paroi utérine afin d'accueillir un ovule éventuellement fécondé. À la fin de cette phase, se produit l'ovulation : le follicule se rompt à la surface de l'un des deux ovaires et libère un ovule dans la trompe de Fallope. Elle est déclenchée par la sécrétion abondante d'une autre hormone produite par l'hypophyse la LH. Ce phénomène se produit 14 jours avant la date des prochaines règles. L'ovule sera capté par la trompe et pourra y être fécondé par un spermatozoïde, si le couple a eu un ou des rapports sexuels dans les 48 à 72h qui ont précédé. L'ovule ne sera fécondable que pendant une douzaine d'heures. Tout ceci se passe du 1^{er} au 14^{ème} jour en moyenne. Cependant, le processus peut être plus ou moins long d'une femme à une autre (Young *et al.*, 1999 ; Bazot *et al.*, 2004).
- **La phase lutéale ou post ovulatoire (14^{ème} au 28^{ème} jour) :** elle dure habituellement entre 13 et 15 jours environ, de l'ovulation jusqu'au premier jour des règles. La partie du follicule restée attachée à l'ovaire après l'expulsion de son ovocyte, appelé corps jaune, produit de la progestérone qui s'associe aux œstrogènes pour maintenir la paroi de l'utérus épaisse et prête à accueillir l'ovule fécondé. La progestérone permet le développement des glandes et des vaisseaux. Si une grossesse démarre, la cellule œuf qui est en train de se nicher dans l'utérus envoie des signaux hormonaux aux ovaires pour maintenir la sécrétion des hormones et un endomètre épaissi et gorgé de sang. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, la production de progestérone s'effondre ainsi que celle des œstrogènes et l'endomètre commence à se décrocher, ce qui entraîne la menstruation et le début d'un nouveau cycle. Pendant cette période, la glaire cervicale est épaisse et forme un maillage serré au niveau de l'entrée du col de l'utérus empêchant, en grande partie, le passage des spermatozoïdes (Young *et al.*, 1999 ; Bazot *et al.*, 2004) (figure 06).

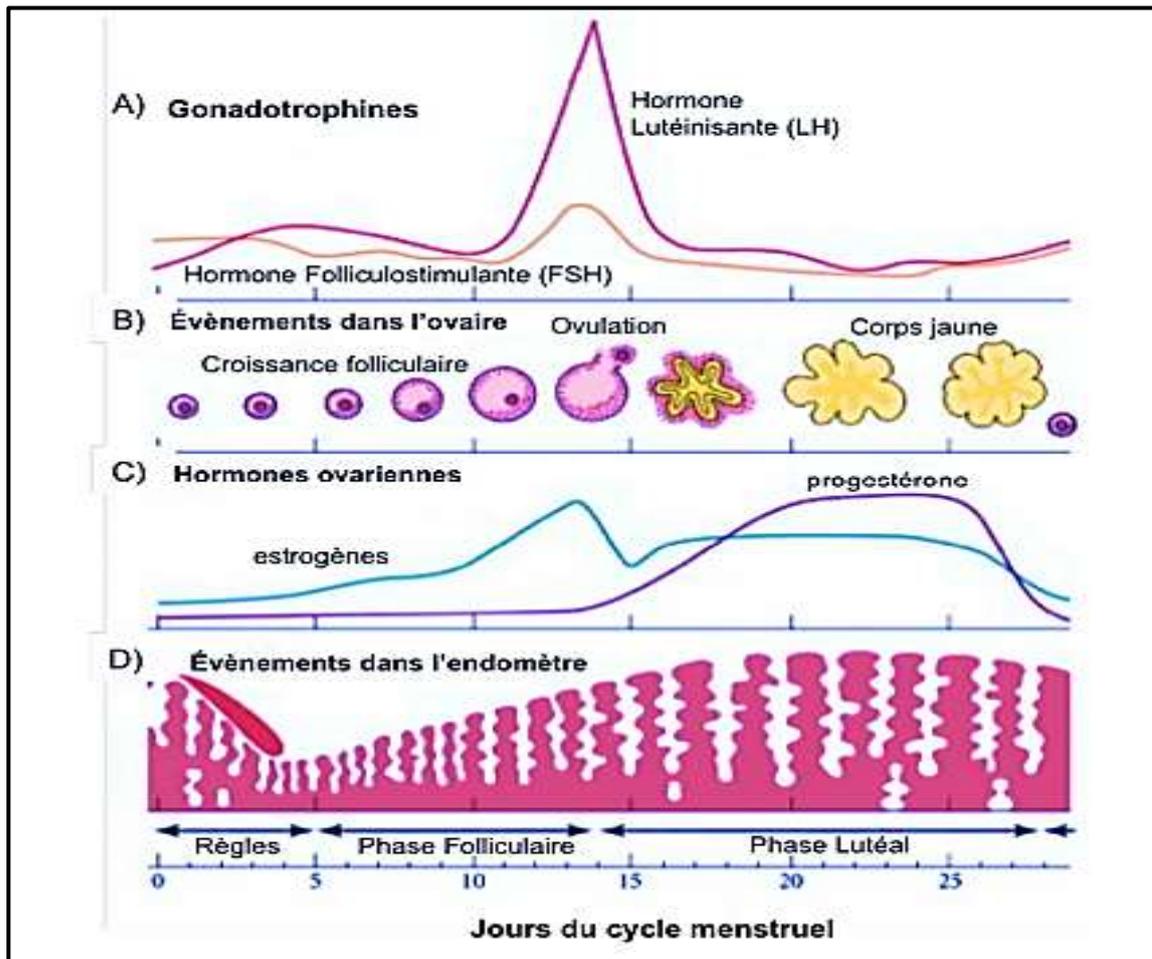


Figure 06 : représentation schématique des différents événements qui ont lieu en parallèle au cours du cycle menstruel (Anastacio, 2014).

A) courbes des taux de gonadotrophines ; B) événements dans l'ovaire ; C) courbes des taux d'hormones ovariennes et D) l'influence dans l'endomètre.

5. Développement et maturation de l'ovocyte

L'ovocyte est une grosse cellule sphérique, immobile, mesurant environ 140 μm de diamètre en fin de phase de croissance. Elle est entourée d'une enveloppe translucide, formée de protéines : la Zone Pellucide (ZP). À l'extérieur de la zone pellucide, l'ovocyte est inclus dans une masse cellulaire, appelée *cumulus oophorus*, dont la couche en contact avec la ZP est nommée *corona radiata*. On distingue deux types d'ovocytes : l'ovocyte I et l'ovocyte II :

- L'ovocyte I, ou ovocyte immature, dont le noyau est bloqué en prophase de 1^{ère} division de la méiose (vésicule germinale) et qui n'a pas de globule polaire.
- L'ovocyte II, ou ovocyte mature, dont le noyau est bloqué en métaphase de 2^{ème} division de la méiose et qui possède un globule polaire dans l'espace séparant la zone pellucide et l'ovocyte (Reynaud et Driancourt, 2002).

L'ovogenèse, ou formation des ovocytes, se déroule au sein des follicules situés dans l'ovaire et débute lors de la vie embryonnaire. À la naissance, il y a un stock d'environ 200 000 ovocytes I. À partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, chaque mois une vague d'environ 600 ovocytes démarrent leur croissance. Au terme de cette croissance qui dure deux mois, il ne reste qu'un seul ovocyte (les autres ayant dégénéré). Pendant cette phase de croissance, l'ovocyte va acquérir le matériel cellulaire nécessaire aux premières étapes du développement embryonnaire. À cette croissance, fait suite une étape de maturation, d'une durée de 36 heures, permettant la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte II. La maturation de l'ovocyte est déclenchée par le pic de LH. Elle va permettre à l'ovocyte de devenir fécondable par un spermatozoïde. Le fonctionnement des ovaires est contrôlé par deux formations situées à la base du cerveau : l'hypothalamus et l'hypophyse. L'hypothalamus sécrète une hormone, le GnRH, qui va stimuler l'hypophyse. En réponse, l'hypophyse va sécréter deux hormones, la FSH et la LH qui vont à leur tour agir sur les ovaires. Par leurs sécrétions hormonales, les ovaires vont réguler le fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse (rétrocontrôle). Les modalités du contrôle varient en fonction du stade de développement des follicules (Reynaud et Driancourt, 2002).

6. Corps jaune

Le corps jaune ou *corpus luteum* est une glande endocrine située à l'intérieur de l'ovaire. Il se développe de façon temporaire et cyclique après l'ovulation, et résulte de la transformation du follicule de De Graaf (follicule mûr ou encore déhiscent) après expulsion de l'ovocyte lors de l'ovulation. Dans un premier temps, la membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires sanguins des thèques au sein de la granulosa, ce qui entraîne une transformation des cellules folliculeuses. Ces dernières augmentent considérablement de volume et s'enrichissent en lipides. Elles sécrètent un pigment légèrement jaune, la lutéine, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais, c'est le phénomène de lutéinisation. En microscopie électronique s'observent sur ces cellules les caractères ultra-structuraux des cellules stéroïdogènes (réticulum endoplasmique abondant, des gouttelettes lipidiques et des mitochondries à crêtes tubulaires). Ces cellules se nomment les grandes cellules lutéales et forment une couche épaisse et sécrètent la progestérone (Swierkowski-Blanchard et Wainer, 2017).

Les cellules de la thèque interne, quant à elles, changent peu d'aspect et forment des petits cordons cellulaires bien vascularisés « nichés » dans les replis de la couche progestative. Ce sont les petites cellules lutéales ou cellules para-lutéiniques et elles sécrètent alors des œstrogènes principalement, mais aussi des androgènes et de la progestérone qui jouent un rôle clef dans la réussite de la grossesse (Hugues et Cedrin-Durnerin, 2000).

En effet, la progestérone permet de préparer l'endomètre à accueillir l'œuf après la fécondation. Sous son influence, la muqueuse utérine, très fine au début du cycle ovarien, s'épaissit considérablement afin d'offrir un environnement favorable au futur embryon grâce à ses nombreux replis, glandes et vaisseaux sanguins. Le follicule De Graaf qui se transforme en corps jaune fait en général entre 20 et 25 mm. Mais il peut dépasser les tailles habituelles pour atteindre entre 30 et 50 mm, on parle alors de kyste du corps jaune (Hugues et Cedrin-Durnerin, 2000).

Lorsqu'il y a fécondation, l'œuf s'implante dans l'utérus au bout de quelques jours et secrète alors, via le trophoblaste (futur placenta), l'hormone HCG. Le corps jaune prépare l'endomètre à la nidation et s'il y a une grossesse, il l'aide à se développer pendant les premières semaines via la sécrétion de progestérone et d'œstrogène. Sous l'effet de la double imprégnation hormonale du trophoblaste et du corps jaune gestatif apparaissent les premiers signes de grossesse : nausées, gonflement des seins, fatigue, émotivité, etc. (Bago 2019).

Lorsque l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune arrête de produire de la progestérone et dégénère. La couche superficielle de l'endomètre qui s'était alors préparée à accueillir l'œuf se désagrège et est éliminée pendant les règles. Il arrive parfois que le corps jaune se maintienne au lieu de régresser et donne lieu à un kyste fonctionnel qui disparaîtra lors des cycles suivants. Lorsque la fécondation se produit, il est également possible d'avoir un kyste du corps jaune. Celui-ci régresse pendant la grossesse et disparaît en général après le premier trimestre. Une insuffisance du corps jaune, appelée aussi insuffisance lutéale, peut être à l'origine de fausses couches ou de difficultés de conception (Bago 2019).

7. Ménopause

Pour l'OMS, la ménopause correspond à une étape physiologique du vieillissement de la femme, et se définit comme un arrêt des menstruations en réponse à la diminution du stock folliculaire et donc de production d'hormones ovariennes. Elle coïncide avec les dernières règles d'une femme et ne peut être confirmée qu'après une période d'aménorrhée de 12 mois. L'âge moyen mondial de la ménopause se situe entre 45 et 55 ans. La ménopause est un phénomène naturel défini comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. Il s'agit avant tout d'une définition rétrospective basée sur une période d'aménorrhée de 12 mois consécutifs, sans cause pathologique évidente. Les mécanismes régulateurs de la fonction génitale féminine font intervenir l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Peppard *et al.*, 2001 ; Fujii *et al.*, 2010).

L'origine exacte du dérèglement de la fonction ovulatoire conduisant à la ménopause n'est pas connue à l'heure actuelle. Généralement la ménopause ne s'installe pas brutalement. Elle est le plus souvent précédée d'une période de perturbation du cycle pouvant durer plusieurs mois voire des années. Cette phase, appelée péri-ménopause, est liée à des perturbations hormonales en rapport avec l'épuisement progressif du capital folliculaire ovarien. Les ovaires deviennent par périodes réfractaires aux gonadotrophines secrétées par l'hypophyse (FSH et LH) d'où une perturbation du cycle menstruel. De plus, la raréfaction des follicules entraîne une baisse de l'inhibine b circulante, qui possède une action inhibitrice sur la FSH et de façon moindre sur la LH. Ceci a pour conséquence une augmentation des taux de FSH et donc un raccourcissement de la phase folliculaire par maturation accélérée des follicules. Les cycles, d'abord ponctués d'une ovulation, mais avec une phase lutéale très inadéquate, perdent progressivement leurs caractères ovulatoires. Cette insuffisance lutéale par altération du corps jaune entraîne une baisse de la sécrétion de progestérone. Tout ceci aboutit à un état d'hyper-œstrogénie relatif responsable des symptômes : règles irrégulières lorsque le taux d'œstrogène baisse, aggravation d'un syndrome prémenstruel. Puis les phénomènes observés au cours de la péri-ménopause s'aggravent et l'épuisement de la réserve folliculaire ovarienne entraîne l'arrêt du fonctionnement ovarien. C'est la définition de la ménopause. Ceci a pour conséquence un effondrement du taux de 17β -œstradiol, avec une augmentation réactionnelle du taux de gonadotrophines (d'abord la FSH puis la LH). Cependant, les ovaires ne sont pas complètement au repos et le stroma ovarien conserve sa capacité à synthétiser des androgènes, même si la principale source d'androgènes reste la corticosurrénale. Le seul œstrogène dont la synthèse persiste à la ménopause est l'œstrone, provenant de l'aromatisation périphérique des androgènes surrénaliens au niveau des tissus graisseux (De Sousa *et al.*, 2010).

Le diagnostic de la ménopause est avant tout un diagnostic clinique réalisé devant des signes d'appel associant une aménorrhée survenant vers l'âge de 50 ans associée à des signes climatiques. Le terme d'aménorrhée signifie l'absence de règles ou menstruations. Dans le cas de la ménopause, elle est définitive. Elle est évocatrice de ménopause lorsqu'elle survient vers l'âge de 50 ans. Avant 40 ans, on parlera de ménopause précoce et après 55 ans de ménopause tardive. En pratique, il est nécessaire d'attendre 12 mois d'aménorrhée pour pouvoir parler de ménopause (De Sousa *et al.*, 2010).

L'absence de sécrétions des hormones sexuelles (œstrogène et progestérone) va entraîner assez rapidement des modifications au niveau des organes qui étaient sous influence de ces hormones :

- La partie postérieure de la vessie et l'urètre étant normalement sous l'influence des estrogènes, ils ont tendance à s'atrophier après la ménopause, de même que le sphincter de l'urètre ; quelques troubles à type de dysurie, pollakiurie, infections urinaires à répétitions, voire incontinence d'effort peuvent être ressentis, éventuellement associés à des troubles de la statique pelvienne (prolapsus).
- Les sécrétions vaginales diminuent, la trophicité vulvo-vaginale est moins bonne et la flore de Döderlein disparaît ; ayant pour conséquences : dyspareunies, troubles de la libido et augmentation de la fréquence des vaginoses.
- On assiste à une involution adipeuse mammaire, avec diminution de la taille et de la pigmentation des mamelons.
- La peau s'amincit, se déshydrate et perd son élasticité.
- Les phanères se fragilisent devant le manque d'hormones et la pilosité tend à être de type androgénique avec une répartition accrue sur la lèvre supérieure et les joues.
- On note une prise de poids avec redistribution des graisses de type androïde.
- Des troubles psychiques, du sommeil et de la mémoire apparaissent ; leurs intensités variant d'une femme à l'autre. Dans la majorité des cas, ces symptômes sont d'origine multifactorielle (Racah-Tebeka et Plu-Bureau, 2019).

Pour d'autres organes qui étaient protégés par les estrogènes, des complications peuvent apparaître à plus long terme :

- **Risque vasculaire :** les estrogènes favorisent le HDL-cholestérol aux dépens du LDL-cholestérol, ils ralentissent donc la formation des plaques d'athérome et dilatent les artères. La « protection vasculaire » de la femme disparaît au fur et à mesure que diminue la concentration d'estrogènes. Progressivement, le risque vasculaire des femmes ménopausées rejoint celui des hommes du même âge : la fréquence des maladies coronariennes et des accidents vasculaires augmente (Dessapt et Gourdy, 2012).
- **Ostéoporose :** véritable problème de santé publique, l'ostéoporose est une complication redoutable de la ménopause. Elle est due à une accélération brutale du processus de déminéralisation osseuse : l'activité ostéoblastique, ostéogène-sensible, est diminuée, tout comme la synthèse de collagène de type 1 et l'absorption intestinale de calcium ; la résorption ostéoclastique est stimulée. L'os trabéculaire (vertèbres, poignet) est touché en premier lieu puis c'est au tour de l'os cortical (fémur). Les risques de fractures et d'ostéoporose sont majorés (Racah-Tebeka et Plu-Bureau, 2019).

CHAPITRE III
SYNDROME
DES OVAIRES
POLYKYSTIQUES

Le SOPK est un trouble endocrinien courant touchant jusqu'à 10% des femmes en âge de procréer (Norman *et al.*, 2007). On a émis l'hypothèse que ce syndrome résultait de l'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle due à une dérégulation de la sécrétion d'androgènes en 1989-1995 (Rosenfield et Ehrmann, 2016). Le syndrome OPK est un trouble endocrinien courant caractérisé par l'hirsutisme, l'anovulation et les ovaires polykystiques. Souvent comorbide avec la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'obésité, il comporte également un risque important de développement de séquelles cardiovasculaires et métaboliques, y compris le diabète et le syndrome métabolique. Traditionnellement, le traitement des patients atteints de SOPK s'est concentré sur le soulagement des symptômes (Bellver *et al.*, 2018).

1. Définition

Le SOPK, également appelé « dystrophie ovarienne », a été signalé pour la première fois par *Stein et Leventhal* qui, en 1935, ont décrit sept femmes souffrant d'aménorrhée, d'hirsutisme et d'ovaires hypertrophiés avec de multiples « kystes ». À l'époque, et sans échographie, *Stein et Leventhal* pensaient que ces femmes avaient une multitude de kystes autour des ovaires, empêchant l'ovulation. Grâce aux échographies, on s'est en fait rendu compte qu'il ne s'agit pas de kystes, mais de follicules qui n'arrivent pas à maturité et qui s'accumulent dans les ovaires. Le SOPK est caractérisé par un excès d'hormones mâles (hyperandrogénie) et un dysfonctionnement ovulatoire. Les règles sont fréquemment irrégulières, voire absentes ; dans les cas les plus sévères, il peut y avoir une anovulation, c'est-à-dire l'absence de production d'ovule, mais certaines femmes atteintes du syndrome conservent une ovulation normale ou présentent une ovulation irrégulière (Escobar, 2018). Il existe des variations interindividuelles considérables dans la présentation. Bien que cela ne soit pas nécessaire pour le diagnostic, la présence d'une résistance à l'insuline et d'une hyper-insulinémie est courante et expose les personnes touchées à un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires. Ainsi, le SOPK nuit à la santé endocrinienne, métabolique et cardiovasculaire (Bachelot, 2016).

L'excès d'hormones mâles peut se traduire par de l'acné, une augmentation de la pilosité, la peau et les cheveux plus gras. La prise de poids, voire une obésité, est également fréquente. Ces symptômes peuvent survenir dès l'adolescence si l'excès d'androgènes est important ou le diagnostic est plus tardif, si la jeune femme essaie d'avoir un enfant et n'y parvient pas (Merviel *et al.*, 2017).

Si on connaît bien les symptômes, on ignore encore beaucoup de choses sur la maladie et ses causes. Un dérèglement des hormones sexuelles mâles, l'obésité ou une origine génétique seraient en cause. Mais il y aurait bien d'autres facteurs (Bachelot, 2016).

Le SOPK est un dysfonctionnement hormonal dans lequel de multiples micro-follicules, petites cellules contenues dans les ovaires, sont bloqués dans leur maturation et produisent trop d'androgènes. C'est l'excès de cette hormone mâle, présente en moindre quantité dans le corps de la femme, qui est à l'origine du syndrome. Un large panel de symptômes lui est associé, dont les plus fréquents sont l'absence ou l'irrégularité des menstruations, l'hirsutisme (caractérisé par un excès de pilosité à des endroits prétendument masculins comme les joues, la lèvre supérieure ou encore la ligne entre les seins), le surpoids parfois conséquent ou encore les difficultés à concevoir un enfant (Clément et Benkhalifa, 2006). Les symptômes commencent souvent dès le début du cycle menstruel, mais parfois ils apparaissent une fois que la femme a atteint la vingtaine ou la trentaine. Le SOPK se caractérise par une augmentation inhabituelle de la production d'androgènes (hormones mâles) dans les ovaires, ce qui perturbe la production d'ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, de petites poches remplies de liquide. Ces kystes s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume (Trimèche *et al.*, 2004). Le SOPK est également lié à une résistance à l'insuline (comme le diabète) et peut affecter de nombreux autres systèmes dans l'organisme et entraîner des conséquences sur la santé à long terme. De nombreuses personnes ont une résistance à l'insuline et ne le savent même pas (John *et al.*, 2013).

2. Épidémiologie

Le syndrome OPK est une pathologie fréquente qui concerne 5 à 10% des femmes, ainsi qu'un tiers des femmes consultant pour une infertilité. Ce syndrome est responsable de 90% des dysoovulations et de 90 à 95% des hirsutismes. Plusieurs études récentes ont examiné la prévalence des symptômes du syndrome des ovaires polykystiques dans des populations non sélectionnées et ont montré qu'approximativement 5% des femmes avaient des signes cliniques évidents d'hyperandrogénie (hirsutisme ou acné) et un excès biochimique d'androgènes (taux plasmatiques élevés) associés à une anovulation chronique (Clément et Benkhalifa, 2006 ; Cheung, 2010 ; Naz *et al.*, 2019).

Le SOPK est la 1^{ère} cause de troubles du cycle et d'infertilité, expliquant plus de 70% des infertilités par anovulation. Sa prévalence a beaucoup varié depuis la modification de sa définition en 2003 par la conférence de Rotterdam. Selon les critères du NIH en 1990, la prévalence du SOPK est de 4 à 6.6% parmi les femmes en âge de procréer et 6 à 21% selon les critères de Rotterdam (Lizneva *et al.*, 2016). Les critères d'inclusion du syndrome étant plus large, la prévalence du SOPK est plus élevée avec un élargissement de l'hétérogénéité des phénotypes de ce syndrome (Norman *et al.*, 2007).

Il peut donc être considéré comme le trouble endocrinien le plus fréquent chez les femmes jeunes et en âge de procréer. Les différences de prévalence entre les pays, en respectant les mêmes critères d'inclusion, sont expliquées par des différences ethniques : la prévalence de l'hirsutisme est nettement supérieure en Australie à la différence de la Chine où elle est la plus faible : 15,3 vs 2,2% (Lizneva *et al.*, 2016). Aux États-Unis, l'obésité affecte environ 80% des femmes atteintes de SOPK tandis qu'en dehors (en Europe), elle ne touche que 50% des femmes touchées par ce syndrome. Cette association accrue aux États-Unis semble être similaire à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans l'ensemble du pays (Sirmans et Pate, 2014).

3. Physiopathologie

La physiopathologie du SOPK est complexe et reflète les interactions entre les facteurs génétiques, métaboliques, fœtaux et environnementaux. L'importance relative de ces facteurs peut varier d'une femme à l'autre. Cette physiopathologie, particulièrement complexe et multifactorielle, reste à l'heure actuelle incomplètement connue. Elle provient probablement d'une association de facteurs génétiques, mais aussi de facteurs environnementaux (Franks *et al.*, 2006). La fréquence du syndrome semble en effet accrue parmi les membres d'une même famille en comparaison avec la population générale (Goodarzi *et al.*, 2006). La fréquence de libération de la GnRH par l'hypothalamus détermine la proportion de FSH et LH synthétisées par l'antéhypophyse. Plus la fréquence de la GnRH est élevée, plus la LH est synthétisée au détriment de la FSH. Il semble que les femmes atteintes de SOPK aient une augmentation de la pulsativité de la GnRH, entraînant une fréquence accrue de libération de la LH contribuant à majorer l'hyperandrogénie (Wickenheisser *et al.*, 2005). Deux hypothèses ont historiquement été proposées sans qu'il puisse exister à ce jour d'argument permettant d'élucider les mécanismes exacts à l'origine de l'hyperandrogénie rencontrée dans le SOPK.

- **La première hypothèse** suggère qu'une hypersécrétion d'origine ovarienne de la synthèse et de la sécrétion des androgènes serait le facteur primitif de la physiopathologie du SOPK. Une activité accrue des promoteurs de gènes impliqués dans la biosynthèse des androgènes ou une stabilité exagérée des ARN messagers codés par ces gènes entraîneraient une dysrégulation des cellules stéroïdiennes de la thèque interne (Wickenheisser *et al.*, 2005).
- **La seconde hypothèse**, « hypothèse neuroendocrine », décrit qu'une augmentation de la fréquence des pulses de GnRH, altérant ainsi la libération de la LH, est à l'origine de l'hyperandrogénie observée dans le SOPK. En effet, cet excès de LH entraîne une production excessive d'androgènes par les cellules de la thèque interne ovarienne (Wickenheisser *et al.*, 2005)

Néanmoins, concernant la deuxième hypothèse, l'origine de la modification de fréquence des pulses de GnRH n'est pas clairement établie : il pourrait s'agir d'une anomalie intrinsèque de libération de la GnRH ou bien d'une dysrégulation par absence de rétrocontrôle de la progestérone sur l'hypothalamus (Ehrmann *et al.*, 2005) (figure 07).

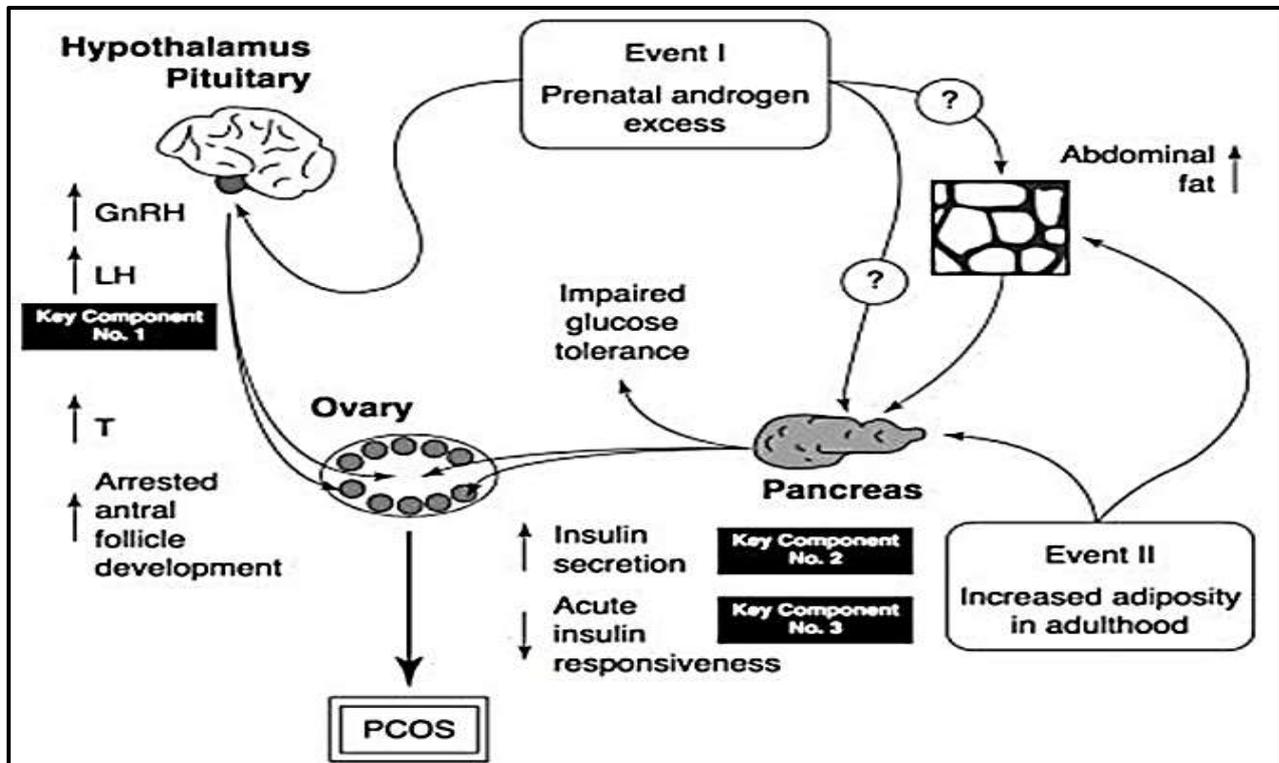


Figure 07 : physiopathologie du SOPK (Abbott *et al.*, 2007).

4. Étiologie

Le SOPK, caractérisé par un déséquilibre hormonal et un dysfonctionnement ovarien, débute souvent à l'adolescence. Les critères de diagnostic incohérents, les connaissances variables des prestataires et le manque de consensus posent des défis spécifiques pour les soins aux femmes atteintes du SOPK. Ces facteurs encouragent un diagnostic inexact avec à la fois un « sous-diagnostic » et un « sur-diagnostic ». Cette expérience diagnostique défavorable exaspère les femmes affectées et limite les possibilités d'intervention en temps opportun pour minimiser les comorbidités associées, en particulier pendant la transition des soins pédiatriques aux soins pour adultes. La reconnaissance de ces problèmes dans la prise en charge des adolescentes et des femmes atteintes de SOPK a inspiré l'élaboration des Directives internationales sur le SOPK fondées sur des preuves, qui mettent l'accent sur la prévention, le dépistage et le traitement du SOPK tout au long de la vie reproductive. La cause du SOPK reste inconnue bien qu'il y ait des éléments en faveur de facteurs environnementaux et génétiques (Naz *et al.*, 2019).

4.1. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux à l'intérieur de l'utérus ont une influence en raison de l'effet des hormones masculines produites par la mère pendant la grossesse, tout comme les facteurs environnementaux extérieurs, une fois que le bébé est déjà né, tels que l'obésité, l'alimentation et le stress (Amato et Simpson, 2004). En ce qui concerne les facteurs environnementaux, un lien entre le SOPK et les toxines environnementales a été mis en évidence. Les perturbateurs endocriniens déstabilisent l'homéostasie hormonale et peuvent altérer les fonctions reproductives, en même temps qu'ils interfèrent avec les fonctions métaboliques déjà perturbées dans le cas du SOPK. Les facteurs environnementaux les plus souvent cités pour contribuer à l'étiologie du SOPK sont l'alimentation et le mode de vie (Rutkowska et Diamanti-Kandarakis, 2016).

4.2. Facteurs génétiques

Une étiologie génétique basée sur un gène unique responsable a été rejetée par les scientifiques qui considèrent le SOPK comme une affection polygénique complexe où l'on retrouve une association de plusieurs allèles avec un faible degré de risque (Dumesic *et al.*, 2015). On a également trouvé une prévalence augmentée du SOPK dans certaines familles. Les sœurs des femmes affectées ont un risque plus élevé d'être également touchées par le SOPK. Les membres de la famille au premier degré, quant à eux, sont plus à même de présenter des anomalies métaboliques, telle que la résistance à l'insuline. Des facteurs épigénétiques et des facteurs environnementaux, tels que l'obésité, peuvent jouer un rôle dans l'exacerbation des prédispositions génétiques (Dumesic *et al.*, 2015). Une autre piste explorée concerne l'exposition *in utero* aux androgènes suggérant que le SOPK pourrait être induit avant même la naissance (Wu *et al.*, 2017).

5. Symptomatologie clinique et biologique

Les symptômes du SOPK apparaissent généralement à l'adolescence, au moment des premières règles, mais peuvent aussi survenir bien plus tard. Ils sont très variables d'une personne à l'autre et ne sont pas tous ressentis avec la même intensité. En effet, le SPOK peut, chez certaines femmes, être particulièrement handicapant (Torre et Fernandez, 2007).

5.1. Symptomatologie clinique

- **Signes échographiques** : normalement en début de cycle, il existe 5 à 10 petits follicules d'environ 5 mm chaque un visibles à l'échographie sur chaque ovaire. Dans le SOPK, du fait du blocage de la maturation folliculaire, ce nombre passe à au moins 20 follicules sur chaque ovaire, de taille comprise entre 2 et 9 mm.

Le volume ovarien est augmenté, supérieur à 10 ml. La découverte de nombreux follicules à l'échographie ne suffit pas pour poser le diagnostic de SOPK, car environ 20% des femmes en âge de procréer présentent ce même aspect sans pour autant présenter les autres signes du syndrome. L'échographie est réalisée habituellement par voie vaginale, car les ovaires sont mieux visibles par cette voie.

- **Dysovulation ou anovulation** : la rareté ou l'absence d'ovulations se traduit par la survenue de cycles irréguliers, longs, de plus de 35 à 40 jours (oligoménorrhée), voire même de l'absence totale de règles (aménorrhée). Ces troubles de l'ovulation provoquent une infertilité chez environ 50% des femmes présentant un SOPK.
- **Troubles du cycle** : l'oligo-anovulation est le plus souvent responsable d'un trouble du cycle exprimé par un excès d'androgènes qui pourrait, par ailleurs, empêcher l'apoptose des cellules de la granulosa, ce qui induirait une résistance à l'atresie folliculaire.
- **Hyperandrogénie** : la sécrétion excessive d'androgènes (hormones masculines) se traduit par une hyperpilosité (hirsutisme, score de Ferriman et Gallwey), de l'acné, une chute des cheveux (alopécie) (Torre et Fernandez, 2007).
- **Syndrome métabolique** : l'adiposité excessive provoquée par l'hyperandrogénie prédispose à l'insulino-résistance. Le taux d'insuline dans le sang est augmenté. Le syndrome métabolique est responsable à la longue de l'augmentation du risque de diabète, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires. Le syndrome métabolique est défini par un groupe d'hyperglycémie, d'obésité centrale, d'hypertension et de dyslipidémie. Les anomalies métaboliques liées à la résistance à l'insuline et à l'obésité sont dans le SOPK, dans de nombreuses circonstances, plus importantes que l'anovulation et l'excès d'androgènes. Des défauts de signalisation de l'insuline ont été observés dans les muscles squelettiques et les tissus non adipeux de femmes atteintes de SOPK (Diamanti, 2008).

5.2. Symptomatologie biologique

Un bilan hormonal est pratiqué entre le 2ème et le 5ème jour du cycle. Chez une patiente aménorrhéique (qui n'a pas de règles), les règles sont provoquées par un traitement à base de progestérone pendant 10 jours, après avoir écarté le diagnostic d'une grossesse. Le bilan comporte le dosage de la FSH, LH, Prolactine, Testostérone, Delta 4 androsténone, SDHA, 17 bêta-œstradiol, 17 hydroxy Progestérone, TSH, et parfois le dosage de la glycémie et de l'insulinémie (Torre et Fernandez, 2007). Ce bilan montre de façon variable :

- Une inversion du rapport FSH / LH dans 40% des cas (la LH est supérieure à la FSH),
- Les androgènes sont parfois légèrement augmentés : Testostérone totale entre 0,7 et 1,2 ng/ml ; Delta 4 androsténone reste inférieur à 5 ng/ml ; SDHA parfois élevée ; 17 hydroxy Progesterone parfois élevé ;
- Une tendance au diabète et une hyperinsulinémie (Torre et Fernandez, 2007).

6. Diagnostic clinique et biologique

La prise en charge de ce syndrome diffère d'une femme à l'autre selon le type des symptômes qu'elles présentent et dont le médecin se base sur le traitement de l'hyper androgénie par des médicaments à action anti-androgéniques, et l'anovulation par des traitements œstroprogestatifs, ainsi les traitements de l'hyperinsulinisme. Le SOPK reste un syndrome et aucun critère n'est suffisant à lui seul pour le diagnostic clinique. De même, le SOPK reste un diagnostic d'exclusion. Les critères de diagnostic du SOPK ont évolué avec le temps. Ils ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale et repose sur les « critères de Rotterdam ». La présence de 2 critères sur 3 suffit pour porter le diagnostic de SOPK.

- Existence d'une anomalie oligo- ou anovulation.
- Existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
- Présence d'ovaires polykystiques à l'échographie (= présence d'au moins 12 follicules mesurant 2 à 9 mm de diamètre dans chaque ovaire, et/ou volume ovarien augmenté > à 10 ml) (Bachelot, 2016).

7. Traitement

Le traitement du SOPK est uniquement symptomatique et ceci jusqu'à la ménopause. Il repose sur une amélioration de l'hygiène de vie, un traitement médicamenteux en cas d'hirsutisme et/ou d'infertilité, et un accompagnement psychologique lorsque cela s'avère nécessaire. En cas de surpoids, une perte d'environ 10% du poids initial réduit l'hyperandrogénie et montre un effet bénéfique sur l'aménorrhée, avec un potentiel bénéfique sur la fertilité. À plus long terme, cette perte de poids aura un retentissement positif sur le risque de complications métaboliques associées au SOPK. En revanche, pour les femmes dont le poids est normal, maigrir n'apporte pas de bénéfice. Il n'existe pas de régime particulier pour prévenir ou traiter le SOPK. Toutefois, une alimentation équilibrée, combinée à une activité physique, peut vous aider à prendre en charge certaines des complications du SOPK à long terme. Un régime alimentaire riche en fibres et faible en gras saturés et en gras trans peut diminuer les risques de maladies du cœur et de diabète (Torre et Fernandez, 2007 ; Croteau et Bérubé, 2011).

En cas d'hirsutisme, une pilule œstroprogestative est recommandée en première intention. Sa composante progestative inhibe la sécrétion de LH et réduit la production d'androgènes ovariens. La composante œstrogénique diminue le taux d'androgènes circulants. En cas d'échec de la pilule œstroprogestative, le traitement repose sur un anti-androgène (acétate de cyprotérone) combiné à un œstrogène naturel. L'acétate de cyprotérone est efficace en trois mois sur l'acné et en six mois sur l'hirsutisme. L'Éthynil Œstradiol (EE) de la pilule œstroprogestative entraîne l'élévation du taux de la SHBG ce qui engendre la baisse du taux circulant de testostérone biodisponible. Par son effet anti-gonadotrope la pilule œstroprogestative diminue le taux de LH et par là la production par la thèque des androgènes. L'efficacité est identique entre les pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération. L'aménorrhée est traitée par une pilule œstroprogestative ou par un traitement progestatif séquentiel en l'absence de désir de grossesse. Les anomalies métaboliques sont quant à elles traitées par des mesures hygiéno-diététiques en première intention, puis par des médicaments antidiabétiques oraux si cela devient nécessaire (Croteau et Bérubé, 2011).

8. Gène ACE et SOPK

8.1. Enzyme ACE

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une métallo-peptidase de zinc ancrée à la surface des cellules, fonctionnant principalement comme un dipeptidyl-carboxy-peptide (Marcous *et al.*, 2004). Chez les mammifères, l'ECA est impliquée dans la régulation homéostatique de la pression artérielle, l'équilibre électrolytique et il est fortement lié à un certain nombre de maladies cardio-vasculaires et rénales (Laraqui, 2006 ; Shen *et al.*, 2008). Par ailleurs, cette enzyme joue un rôle clef dans le Système Rénine-Angiotensine (SRA) par la conversion de l'angiotensine I (AI) en angiotensine II (AII), un puissant vasoconstricteur, et dans l'inactivation métabolique de la bradykinine (BK) un peptide vasodilatateur (Corvol *et al.*, 2004). L'ECA est largement distribuée dans l'organisme et dans les fluides corporels. Elle est de localisation soit vasculaire au niveau pulmonaire, de l'épithélium tubulaire proximal du rein, de l'intestin grêle et des plexus choroïdes, soit tissulaire au niveau du rein, du cœur et du cerveau (Nguyen, 2014). Deux types d'ECA ont été identifiés chez l'homme : l'ECA dite somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme membranaire (cellules endothéliales, épithéliales et neuro-épithéliales) et plus particulièrement dans les lits capillaires des poumons, de poids moléculaire (PM) 160 kDa, soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa. Il existe aussi la forme germinale d'ECA, une forme testiculaire de PM 90 kDa, retrouvée uniquement dans le sperme (Laraqui, 2006).

8.2. Gène ACE

Le gène codant pour cette enzyme est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons et 25 introns. Deux promoteurs donnent lieu à : une ECA somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26, qui est requise pour la fertilité masculine (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

Le polymorphisme du gène ACE a d'abord été rapporté par Rigat et ces collaborateurs en 1990 par analyse du Polymorphisme de Longueur de Fragment de Restriction (RFLP) dans une étude qui a abordé le rôle du gène ACE dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (Rigat *et al.*, 1990). Selon le National Center for Biotechnology Information (NCBI), il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques pour ce gène, dont la plupart sont des Polymorphismes Nucléotidiques Simples (SNP). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

8.3. Polymorphisme I/D du gène ACE

Le clonage de l'ADNc de l'ACE a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I) / Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquences Alu, au sein de l'intron 16 (Soubrier *et al.*, 1988). La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190pb et définit le polymorphisme du gène ACE I/D. Trois génotypes sont alors possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006). Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygotes (ID), ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat *et al.*, 1990). La concentration de l'enzyme ECA plasmatique est étroitement liée au génotype. Elle est significativement plus basse en cas de génotype II, intermédiaire en cas de ID, et élevée en cas de DD. Il est donc possible de conclure que la concentration plasmatique, le niveau d'expression de même que l'activité de l'ECA sont fortement influencés par le polymorphisme I/D (Danser *et al.*, 1995).

8.4. Corrélation du polymorphisme I/D du gène *ACE* avec le SOPK

Le polymorphisme I/D du gène *ACE* est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ECA. En effet, les sujets homozygotes pour l'allèle D montrent généralement des niveaux d'ECA circulante deux fois plus élevés que les sujets homozygotes pour l'allèle I, les sujets hétérozygotes montrant des niveaux intermédiaires (Lefebvre, 2008 ; Zhang *et al.*, 2014).

Un certain nombre d'études ont été menées récemment sur l'association de ce polymorphisme avec diverses maladies : maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, hypertension, diabète, cancers (tels le cancer du pancréas, de la prostate, l'œsophage, le sein, le poumon, gastrique et colorectal). Ces études ont démontré, pour la plupart, que les fréquences du génotype DD sont significativement élevées et sont probablement associées au développement de ces pathologies (Ladd *et al.*, 2005 ; Mehri *et al.*, 2010 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Zhang *et al.*, 2014).

L'étiologie du SOPK reste insaisissable jusqu'à aujourd'hui et on pense qu'il est d'origine multifactorielle, où les facteurs environnementaux agissent dans un contexte génétique « favorable », entraînant un large éventail de défauts reproducteurs et métaboliques (Bagos, 2009). La recherche de gènes de susceptibilité au SOPK s'est principalement concentrée sur les gènes impliqués dans les hormones sexuelles et les régulateurs, la sensibilité à l'insuline, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, le métabolisme et la biosynthèse des stéroïdes. Bien que de multiples facteurs génétiques, notamment des mutations et des polymorphismes de plusieurs gènes aient été associés au risque de SOPK, le mode héréditaire et les mécanismes génétiques moléculaires sous-jacents au risque de SOPK ne sont pas entièrement compris (Unsal *et al.*, 2009).

Il existe des preuves pour indiquer que le SRA peut influencer la maturation des ovocytes, l'ovulation et la genèse des stéroïdes ainsi que la formation du corps jaune par le biais d'interactions complexes avec d'autres systèmes. L'ECA est l'un des composants du SRA et peut être exprimée dans plusieurs tissus tels que les ovaires. L'ECA et ses produits sont associés à l'angiogenèse de l'endothélium ovarien *in vitro* et à la reprise de la méiose, de la genèse des stéroïdes et de la croissance folliculaire (Sun *et al.*, 2009 ; Karabulut *et al.*, 2010).

Partie pratique

Patientes et méthodes

1. Cadre de l'étude

Nous avons réalisé entre le 01 mars et le 31 mai 2021, une étude statistique et moléculaire, transversale, descriptive avec recrutement prospectif, multicentrique au niveau de plusieurs cabinets de gynécologie privés de la ville de Constantine. Cette étude comporte deux volets :

- **Une étude statistique :** pour contribuer à déterminer le profil clinique et biologique du SOPK au niveau de la région de Constantine.
- **Une étude moléculaire :** pour évaluer l'impact d'un variant génétique (polymorphisme) dans le déterminisme du SOPK.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'enrôlement des femmes avec SOPK se fait après la confirmation du diagnostic par le gynécologue. Cette confirmation se fait en se référant aux critères de Rotterdam (Consensus ESHRE/ASRM, 2004). Selon ces critères, nous avons sélectionné toute patiente se présentant en consultation pendant la période citée ci-dessus et qui présente au moins 2 des 3 caractéristiques clinico-biologiques suivantes : une oligo ou anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et enfin un aspect échographique d'OPK (d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire).

Suivant le même consensus, des critères d'exclusions ont été établis de manière rigoureuse. En effet, devant des signes cliniques d'hyperandrogénie ou une obésité androïde, il faut évoquer le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques tout en prenant soin d'éliminer des pathologies qui présentent les mêmes manifestations cliniques, associées à des irrégularités menstruelles et des signes majeurs de virilisation (raucité de la voix, alopécie majeure). Ces pathologies peuvent être : un syndrome de Cushing, une hyperprolactinémie, une hyperplasie congénitale des surrénales dite « non classique », des tumeurs surrenaliennes androgéno-sécrétantes ou de possibles tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes. Des causes iatrogènes peuvent également conduire à une confusion : certains médicaments peuvent être à l'origine des signes d'hyperandrogénie clinique ou des troubles des règles notamment les progestatifs de synthèse avec effets androgéniques, les stéroïdes anabolisants, ainsi que certains antiépileptiques surtout l'acide valproïque-Dépakine®.

Toutes les femmes incluses dans l'étude statistique, après explications sur place, nous ont donné leur consentement nous autorisant ainsi à l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques. Ces femmes ont répondu à un questionnaire visant à recueillir les données en rapport avec le dysfonctionnement étudié (annexe I).

3. Étude moléculaire

Nous avons procédé à la mise en place d'une étude transversale de type cas-témoins pour évaluer la différence dans la distribution d'un variant génétique donné (I/D du gène *ACE*) entre une population de cas, constituée de femmes diagnostiquées avec un SOPK, et une population de témoins, supposés sains, sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du trouble étudié. L'objectif étant de vérifier, sur un « échantillon représentatif » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent (ou non) ce polymorphisme à un risque accru de développer un SOPK.

3.1. Patientes

Les personnes incluses dans notre étude sont toutes des femmes diagnostiquées avec un SOPK et recrutées au niveau de plusieurs cabinets de gynécologie privés de la région de Constantine. Toutes les patientes ayant participé à cette étude moléculaire, après lecture et explications exhaustives, ont signé un consentement éclairé nous autorisant à l'utilisation de leurs données cliniques, biologiques, ainsi que de leur matériel génétique (ADN) pour la présente étude moléculaire ainsi que d'autres examens à l'avenir.

Dans le volet moléculaire de cette étude, nous avons inclus un total de 20 patientes répondant au seul critère d'inclusion d'avoir un SOPK confirmé par un médecin spécialiste. Nous avons exclu de cette prospection les patientes refusant de faire le prélèvement.

3.2. Témoins

Notre population témoin provient d'une étude antérieure réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat intitulée « Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne », présentée et soutenue par Dr SEMMAME-BENSAKESLI Ouarda en 2017. La cohorte des témoins sains recrutée dans cette étude est jugée comme étant représentatif de la répartition du polymorphisme d'intérêt (I/D du gène *ACE*), sujet de notre étude, dans la population algérienne. Cette population témoin comporte 31 sujets de sexe féminin, apparemment sains, après la réalisation d'un questionnaire. Ont été exclus de cette cohorte de témoins les sujets de sexe masculin, les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires et/ou des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres biologiques (diabète, HTA, maladies inflammatoires, etc.), ainsi que les sujets sous traitement médical et les femmes enceintes (Semmam, 2017).

3.3. Analyse génétique

Après recrutement des patientes, l'extraction de l'ADN, ainsi que l'analyse moléculaire qui a suivi pour l'étude des polymorphismes *Ins/Del* (*rs1799752*) du gène *ACE* (OMIM : 106180) ont été effectuées au niveau du laboratoire de pédagogie de biologie moléculaire de la faculté SNV - Université Constantine 1.

3.3.1. Extraction d'ADN à partir de sang total

3.3.1.1. Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin (5 à 10 ml) destiné à l'extraction de l'ADN est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) comme anticoagulant.

3.3.1.2. L'extraction de l'ADN

La technique d'extraction d'ADN employée sur un prélèvement de sang total utilise un solvant inorganique, le NaCl, dite méthode de *Miller*. L'extraction se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation (*Miller et al.*, 1988). Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou si les conditions ne le permettent pas dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang par lyse hypotonique des dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10% et de la protéinase K à 10 mg/ml. Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70% et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse, et ce en ajoutant entre 300 et 1000 µl d'eau bidistillée selon la grosseur de la pelote. On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Cette opération dure entre 1 et 2 jours.

3.3.2. Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait

La pureté ainsi que la concentration de l'ADN sont déterminées par spectrophotométrie à UV. Il s'agit d'un spectrophotomètre qui ne nécessite pas l'utilisation de cuvette. Un volume de 5 µl de l'échantillon est déposé directement à l'extrémité d'une cuve optique. L'absorbance à différentes longueurs d'ondes est relevée.

L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm. L'absorption (absorbance ou Densité Optique (DO)) est mesurée à deux longueurs d'ondes différentes (260 et 280). Par la suite, le rapport 260/280 est établi pour évaluer la pureté de l'ADN est déterminée en vérifiant une éventuelle contamination par les protéines ou par les ARN. On considère que : l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260/280}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$), l'ADN est contaminé par les protéines si $R < 1,6$ et que l'ADN est contaminé par les ARN si $R > 2$.

3.3.3. Génotypage

Afin de génotyper notre population pour le polymorphisme d'intérêt (I/D) du gène *ACE* nous avons été amené à réaliser une technique de PCR simple. Cette technique est basée sur la différence de taille de l'amplicon (le produit de l'amplification) entre l'allèle I et l'allèle D. En effet, la taille attendue des fragments est de 490 pb dans le cas de l'insertion (allèle I) et 190 pb dans le cas de la délétion (allèle D), ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes possibles : II (homozygote I), ID (hétérozygote) et DD (homozygote D).

3.3.3.1. Amplification de la région d'intérêt

Pour prospecter le polymorphisme I/D (rs4646903) du gène *ACE* (OMIM : 106180), nous avons amplifié par PCR une région de l'intron 16 en utilisant une paire d'amorces spécifiques.

Tableau I : séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
ACE (F)	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	490 pb (allèle I)
ACE (R)	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'	190 pb (allèle D)

Solution d'amorces préparée séparément pour (F) et (R) par une dilution au 1/6^{ème} à partir de la solution mère : 10µl (F) ou (R) + 50µl d'eau bidistillée.

Les réactifs utilisés pour la préparation du milieu réactionnel de la PCR ainsi que les quantités nécessaires pour chaque tube sont mentionnés dans le tableau ci-après. La préparation du milieu réactionnel de la PCR se fait dans la glace.

Tableau II : composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN (~100ng)	1
Tampon 10X (sans MgCl ₂)	1
dNTP 2Mm	1,60
MgCl ₂ 50Mm	0,30
Taq Polymérase (Kit Bioline® 250U)	0,08
H ₂ O bi-distillée	4,02
Amorces (F)	1
Amorces (R)	1
Total	10

Tableau III : programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt (durée : 52 minutes).

Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95	6 minutes	1
Dénaturation	95	30 secondes	30
Hybridation	65	30 secondes	
Élongation	72	30 secondes	
Élongation finale	72	1 minute	1

Les produits de PCR sont stockés à 4°C jusqu'à utilisation.

3.3.3.2. Migration sur gel d'agarose

La migration des produits de PCR colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 2% préparé avec du Bromure d'ETHidium (BET). La migration se fait sous un courant à 100V pendant 30 minutes et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (Marquer XIV - 100 pb, Roche®).

Les bandes de l'électrophorèse ont permis d'identifier trois génotypes : les profils avec une seule bande de 490 pb ou de 190 pb correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD. Le profil avec les deux bandes 190 pb et 490 pbs visualisés correspond au génotype hétérozygote de génotype ID (figure 08).

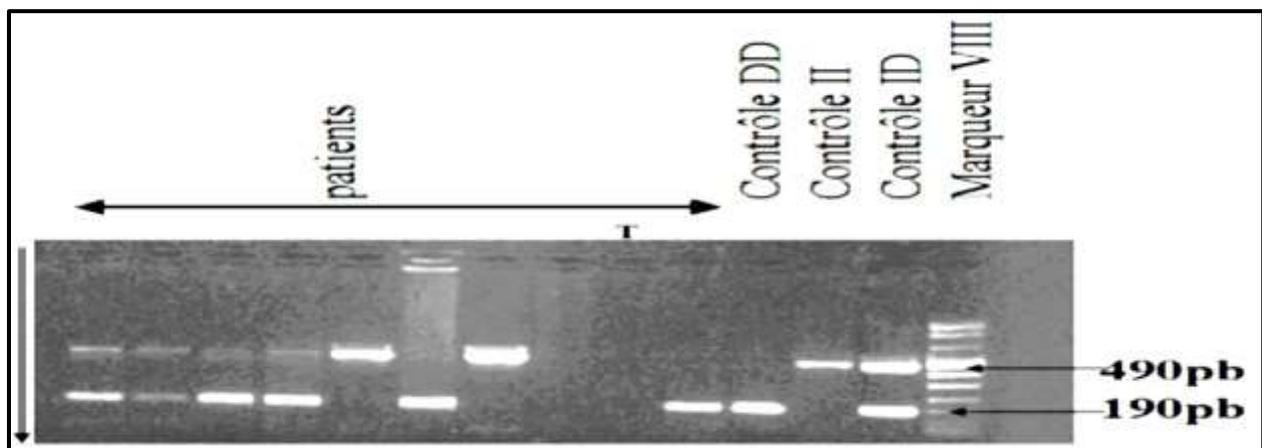


Figure 08 : profil de migration électrophorétique des produits de PCR et différents génotypes des malades. Les bandes 490 pb et 190 pb correspondent respectivement à la présence de l'insertion (I) et de la délétion (D) (Mehri *et al.*, 2005).

3.3.4. Analyse statistique

L'analyse statistique est basée sur les comparaisons de fréquences génotypiques et alléliques entre patientes et témoins sains, par l'utilisation du test du χ^2 à partir du logiciel libre accès Epi-info® (6.0) : <http://www.epiconcept.fr>.

Avant toute analyse statistique, nous avons procédé à une évaluation de l'équilibre de Hardy-Weinberg (*Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE)) pour éviter des erreurs importantes dues à un biais de génotypage ou de sélection. Pour vérifier que notre population est en HWE, nous avons utilisé le test du χ^2 standard. Cette évaluation classique du χ^2 est possible lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser le χ^2 corrigé, soit avec la correction de Yates (effectif inférieur à 5) soit avec la correction de Fisher (effectif inférieur à 3). Cela a été fait en ligne sur le site : <http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>.

Les résultats du génotypage pour le polymorphisme étudié de toutes nos patientes et témoins ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2016) et comparés par le logiciel Epi-info® (6.0) afin d'évaluer la signification de l'association entre le facteur de risque étudié et la susceptibilité au SOPK. Pour le faire, on utilise un tableau de contingence croisé 2×2 typique :

Tableau IV : tableau de contingence croisé.

	Patientes	Contrôles	Total
Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	a	B	a + b
Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	c	D	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Les OR (Odds Ratio) et les intervalles de confiance (Confidence Interval : CI) à 95% ont été calculés en tenant compte de l'allèle à risque ou des génotypes contenant l'allèle à risque pour notre polymorphisme. Une particularité pour ce variant est que les allèles D et I du gène *ACE* sont codominants. L'évaluation du degré de significativité (*p-value*) des différences de fréquences de chaque génotype entre malades et témoins correspond à la probabilité que l'écart global soit imputable seulement aux fluctuations du hasard. Lorsque la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05 (5%), il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard. Ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est jugée comme étant statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme étant associé au SOPK. Nous avons analysé 3 effets possibles des allèles I et D sur les patientes en comparaison avec nos témoins.

Tableau V : formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude de l'effet des allèles I et D pour le polymorphisme du gène *ACE*.

Effet analysé	Modèle de comparaison
Effet dominant	D/D vs D/I + I/I
Effet récessif	I/I vs D/I + D/D
Effet allélique	I vs D

3.3.5. Méta-analyse

La méta-analyse est un « terme générique désignant un certain nombre de méthodes d'analyse statistique des résumés quantitatifs d'études antérieures d'un même domaine » (Muller, 1988). Il s'agit d'une approche statistique qui a pour but de rassembler les résultats expérimentaux d'études singulières pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée (Shelby et Vaske, 2008). C'est une démarche consistant à faire la synthèse des résultats de différentes études au moyen de méthodes statistiques appropriées. Renouvelant les méthodes de synthèse de la littérature, la méta-analyse présente l'avantage de réduire au minimum les éléments arbitraires des revues narratives traditionnelles en proposant une méthodologie reproductible (Shelby et Vaske, 2008). L'objectif d'une méta-analyse est de synthétiser, d'une manière aussi exhaustive que possible, rigoureuse, reproductible et quantifiée, les résultats provenant de différentes études.

Ce type d'analyse est particulièrement utile dans deux cas de figure : d'une part, lorsque de nombreuses études concernant une même problématique sont publiées, mais que, faute d'effectifs suffisants, peu d'entre elles font apparaître un résultat statistiquement significatif. D'autre part, lorsque des études concernant une même problématique montrent des résultats apparemment contradictoires. Ces deux cas de figure sont particulièrement rencontrés dans les études génétiques de l'effet de certains polymorphismes communs, supposés délétères, dans le risque de survenue de certaines pathologies, ce qui justifie amplement le recours à la méta-analyse dans le cadre de notre travail de recherche.

Sur un autre plan, la méta-analyse présente l'avantage d'augmenter significativement la puissance statistique d'un test donné, car le nombre de sujets considérés est plus important, mais aussi d'expliquer la variabilité des résultats entre les différentes études.

La méta-analyse a été faite avec le logiciel Comprehensive Meta-Analysis V3.1 (CMA[®]) (téléchargeable sur le site www.meta-analysis.com). Le biais des publications utilisées est déterminé par le logiciel.

**Résultats
et
discussion**

1. Étude statistique

Entre le 01 mars et le 31 mai 2021, 150 femmes présentant un SOPK typique confirmé par un gynécologue ont été enrôlées dans notre étude. Toutes ces femmes sont actuellement prises en charge pour ce dysfonctionnement au niveau de divers cabinets de gynécologie privés de la région de Constantine.

1.1. Âge

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 27,03 ans ($\pm 6,29$), la plus jeune patiente avait 16 ans, la plus âgée 53 ans. La moyenne d'âge au diagnostic était de 24,67 ans ($\pm 5,90$), avec un minimum 14 ans et un maximum de 46 ans. Dans notre étude, 04 tranches d'âges de dix ans chacune, en fonction de l'âge auquel le diagnostic du SOPK a été posé ont été dressés, les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous (figure 09).

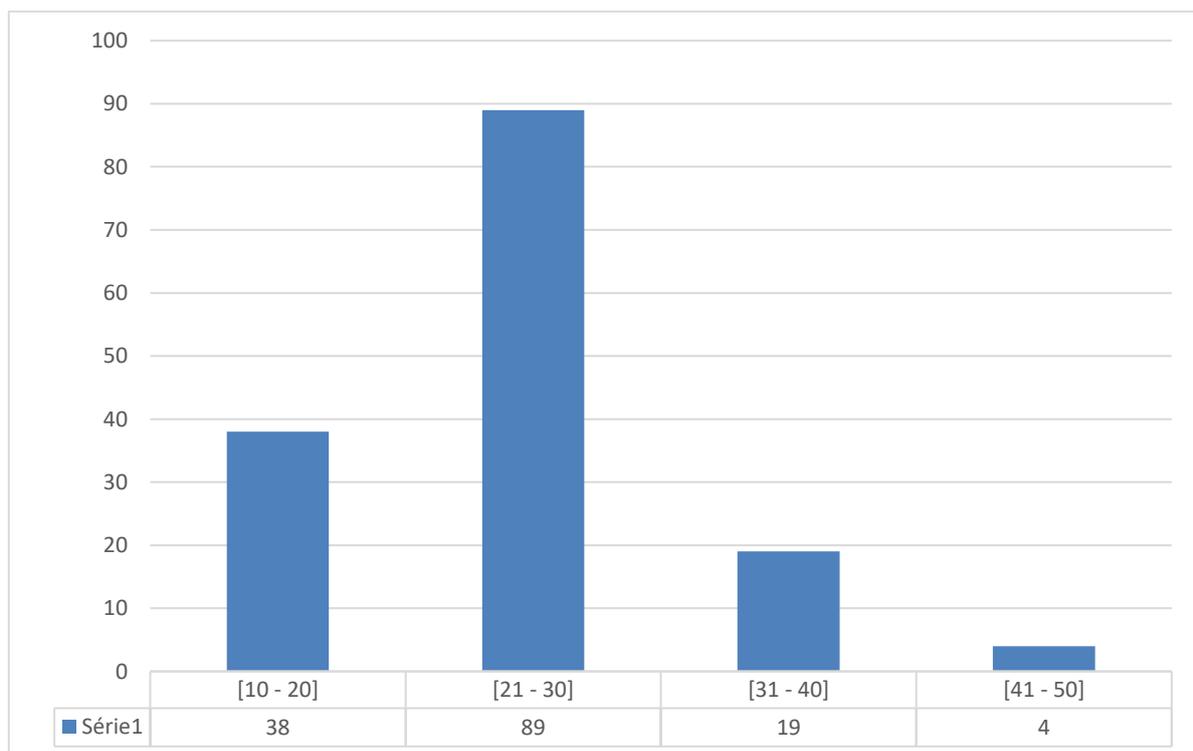


Figure 09 : répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que ce trouble reproductif est diagnostiqué essentiellement entre 21 et 30 ans. En effet, la tranche d'âge au diagnostic la plus représentatif dans notre série est celles des [21 à 30] avec 89 patientes et qui représente 59,33% de notre cohorte, suivie par la tranche d'âge des [10 à 20] avec 38 patientes et qui représente 25,34%. Il est à signaler que 4 patientes (2,67%) ont été diagnostiquées après l'âge de 40 ans.

Ces résultats sont conformes avec ceux d'Adams *et al.*, qui, en 1986, ont démontré que le SOPK est diagnostiqué essentiellement chez les femmes en âge de concevoir. Par la suite, les travaux de Bourassa, 2001 ont estimé que le SOPK affecte les femmes à un âge moyen de 26 ans. De même, les études de Coviello *et al.*, 2006, ont montré que le SOPK survient à un âge compris entre 17 et 25 ans.

Dans une autre étude faite sur 59 jeunes filles obèses, l'âge moyen de survenue du SOPK était relativement précoce ; de 14 ans (De Sousa *et al.*, 2010). La même équipe a mené en 2011 une étude sur 217 jeunes filles, et estime que le SOPK touche les femmes âgées de 12 à 18 ans (Lass *et al.*, 2011). Néanmoins, d'autres études rapportent un âge de survenue, plus tardif, à l'instar de celle menée Boukhara *et al.*, 2010 sur 63 cas, et qui suggère que l'âge moyen est de 30 ans avec des extrêmes allant de 25 à 39 ans. Dans une autre étude menée sur 440 patientes atteintes de SOPK, les auteurs ont constaté que 274 (62,3%) étaient âgés au moment du diagnostic de 15 à 30 ans et 166 (38%) de 31 à 44 ans (Sidra *et al.*, 2019). Selon une étude faite par Mbuyamba *et al.*, 2014 au Congo, dont les résultats sont similaires au nôtres, les auteurs ont estimé que la proportion des patientes présentant un SOPK était prédominante dans la tranche d'âge comprise entre 25 et 35 ans. La proportion de patientes diagnostiquées avec ce trouble après 40 ans était moindre (7,3%). Des auteurs suggérèrent que le SOPK touche les patientes en âge d'activité génitale optimale et/ou en âge de procréer, où l'ovulation est accélérée et les sécrétions hormonales ovariennes sont augmentées (Torre et Fernandez, 2007)

Toutes les études menées sur le SOPK s'accordent à dire qu'un diagnostic précoce avec la mise en place d'un traitement rapide peuvent améliorer la qualité de vie des patientes et éviter l'installation de complications, particulièrement en ce qui concerne le syndrome métabolique. Pourtant, le SOPK semble encore largement sous-reconnu et mal diagnostiqué à travers le monde, et plus particulièrement dans les pays en voie de développement. Cette disparité dans la prise en charge peut expliquer, en grande partie, les différences d'âge au diagnostic constaté entre plusieurs études ; plus précoce dans les pays européens que dans les pays africains. S'ajoutent à cela des difficultés de diagnostics qui peuvent s'expliquer par la grande hétérogénéité de l'expression clinique de cette pathologie, et pouvant varier en fonction de l'âge et de l'origine ethnique.

1.2. Circonstances de découverte (motif de consultation)

Les principaux motifs de consultation des femmes de notre cohorte ayant conduit à la découverte de l'atteinte par le SOPK sont dominés par les problèmes de troubles du cycle (cycles irréguliers ou absence de règles) pour 68,42%. Les troubles de la fertilité constituent le deuxième motif de consultation dans notre population d'étude avec 6,32%. Les signes d'hyperandrogénie comme l'acné et/ou l'hirsutisme ont poussé 3,16% des femmes à consulter. Seulement 1,05% des femmes de notre population d'étude ont consulté pour un problème de prise de poids. Il est à signaler que pour 5,26% de nos patientes, le SPOK a été découvert dans le cadre de la prise en charge d'une infection génitale. Pour 15,79%, il s'agit d'une découverte fortuite lors d'un examen de routine chez un médecin généraliste ou un gynécologue (figure 10).

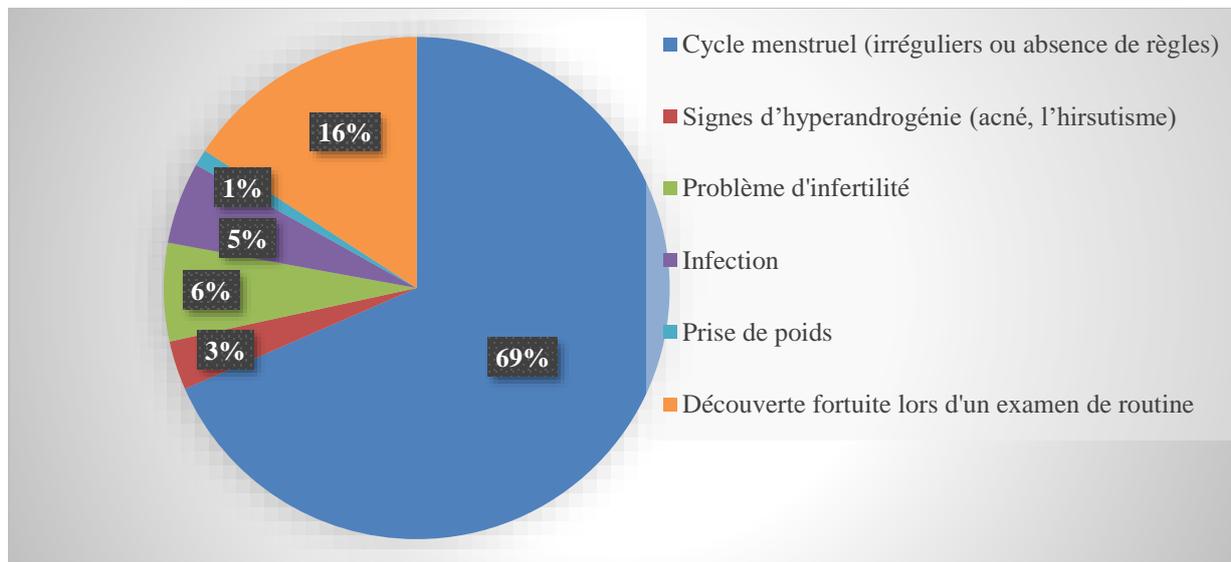


Figure 10 : répartition selon le motif de consultation (circonstances de découverte)

De par le monde, la majorité études montre que le trouble menstruel est la principale raison pour laquelle les femmes consultent un professionnel de santé. L'oligo-spanioménorrhée est le motif de consultation le plus fréquent, suivie par l'absence totale de règles. Le second mode d'entrée vers le diagnostic est une problématique d'infertilité. L'hirsutisme était le 3^{ème} motif de consultation le plus fréquent. Comparativement, les autres symptômes d'hyperandrogénie, acné et alopécie, sont moins fréquents, ainsi que la prise de poids constituent des motifs de consultations assez rares (Bouteloup, 2020). Néanmoins, quelques rares études rapportent des constats différents.

À titre d'exemple, dans l'étude menée par Ouazzani en 2018, les motifs de consultation étaient l'hirsutisme dans 35% des cas, l'association spanioménorrhée-hirsutisme dans 40% des cas, l'aménorrhée secondaire et des spanioménorrhées dans respectivement 15 et 10% des cas. Une autre étude réalisée par Haddam *et al.*, 2014 indique que les motifs de consultation étaient une spanioménorrhée para-pubertaire dans 70% des cas, une aménorrhée secondaire dans 10% et une aménorrhée primaire 20% des cas. Dans une autre étude, réalisée par Imaouen en 2017, l'auteur a rapporté que les motifs de consultation sont par ordre décroissant de fréquence : l'hirsutisme (74%), des spanioménorrhées (33%), l'infertilité (15%), l'aménorrhée secondaire (14,2%), et exceptionnellement l'aménorrhée primaire (1,58%). Les troubles du cycle menstruel sont un motif fréquent de consultation à l'adolescence. Il peut s'agir d'une aménorrhée primaire, éventuellement associée à un retard pubertaire, ou d'une aménorrhée secondaire, avec présence ou non d'une hyperandrogénie (Huyghe, 2018).

1.3. Aspect des ovaires à l'échographie

La réalisation d'une échographie pelvienne pour apprécier l'aspect des ovaires a révélé que 62,35% d'entre elles présentaient un aspect multi-folliculaire, 24,71% microkystique et 12,94% macrokystique (figure 11).

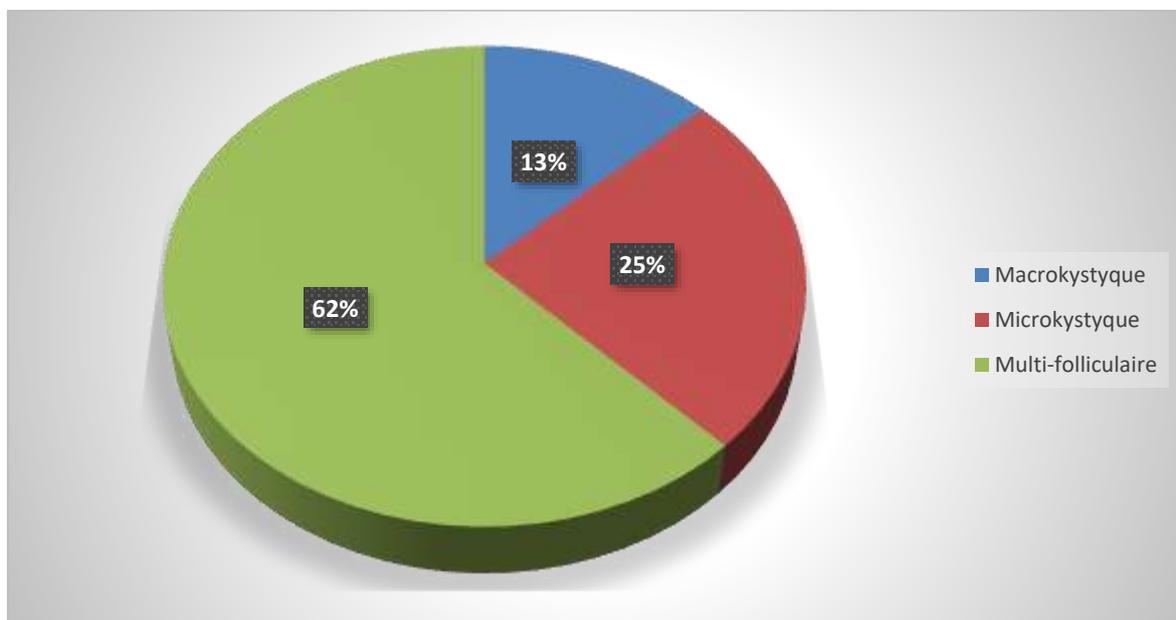


Figure 11 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (1).

Ces anomalies morphologiques concernent l'ovaire droit dans 24,59% des cas, l'ovaire gauche dans 21,31% et sont bilatérales pour 54,10% des femmes incluses dans notre étude (figure 12).

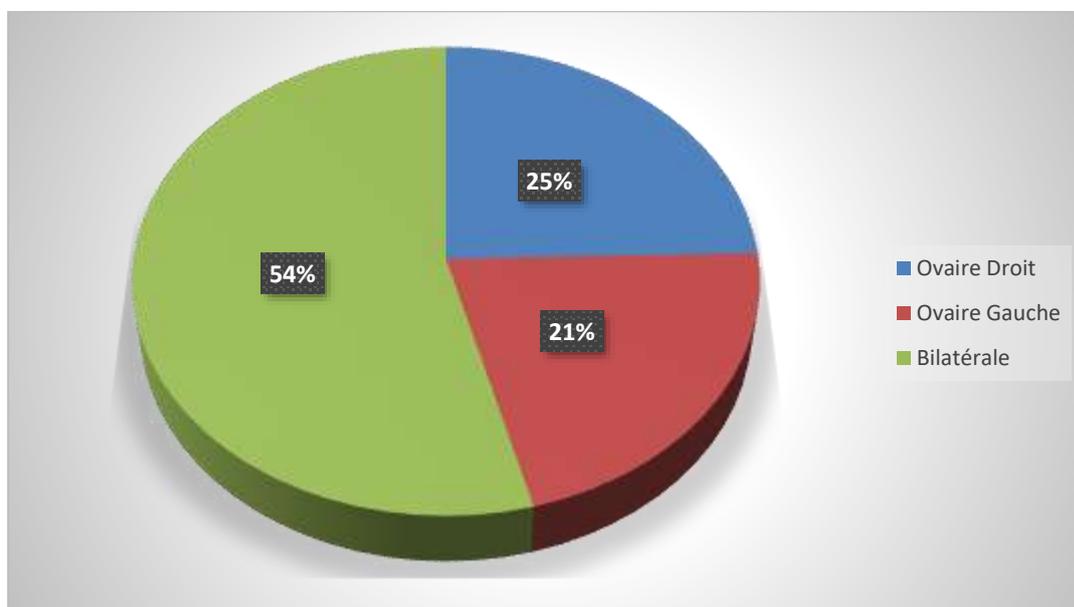


Figure 12 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (2).

En résumé, il paraît que 80% des femmes incluses dans notre série présentent un aspect typique d'un OPK à l'échographie, alors que 20% d'entre elles, malgré la confirmation du diagnostic OPK, présentaient un aspect normal des ovaires (figure 13).

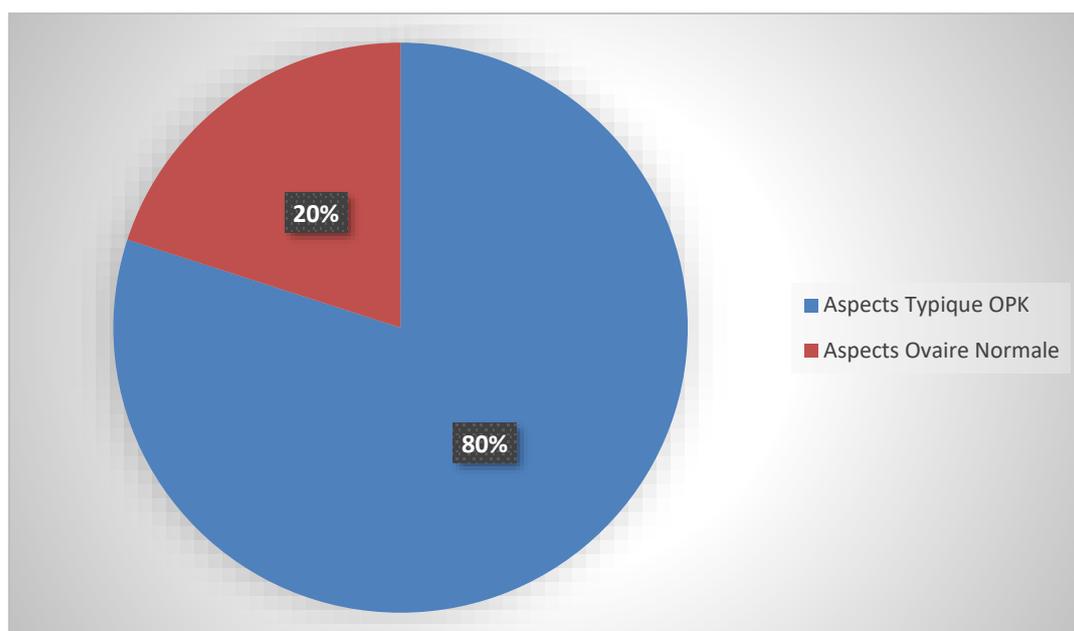


Figure 13 : répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (3).

Aujourd'hui, les recommandations de bonne pratique suivent à une approche diagnostique précise. L'un des trois critères de diagnostic du SOPK est la morphologie d'ovaires polykystiques à l'échographie. Elle consiste en un volume ovarien supérieur ou égal à 10 ml et/ou un nombre excessif de follicules de 2 à 9 mm de diamètre sur au moins un des deux ovaires (le seuil initial de 12 follicules est réactualisé à 20 suite à l'amélioration des performances des récents appareils d'échographie) (Dewailly *et al.*, 2010). Les données de la littérature retrouvent une prévalence d'au moins 90% d'ovaires polykystiques morphologiques selon les critères de Rotterdam, chez des femmes ayant une hyperandrogénie et une dysovulation. Bien que cet aspect soit fréquemment retrouvé, cela ne suffit pas à porter le diagnostic de SOPK (Bouteloup, 2020). En effet, dans notre série, 20% des femmes diagnostiquées SOPK présentent un aspect normal des ovaires à l'échographie.

Le développement du kyste folliculaire semble résulter d'une stimulation interrompue d'hormones gonadotropes sur un follicule dominant. L'absence du pic de LH en milieu de cycle est responsable du blocage de l'ovulation et par conséquent la persistance des follicules qui présentent un aspect de kyste (Jonard *et al.*, 2004). En revanche, certaines patientes avec ovaires polykystiques à l'échographie ont des cycles réguliers sans hyperandrogénie biologique. Ainsi, 20 à 25% des femmes cliniquement asymptomatiques ont les caractéristiques échographiques des OPK (Bouteloup, 2020).

Un follicule ovarien pouvant ressembler visuellement à un « kyste ». Néanmoins, le terme de «polykystique» est trompeur, car il n'est en fait pas question de kystes au sens classique, mais plutôt de petits follicules typiquement localisés sous la surface des ovaires. Les ovaires contiennent en leur centre un tissu conjonctif hyperplasique, correspondant à la thèque et qui est le siège de la production excessive des androgènes responsables de la symptomatologie du SOPK. Au-delà du tableau clinique et des examens de laboratoire, l'image typique du SOPK à l'examen ultra-sonographique endovaginal, même si elle n'est pas pathognomonique, elle joue un rôle essentiel dans le diagnostic (De Geyter *et al.*, 2008).

L'échographie des ovaires est un critère diagnostique majeur du SOPK qui requiert des opérateurs hautement qualifiés et des comptes-rendus standardisés pour essayer de pallier à de possibles erreurs d'interprétation. Il est désormais admis que l'emploi d'un seuil de plus de 12 follicules par ovaire surestime la prévalence du SOPK avec des appareils récents. C'est pourquoi l'ESHRE recommande, depuis 2008, l'utilisation d'un seuil d'au moins 20 follicules par ovaire lors de l'emploi de sonde supérieure à 8MHz (ESHRE, 2008).

Selon ces mêmes recommandations (ESHRE, 2008), dans une démarche de diagnostic d'un SOPK, la voie endovaginale pour l'échographie est privilégiée, notamment chez les femmes obèses. Quand la voie abdominale est la seule possible, seule l'appréciation du volume ovarien devrait être examinée, étant donné les difficultés d'une estimation fiable du nombre de follicules avec cette approche.

1.4. Durée du cycle menstruel

Environ 25,21% de nos patientes présentent des cycles réguliers définis par une durée comprise entre 21 et 35 jours ($21 < \text{jours} \leq 35$). Pour 74,79% d'entre elles, le cycle menstruel est irrégulier : 9,24% avec des cycles courts (≤ 21 jours) et 65,55% avec des cycles longs ou spanioménorrhée (> 35 jours) (figure 14).

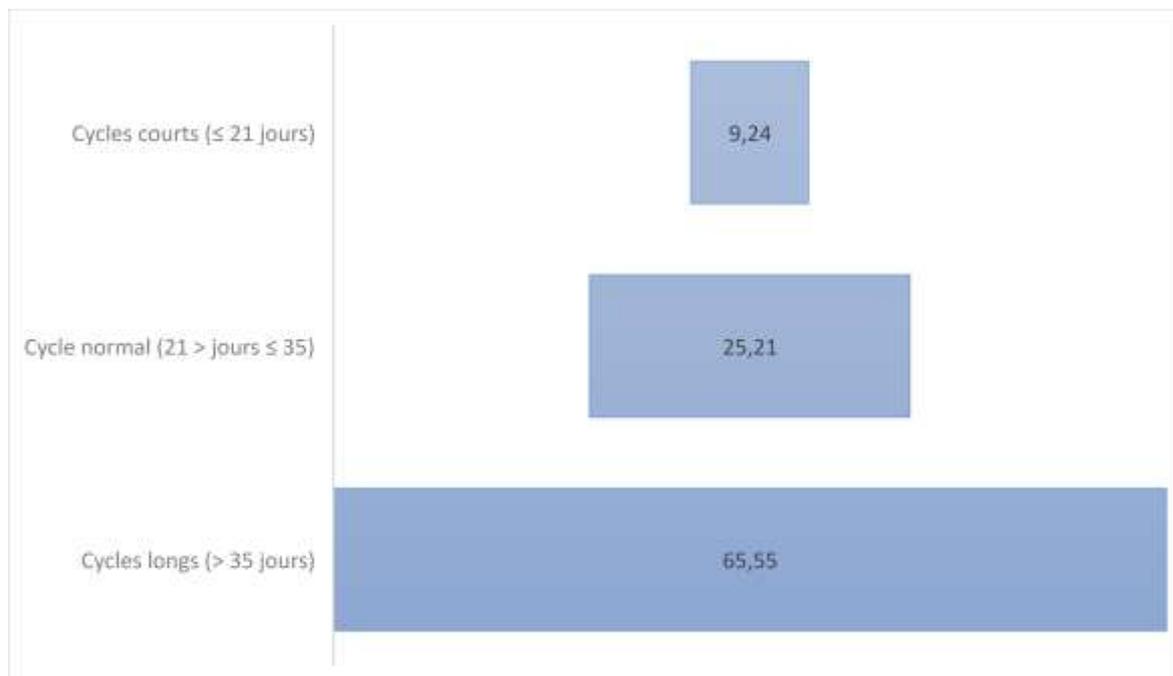


Figure 14 : répartition selon la durée du cycle menstruel

Selon le consensus de Rotterdam, l'un des critères majeurs de diagnostic du SOPK est oligo-anovulation chronique caractérisée par des troubles des règles avec moins de 8 cycles par an, ou des cycles supérieurs à 35 jours ou inférieurs à 21 jours, voire une aménorrhée (Consensus ESHRE/ASRM, 2003). Plusieurs auteurs rapportent que la périodicité des cycles peut fluctuer, alternant entre des cycles longs ou courts, ou des périodes d'aménorrhée. C'est pourquoi les termes scientifiques plus larges de « trouble menstruel » ou « troubles du cycle » semblent mieux adaptés, car plus représentatifs de l'oligo-anovulation.

Après demande, et à la question « Avez-vous des cycles réguliers ? » 96,57% des femmes ont répondu Non (figure 15).

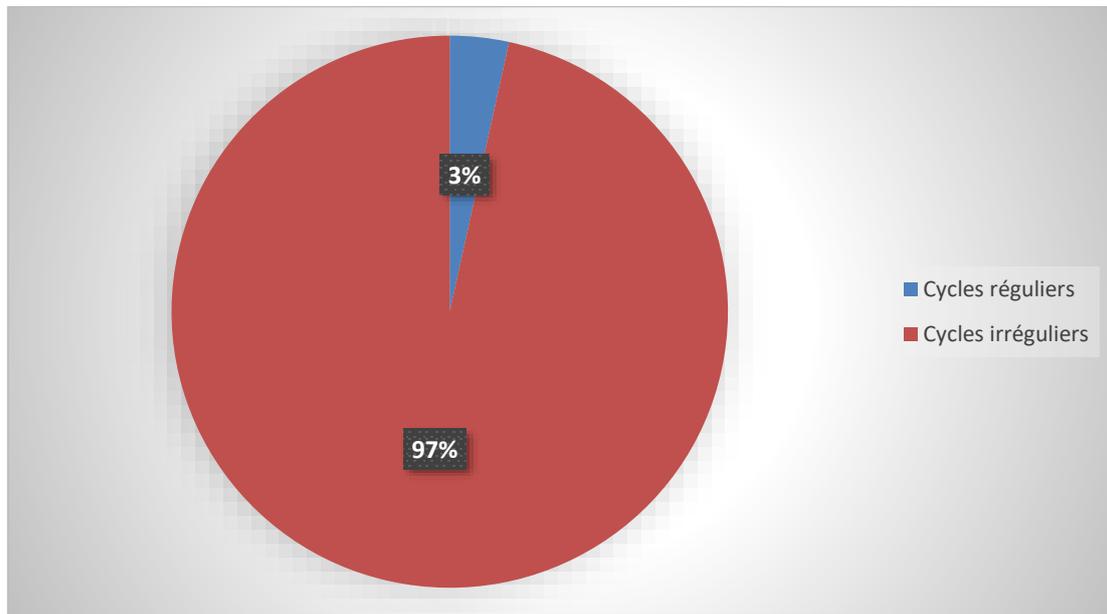


Figure 15 : répartition selon la qualité du cycle menstruel.

Dans notre série, alors qu'environ 25,21% de nos patientes avec OPK présentent des cycles réguliers définis par une durée comprise entre 21 et 35 jours ($21 > \text{jours} \leq 35$), cette proportion descend jusqu'à 3,43% lorsqu'on parle de qualité des menstruations de façon générale.

Les différentes techniques d'enregistrement, plus particulièrement en ce qui concerne les troubles du cycle, ont conduit à une grande disparité dans les proportions rapportées par les différentes études menées sur cette thématique. À titre d'exemple, dans l'étude de Botsisetal (1995), les auteurs ont rapporté un pourcentage de 80,3% des femmes qui avaient des cycles irréguliers. L'étude de Sirmans et Pate (2013), mentionne que 30% des femmes atteintes du SOPK avaient un cycle normal alors que 70% de ces femmes avaient un cycle irrégulier. Ce dernier résultat est comparable à ceux trouvés par Balen *et al.*, 1995 et Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2007, qui montrent que les irrégularités menstruelles touchent jusqu'à 70% des femmes atteintes de SOPK. Cependant, Diamanti-Kandarakis *et al.*, 1999 et Kousta *et al.*, 1999 ont indiqué, par contre, des proportions relativement faibles, de 43,8% et de 26%, respectivement, pour les patientes qui avaient des cycles irréguliers.

Il est important de préciser que la régularité du cycle est en relation avec certains facteurs environnementaux (décalage horaire, choc psychologique, stress intense, etc.). Tout cela peut retarder l'apparition des menstruations, de ce fait l'irrégularité est considérée lorsque l'espacement entre les menstruations excède plus de 6 à 8 semaines (Bouteloup, 2020). Le cycle menstruel est sous le contrôle d'un système de régulation hormonale ; hormones gonadolibérines (GnRH) et les gonadotrophines (LH et FSH). Il est dû aux variations hormonales de la femme au cours de sa vie génitale. Les troubles du cycle signifient donc, pour la plupart du temps, une anomalie de synthèse et/ou de sécrétion des hormones sous-jacente. Par ailleurs, la régularité du cycle est étroitement liée à un équilibre physiologique de sécrétion des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. Ainsi, tout déséquilibre dans les sécrétions de ces hormones entraîne des troubles qui se traduisent soit par un cycle anormalement court ou long (Bouteloup, 2020). Dans le SOPK, l'aménorrhée est due à l'absence d'ovulation suite aux perturbations de la croissance folliculaire et également l'absence du follicule dominant. De plus, l'acquisition trop précoce des récepteurs à la LH sur les cellules de la thèque du follicule ovarien pourrait contribuer à l'altération de la maturation folliculaire (Willis *et al.*, 1998).

1.5. Hirsutisme

Les principaux aspects cliniques retrouvés dans le SOPK sont une irrégularité menstruelle et une hyperandrogénie, représentée surtout par l'hirsutisme et l'acné. L'hirsutisme constitue généralement le 3^{ème} motif de consultation le plus fréquent, et ce comparativement aux autres symptômes d'hyperandrogénie tels que l'acné et l'alopécie (Torre et Fernandez, 2007).

D'après les données de la littérature, l'hirsutisme qui représente le principal signe clinique d'hyperandrogénie, est retrouvé chez 65 à 85% des patientes avec SOPK (Legro *et al.*, 2013), ce qui est bien conforme à nos résultats. En effet, dans notre cohorte, 83,89% des patientes OPK présentent un problème de pilosité (hirsutisme) à des degrés divers. Cependant, environ 16,11% affirment n'en avoir aucun. L'hirsutisme se traduit chez ces femmes par une pilosité excessive de type masculine. Cette pilosité survient dans des zones normalement dénuées (ou minimales) de poils durs et pigmentés chez la femme comme le visage, le torse, le dos, la ligne médiane entre le nombril et le sexe, les faces internes et postérieures des cuisses, et dans les cas plus sévères, le dos de la main et des pieds, le bas du dos, les fesses, et la face interne des bras et des cuisses (figure 16).

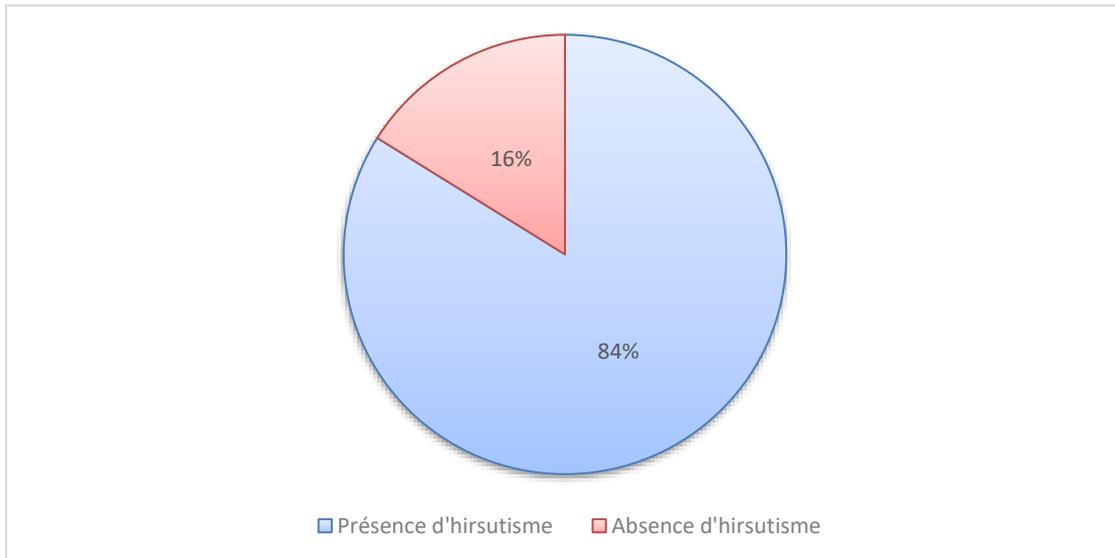


Figure 16 : répartition selon l'hirsutisme.

Le score de Ferriman et Gallwey (annexe II) permet d'évaluer la sévérité de l'hirsutisme. Pour chaque région du corps (9 en tout), on distingue un score allant de 0 (pas de poils terminaux) à 4 (toute la région est couverte de façon drue). On définit l'hirsutisme par un score $\geq 8/36$. Malheureusement, en posant la question concernant le niveau d'hirsutisme aux femmes enrôlées dans notre cohorte, le score de Ferriman et Gallwey n'a pas été défini (ou du moins, n'a pas été communiqué par le médecin traitant). Nous avons demandé aux femmes de définir le niveau d'hirsutisme en trois paliers : léger, moyen et sévère. Après explication exhaustive sur le niveau d'hirsutisme, pour les 125 femmes OPK présentant ce problème de pilosité, environ 5,51% estiment avoir une forme légère, 81,89% une forme modérée et 12,60% une forme sévère (figure 17).

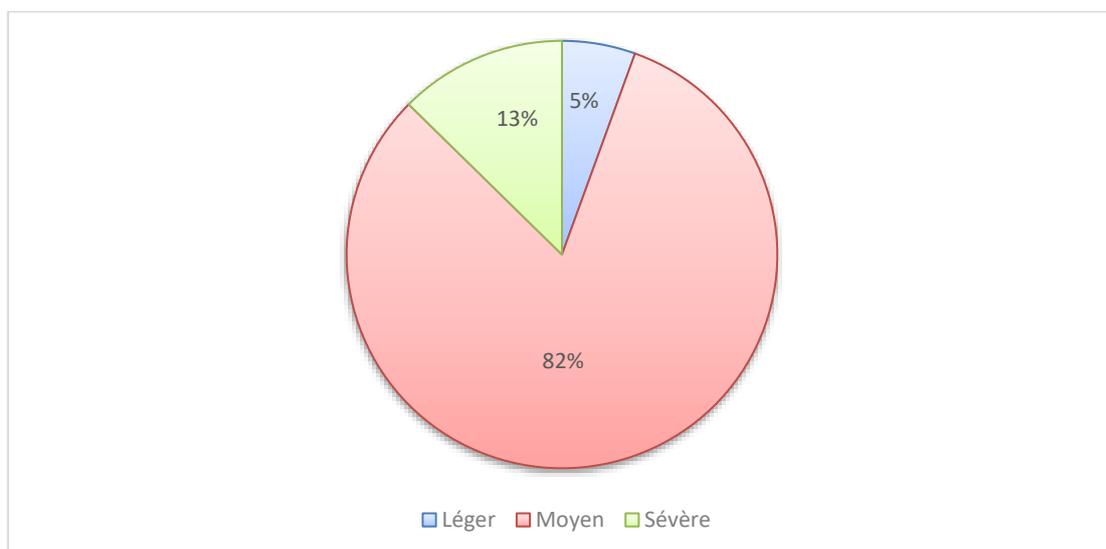


Figure 17 : répartition selon le niveau d'hirsutisme.

L'étude de Holte *et al.*, 1998, a rapporté une fréquence de 42%, tandis qu'une autre étude réalisée par Teede *et al.*, 2010, a noté une fréquence de 60%. De même, pour l'étude d'Elting *et al.*, 2001 qui ont signalé que 56,6% des femmes répondaient à un hirsutisme. En revanche, Hart *et al.*, 2004, Azziz *et al.*, 2004 et Imaouen *et al.*, 2017, ont observé que chez les personnes atteintes du SOPK, l'incidence atteignait 70% à 75%. D'après Sirmans et Pate, 2014, plus de 80% des femmes ont présenté des symptômes d'excès d'androgènes. Ces résultats sont comparables aux résultats retrouvés par Bourassa en 2001 qui estime une fréquence de 60 à 90% des patientes ayant un hirsutisme.

Il est à noter que les différences de prévalence de l'hirsutisme chez les femmes SOPK entre les pays, en respectant les mêmes critères d'inclusion, peuvent être expliquées par des différences ethniques. En effet, la prévalence de l'hirsutisme est nettement supérieure en Australie à la différence de la Chine où elle est la plus faible : 15,3 vs 2,2%. De façon générale, d'après plusieurs études consultées, l'hirsutisme associé à la condition OPK est plus fréquent chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens que chez les Asiatiques. De par le mode, dans pratiquement toutes les études, la majorité des patientes avec SOPK ont un hirsutisme (toujours plus 60% d'entre elles), sauf chez les Asiatiques où il est rarement mis en évidence (Norman, 2007).

1.6. Acné

L'acné, deuxième signe d'hyperandrogénie biologique en termes de fréquence, est retrouvé, selon plusieurs revues, dans une proportion 23 à 35% de femmes OPK (Bouteloup, 2020). Néanmoins, dans notre cohorte, 63,76% de nos patients présentent un problème d'acné, alors que 36,24% ne l'ont pas (figure 18).

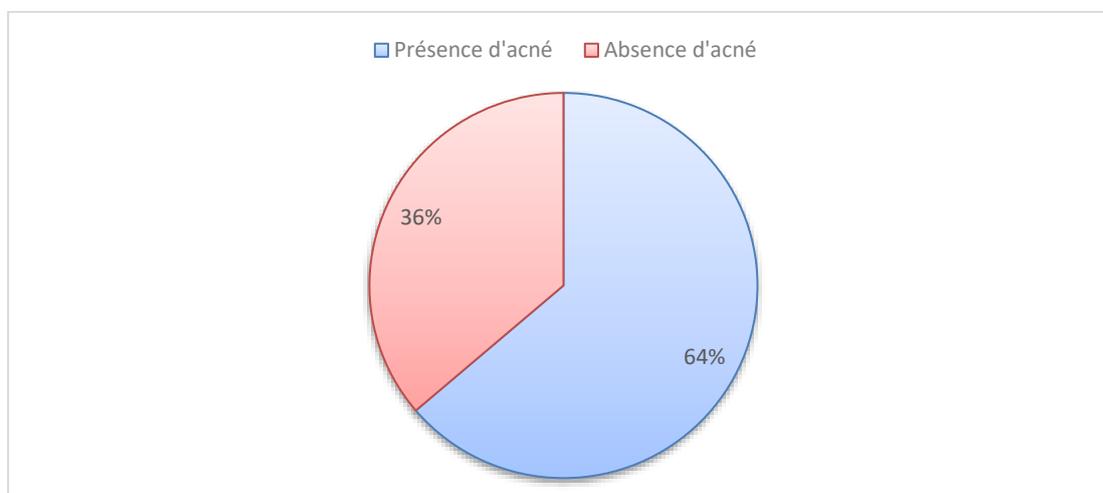


Figure 18 : répartition selon l'acné.

Parmi les implications du SOPK, on retrouve un certain nombre de symptômes physiques qui se manifesteront différemment selon les femmes : alopecie, hirsutisme, acné ou encore la peau grasse. Ces manifestations, considérées souvent comme étant des préoccupations d'ordre exclusivement esthétique sont des fois révélatrices d'un problème de santé sous-jacent.

Dans l'étude de Sirmans et Pate, 2013, il a été signalé qu'environ 15% à 30% des femmes adultes atteintes du SOPK ont présenté un problème d'acné. De même, les études de Hart *et al.*, 2004 et d'Orio *et al.*, 2004 qui ont trouvé une fréquence de 30%. Alors que pour Norman, 2007 seules 20 à 40% des patientes ont une acné persistante et 10% une alopecie.

Selon Sirmans et Pate (2013), l'acné peut aussi être un marqueur de l'hyperandrogénie, mais elle est moins fréquente dans le SOPK et moins spécifique que l'hirsutisme. Selon Teede *et al.*, 2010, le SOPK est une cause fréquente d'hirsutisme et d'acné qui touchent un tiers des cas, mais cela varie avec l'éthnie et le degré d'obésité. Des auteurs estiment qu'environ 57% des femmes âgées de plus de 20 ans ayant un problème d'acné sont probablement atteintes de SOPK (Bouteloup, 2020).

Dans une étude menée entre 1996 -2000, le taux de prévalence de l'acné en France dans la population générale atteint environ 8% des jeunes filles entre 12 et 18 ans (Lukasiewicz *et al.*, 2002). Ces troubles cutanés sont directement liés à l'hyperandrogénie, mais la part relative des jeunes ayant filles présentant un SPOK n'a pas été évaluée (Grandin *et al.*, 2011). Il est recommandé en cas d'acné persistante, particulièrement à l'adolescence, de consulter chez un gynécologue, car cette manifestation peut être le signe d'une hyperandrogénie causée par un SOPK.

Il est à rappeler dans ce contexte l'importance du diagnostic différentiel dans le cadre du SOPK, ses symptômes sont à distinguer de ceux en faveur d'une virilisation : hypertrophie clitoridienne, raucité de la voix, développement d'une musculature importante, hirsutisme ou calvitie très sévère. En effet, les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie telles que l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie, peuvent être causés par d'autres dysfonctionnements : l'hyperplasie congénitale des surrénales, les tumeurs androgéno-sécrétantes, la prise iatrogène d'androgènes, le syndrome de Cushing, les syndromes de résistance à l'insuline sévère et les autres entités moins bien identifiées telles que l'hirsutisme idiopathique. Il s'agit environ de 10 à 30% de l'ensemble des patients présentant un excès d'androgènes (Azziz *et al.*, 2009).

1.7. Autres manifestations cliniques

Les symptômes caractéristiques du SOPK comprennent une obésité et un hirsutisme modérés et des menstruations irrégulières, une oligoménorrhée ou une aménorrhée. Cependant, d'autres symptômes hétérogènes peuvent accompagner ce dysfonctionnement. Plus récemment, des troubles du sommeil ainsi que des troubles psycho-affectifs ont été mis en évidence avec une forte prévalence de symptômes anxieux et dépressifs. Dans notre cohorte, des problèmes de sommeil (dont l'apnée du sommeil) ont été relevés chez 66,67% des femmes, des céphalées chez 66,44% et des sautes d'humeur chez 78%. Des régions d'épaississement, de brunissement de la peau (*acanthosis nigricans*) qui peuvent apparaître au niveau des aisselles, du cou, dans les plis cutanés et sur les articulations des doigts et/ou des coudes, ont été observés chez 43,3% de notre population d'étude (figure 19).

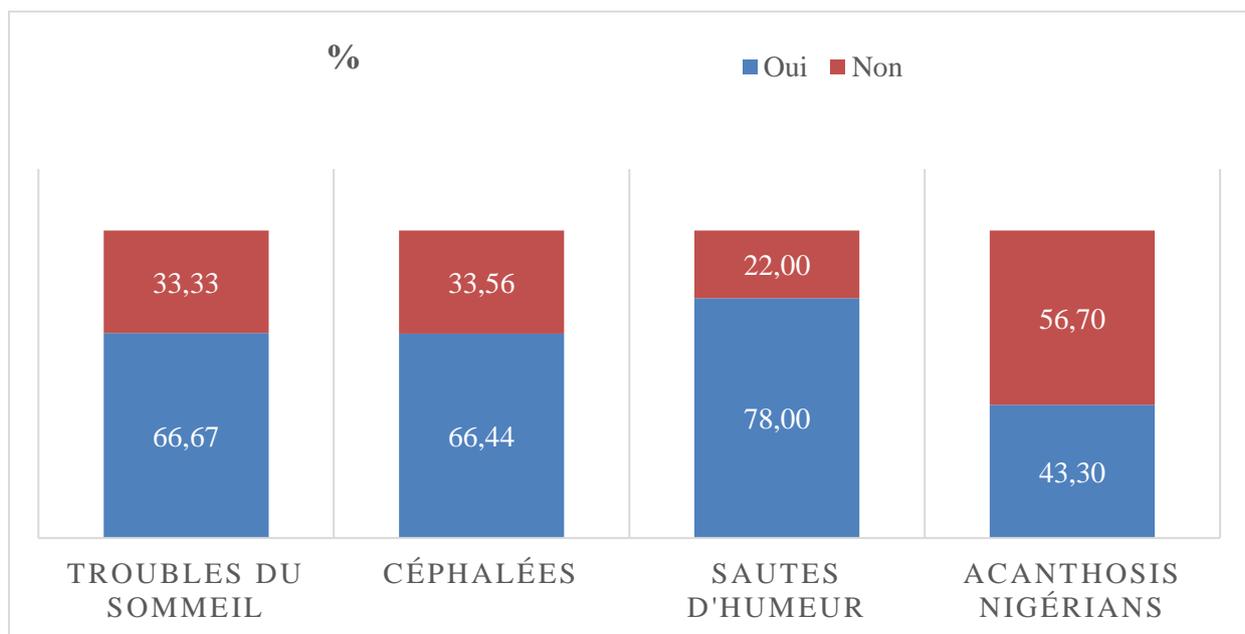


Figure 19 : manifestations cliniques associées au SOPK.

Il est de plus en plus évident que les femmes atteintes de SOPK sont plus susceptibles de souffrir de troubles de l'humeur (Veltman-Verhulst *et al.*, 2012). Typiquement, les femmes avec le SOPK consultent les médecins pour l'infertilité, l'irrégularité menstruelle, ou l'excès d'androgène. Les stratégies de traitement axées sur l'amélioration à court terme sont habituellement conçues pour traiter une ou plusieurs de ces plaintes. On ne sait toujours pas si le SOPK est associé à des séquelles psychologiques graves à long terme (Zacur, 2003).

L'étude de Sidra *et al.*, 2019 rapporte que 272 patientes (61,8%) ont signalé une dépression et (2,5%) ont une apnée du sommeil. L'étude de Zabulienė *et al.*, 2020 montre que 65,5% de la population étudiée de femmes OPK se plaignaient de maux de tête et 26,0% d'entre elles avaient des migraines. Ces femmes ont eu plus de maux de tête que les femmes du groupe témoin (72,8% contre 55,0%). Le taux de céphalées de type tension était plus élevé chez les femmes SOPK que dans le groupe témoin (52,6% contre 33,8%,). Par contre, le taux de migraine ne différait pas entre les groupes. Les femmes du SOPK ont déclaré plus fréquemment que les témoins que les maux de tête affectaient leurs activités professionnelles (31,6% contre 18,8%) et quotidiennes (24,6% contre 11,2%). Selon cette même étude, il a été rapporté que les femmes en surpoids et obèses atteintes de SOPK avaient plus souvent des maux de tête que les femmes avec SOPK de poids normal (81,5% contre 61,2%). Être en surpoids ou obèses a augmenté le rapport de probabilité d'avoir des maux de tête 2,8 fois pour une femme avec SOPK (Zabulienė *et al.*, 2020).

Aujourd'hui, les scientifiques admettent que les comorbidités communes associées au SOPK peuvent être organisées en trois catégories : reproductifs, métaboliques et psychologiques. Les comorbidités psychologiques comprennent l'anxiété, la dépression, les troubles de l'alimentation, la faible estime de soi, la dysfonction psychosexuelle et la mauvaise qualité de vie (Cooney *et al.*, 2017).

1.8. IMC

Le moyenne de l'IMC des femmes enrôlées dans notre cohorte était de 29,54 ($\pm 6,60$) avec des écarts conséquents allant de 16,16, minimum, à un maximum de 48,76. Dans notre cohorte, 44 femmes (29,33%) avaient une corpulence normale définie par un IMC compris entre $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$. Un total de 53 (35,33%) étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$). Environ un tiers (33,33%) des femmes de notre population d'étude présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (de classe I : $30 \leq \text{IMC} < 35$) (18%) à l'obésité sévère (de classe II : $35 \leq \text{IMC} < 40$) (8%) et enfin à l'obésité dite morbide (de classe III : $40 \leq \text{IMC}$) (7,33%). Il est à signaler que 3 femmes (2%) de notre population d'étude étaient en insuffisance pondérale (figure 20).

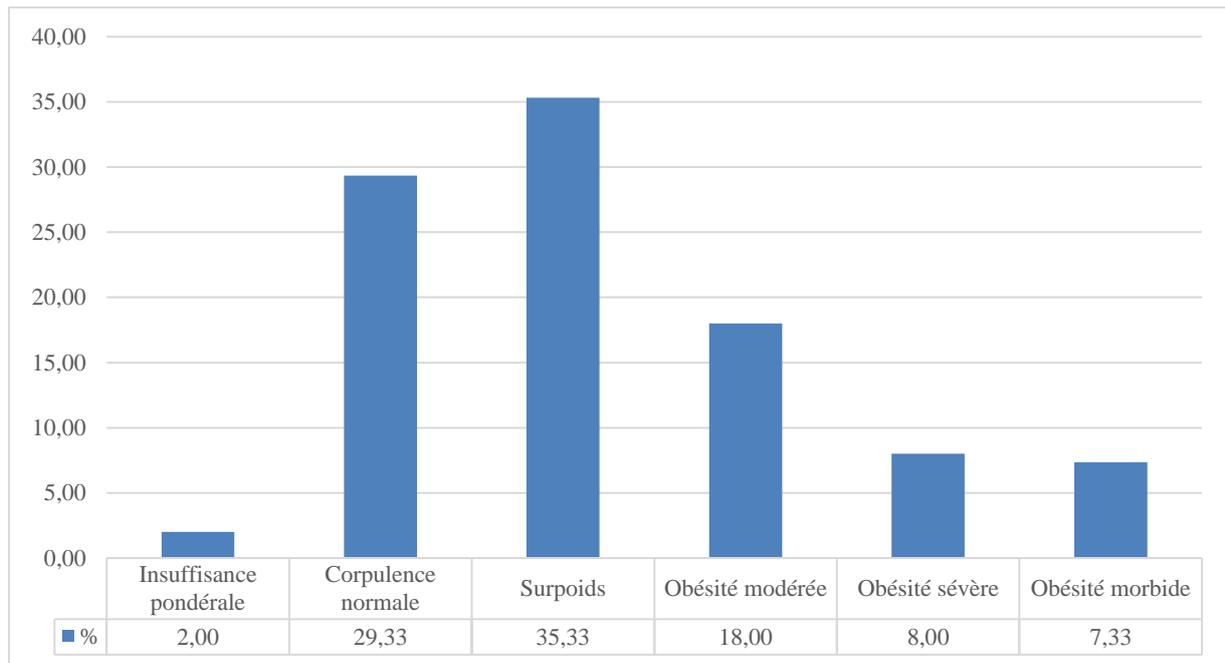


Figure 20 : répartition selon le statut pondéral

Nos résultats sont en accord avec ceux réalisés au Canada par Bourassa, 2001 qui rapportent que 40 à 60% des femmes atteintes de SOPK sont obèses. Aux États-Unis. Azziz *et al.*, 2001 ont démontré que la prévalence du SOPK est très importante chez les femmes en surpoids et obèses (jusqu'à 70%) en comparaison avec la population générale. L'étude de Yanamandra et Gundabattula (2015) a indiqué que 69,8% des femmes SOPK étaient en surpoids ou obèses. Nos résultats se rapprochent également de ceux publiés par Hart *et al.*, 2004 qui ont trouvé que 35% des femmes avec un SOPK sont en surpoids et 50% sont obèses. En 2006, une étude californienne retrouve 67% d'obésité à partir d'une population de femmes ayant un SOPK contre 31,4% dans une population contrôle. Chez l'adolescente ayant le SOPK, la prévalence de l'obésité est également très élevée et ce en comparaison avec la population générale. L'équipe de Dunaif dans une étude réalisée en 2006, rapportent que 55% des filles SOPK sont obèses et 18% en surpoids.

En cas d'excès pondéral, Preziosi *et al.*, 1993 ont démontré qu'il y a modification des taux des stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone) ainsi que leurs protéines de transport d'origine hépatique, la SHBG. Ces modifications affectant la production de SHBG induisent une altération de la distribution des androgènes et des œstrogènes au niveau des tissus cibles. Par ailleurs, l'obésité induit des désordres hormonaux favorisant le développement d'une dysovulation : l'excès du poids entraîne un dérèglement de l'axe hypothalamo hypophysaire ovarien (Moschos *et al.*, 2002).

Les graisses corporelles affectent la production de gonadolibérines (GnRH) qui active la LH et la FSH indispensables à l'ovulation. La leptine, hormone produite principalement par l'adipocyte, semble jouer un rôle clef dans l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Moschos *et al.*, 2002).

L'alimentation et l'exercice constituent des aspects importants de la prise en charge du SOPK. Cela s'explique par le fait que les jeunes femmes atteintes du SOPK ont souvent un taux d'insuline plus élevé et que bon nombre d'entre elles ont des difficultés à maintenir un poids santé. Après interrogatoire, et à la question « Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ? » 84% des femmes ont répondu Oui (figure 21).

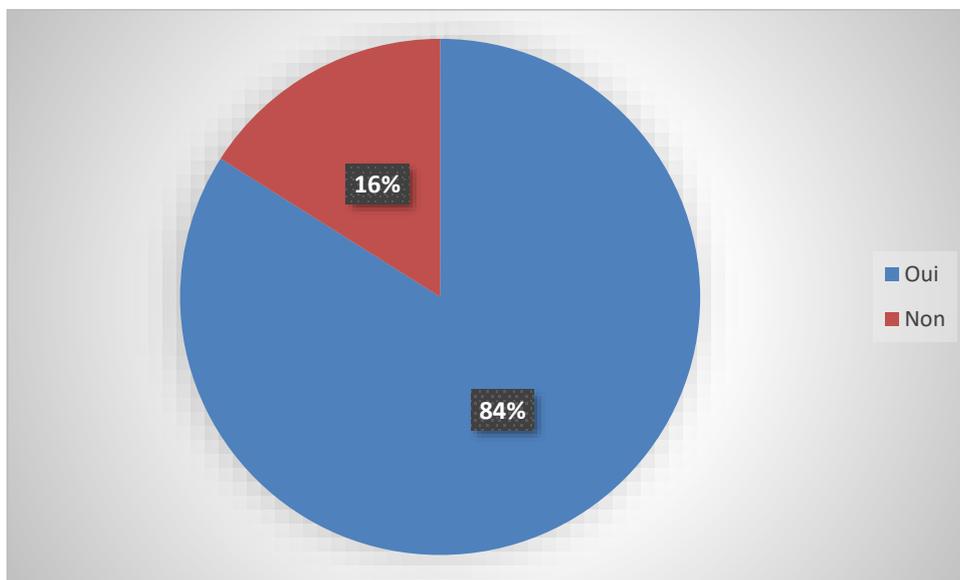


Figure 21 : répartition selon les difficultés de maintien du poids idéal.

L'obésité qui touche les femmes atteintes du SOPK aggrave les paramètres reproductifs et métaboliques qui y sont liés : résistance à l'insuline, tolérance au glucose, hyperandrogénie, dyslipidémie, syndrome métabolique. Les liens entre l'obésité et le SOPK sont aujourd'hui mal compris, si ce n'est que l'obésité a tendance à exacerber les problèmes liés au syndrome, tandis que le SOPK affecte également les femmes minces (Kollmann *et al.*, 2015).

Dans 80% des cas, l'obésité observée chez les femmes avec SOPK est de type androïde. Cette répartition abdominale caractéristique est facilement attestée à l'examen clinique par une augmentation du rapport tour de taille/tour de hanche. Comparativement à des femmes de même poids sans anomalie endocrinienne, on constate une accumulation principalement abdominale des graisses en cas de SOPK (Bucchieri, 2007).

Si les altérations métaboliques et hormonales potentiellement associées à l'obésité peuvent avoir des effets aussi avérés sur la santé reproductive, il est évident que 50% de femmes atteintes du SOPK qui sont obèses seraient encore davantage exposées au risque de développer des comorbidités (Pasquali *et al.*, 2007). En effet, si l'obésité a tendance à exacerber les problèmes métaboliques liés au SOPK, l'impact sur la procréation peut lui aussi être exacerbé. Cela étant dit, un surpoids pourrait en soi être suffisant pour exposer les femmes aux risques liés à la procréation (Gambineri *et al.*, 2002). Il est significatif de constater que 90% des femmes qui sont concernées par le SOPK et par l'infertilité sont en surpoids (Teede *et al.*, 2010). Le seul fait d'avoir du tissu adipeux localisé à l'abdomen peut suffire à exacerber les problèmes métaboliques liés au SOPK (Gambineri *et al.*, 2002) et donc à les exposer à des risques procréatifs et néonataux préoccupants.

Il a été prouvé qu'en cas de surpoids, une réduction de 10% du poids initial réduit l'hyperandrogénie et a un effet bénéfique sur l'aménorrhée et sur la fertilité. À plus long terme, cette perte de poids contribuera à réduire le risque de complications métaboliques associées au SOPK (diabète et les maladies cardiaques) (Torre et Fernandez, 2007).

1.9. Âge des ménarches :

Dans notre cohorte, la moyenne d'âge des ménarches (premières menstruations) de nos patientes avec SOPK est 12,10 ans ($\pm 1,75$), avec un minimum de 9 ans et un maximum de 18. L'âge des ménarches était compris entre 11 et 12 ans pour 45,58%, entre 13 et 14 ans pour 29,25%, entre 9 et 10 ans pour 16,33% et entre 15 et 16 ans pour 6,12% d'entre elles. Pour 2,72% de nos patientes, elles ont eu leurs premières règles après l'âge de 16 ans (figure 22).

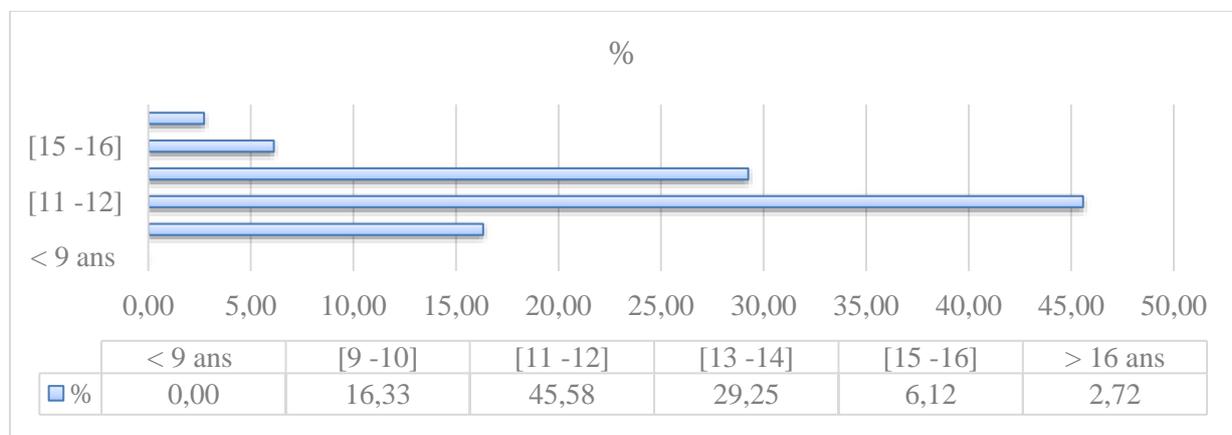


Figure 22 : répartition selon l'âge des ménarches.

Dans une étude réalisée par Haggar réalisée en 2016 sur une série de femmes avec SOPK, l'âge moyen de la ménarche était de 13 ans avec un minimum de 9 ans et un Maximum de 18 ans. Dans la série de Parlak, 2016 il a été rapporté une moyenne d'âge de ménarche de $12,2 \pm 1$ an chez les patientes avec un SOPK, $12,3 \pm 1$ an chez les patientes ayant un hirsutisme idiopathique et de $12,3 \pm 0,7$ an chez les patientes ayant un hirsutisme d'origine surrénalienne. Dans l'étude d'Ennaifar *et al.*, 2016 l'âge moyen à la ménarche était de $11,78 \pm 1,6$ an.

Il est important de signaler qu'environ 63% des femmes déclaraient avoir eu des règles irrégulières après leur apparition. Ceci n'est pas étonnant puisqu'on sait que, de façon physiologique, l'irrégularité menstruelle est très fréquente dans les années suivant la ménarche. L'évolution vers des cycles ovulatoires réguliers survient généralement dans les deux premières années. Cependant, si l'évolution spontanée vers des cycles réguliers ne survient pas dans les deux ans, cela peut être un signe précoce de SOPK (Bouteloup, 2020).

1.10. Testostérone

Dans notre cohorte, 20,88% des patientes OPK avaient un taux testostérone totale normal $< 0,6$ ng/ml. Elle était augmentée $\geq 0,6$ ng/ml chez 79,12% des cas. Des valeurs très hétérogènes ont été révélées ; la moyenne était de 4,39 ($\pm 15,30$) avec des écarts assez conséquents (figure 23).

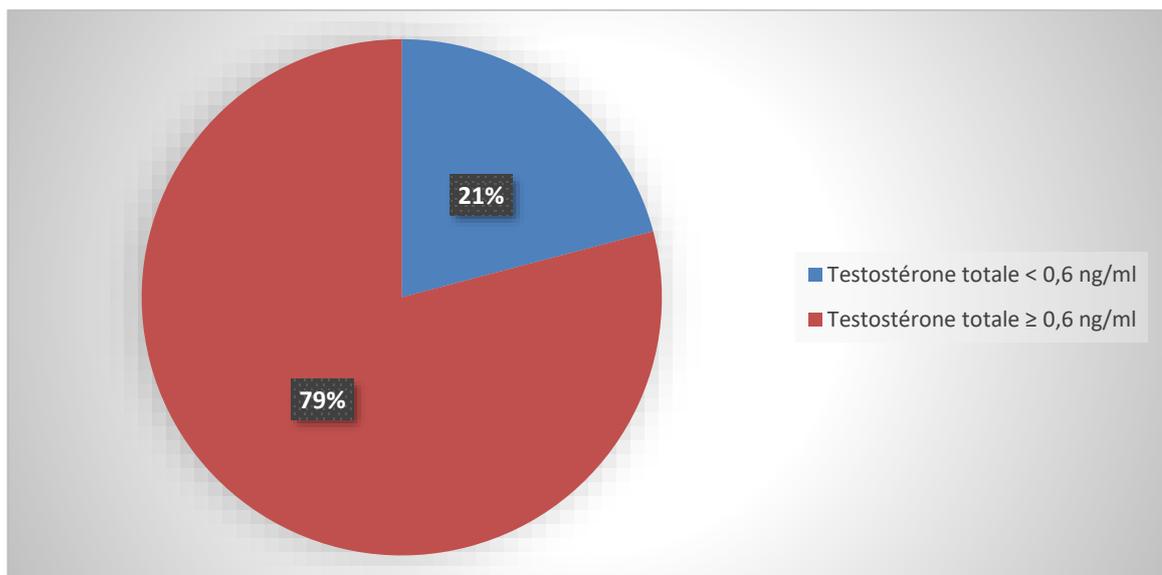


Figure 23 : répartition selon l'hypertestostéronémie.

L'un des trois critères de diagnostic du SOPK selon les critères de Rotterdam est hyperandrogénie clinique et/ou biologique. Sur un plan biologique, elle se manifeste par une hypertestostéronémie (testostérone totale $\geq 0,6$ ng/ml) et serait la résultante d'une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne de l'ovaire. Des études *in vivo* comme *in vitro* dévoilent que les cellules de la thèque des femmes SOPK ont une activité plus importante de conversion des précurseurs des androgènes en testostérone. La production exagérée d'androgènes ovariens persiste *in vitro*, même en l'absence d'insuline ou de LH. Cette anomalie primitive de fonction des cellules de la thèque, peut être secondairement majorée par la sécrétion de LH et d'insuline en excès (Nelson *et al.*, 2001).

Nos résultats sont conformes avec ceux trouvés par Ehraman *et al.*, 2006, Hagggar, 2016 et Ouazzani, 2018, qui ont démontré que le taux d'androgènes est significativement plus élevé chez les patientes ayant le SOPK. De plus, dans une étude multicentrique portant sur 394 patientes SOPK, la testostérone libre augmente de manières parallèles et significatives avec la prévalence du syndrome métabolique. L'ajustement sur le poids fait disparaître cette relation ce qui prouve le rôle de la surcharge pondérale et de l'obésité sur la synthèse de la testostérone (Ehramn *et al.*, 2006). Ces résultats confortent aussi l'étude de Nestler *et al.*, 1998 qui a montré également une augmentation de testostérone totale, et surtout libre dans le groupe du SOPK et une diminution parallèle du SHBG. Dans le contexte d'une hyperandrogénie avec règles conservées, le bilan doit être réalisé en début de phase folliculaire (entre J2 et J7). Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention. Il s'agit en effet du principal androgène actif circulant, dont les taux varient peu au cours du cycle (Bachelot, 2016).

Biologiquement l'hyperandrogénie est évaluée par la testostérone totale, plus ou moins associée à la SHBG permettant d'estimer la testostérone biodisponible. La SHBG est une protéine produite dans le foie et dont le rôle est de se lier fortement aux hormones sexuelles (testostérone et œstradiol) afin d'en limiter l'action. Pour un même taux de testostérone totale, plus le taux de SHBG est élevé, moins il y aura de testostérone libre (active au niveau des cellules). À l'inverse, plus le taux de SHBG est faible, plus il y aura de testostérone libre et active. Les taux de SHBG sont donc très utiles lorsque les taux de testostérone totale mesurés dans le sang ne correspondent pas à la situation clinique. La mesure de la SHBG sanguine accompagne donc très souvent celle de la testostérone et aide au calcul de la testostérone libre et de la testostérone biodisponible chez l'homme et la femme.

Malheureusement, l'évaluation du taux de SHBG, et donc de la testostérone libre, n'ont été faite que pour une seule de nos patientes.

1.11. FSH et LH

Le bilan hormonal est pratiqué, entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, il consiste en un dosage de la FSH, la LH et de la testostérone totale. L'inversement du rapport LH/FSH a été prospecté après avoir inséré les résultats des valeurs pour ces deux hormones. Nous avons constaté dans notre population d'étude qu'un rapport LH/FSH > 2 est retrouvé chez 63,11% des femmes OPK. Ce rapport était ≤ 2 pour 36,89% d'entre elles (figure 24).

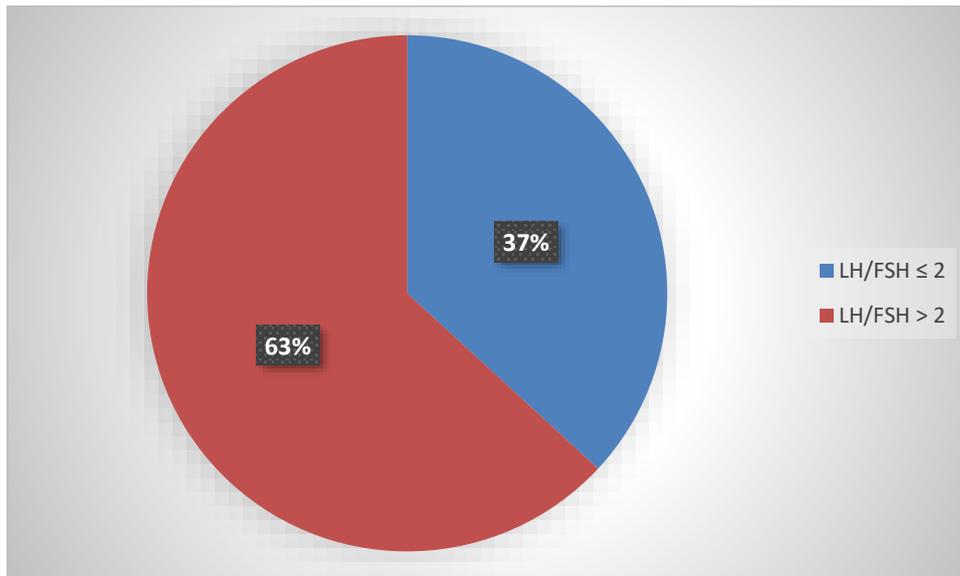


Figure 24 : répartition selon le rapport LH/FSH.

Nos résultats sont conformes avec ceux de Nath *et al.*, 2019 dont les travaux ont montré qu'un taux élevé de LH/FSH supérieur à 2 a été observé chez 60 femmes (70,58%), et un taux normal de ces gonadotrophines a été détecté chez 25 femmes (29,41%). Une autre étude bien antérieure à la nôtre, faite sur 745 cas diagnostiqués du SOPK, Soldani *et al.*, 1994 ont trouvé que 529 cas présentaient des niveaux de LH plus élevés que les niveaux de FSH. Des cas exceptionnels de 216 sujets avec des niveaux de FSH supérieurs à LH (rapport de LH/FSH inférieur à un) ont également été signalés. Selon une étude faite par Banaszewska *et al.*, 2003, les auteurs estiment que le rapport LH/FSH supérieur à 2 a été accepté comme anormal, des différences statistiquement significatives ont été notées entre les groupes ayant un rapport LH/FSH normal et élevé dans les paramètres suivants : IMC, insuline sérique et concentrations de LH. Une analyse plus poussée a révélé que la majorité des femmes ayant des concentrations élevées d'insuline appartiennent au groupe ayant un rapport LH/FSH normal inférieur à 2 (Banaszewska *et al.*, 2003).

Christian De Geyter *et al.*, 2008 rajoutent que la LH est en général plus élevée que la FSH chez les femmes minces avec un SOPK. Aussi, l'étude de Nath *et al.*, 2019 montrent que l'élévation du rapport LH/FSH est l'un des attributs caractéristiques des femmes SOPK. Dans la présente étude, cette anomalie a été détectée chez 70% des patientes. En effet, les études de Wiser *et al.*, 2013 trouve que, pour les femmes avec SOPK candidates à une Fécondation *In Vitro* (FIV), le nombre total d'ovocytes récupérés et le nombre d'ovocytes matures étaient également significativement plus élevés chez les femmes ayant un rapport LH/FSH $> 1,5$ que chez celles ayant un rapport inférieur. Cependant, le taux de grossesse chez les femmes ayant un rapport LH/FSH $> 1,5$ (16,7%) était significativement inférieur à celui des femmes ayant un rapport de 0,5 à 1,5 (40,4%).

Dans une étude menée par Cho Wiser *et al.*, 2006, il a été démontré que le rapport médian LH/FSH pour chaque sujet ne différait pas de façon significative entre le SOPK et le groupe non touché (1,6 contre 1,2, $p = 0,14$). Seulement 7,6% des échantillons de patientes du SOPK dans cette étude présentaient un rapport LH/FSH supérieur à 3, comparativement à 15,6% des échantillons de sujets normaux.

D'après Aziz, 2004, le déséquilibre du ratio LH/FSH a été reporté dans plusieurs cas de SOPK, ce déséquilibre gonadotrophique n'étant toutefois pas un schéma universel pour un diagnostic différentiel de ce dysfonctionnement. D'après Ovalle, 2002, en raison de la dérégulation du ratio des hormones LH/FSH chez les femmes avec des ovaires polykystiques, les gènes impliqués dans la régulation des gonadotrophines ont fait l'objet de plusieurs investigations. Les anomalies de sécrétion de la LH semblent être liées à un défaut de métabolisme de la progestérone d'une manière cyclique. En 2018, Malini et George, démontrent que la caractéristique neuro-endocrinienne que l'on croit être du SOPK est la pulsativité de la LH (GnRH) constamment rapide, qui favorise la synthèse hypophysaire de la LH par rapport à celle de la FSH et contribue à l'augmentation des concentrations de LH et, par conséquent, modifie les rapports LH/FSH typiques du SOPK. Des niveaux insuffisants de FSH contribuent à l'altération du développement folliculaire, tandis qu'une augmentation des niveaux de LH améliore la production d'androgènes ovariens. En réponse à la LH, les cellules de la thèque synthétisent des androgènes. La LH contrôle les cellules de la thèque pour la synthèse des androgènes tandis que la FSH stimule l'activité aromatasase des cellules de la granulosa. Lorsque la sécrétion de LH est supérieure à celle de la FSH, les ovaires synthétisent préférentiellement des androgènes. Ce mécanisme serait à l'origine de l'hyperandrogénie chez les femmes SOPK (Bouteloup, 2020).

1.12. Prolactine

Pour le dosage de la prolactine, la norme pour une femme en période d'activité génitale est située entre 3 et 20 ng/ml. Dans notre cohorte, 47,46% des femmes OPK étaient en situation d'hyperprolactinémie, et 52,54% avaient des taux dans les normes (figure 25).

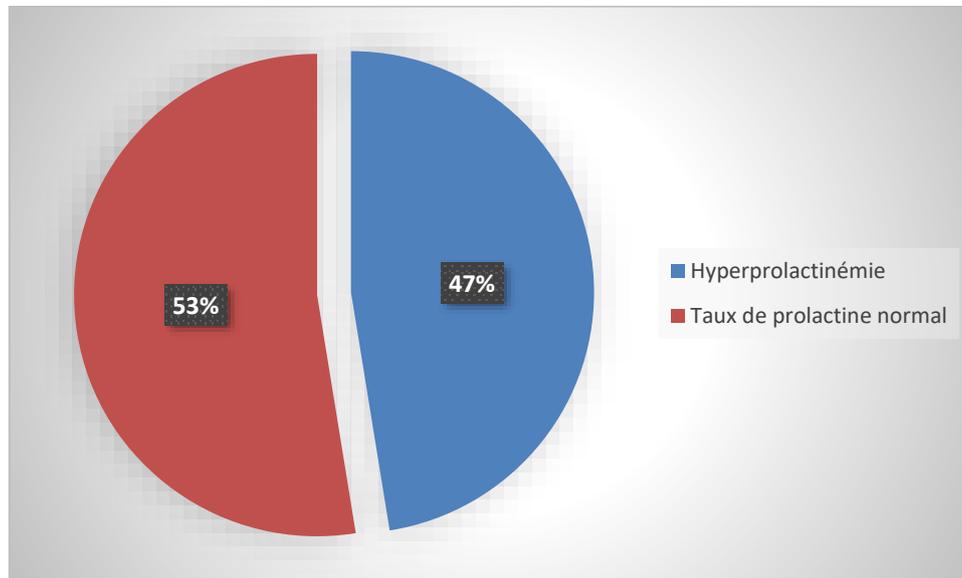


Figure 25 : répartition selon l'hyperprolactinémie.

Dans l'étude de Hayashida *et al.*, 2014 menée sur 227 femmes atteintes de SOPK, il a été rapporté que 6% de ces femmes présentaient une prolactine élevée. De même pour l'étude de Haggar, 2016 qui montre que 8,7% des cas de SOPK présentaient une hyperprolactinémie. Selon l'étude de Kyritsi *et al* publiée en 2018, la prévalence de l'hyperprolactinémie chez les femmes atteintes de SOPK n'est toujours pas claire.

Des observations ont suggéré, il y'a plusieurs années de cela, la possibilité d'un lien pathophysiologique commun entre l'hyperprolactinémie et le SOPK et de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer cette hypothétique association. Filho *et al.*, 2007 ont analysé une population de 82 femmes atteintes de SOPK et ont constaté que 16% présentaient une élévation pathologique des niveaux de prolactine circulante. Une approche étiologique rigoureuse a révélé une cause classique d'hyperprolactinémie chez chacune de ces 13 femmes : adénomes de prolactine (prolactinome) (n=9), médicaments hyperprolactinémiques (n=3), macroprolactine (n=1).

En ce qui concerne les causes de l'hyperprolactinémie chez les femmes SOPK, les données récentes de la littérature sont concordantes et semblent invalider l'hypothèse que l'hyperprolactinémie fait partie du SOPK. L'hyperprolactinémie est très rare (3,5%) chez les SOPK après exclusion d'une macroprolactine. Lorsque la prolactine est élevée, il y a presque toujours une cause indépendante du SOPK. Une hyperprolactinémie confirmée chez une SOPK doit faire éliminer une macroprolactine et faire l'objet d'une enquête étiologique exhaustive (Delcour *et al.*, 2015 ; Nath *et al.*, 2019).

Pour précision, la macroprolactine est une forme de prolactine de poids moléculaire élevé (>100 kDa), habituellement formée d'un complexe prolactine-IgG dépourvu d'activité biologique *in vivo*. Chez certains individus, elle est la forme immuno-réactive prédominante de la prolactine circulante et est souvent responsable d'une fausse hyperprolactinémie (macro-prolactinémie), alors que la concentration de prolactine monomérique biologiquement active est normale. La macro-prolactinémie peut, si elle n'est pas reconnue, être source de confusion diagnostique et être à l'origine d'investigations et de traitements inutiles. Il est donc essentiel au laboratoire de dépister la macroprolactine et d'évaluer la prolactine monomérique biologiquement active (Sapin et Schlienger, 2005).

Malencontreusement, l'appréciation du taux de macroprolactine n'a pas été réalisé pour toutes nos patientes.

1.13. Infertilité

Dans notre cohorte, 73 (48,67%) des femmes sont mariées, 77 (51,33%) sont célibataires. Nous avons essayé d'évaluer la présence de problèmes de fertilité dans notre cohorte de femmes OPK. Après demande, et à la question « Avez-vous un problème de fertilité ou des difficultés à concevoir ? » 69,44% des femmes ont répondu Oui. Pour 54% de ces femmes, il s'agit d'un problème d'infertilité primaire, alors que pour 46% d'entre elles, il s'agit d'une infertilité secondaire (figure 26).

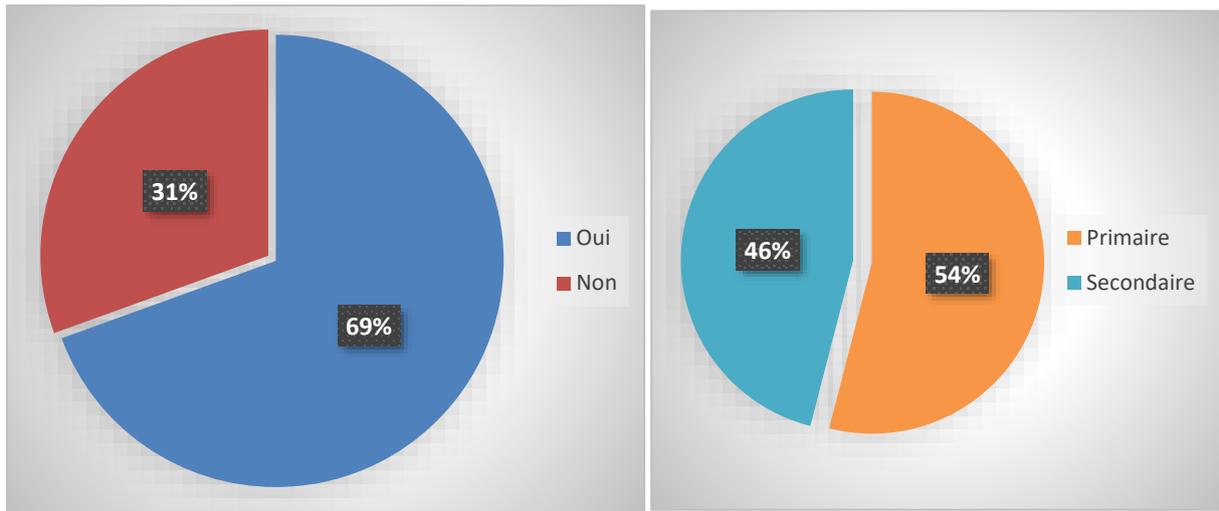


Figure 26 : répartition selon le problème de fertilité

Le SOPK est une pathologie courante affectant entre 5 et 15% des femmes en période d'activité génitale. Il constitue la principale cause de troubles des règles et d'infertilité chez la femme. Ce dysfonctionnement s'accompagne d'une infertilité par anovulation dans environ 20 à 74% des cas recensés selon plusieurs études (Hart *et al.*, 2004), vraisemblablement par arrêt de maturation folliculaire. L'anovulation liée au SOPK s'accompagne le plus souvent d'irrégularité menstruelle.

Dans notre série, plus de la moitié (54%) des femmes infertiles avaient une infertilité primaire alors que 46% avaient une infertilité secondaire. Dans les études de Li *et al.*, 1998 et celles de Yanamandra et Gundabattula, 2015, les résultats mentionnés indiquent que 72% des femmes du groupe d'étude avaient une infertilité primaire alors que 28% avaient une infertilité secondaire. Les anomalies d'ovulations représentent une cause d'infertilité féminine, due à des cycles irréguliers (courts ou longs) qui se manifestent principalement par des déséquilibres hormonaux de l'hypothalamus et de l'hypophyse (Yanamandra et Gundabattula, 2015).

1.14. Pathologies associées

Après requête, et à la question « Avez-vous des pathologies ou un problème de santé autre que le SOPK ? » 42 (28%) des femmes ont répondu Oui. Pour 108 (72%) de ces femmes, elle affirme n'avoir aucun problème de santé particulier.

Pour les femmes ayant déclaré avoir des problèmes de santé associés à leurs conditions SOPK, plusieurs problèmes de santé ont été rapportés. Ces problèmes sont marqués essentiellement par le diabète (20,51%) (figure 27).

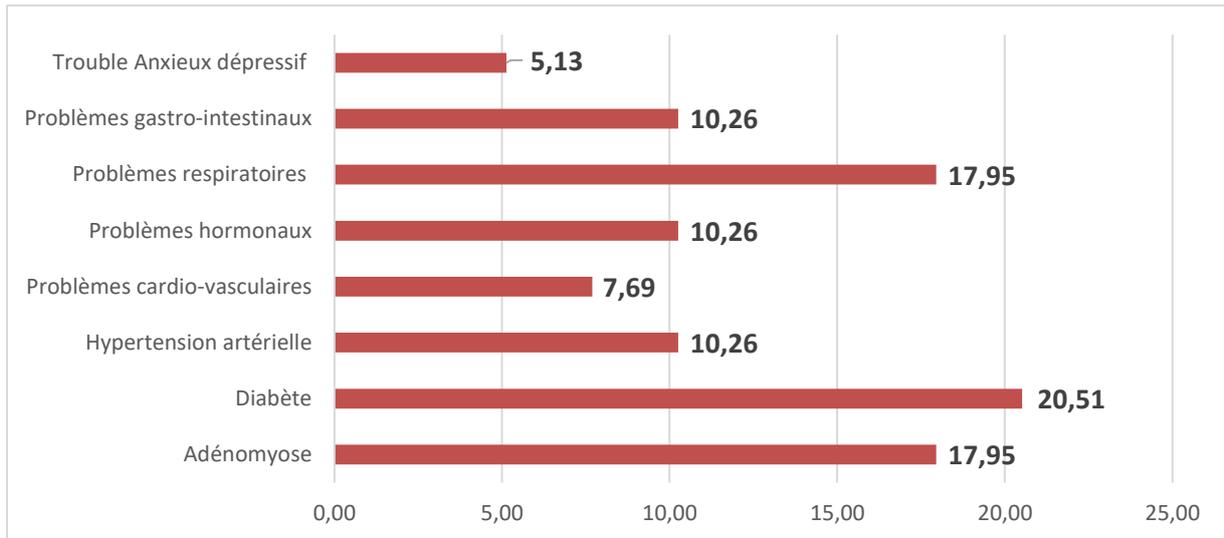


Figure 27 : répartition selon les pathologies associées.

Le SOPK est la 1^{ère} cause d’infertilité à l’heure actuelle. En revanche, les conséquences du SOPK dépassent largement les problèmes de reproduction avec un risque cardiovasculaire et métabolique non négligeable, car l’insulinorésistance est à la base de la physiopathologie de ce syndrome et du syndrome métabolique qui en résulte.

Selon Clément *et al.*, (2006), il a été constaté que l’hyperinsulinémie et la résistance à l’insuline sont observées approximativement chez 50 à 70% des femmes avec SOPK et 25% de femmes avaient un diabète de type II ce qui est en conformité avec nos résultats. Bouchard *et al.*, (2016) ont rapporté un pourcentage élevé de femmes SOPK qui présentait une résistance à l’insuline. Cependant, l’étude entreprise par Elting *et al.*, 2001, a signalé que le diabète est apparu chez 2,3% des femmes avec SOPK de la population d’étude. Selon Peppard *et al.*, 2001, l’hyper-insulinémie et la résistance à l’insuline sont observées approximativement chez 50 à 70% des femmes avec SOPK, et 25% de femmes atteintes d’un diabète de type II ont le syndrome d’ovaires polykystiques.

Dans une étude espagnole menée sur 475 femmes, il a été rapporté que le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme à l’âge fertile, avec une prévalence mondiale de 6 à 15%. Il s’agit d’une entité en lien avec de nombreuses conséquences sur la fertilité, le métabolisme et sur le système cardiovasculaire, pouvant entraîner une baisse importante de la qualité de vie. Le lien entre le SOPK, l’obésité et le diabète de type 2 a été largement établi (Escobar-Morreale et Roldán-Martín, 2016). De ce fait, le dépistage du SOPK chez les patientes avec un diabète de type 2 doit systématique. Aussi, il a été récemment découvert, selon la littérature, que le SOPK est aussi prévalent chez les patientes avec un diabète de type 1 (Busiah *et al.*, 2017).

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, nos résultats sont en accord avec une étude réalisée en 2001 ayant porté sur des femmes néerlandaises menée par Elting *et al.*, 2001. De même, pour l'étude de Torre et Fernandez (2008), qui ont trouvé que 21% de patientes atteintes du SOPK étaient hypertendues. Ainsi, une autre étude de Sirmans et Pate (2013), a signalé que l'hypertension était présente chez 22% des femmes atteintes de SOPK par rapport à 2,1% chez les témoins sains.

La prévalence de l'hypertension est diversement appréciée selon les études. Elle peut être, dans une large mesure, attribuée à l'obésité qui favorise l'élévation tensionnelle. Certaines études ne retrouvent pas de différence en cas de SOPK comparativement à une population à IMC identique (Meyer *et al.*, 2005). Pour d'autres, seule la diastolique y est anormalement élevée, la systolique restant dans les normes (Orio *et al.*, 2004). Enfin, dans d'autres essais, une hypertension artérielle y est authentifiée dans près de 50% des cas (Apridonidze *et al.*, 2005).

1.15. Présence d'ATCD de SOPK

Environ 38,67% des femmes présentent des antécédents de SPOK dans leurs apparentés au premier et/ou au deuxième degré. Environ 61,33% déclarent n'avoir, à leur connaissance, aucun ATCD familial de SOPK (figure 28).

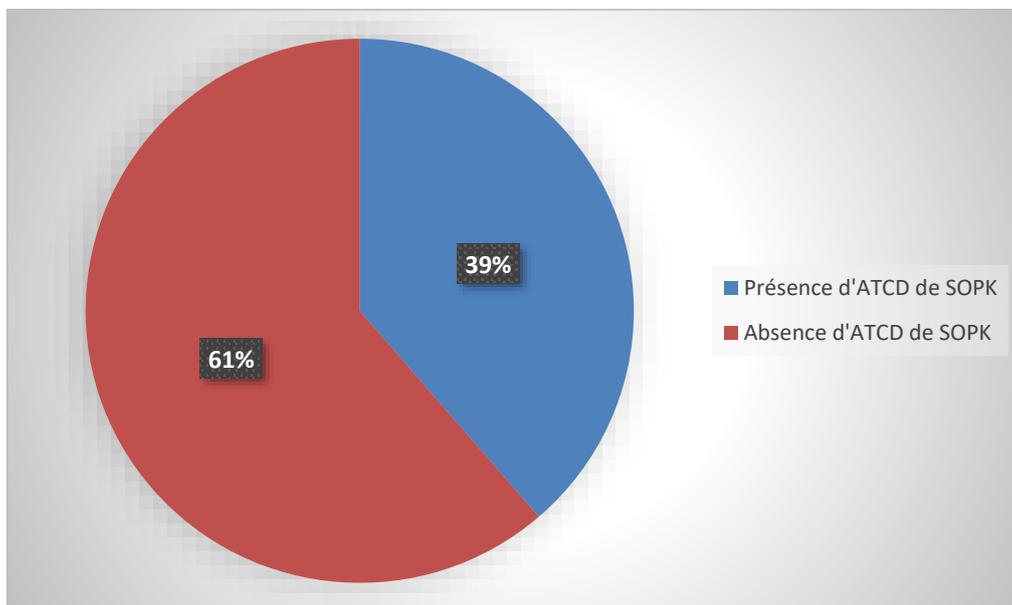


Figure 28 : répartition selon la présence d'ATCD.

Pour nos patientes OPK présentant des antécédents familiaux, nous avons 51,72% qui ont déclarés avoir dans leurs apparentés au premier degré (mère, sœur) des femmes souffrant de ce dysfonctionnement. Pour 10,34% et 25,86%, il s'agit d'apparentés au IIème et au IIIème degré respectivement. Il à signaler que 6,90% avaient des apparentés avec SOPK au Ier et au IIème degré, 3,45% au IIème et au IIIème degré. Enfin, 1,72% avaient des apparentés au Ier, IIème et au IIIème degrés qui sont porteuses de ce dysfonctionnement (figure 29), nous avons dressé un arbre généalogique d'une famille avec plusieurs des membres atteintes de SOPK (annexe III).

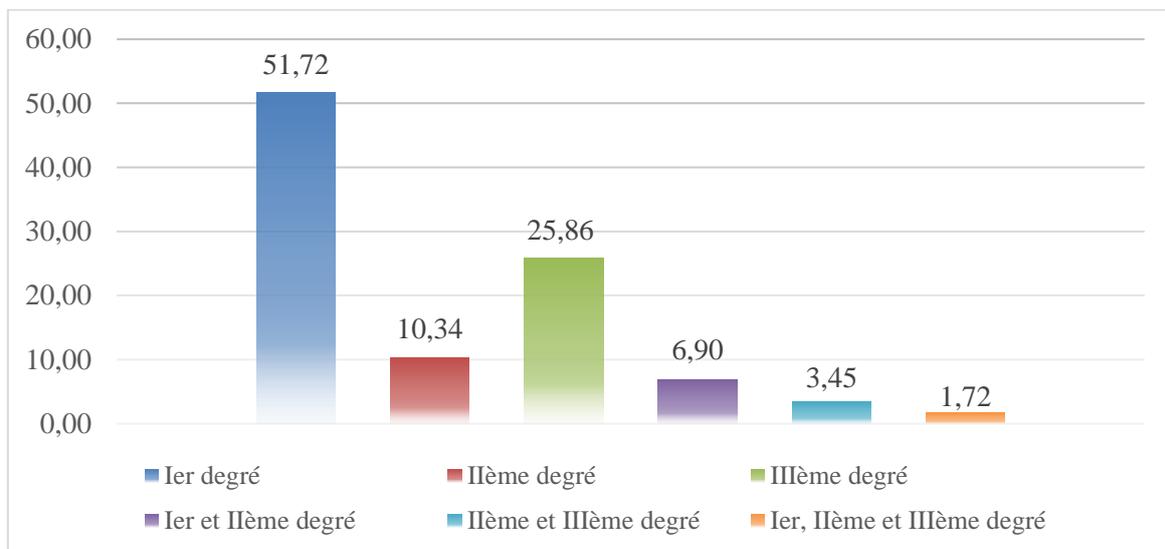


Figure 29 : répartition selon le lien (le degré) de parenté

Approximativement, 45 à 50% des sœurs de femmes avec SOPK ont un SOPK ou une hyperandrogénie avec anovulation, suite à un mode de transmission génétique de type autosomique dominant (Roldan *et al.*, 2004). En 2013, Legro *et al* ont réuni 115 sœurs de femmes ayant un SOPK selon la définition nord-américaine (sans échographie) et 70 sujets témoins : 22% des sœurs présentent un SOPK et 24% des sœurs ont une hyperandrogénie et des cycles réguliers, évoquant une transmission autosomique dominante de l'hyperandrogénie. Govind *et al.*, 1999 ont étudié 29 familles de sujets SOPK et dix familles témoins. Des paramètres cliniques, échographiques et biochimiques ont été utilisés pour définir le SOPK. Le phénotype masculin a été défini par une alopécie survenant avant l'âge de 30 ans. Les résultats obtenus (52% des mères et 66% des sœurs présentant un SOPK et 21% des pères et des frères porteurs d'une calvitie précoce) sont en faveur d'une transmission autosomique dominante, non retrouvée dans les familles témoins.

Cependant une étude australienne portant sur 19 paires de jumeaux monozygotes et 15 paires de jumeaux dizygotes retrouve cinq couples monozygotes et six couples dizygotes discordants évoquant l'intervention de facteurs environnementaux dans le SOPK, en plus des facteurs génétiques. Il est à noter que l'IMC et l'insulinémie se révèlent être sous influence génétique (Jahanfar, 1995).

L'étude de Stewart *et al.*, en 2006 montre que les marqueurs SNP qui ont été génotypés dans 453 familles avec le SOPK : 406 familles simplex (une fille touchée et les deux parents) et 47 familles multiplex (deux filles affectées ou plus et les deux parents). Le nombre total de descendants atteints de SOPK était de 502, dont 49 sœurs affectées dans les 44 familles multiplex. Les apparentés au premier degré des patientes atteintes du SOPK ont un risque plus élevé d'être atteintes du syndrome par rapport à la population générale. Kahsar-Miller *et al.*, (2001) ont étudié les apparentés au premier degré de 93 patientes atteintes du SOPK et ont constaté que 35% des mères non ménopausées et 40% des sœurs étaient également touchées.

L'étude des arbres généalogiques suggère qu'il existe une incidence élevée de SOPK parmi les parents de premier degré des patientes atteintes. Le risque d'atteinte par le SOPK est augmenté de 6 à 9 quand une des sœurs présente ce syndrome, et ce par rapport au risque dans la population générale. Malgré l'hétérogénéité des études, la littérature existante suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant. Près de 50% de sœurs de femmes diagnostiquées porteuses du SOPK auraient des taux élevés de testostérone totale, suggérant là encore que l'hyperandrogénie est un trait dominant. La transmission apparaît néanmoins complexe et non expliquée complètement par un modèle purement autosomique dominant. Il pourrait en effet être lié à l'X ou être polygénique (Strauss, 2003).

L'étude de Vink *et al.*, 2006 est plus vaste a révélé une forte contribution des facteurs génétiques au SOPK et indique qu'un modèle comprenant des facteurs génétiques additifs et des facteurs environnementaux uniques est le plus parcimonieux.

Aujourd'hui, il est admis que l'hypothèse physiopathologique du SOPK semble être une anomalie intrinsèque des cellules thécales sur la stéroïdogenèse, influencée par l'environnement, l'insuline et le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. La connaissance des gènes du SOPK permettrait de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques et une éventuelle prévention chez les femmes prédisposées (Azgaou *et al.*, 2016).

2. Étude moléculaire

Après réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :

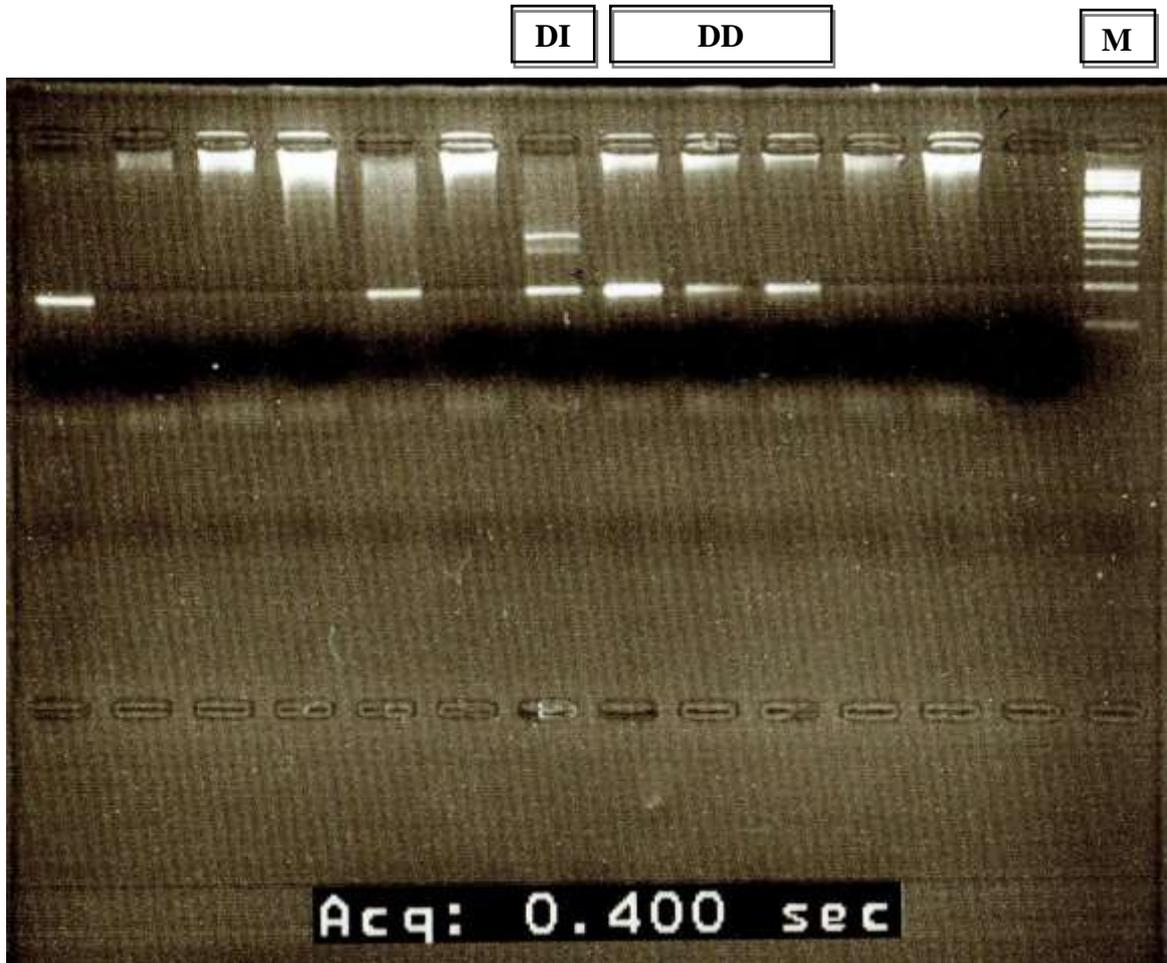


Figure 30 : profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration.
M: marqueur DD : homozygote délétion II : homozygote insertion ID : hétérozygote I/D

Il est à signaler que nous avons soumis 20 prélèvements de femmes avec SOPK à l'analyse génétique visant à révéler le polymorphisme I/D du gène *ACE*. Cependant, le profil électrophorétique obtenu n'a permis la révélation du génotype que pour 18 patientes. Pour deux de nos patientes, nous n'avons pas pu avoir de résultats interprétables. Nous n'avons pas pu refaire la technique car ces deux patientes ont refusé de refaire le prélèvement sanguin.

La lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis d'établir les génotypes de nos 18 patientes et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. Pour rappel, notre population de témoins (définie dans la partie patients et méthodes) provient d'une étude antérieure qui a été réalisée sur notre variant génique d'intérêt en association avec un autre dysfonctionnement. À propos, nous nous sommes contentés de relever les fréquences génotypiques et alléliques mentionnées dans l'étude. Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-après (tableau VI).

Tableau VI : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre population d'étude.

SOPK					Témoins				
DD	ID	II	D	I	DD	ID	II	D	I
12 66,67%	06 33,33%	00 00%	30 83,33%	06 16,67%	16 51,61%	08 25,81%	07 22,58%	40 64,52%	22 35,48%
18 100%			36 100%		31 100%			62 100%	

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de femmes avec SOPK et de témoins a mis en exergue des variations notables. Le génotype le plus fréquent dans les deux cohortes était le génotype DD avec respectivement 66,67% pour les SPOK et 25,81% pour les témoins. En ce qui concerne le génotype hétérozygote, les fréquences étaient assez proches dans les deux groupes : 33,33% pour les patientes et 25,81% pour les témoins. La différence la plus notable dans la répartition des génotypes entre les deux groupes concerne l'homozygote II. En effet, ce dernier n'était pas présent chez les femmes avec SOPK de notre étude, alors qu'il était représenté à une fréquence relativement importante de 22,58% chez les témoins (figure 31).

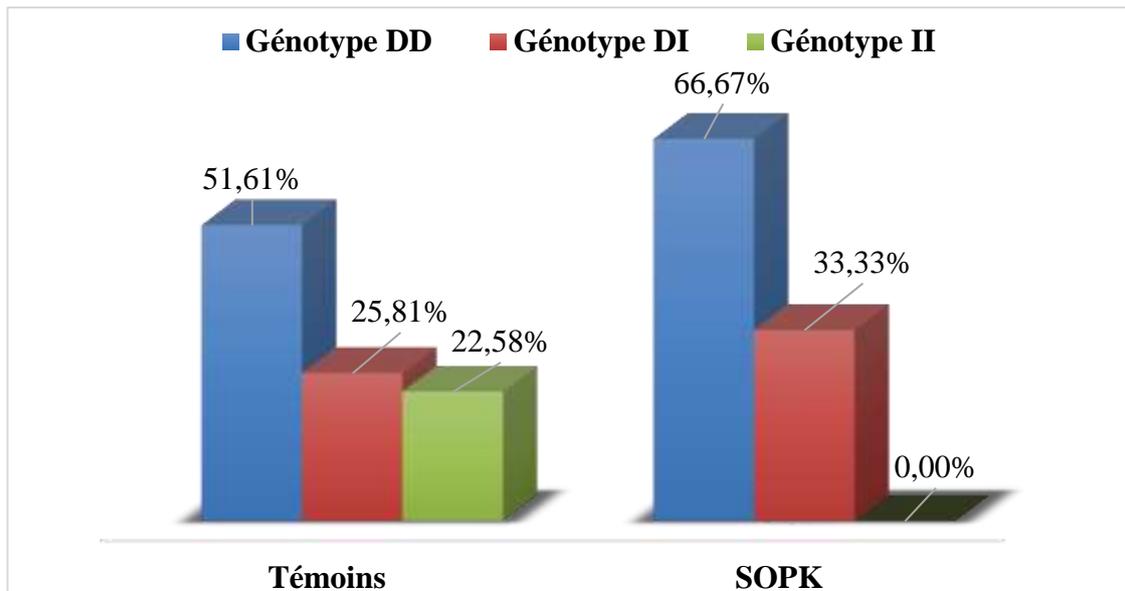


Figure 31 : fréquences génotypiques.

Pour les fréquences alléliques, la répartition des allèles D et I dans nos deux séries était plus ou moins hétérogène avec un écart plus marqué entre la fréquence de l'allèle D et l'allèle I chez les patients que chez les témoins. Cependant, dans les deux cohortes, l'allèle D était le plus fréquent avec des proportions de 83,33% chez les SOPK et 64,52% chez les témoins (figure 32).

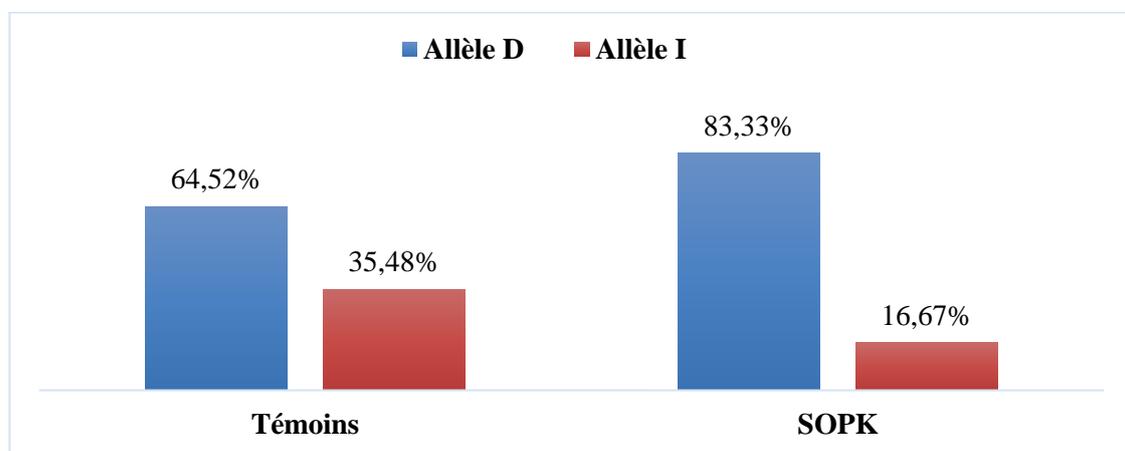


Figure 32 : fréquences alléliques.

Pour évaluer la signification réelle de cette hétérogénéité constatée sur les fréquences génotypiques et alléliques entre les deux cohortes, nous avons été amenés à réaliser une étude statistique de type cas-témoins. Cependant, avant de procéder à l'analyse statistique, nous avons soumis les valeurs de la distribution des différents génotypes dans la cohorte des patients au test visant à déterminer si une population d'étude est bien en équilibre de *Hardy-Weinberg*.

Nous avons obtenu une *p-value* de 0,396144; valeur supérieure à 0,05 ce qui suggère que notre population est en équilibre. Cette observation conditionne la fiabilité des résultats obtenus à l'issue de l'étude statistique.

L'analyse des résultats du génotypage du gène *ACE* pour le polymorphisme étudié révèle une différence dans la distribution des génotypes entre patients et témoins. Selon le modèle de comparaison hétérozygote, les différences de répartition des génotypes sont statistiquement non significatives avec une valeur de *p* respectivement de 0,6273 supérieure au seuil de signification fixé à 0,05. Nous avons relevé que génotype homozygote II, inexistant dans la cohorte des femmes OPK et bien présent dans le groupe témoins avec une fréquence de 22,58%. Selon le modèle dominant, cette différence de distribution est statistiquement significative *p-value* = 0,02943 (< 0,05) et ce même en appliquant le correctif de Fisher (*p-value* = 0,0306).

L'analyse des fréquences alléliques a mis également en évidence une différence de répartition de l'allèle le moins fréquent (I) statistiquement significative entre patients (16,67%) et témoins (35,48%). En effet, nous avons obtenu une *p-value* de 0,0468 pour le modèle de comparaison allélique (tableau VII).

Tableau VII : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* établi par le test du χ^2 .

	Témoins		Patients		<i>p value</i>
	%	n	%	n	
D/D vs D/I + I/I	51,61	16	66,67	12	0,02943 0,0306 (Fisher Correcting)
ID vs D/D + I/I	25,81	08	33,33	06	/
I/I vs D/I + D/D	22,58	07	00	00	0,6273 ns
Allèle D	64,52	40	83,33	30	0,0468
Allèle I	35,48	22	16,67	06	

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la pathogenèse du SPOK. L'étude de cette association a été initiée pour la première fois en 1999 par Cao *et al.*, et la dernière en date de 2021 menée par Nazeer *et al.* Les différents résultats obtenus de ces études sont regroupés dans le tableau VIII et illustrés dans les figures 33 et 34.

Tableau VIII : recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans le développement du SOPK.

S : association statistiquement significative

NS : association statistiquement non-significative

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Association	SOPK										Témoins											
				Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)	Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)
1	Cao <i>et al.</i> , 1999	Chine	S	56	16	28,57	15	26,79	25	44,64	47	41,96	65	58,04	30	3	10,00	10	33,33	17	56,67	16	26,67	44	73,33
2	Cao <i>et al.</i> , 2002	Chine	S	50	14	28,00	13	26,00	23	46,00	41	41,00	59	59,00	30	3	10,00	10	33,33	17	56,67	16	26,67	44	73,33
3	Li <i>et al.</i> , 2008	Chine	S	102	52	50,98	23	22,55	27	26,47	127	62,25	77	37,75	101	23	22,77	17	16,83	61	60,40	63	31,19	139	68,81
4	Che <i>et al.</i> , 2009	Chine	S	346	98	28,32	160	46,24	88	25,43	356	51,45	336	48,55	236	77	32,63	107	45,34	52	22,03	261	55,30	211	44,70
5	Sun <i>et al.</i> , 2010	Chine	NS	142	47	33,10	67	47,18	28	19,72	161	56,69	123	43,31	107	26	24,30	52	48,60	29	27,10	104	48,60	110	51,40
6	Karabulut <i>et al.</i> , 2010	Turquie	NS	30	19	63,33	7	23,33	4	13,33	45	75,00	15	25,00	33	15	45,45	14	42,42	4	12,12	44	66,67	22	33,33
7	Celik <i>et al.</i> , 2010	Turquie	NS	32	16	50,00	12	37,50	4	12,50	44	68,75	20	31,25	31	7	22,58	20	64,52	4	12,90	34	54,84	28	45,16
8	Bayram <i>et al.</i> , 2011	Turquie	S	100	56	56,00	24	24,00	20	20,00	136	68,00	64	32,00	100	28	28,00	47	47,00	25	25,00	103	51,50	97	48,50
9	Koika <i>et al.</i> , 2012	Grèce	S	801	313	39,08	395	49,31	93	11,61	1021	63,73	581	36,27	266	109	40,98	112	42,11	45	16,92	330	62,03	202	37,97
10	Deepika <i>et al.</i> , 2012	Inde	S	259	100	38,61	97	37,45	62	23,94	297	57,34	221	42,66	315	97	30,79	162	51,43	56	17,78	356	56,51	274	43,49
11	Ożegowska <i>et al.</i> , 2016	Pologne	S	138	79	57,25	52	37,68	7	5,07	210	76,09	66	23,91	110	29	26,36	49	44,55	32	29,09	107	48,64	113	51,36
12	Cintra <i>et al.</i> , 2018	Brazil	S	97	53	54,64	24	24,74	20	20,62	130	67,01	64	32,99	94	51	54,26	29	30,85	14	14,89	131	69,68	57	30,32
13	Nazeer <i>et al.</i> , 2021	Pakistan	S	161	91	56,52	12	7,45	58	36,02	194	60,25	128	39,75	90	35	38,89	15	16,67	40	44,44	85	47,22	95	52,78
14	La présente étude	Algérie	S	18	12	66,67	6	33,33	0	0,00	30	83,33	6	16,67	31	16	51,61	8	25,81	7	22,58	40	64,52	22	35,48

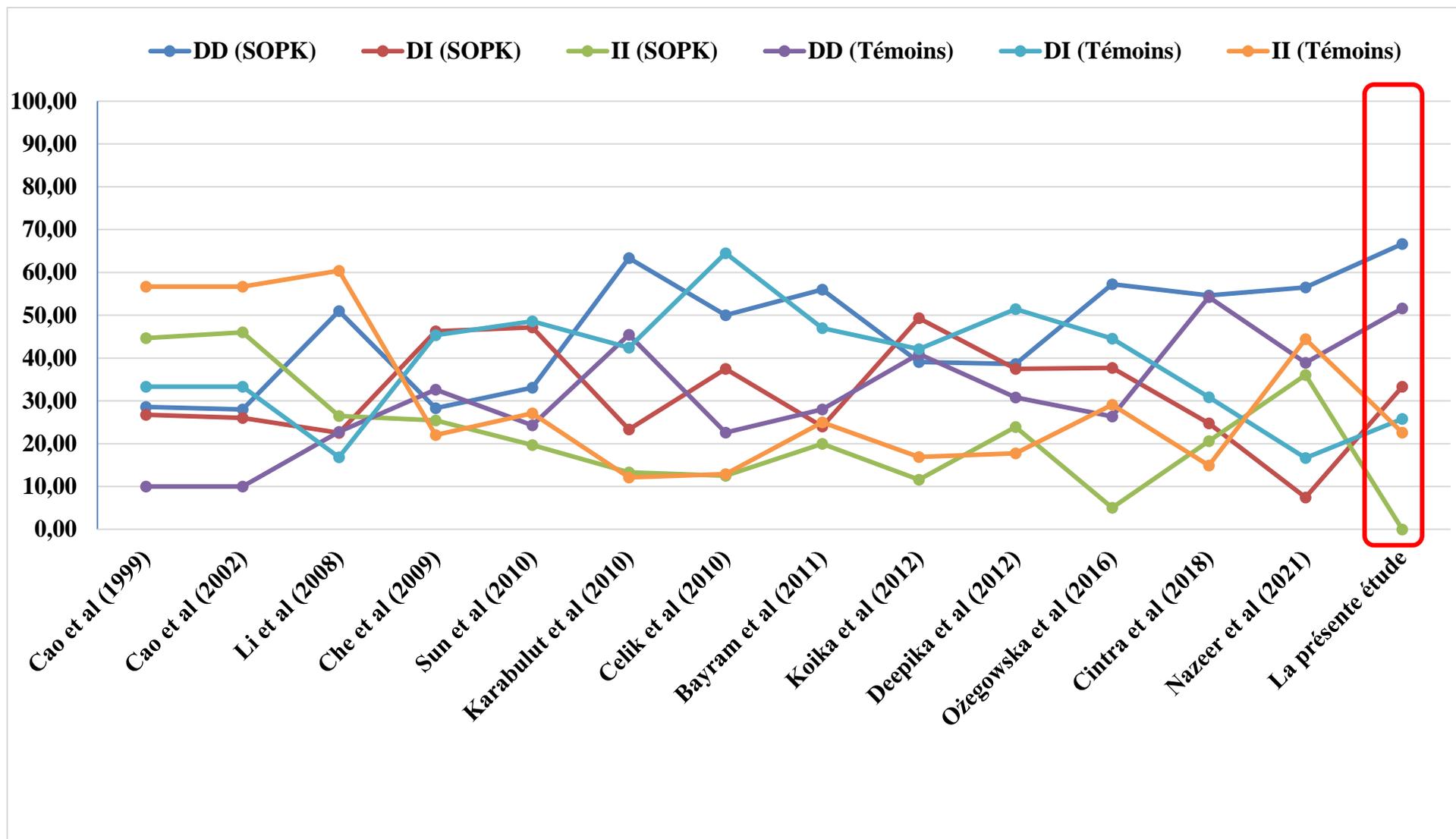


Figure 33 : représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans le développement du SOPK.

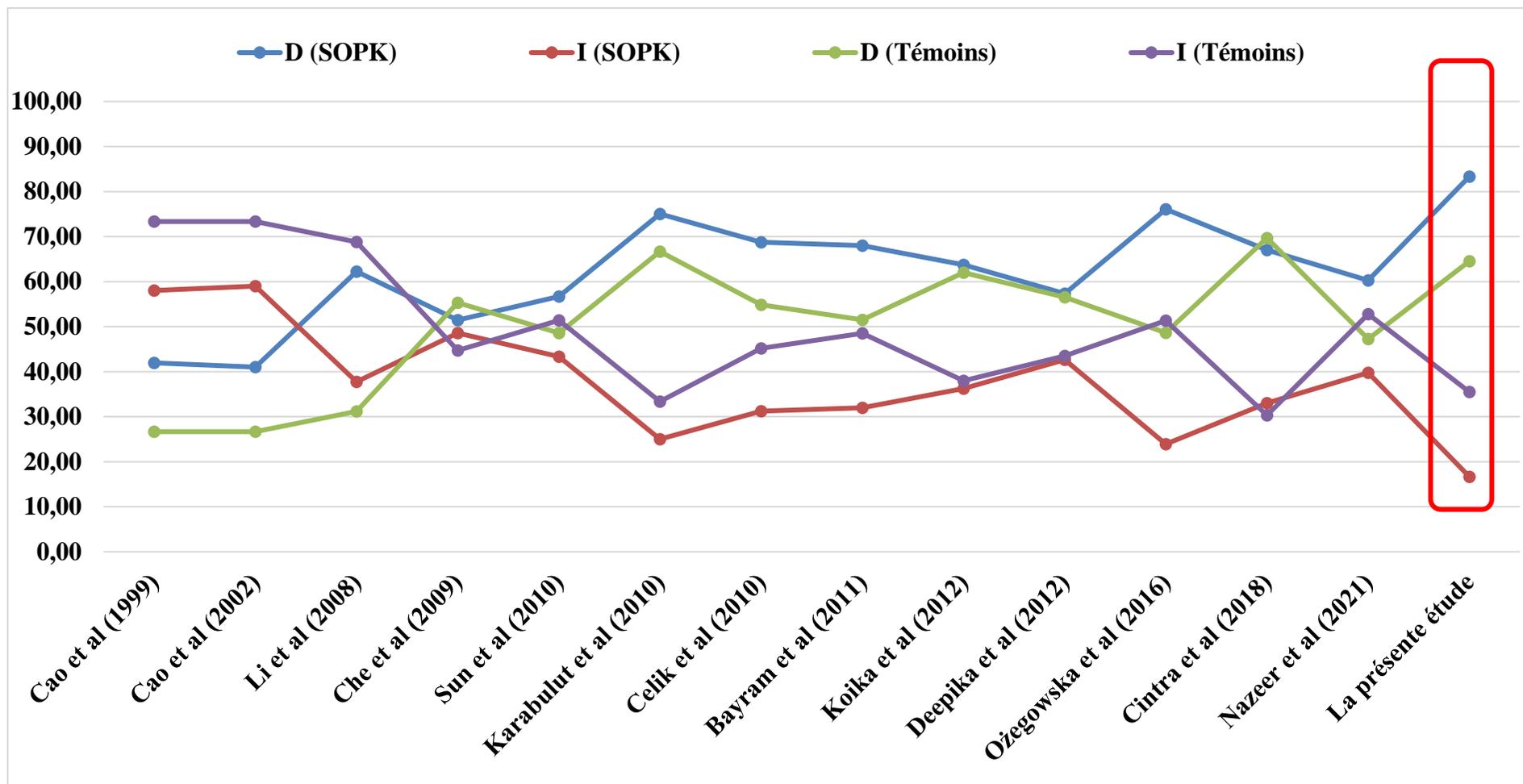


Figure 34 : représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans le développement du SOPK.

Selon notre étude, les femmes de la population qui ont un ou 2 exemplaires de l'allèle I présentent une réduction du risque du SOPK par rapport à celles qui présentent le génotype DD, et que l'allèle I de faible activité (faible risque) par rapport à l'allèle D qui a une plus grande activité (haut risque). En effet, selon le modèle récessif, ainsi que selon le modèle allélique, nous avons constaté des différences statistiquement significatives entre les deux cohortes de femmes avec SOPK et témoins saines, les valeurs de p obtenues étaient respectivement de 0,02943 et 0,0468.

Les résultats de notre étude, à notre connaissance, la première réalisée en Algérie sur cette thématique, soutiennent l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la survenue du syndrome polykystique, mais les mécanismes moléculaires conduisant à ces dysfonctionnements restent à élucider. Il est supposé que le polymorphisme I/D du gène *ACE* joue un rôle important dans le risque du SOPK et que les porteurs du génotype homozygote DD présentaient un risque significativement accru par rapport à ceux qui portent le génotype hétérozygote ID et homozygote II.

Il est connu que l'enzyme ECA joue un rôle important dans le système rénine-angiotensine qui régule la pression artérielle, ainsi qu'elle participe à l'angiogenèse de l'épithélium ovarien, à la croissance folliculaire, à la stéroïdogénèse et à l'inflammation (Palumbo *et al.*, 2016). Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène *ACE* est associé à des modifications de la concentration en protéines plasmatiques. La présence de l'allèle D entraîne des taux plasmatiques élevés de la protéine, ce qui entraîne par la suite une élévation des taux d'angiotensine II et des altérations de la synthèse des hormones stéroïdes (Rigat *et al.*, 1990). L'ECA est exprimé dans de multiples tissus, y compris les ovaires, et est également impliqué dans diverses maladies (Van Sande *et al.*, 1985 ; Koh et Yuan, 2003). À ce jour, plus de 76 polymorphismes du gène de l'ECA ont été identifiés, le plus courant est le polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) de l'ECA associé à la concentration plasmatique de l'ECA.

L'étude de Sun *et al.*, 2010, qui a évalué l'effet de ce polymorphisme sur 142 patients et 100 témoins chinois, n'a pas observé de différences entre les groupes et n'a trouvé aucune association entre le polymorphisme et le SOPK. Cependant, une étude dans la population turque qui a analysé 100 patients atteints de SOPK et 100 témoins (Bayram *et al.*, 2011), et une autre étude polonaise avec 138 patients et 110 témoins ont montré des différences entre les groupes utilisant la même analyse (Ożegowska *et al.*, 2016), indiquant que la suppression peut être un facteur de risque pour le SOPK.

Les travaux de Sun *et al.*, 2010 n'ont pas montré d'association du polymorphisme I/D du gène *ACE* avec le SOPK. Néanmoins, dans cette étude menée sur série de femmes chinoises, des différences de concentration de testostérone entre les trois génotypes ont été observées chez les patients et les témoins.

L'existence d'une association entre le polymorphisme *ACE* I/D et le SOPK est controversée. Plusieurs études n'ont rapporté aucune contribution de ce polymorphisme dans la susceptibilité au SOPK, alors que d'autres ont trouvé une relation avec la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et les manifestations cliniques aggravées du SOPK (Celika *et al.*, 2010 ; Karabulut *et al.*, 2010).

La dernière méta-analyse réalisée pour clarifier l'effet de ce polymorphisme dans la genèse du SOPK a été menée par Jia *et al.*, 2012 et a rapporté une relation significative entre ce polymorphisme et le risque de SOPK chez les Caucasiens, mais pas chez les Asiatiques.

La résistance périphérique à l'insuline a un rôle crucial dans la pathogenèse du SOPK. De nombreuses femmes atteintes du SOPK présentent également une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie, ce qui peut contribuer aux anomalies cliniques et biologiques qui caractérisent ce dysfonctionnement (Marcondes *et al.*, 2007 ; Diamanti-Kandarakis, 2008). Les mécanismes pathogéniques de ces déficiences ne sont pas encore complètement élucidés, mais la résistance à l'insuline est essentielle dans les facteurs clefs liant l'hypertension, l'intolérance au glucose, l'obésité, les anomalies lipidiques et les maladies cardiaques (Celik *et al.*, 2007 ; Orio *et al.*, 2008). Le polymorphisme du gène *ACE* a été impliqué dans diverses affections, notamment l'hypertension (Hopkins et Hunt, 2003), les maladies coronariennes (Kauma *et al.*, 1996) et la cardiomyopathie (Pfohl *et al.*, 1998).

Malgré le manque d'essais contrôlés randomisés, il existe des données soutenant l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA comme médicaments de première intention dans la gestion de l'hypertension et de la résistance à l'insuline liées au SOPK (Falkner *et al.*, 1995 ; Hacıhanefioglu *et al.*, 2000).

Compte tenu du rôle du gène *ACE* et de ces polymorphismes dans les maladies cardiovasculaires ainsi que dans le SOPK, la détection d'une association avec le SOPK peut être complexe, c'est pourquoi la présente étude a été réalisée. Notre étude a observé que les fréquences des génotypes DD, II et ID chez les sujets atteints du SOPK étaient significativement différentes de celles des témoins saines.

Néanmoins, une augmentation significative de la concentration sérique d'insuline et l'indice HOMA-IR chez les femmes atteintes du SOPK présentant le génotype *ACE* DD ont été observés. Pour précision, la méthode HOMA-IR ou indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) est à l'heure actuelle le moyen le plus utilisé et le mieux validé pour l'évaluation de l'insulino-sensibilité. Le génotype DD était associé à une concentration d'insuline plus élevée que le génotype ID ou II, ce qui implique que les polymorphismes I/D du gène *ACE* peuvent contribuer directement ou indirectement à la résistance à l'insuline chez les sujets SOPK. En revanche, aucune association entre les polymorphismes *ACE* ID, II et la résistance à l'insuline ou d'autres profils métaboliques correspondants n'a été observée chez les sujets SOPK. Cela suggère que les génotypes *ACE* ID et II peuvent ne pas être un facteur critique dans la détermination de la concentration d'insuline sérique et de la résistance à l'insuline de ces patients. La raison la plus probable peut être que les polymorphismes *ACE* et I/D ne sont que l'un des cofacteurs qui affectent l'étiopathogénie du SOPK en interagissant avec d'autres facteurs (Pérez *et al.*, 2008 ; Echiburu *et al.*, 2008). Le génotype DD est plus sensible à l'hyperinsulinémie. L'activité accrue de l'allèle D peut altérer l'expression des récepteurs de l'insuline par un mécanisme pré- ou post-récepteur. Tous les composants du SRA fonctionnel ont été établis dans l'ovaire humain (Van Sande *et al.*, 1985 ; Palumbo *et al.*, 1993 ; Johnson *et al.*, 1997;).

Le SOPK est une maladie courante et complexe avec un mode de transmission peu clair, caractérisé par un excès d'androgènes, tandis que l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline sont des caractéristiques communes du syndrome. Le polymorphisme I/D du gène *ACE* s'est avéré être impliqué dans de nombreuses conditions physiopathologiques associées à ce syndrome, particulièrement l'hypertension artérielle et la résistance à l'insuline.

Nous avons recensé dans la bibliographie 13 études antérieures à la nôtre ayant prospecté l'association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et le risque de survenue du SOPK. Sur ces études, 10 d'entre elles ont rapporté une association positive et suggèrent que l'allèle D constitue bien un facteur de risque du dysfonctionnement étudié (Cao *et al.*, 1999 ; Cao *et al.*, 2002 ; Li *et al.*, 2008 ; Che *et al.*, 2009 ; Bayram *et al.*, 2011 ; Koika *et al.*, 2012 ; Deepika *et al.*, 2012 ; Ożegowska *et al.*, 2016 ; Cintra *et al.*, 2018 ; Nazeer *et al.*, 2021). Trois études seulement, dont deux menées sur la population turque, ont infirmé la présence d'une telle association et rapportent qu'il n'y a aucune différence statistiquement positive dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre les patientes SOPK et les témoins saines (Sun *et al.*, 2010 ; Karabulut *et al.*, 2010 ; Celik *et al.*, 2010).

Afin de clarifier l'effet de ce polymorphisme, nous avons été amenés à faire une méta-analyse. Dans le travail de recherche que nous avons mené, l'intérêt d'avoir recours à la méta-analyse était :

- D'augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet en augmentant le nombre d'observations (taille des cohortes de patients et de témoins).
- D'améliorer la précision de l'estimation de l'effet (effet délétère ou protecteur) du variant génique étudié et de contribuer à lever le doute en cas de résultats discordants.
- D'expliquer, plus ou moins, la variabilité des résultats publiés, notamment par suite de biais statistiques dans certaines publications (cohortes dans certaines publications qui ne sont pas en équilibre statistique de *Hardy-Weinberg*).

Les données des 13 études retenues prises ensemble ont été ordonnées et soumises au logiciel CMA pour faire une méta-analyse. Ces données concernent au total 2314 patientes et 1543 témoins en bonne santé apparente. Les résultats obtenus sont précisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IX : résultat de la méta-analyse I/D *ACE* et SOPK

Modèle	Test d'association			Hétérogénéité	Bias
	OR	95% CI	<i>p-val</i>	<i>p-val</i>	<i>p-val</i>
D vs I	0,6355	[0,486 ; 0,831]	0,0009218	0	0,0506
DD + DI vs II	0,6891	[0,478 ; 0,992]	0,0451710	0	0,3359
II + DI vs DD	0,5323	[0,379 ; 0,746]	0,0002526	0	0,0116

L'analyse des résultats obtenus (tableau IX et forest plot ci-après) suggère que le polymorphisme I/D du gène *ACE* présente un effet certain dans la survenue du SOPK. En effet, selon les modèle de comparaison dominant (II + DI vs DD) (figure 35), récessif (DD + DI vs II) (figure 37), et alléliques (D vs I) (figure 39), les valeurs de *p* obtenues étaient toutes significatives, respectivement de : 0,0009218, 0,0002526 et 0,0451710.

Le biais statistique des publications entre les différentes études et selon les différents modèles de comparaison a été évalué (tableau IX) et apprécié sur le funnel plot (figures 36, 38 et 40). Un biais statistiquement significatif entre les études incluses dans notre méta-analyse a été constaté sur le modèle de comparaison dominant (II + DI vs DD) ($p = 0,0116$).

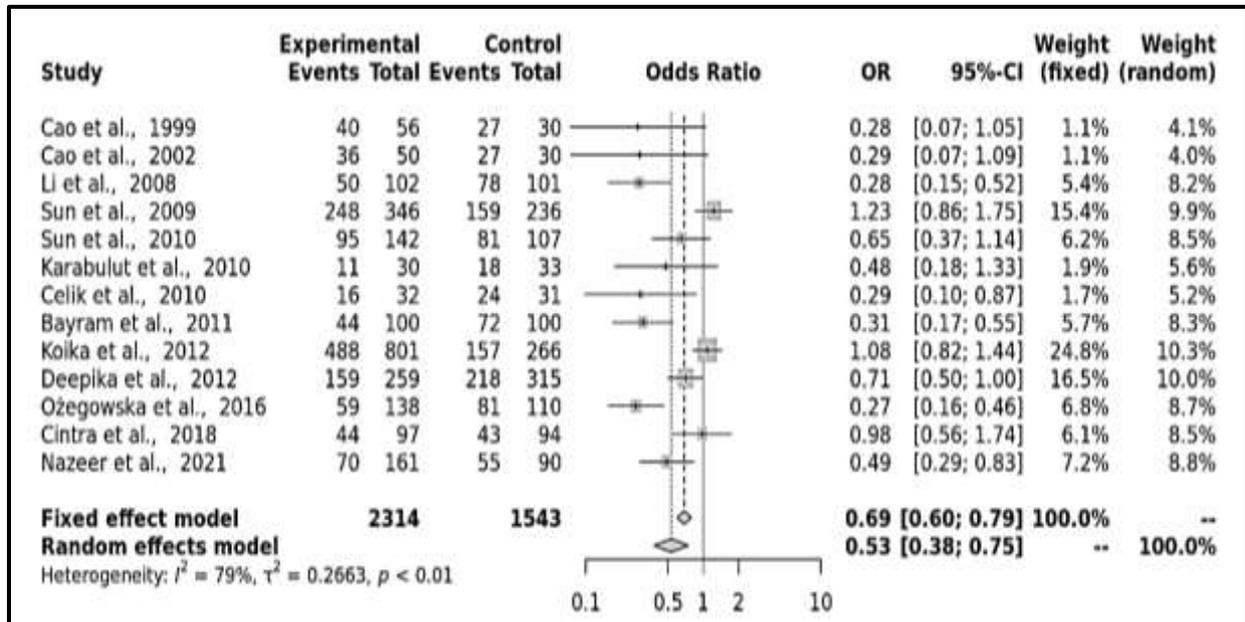


Figure 35 : méta-analyse I/D ACE et SOPK (modèle dominant).

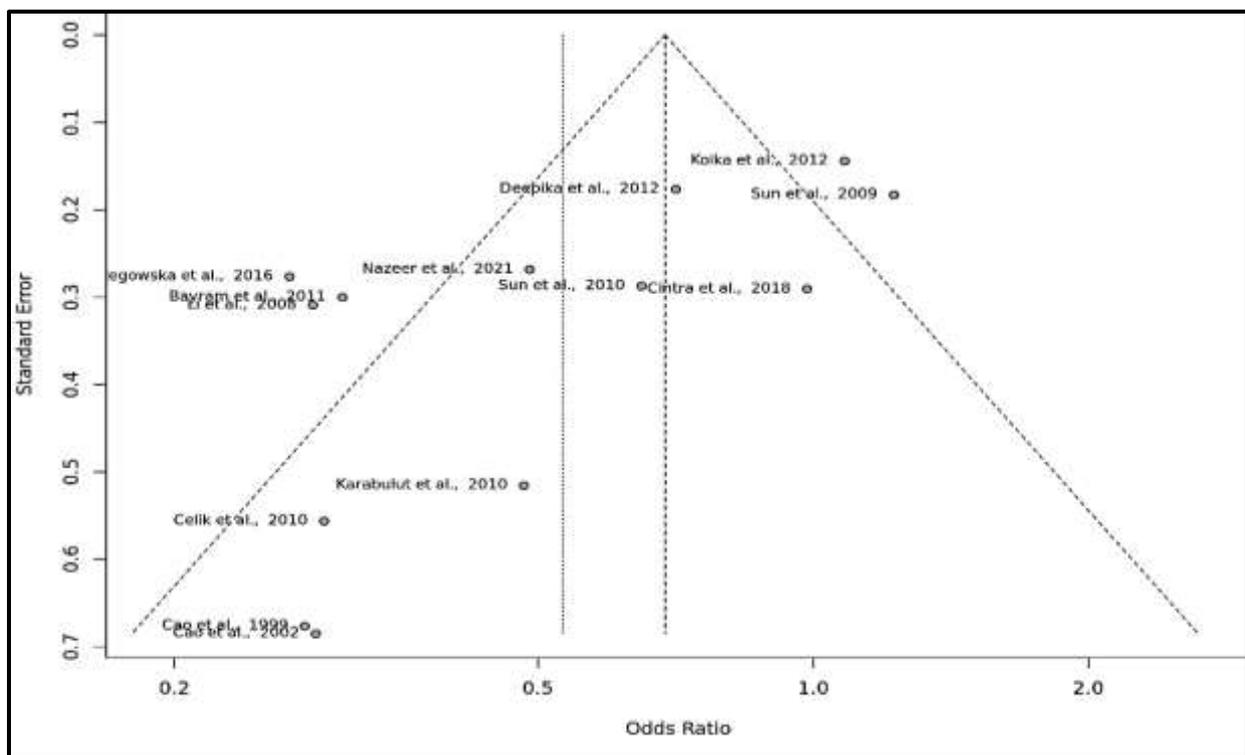


Figure 36 : biais de publication I/D ACE et SOPK (modèle dominant).

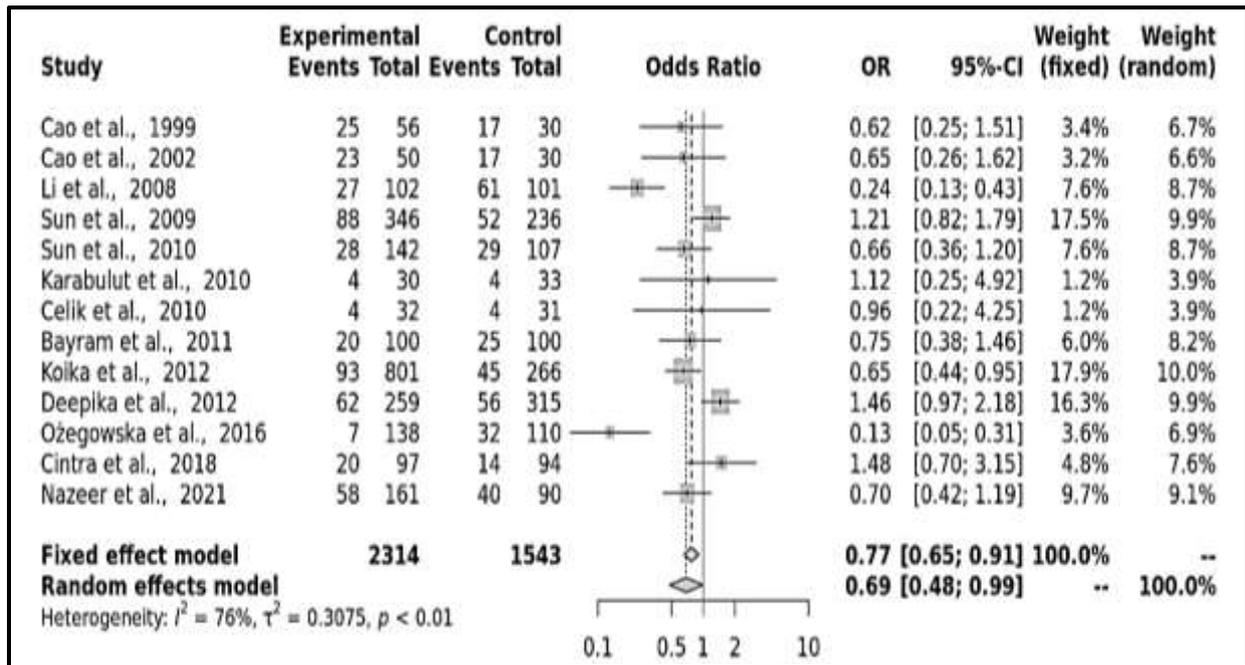


Figure 37 : méta-analyse I/D ACE et SOPK (modèle récessif).

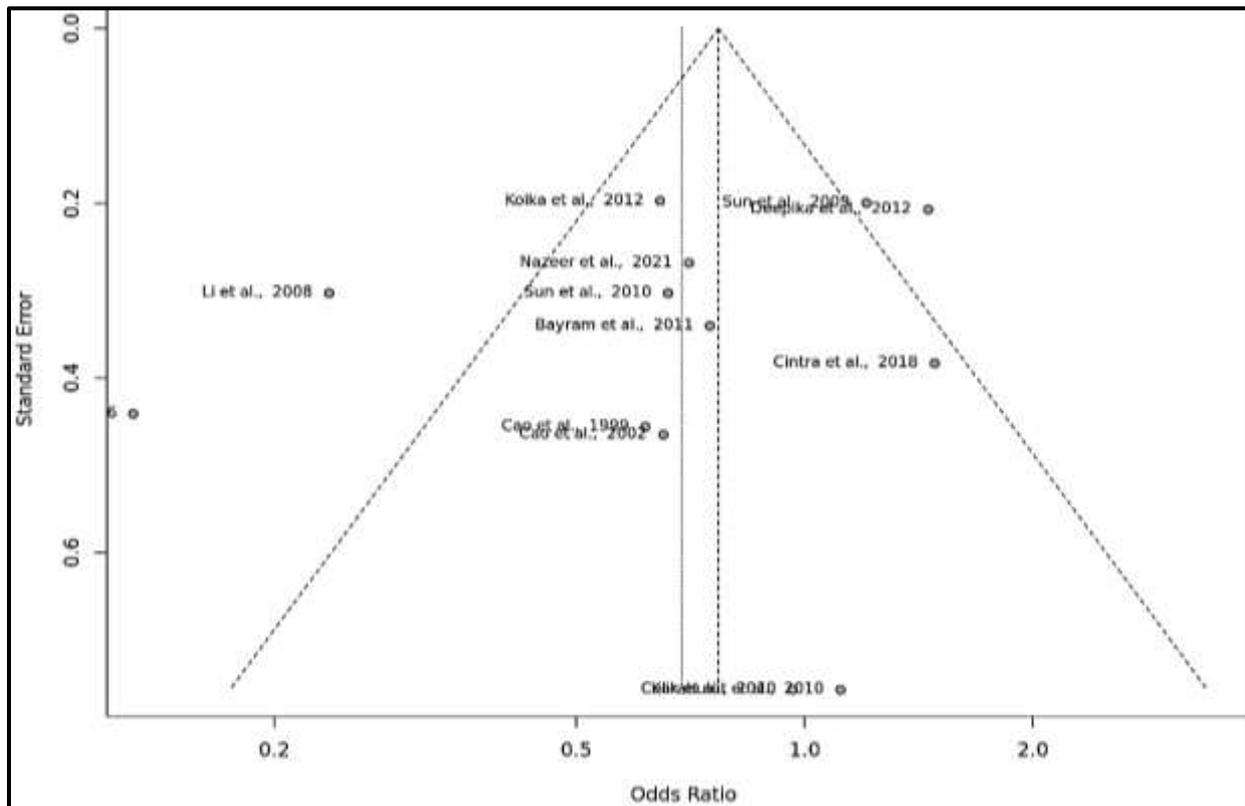


Figure 38 : biais de publication I/D ACE et SOPK (modèle récessif).

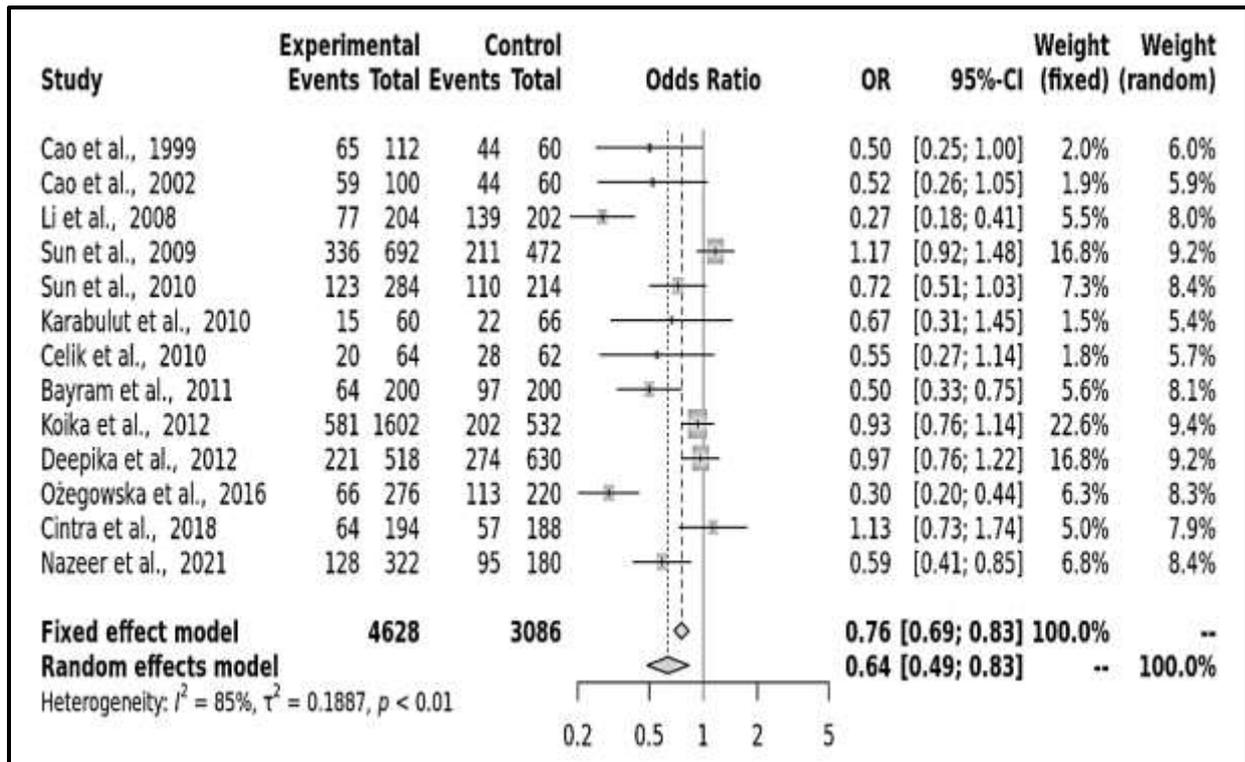


Figure 39 : méta-analyse I/D ACE et SOPK (modèle allélique).

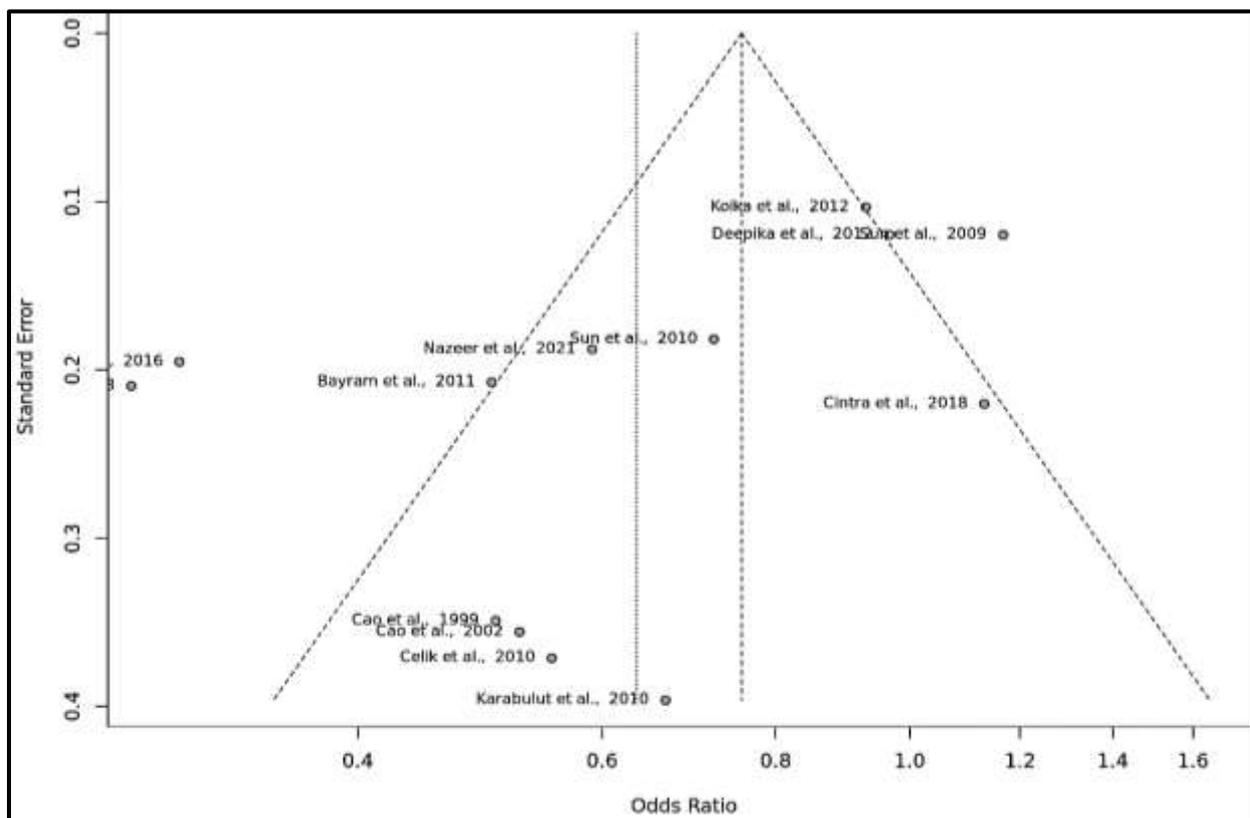


Figure 40 : biais de publication I/D ACE et SOPK (modèle allélique).

Conclusion
et
Perspectives

Le SOPK est le trouble endocrinien le plus répandu chez la femme en âge de procréer. Ayant un impact significatif sur la qualité de vie, il a des implications multiples : métaboliques, reproductives de même que psychosociales importantes. Énoncée ainsi, la présentation du SOPK paraît élémentaire, néanmoins sa compréhension reste un défi d'autant plus compliqué qu'il fait l'objet de nombreux débats. Bien qu'il soit assez fréquent et ait de sérieuses conséquences, il y'a un manque général d'attention à cette condition : manque de sensibilisation et d'information, délais de diagnostic assez long, et banalisation... souvent même relégué au simple rang de « problème esthétique ».

Historiquement, le SOPK était perçu comme un problème principalement « reproducteur » s'installant au niveau des ovaires. Actuellement, les données scientifiques soutiennent une considération du SOPK non pas comme une atteinte du système reproducteur, mais comme un désordre systémique où les symptômes traduisent un état de santé révélateur de plusieurs déséquilibres métaboliques qui peuvent être pris en charge. Autrement dit : « le problème ne provient pas des ovaires ni ne les concerne exclusivement. Ils subissent davantage les conséquences de ces déséquilibres qu'ils ne les créent ». Considérant ces faits, des chercheurs proposent d'en changer le nom de « syndrome des ovaires polykystiques » à « syndrome métabolique reproductif » pour mettre davantage en évidence sa complexité. La physiopathologie du SOPK reste l'objet de nombreux débats, mais on s'accorde sur le fait que l'hyperandrogénie ovarienne en est l'élément fondateur, et serait à l'origine des signes cliniques d'hyperandrogénie et des troubles de la folliculogénèse. La résistance à l'insuline du syndrome métabolique, qui ne figure pas d'ailleurs parmi les critères de Rotterdam, ne serait donc pas le facteur causal, mais plutôt un élément aggravant.

Le SOPK est caractérisé par un ensemble de symptômes très hétérogènes qui sont associés à une multitude de phénotypes éventuels, allant de la présence de symptômes légers à une manifestation comportant des dérèglements majeurs des fonctions reproductives, endocrines et métaboliques. Au regard de cette divergence, il paraît peu probable que le SOPK ait une cause unique. Néanmoins, ses étiologies multifactorielles exactes restent à ce jour inconnues. Il est aujourd'hui admis qu'autant des facteurs génétiques, environnementaux que comportementaux peuvent être en jeu et contribuer à la genèse du SOPK.

Sur le plan génétique, une étiologie monogénique appuyée sur un gène responsable unique est rejetée par les scientifiques qui considèrent aujourd'hui le SOPK plutôt comme une maladie polygénique complexe où l'on retrouve une association de plusieurs allèles avec un faible degré de risque. Des facteurs épigénétiques et des facteurs environnementaux, tels que l'obésité, peuvent également jouer un rôle dans l'exacerbation des prédispositions génétiques. Une autre piste explorée concerne l'exposition *in utero* aux androgènes suggérant que le SOPK pourrait être induit avant même la naissance. En ce qui concerne les facteurs environnementaux, un lien entre le SOPK et les toxines environnementales a été mis en évidence. Les perturbateurs endocriniens déstabilisent l'homéostasie hormonale et peuvent altérer les fonctions reproductives, en même temps qu'ils interfèrent avec les fonctions métaboliques déjà perturbées dans le cas du SOPK. Ceci résulte en une exacerbation des symptômes vécus par les femmes atteintes. Ces toxines environnementales représentent également une menace transgénérationnelle. Pour ce qui est du mode de vie, autre facteur environnemental ayant une incidence sur le SOPK, des pistes intéressantes commencent à émerger. Une théorie relative à l'étiologie du SOPK positionne la dysbiose de la microflore intestinale et la perméabilité intestinale comme pierre angulaire dans l'apparition de ce désordre, expliquant les caractéristiques d'inflammation chronique que l'on retrouve chez ces femmes ainsi que la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie, deux caractéristiques physiopathologiques reconnues dans le SOPK.

La prise en charge thérapeutique du SOPK est multidisciplinaire : diététique, endocrinologique et gynécologique. Une compréhension améliorée des mécanismes physiopathologiques a conduit ces dernières années à l'émergence de nouvelles options thérapeutiques accroissant la sensibilité à l'insuline. Les études récentes mettent également l'accent sur l'importance du mode de vie (nutrition et gestion du stress) qui peut améliorer significativement le profil métabolique et endocrinien, ainsi que se répercuter de manière favorable sur la fonction reproductive. En dehors du désir d'avoir un enfant qui est souvent le premier motif de consultation, la prise en charge vise à réduire les effets de l'hyperandrogénie et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires. En cas d'infertilité par anovulation, la prise en charge au niveau des cliniques de PMA devra tenir compte de cette condition en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple. Encore faut-il diagnostiquer ce syndrome et le prendre en charge, ce qui n'est pas toujours le cas malheureusement.

En Algérie, les enjeux entourant le SOPK sont importants. D'abord, il concerne un très grand nombre de femmes. Ensuite, ce désordre représente un facteur favorisant de nombreux problèmes de santé chroniques qui affectent très largement ces femmes. Enfin, le SOPK représente une cause de souffrance psychosociale majeure pour ces femmes et qui entraîne d'importants coûts pour notre système de santé. Il s'agit d'une pathologie d'apparence anodine, mais particulièrement dangereuse à long terme, et malheureusement trop souvent ignorée par les patientes comme par les médecins. Toutes ces considérations ont motivé notre choix pour entreprendre ce travail de recherche et se pencher sur ce dysfonctionnement.

Aujourd'hui, toute l'attention concernant le SOPK est dirigée vers la composante génétique. Ces études offrent la possibilité de mettre en place des biomarqueurs potentiels de ce dysfonctionnement qui pourront aider à développer des interventions et des traitements personnalisés plus adaptés aux patientes concernées. Les enjeux en termes de politique de santé sont de taille. On peut penser que la découverte de nouveaux gènes de susceptibilité ouvrira la voie à de nouvelles thérapies et à la mise en place d'études de prévention, qui viseront à préserver la fécondité, à atténuer les conséquences préjudiciables de l'hyperandrogénie et à contrôler l'évolution du syndrome métabolique. Dans ce travail de recherche, notre attention a porté sur le gène *ACE* dont le polymorphisme I/D a été mentionné dans plusieurs études comme étant impliqué dans le risque de survenue du SOPK.

Les résultats de notre étude moléculaire, la première en Algérie sur la thématique, ainsi que la méta-analyse réalisée en aval confortent cette hypothèse et mettent en exergue le fait que l'allèle D pourrait constituer un facteur de risque dans le développement d'un SOPK. En effet, selon les résultats obtenus, les femmes avec l'allèle D (génotype DD et à moindre degré DI) sont plus à risque de développer un SOPK que les femmes avec l'allèle I, ayant une activité réduite en comparaison avec l'allèle D. Cependant, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large pour confirmer cette corrélation.

Après la finalisation de ce travail de recherche, trois perspectives d'avenir nous paraissent importantes et peuvent être proposées :

- Conduire des prospections épidémiologiques, multicentriques, nationales pour estimer la prévalence réelle de cette pathologie en Algérie. Dans cette approche, il faudra prendre en considération le fait que la plupart des cas de SOPK sont pris en charge au niveau de cabinets privés de gynécologie, qui ne procèdent pas, pour la majorité, à un enregistrement méthodique des données cliniques et biologiques de leurs patientes.
- Le SOPK souffre d'un retard conséquent au diagnostic et d'un manque d'informations. Pour pallier à cette problématique, il est nécessaire d'informer et de sensibiliser les femmes algériennes aux conséquences désastreuses de ce dysfonctionnement sur la santé s'il est pris en charge tardivement, et qui dépassent le cadre d'un problème reproductif (infertilité par anovulation) ou d'un problème esthétique (acné, hirsutisme).
- Creuser davantage la piste génétique du développement du SOPK, et ce en menant des études génétiques familiales et moléculaires pouvant mettre en évidence certains facteurs de risques génétiques (polymorphismes et/ou mutations) spécifiques à la population algérienne. Ces altérations géniques pourraient faire office de marqueurs spécifiques de cette pathologie permettant un dépistage à un âge précoce dès l'adolescence.

Références bibliographiques

1. **Abbott, D. H., Bruns, C. M., Barnett, D. K., & Dumesic, D. A.** (2007). Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *Polycystic ovary syndrome*, 262-287.
2. **Adams, J., Polson, D. W., & Franks, S.** (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6543), 355-359.
3. **Amato, P., & Simpson, J. L.** (2004). The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 18(5), 707-718.
4. **Anastacio, A.** (2014). *Etude du profil protéomique de follicules ovariens de souris à 3 différents stades de développement in vitro* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
5. **Apridonidze, T., Essah, P. A., Iuorno, M. J., & Nestler, J. E.** (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), 1929-1935.
6. **Arentz, S., Abbott, J. A., Smith, C. A., & Bensoussan, A.** (2014). Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-19.
7. **Arnault, E.** (2008). *Study of the oocyte degenerescence at mouse: role of the caspases and toxicity of natural uranium* (No. FRNC-TH--7628). Paris-11 Univ.
8. **Azgaou, I., El Mghari, G., & El Ansari, N.** (2016). Syndrome des ovaires polykystiques: Physiopathologie complexe et intriquée. *Journal Marocain des Sciences Médicales*, 20(2).
9. **Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O.** (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749.
10. **Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... & Witchel, S. F.** (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*, 91(2), 456-488.

11. **Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., ... & Yildiz, B. O.** (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-18.
12. **Bachelot, A.** (2001). GDF-9 et folliculogénèse ovarienne. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 3(5), 390-3.
13. **Bachelot, A.** (2016). Le syndrome des ovaires polykystiques: diagnostic clinique et biologique. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 74, No. 6, pp. 661-667).
14. **Bagos, P. G.** (2009). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Molecular human reproduction*, 15(1), 19-26.
15. **Bahri K.** (2017). Prise en charge des ovaires polykystiques. *Thèse doctorat en ligne*. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Maroc.
16. **Balen, A.** (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*, 18(5), 685-706.
17. **Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S.** (1995). Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction*, 10(8), 2107-2111.
18. **Ballouhey, Q., Abbo, O., Sanson, S., Cochet, T., Galinier, P., & Pienkowski, C.** (2013). Urogenital bleeding revealing urethral prolapse in a prepubertal girl. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 41(6), 404-406.
19. **Banaszewska, B., Spaczyński, R. Z., Pelesz, M., & Pawelczyk, L.** (2003). Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo-and hyperinsulinemia. *Insulin*, 15, 17.
20. **Barillier, H.** (2007). *La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France* (Doctoral dissertation, Université de CAEN).
21. **Bayram, B., Kılıççı, Ç., Önlü, H., Özkurt, M., Erkasap, N., Yıldırım, E., & Şahin, F.** (2011). Association of angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*, 489(2), 86-88.
22. **Bazot, M., Nassar, J., Jonard, S., Rocourt, N., & Robert, Y.** (2004). Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. *EMC-Radiologie*, 1(6), 647-664.

23. **Bellver, J., Rodríguez-Taberner, L., Robles, A., Muñoz, E., Martínez, F., Landeras, J., ... & Acevedo, B.** (2018). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(1), 25-39.
24. **Bouchard, P.** (2016). Syndrome des ovaires polykystiques, une pathologie fréquente, et mal nommée. In *Infertilité* (pp. 82-86). Elsevier Masson.
25. **Bourassa, D.** (2001). Le syndrome des ovaires polykystiques. *South Med J*, 94(2), 190-6.
26. **Bouteloup, M.** (2020). *Identification des déterminants conduisant au diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques: étude transversale sur un échantillon de 1733 femmes françaises* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
27. **Busiah, K., Colmenares, A., Bidet, M., Tubiana-Rufi, N., Levy-Marchal, C., Delcroix, C., ... & Polak, M.** (2017). High prevalence of polycystic ovary syndrome in type 1 diabetes mellitus adolescents: is there a difference depending on the NIH and Rotterdam criteria?. *Hormone research in paediatrics*, 87(5), 333-341.
28. **Cao, Y., & Cao, R.** (1999). Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*, 398(6726), 381-381.
29. **Cao, Y., Wang, Y., Zhou, P.** (2002). Relationship between ACE gene polymorphism and the renin angiotensin system in PCOS patients. *Chin. J. Pract. Gynecol. Obstet*, 18, 665-666.
30. **Carmina, E., Bucchieri, S., Esposito, A., Del Puente, A., Mansueto, P., Orio, F., ... & Rini, G.** (2007). Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2500-2505.
31. **Celik, O., Sahin, I., Celik, N., Hascalik, S., Keskin, L., Ozcan, H., ... & Kosar, F.** (2007). Diagnostic potential of serum N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide level in detection of cardiac wall stress in women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional comparison study. *Human reproduction*, 22(11), 2992-2998.
32. **Celik, O., Yesilada, E., Hascalik, S., Celik, N., Sahin, I., Keskin, L., & Ozerol, E.** (2010). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS. *Reproductive biomedicine online*, 20(4), 492-498.
33. **Che, Y., Cao, Y., Wu, X., Sun, H. X., Liang, F., Yi, L., & Wang, Y.** (2009). Association between ACE gene I/D polymorphisms and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and controls. *BMC medical genetics*, 10(1), 1-6.

34. **Chen, X., Yang, D., Mo, Y., Li, L., Chen, Y., & Huang, Y.** (2008). Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 139(1), 59-64.
35. **Cintra, M. T. R., Balarin, M. A. S., Tanaka, S. C. S. V., Silva, V. I. M. D., Marqui, A. B. T. D., Resende, E. A. M. R. D., ... & Gomes, M. K. O.** (2018). Polycystic ovarian syndrome: rs1799752 polymorphism of ACE gene. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64, 1017-1022.
36. **Clément, P., & Benkhalifa, M.** (2006). Génétique et physiopathologie du syndrome d'ovaire polykystique: minirevue. *La Lettre du gynécologue*, (311), 38-40.
37. **Cooney, L. G., & Dokras, A.** (2017). Depression and anxiety in polycystic ovary syndrome: etiology and treatment. *Current psychiatry reports*, 19(11), 1-1
38. **Cordeiro, F. B., Cataldi, T. R., Da Costa, L. D. V. T., de Lima, C. B., Stevanato, J., Zylbersztejn, D. S., ... & Turco, E. G. L.** (2015). Follicular fluid lipid fingerprinting from women with PCOS and hyper response during IVF treatment. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(1), 45-54.
39. **Corvol, P., Eyries, M., & Soubrier, F.** (2004). Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme. *Handbook of proteolytic enzymes*, 332-346.
40. **Coviello, A. D., Legro, R. S., & Dunaif, A.** (2006). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), 492-497.
41. **Croteau, M., & Bérubé, J.** (2011). Diagnostic et traitement des ovaires polykystiques. *Le Médecin du Québec*, 46(3).
42. **Danser, A. J., Schalekamp, M. A., Bax, W. A., van den Brink, A. M., Saxena, P. R., Riegger, G. A., & Schunkert, H.** (1995). Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92(6), 1387-1388.
43. **De Sousa, G., Brodoswki, C., Kleber, M., Wunsch, R., & Reinehr, T.** (2010). Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clinical endocrinology*, 72(6), 770-774.
44. **Deepika, M. L. N., Reddy, K. R., Rani, V. U., Balakrishna, N., Latha, K. P., & Jahan, P.** (2013). Do ACE I/D gene polymorphism serve as a predictive marker for age at onset in PCOS? *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(1), 125-130.

45. **Delcour, C., Brailly-Tabart, S., Salenave, S., Binart, N., Chanson, P., & Young, J.** (2015, September). Étude de la prévalence et des causes des hyperprolactinémies (HPRL) chez 450 patientes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 332). Elsevier Masson.
46. **Delcour, C., Robin, G., Young, J., & Dewailly, D.** (2019). PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, *13*, 1179558119871921.
47. **Dessapt, A. L., & Gourdy, P.** (2012). Ménopause et risque cardiovasculaire. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, *41*(7), F13-F19.
48. **Dewailly, D., Pigny, P., Soudan, B., Catteau-Jonard, S., Decanter, C., Poncelet, E., & Duhamel, A.** (2010). Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(9), 4399-4405.
49. **Dewailly, D., Robin, G., Peigne, M., Decanter, C., Pigny, P., & Catteau-Jonard, S.** (2016). Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Human reproduction update*, *22*(6), 709-724.
50. **Dewailly, D., Robin, G., Peigne, M., Decanter, C., Pigny, P., & Catteau-Jonard, S.** (2019). Interactions entre androgènes, hormone folliculostimulante, hormone antimullérienne et œstradiol au cours de la folliculogénèse dans l'ovaire humain normal et polykystique. *Médecine de la Reproduction*, *21*(2), 145-163.
51. **Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., ... & Bartzis, M. I.** (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, *84*(11), 4006-4011.
52. **Diamanti-Kandarakis, E., & Panidis, D.** (2007). Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clinical endocrinology*, *67*(5), 735-742.
53. **Diamanti-Kandarakis, E.** (2008). Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Reviews in molecular medicine*, *10*.
54. **Diarra, Z.** (2019). *Tumeurs de l'ovaire: aspects épidémiologiques et anatomopathologiques* (Doctoral dissertation, USTTB).

55. **Dubest, C., & Pugeat, M.** (2005). Gonadotrophines hypophysaires: physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC-Endocrinologie*, 2(4), 231-240.
56. **Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S.** (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 36(5), 487-525.
57. **Dunaif, A.** (2006). Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 86, S13-S14.
58. **Ehrmann, D. A.** (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.
59. **Ehrmann, D. A., Liljenquist, D. R., Kasza, K., Azziz, R., Legro, R. S., Ghazzi, M. N., & PCOS/Troglitazone Study Group.** (2006). Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), 48-53.
60. **Elting, M. W., Korsen, T. J. M., Bezemer, P. D., & Schoemaker, J.** (2001). Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*, 16(3), 556-560.
61. **Ennaifar, H., Cheikhrouhou, N., Kammoun, I., Zoubeidi, H., Salem, L. B., & Slama, C. B.** (2016, September). Le syndrome des ovaires polykystiques chez les adolescentes: une entité particulière. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, p. 458). Elsevier Masson.
62. **Escobar-Morreale, H. F., & Roldán-Martín, M. B.** (2016). Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 39(4), 639-648.
63. **Escobar-Morreale, H. F.** (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
64. **ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2004). ASRM SPONSORED PCOS CONCENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*, 81(1), 19-25.
65. **ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 23(3), 462-477.

66. Ewens, K. G., Stewart, D. R., Ankener, W., Urbanek, M., McAllister, J. M., Chen, C., ... & Spielman, R. S. (2010). Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(5), 2306-2315.
67. Falkner, B., Canessa, M., & Anzalone, D. (1995). Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. *American journal of hypertension*, 8(5), 454-460.
68. Fedala, S., el Mahdi Haddam, M., & Chentli, F. (2014). Pubertal Development of Isolated GH Deficient Patients. *ESPE Abstracts*, 82.
69. Fernandez, H., & Torre, A. (2008). Quand doit-on proposer un drilling ovarien?. *La Lettre du gynécologue*, (332), 34-35.
70. Filho, R. B., Domingues, L., Naves, L., Ferraz, E., Alves, A., & Casulari, L. A. (2007). Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecological endocrinology*, 23(5), 267-272.
71. Franks, S. (2006). Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 786-789.
72. Franks, S., McCarthy, M. I., & Hardy, K. (2006). Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International journal of andrology*, 29(1), 278-285.
73. Fujii, R., Fujita, S., Waseda, T., Oka, Y., Takagi, H., Tomizawa, H., ... & Lok, I. (2010). Posters Reproductive Endocrinology (ie PCOS, Menarche, Menopause etc.). *Human Reproduction*, 25(suppl_1), i285-i321.
74. Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity*, 26(7), 883-896.
75. Goodarzi, M. O., & Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 20(2), 193-205.
76. Gougeon, A. (2011). Régulation de l'initiation de la croissance folliculaire. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(9), 511-513.
77. Govind, A., Obhrai, M. S., & Clayton, R. N. (1999). Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 38-43.

78. **Hacıhanefioglu, B., Seyisoglu, H., Karsıdag, K., Elter, K., Aksu, F., Yılmaz, T., & Gurol, A. O.** (2000). Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 73(2), 261-265.
79. **Haggar, M. M. T. B** (2016). Les aspects cliniques et thérapeutiques des hyperandrogénies féminines (a propos de 92 cas). *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Maroc.
80. **Hart, R., Hickey, M., & Franks, S.** (2004). Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 671-683.
81. **Holte, J., Gennarelli, G., Wide, L., Lithell, H., & Berne, C.** (1998). High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(4), 1143-1150.
82. **Hopkins, P. N., & Hunt, S. C.** (2003). Genetics of hypertension. *Genetics in Medicine*, 5(6), 413-429.
83. **Hugues, J. N., & Cedrin-Durnerin, I.** (2000). Le rôle de l'hormone lutéinisante dans la physiologie du follicule et du corps jaune. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 28(10), 738-744.
84. **Huyghe, L., Catteau-Jonard, S., & Robin, G.** (2018). Menstrual disorders, amenorrhea and polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 21(2), 76-88.
85. **Ilias, I., Goulas, S., & Zabuliene, L.** (2021). Polycystic ovary syndrome: Pathways and mechanisms for possible increased susceptibility to COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*, 9(12), 2711.
86. **Imaouen, M., Hassani, F. A., & El Ouahabi, H.** (2017, September). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK): caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques (à propos de 63 cas). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, pp. 380-381). Elsevier Masson.
87. **Jahanfar, S., Eden, J. A., Warren, P., Seppälä, M., & Nguyen, T. V.** (1995). A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 63(3), 478-486.
88. **Jia, H., Yu, L., Guo, X., Gao, W., & Jiang, Z.** (2012). Associations of adiponectin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocrine*, 42(2), 299-306.

89. **Jie, J., & Feng, H. L.** (2010). Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human reproduction update*, 17(1), 17-33.
90. **Johnson, M. C., Vega, M., Vantman, D., Troncoso, J. L., & Devoto, L.** (1997). Regulatory role of angiotensin II on progesterone production by cultured human granulosa cells. Expression of angiotensin II type-2 receptor. *Molecular human reproduction*, 3(8), 663-668.
91. **Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R.** (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*, 75(1), 53-58.
92. **Karabulut, A., Turgut, S., & Turgut, G.** (2010). Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 26(6), 393-398.
93. **Kauma, H., Päivänsalo, M., Savolainen, M. J., Rantala, A. O., Kiema, T. R., Lilja, M., ... & Kesäniemi, Y. A.** (1996). Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and carotid atherosclerosis. *Journal of hypertension*, 14(10), 1183-1187.
94. **Koh, W. P., Yuan, J. M., Sun, C. L., van den Berg, D., Seow, A., Lee, H. P., & Mimi, C. Y.** (2003). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer research*, 63(3), 573-578.
95. **Koika, V., Georgopoulos, N. A., Piouka, A., Roupas, N. D., Karela, A., Armeni, A. K., ... & Panidis, D.** (2012). Increased frequency of the DI genotype of the angiotensin-I converting enzyme and association of the II genotype with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 166(4), 695.
96. **Kollmann, M., Klaritsch, P., Martins, W. P., Guenther, F., Schneider, V., Herzog, S. A., ... & Raine-Fenning, N. I. C. K.** (2015). Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Human Reproduction*, 30(10), 2396-2403.
97. **Kousta, E., White, D. M., Cela, E., McCarthy, M. I., & Franks, S.** (1999). The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Human Reproduction*, 14(11), 2720-2723.

98. **Kyritsi, E. M., Dimitriadis, G. K., Angelousi, A., Mehta, H., Shad, A., Mytilinaiou, M., ... & Randeva, H. S.** (2018). The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *European journal of clinical investigation*, 48(7), e12961.
99. **Ladd, A. M. G. Z., Vásquez, A. A., Sayed-Tabatabaei, F. A., Coebergh, J. W., Hofman, A., Njajou, O., ... & van Duijn, C.** (2005). Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(9), 2143-2146.
100. **Lansac, J., & Marret, H.** (2018). *Gynécologie pour le praticien*. Elsevier Health Sciences.
101. **Lapointe, E.** (2012). *Régulation de la fonction ovarienne par la voie de signalisation des WNTs*. Université de Montreal (Canada).
102. **Laraqui, A.** 2006. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Mohammed V - Rabat, Maroc. Pagination multiple.
103. **Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., & Francis-West, P.** (2017). *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur.
104. **Lass, N., Kleber, M., Winkel, K., Wunsch, R., & Reinehr, T.** (2011). Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), 3533-3540.
105. **Lefebvre, J.** (2008). *Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs* (Doctoral dissertation, Université Laval).
106. **Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., & Welt, C. K.** (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565-4592.
107. **Li, T. C., Saravelos, H., Chow, M. S., Chisabingo, R., & Cooke, I. D.** (1998). Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(3), 338-344.
108. **Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R.** (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 106(1), 6-15.

- 109. Lujan, M. E., Chizen, D. R., & Pierson, R. A.** (2008). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, *30*(8), 671-679.
- 110. Lukasiewicz, E., Martel, J., Roujeau, J. C., & Flahault, A.** (2002). La dermatologie libérale en France métropolitaine en 2000. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 129, No. 11, pp. 1261-1265).
- 111. Maciel, G. A. R., Moreira, R. P., Bugano, D. D., Hayashida, S. A., Marcondes, J. A., Gomes, L. G., ... & Baracat, E. C.** (2014). Association of glucocorticoid receptor polymorphisms with clinical and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Clinics*, *69*, 179-184.
- 112. Macours, N., Poels, J., Hens, K., Francis, C., & Huybrechts, R.** (2004). Structure, evolutionary conservation, and functions of angiotensin- and endothelin-converting enzymes. *International review of cytology*, *239*, 47.
- 113. Malini, N. A., & George, K. R.** (2018). Evaluation of different ranges of LH: FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS)—Clinical based case control study. *General and comparative endocrinology*, *260*, 51-57.
- 114. Marshall, J. C., Dalkin, A. C., Haisenleder, D. J., Paul, S. J., Ortolano, G. A., & Kelch, R. P.** (1991, January). Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. In *Proceedings of the 1990 Laurentian Hormone Conference* (pp. 155-189). Academic Press.
- 115. Mbuyamba, N. K., Biayi, M., & Kalenga, M. K.** (2014). Study of genogram in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Mbuji-Mayi, DRC. *Revue Médicale des Grands Lacs*, *3*(3), 357-368.
- 116. Mehri, S., Baudin, B., Mahjoub, S., Zaroui, A., Bénéteau-Burnat, B., Mechmeche, R., ... & Arab, S. B.** (2010). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Tunisian healthy and acute myocardial infarction population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, *14*(1), 85-91.
- 117. Merviel, P., Bouée, S., Menard, M., Le Martelot, M. T., Roche, S., Lelièvre, C., ... & Beauvillard, D.** (2017). Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, *45*(11), 623-631.
- 118. Meyer, C., McGrath, B. P., & Teede, H. J.** (2005). Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(10), 5711-5716.

119. Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Wittert, G. A., Belobrajdic, D. P., & Norman, R. J. (2007). C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 2944-2951.
120. Moran, L. J., Pasquali, R., Teede, H. J., Hoeger, K. M., & Norman, R. J. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and sterility*, 92(6), 1966-1982.
121. Moschos, S., Chan, J. L., & Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertility and sterility*, 77(3), 433-444.
122. Nath, C. K., Barman, B., Das, A., Rajkhowa, P., Baruah, P., Baruah, M., & Baruah, A. (2019). Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *Journal of family medicine and primary care*, 8(1), 256.
123. Naz, M. S. G., Tehrani, F. R., Majd, H. A., Ahmadi, F., Ozgoli, G., Fakari, F. R., & Ghasemi, V. (2019). The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 17(8), 533.
124. Nazeer, K., Lone, N. M., Sadique, S., Sultan, S., Eupash, A. Z., & Riaz, S. (2021). Association of Angiotensin-Converting Enzyme gene polymorphism in Pakistani women with the atypical steroidogenesis in Polycystic ovarian syndrome: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
125. Nelson, V. L., Qin, K. N., Rosenfield, R. L., Wood, J. R., Penning, T. M., Legro, R. S., ... & McAllister, J. M. (2001). The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12), 5925-5933.
126. Nelson-Degrave, V. L., Wickenheisser, J. K., Hendricks, K. L., Asano, T., Fujishiro, M., Legro, R. S. ... & McAllister, J. M. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*, 19(2), 379-390.

- 127. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J., Falcon de Vargas, A., Brik, C., Quintero, N., & Medina, F.** (1998). Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(6), 2001-2005.
- 128. Netter, F. H., & Scott, J.** (2019). *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences.
- 129. Nguyen, A.** (2014). *Mécanismes de résistance à la chimiothérapie dans les gliomes de haut grade de l'enfant: implications des systèmes de réparation de l'ADN et de l'hypoxie intra-tumorale* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
- 130. Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., & Hickey, T. E.** (2007). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*, 370(9588), 685-697.
- 131. Orio Jr, F., Palomba, S., Cascella, T., De Simone, B., Di Biase, S., Russo, T., ... & Colao, A.** (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(9), 4588-4593.
- 132. Orio, F., Vuolo, L., Palomba, S., Lombardi, G., & Colao, A.** (2008). Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*, 60(1), 39-51.
- 133. Ouazzani, F. C., Imaouen, M., Salhi, H., & El Ouahabi, H.** (2018, September). Le syndrome des ovaires polykystiques chez les adolescentes: une entité particulière (à propos de 20 cas). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, p. 257). Elsevier Masson.
- 134. Ovalle, F., & Azziz, R.** (2002). Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*, 77(6), 1095-1105.
- 135. Ożegowska, K., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., & Pawelczyk, L.** (2016). Association between the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Molecular medicine reports*, 14(6), 5401-5407.
- 136. Palumbo, A., Ávila, J., & Naftolin, F.** (2016). The ovarian renin-angiotensin system (OVRAS): a major factor in ovarian function and disease. *Reproductive Sciences*, 23(12), 1644-1655.

137. Palumbo, A., Pourmotabbed, G., Carcangiu, M. L., Andrade-Gordon, P., Roa, L., DeCherney, A., & Naftolin, F. (1993). Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*, 60(2), 280-284.
138. Parlak, M., Parlak, A. E., & Toslak, I. E. (2016). Etiologic factors and clinical characteristics of Turkish adolescent girls diagnosed with hirsutism. *Journal of clinical and analytical medicine*, 7(2), 205-209.
139. Payne, A. H., & Hales, D. B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine reviews*, 25(6), 947-970.
140. Pérez, M. S., Cerrone, G. E., Benencia, H., Márquez, N., De Piano, E., & Frechtel, G. D. (2008). Polymorphism in *CYP11alpha* and *CYP17* genes and the etiology of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome. *Medicina*, 68(2), 129-134.
141. Peppard, H. R., Marfori, J., Iuorno, M. J., & Nestler, J. E. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 24(6), 1050-1052.
142. Pfohl, M., Fetter, M., Koch, M., Barth, C. M., Weiß, R., & Häring, H. U. (1998). Association between angiotensin I-converting enzyme genotypes, extracranial artery stenosis, and stroke. *Atherosclerosis*, 140(1), 161-166.
143. Preziosi, P., Barrett-connor, E., Papoz, L. (1993). Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(2), 283-287.
144. Raccah-Tebeka, B., & Plu-Bureau, G. (2019). *La ménopause en pratique*. Elsevier Health Sciences.
145. Recabarren, S. E., Smith, R., Rios, R., Maliqueo, M., Echiburu, B., Codner, E. ... & Sir-Petermann, T. (2008). Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1820-1826.
146. Rekik, R., Kallel, I., Casillas, J., & Alimi, A. M. (2018). Assessing web sites quality: A systematic literature review by text and association rules mining. *International journal of information management*, 38(1), 201-216.

- 147. Reynaud, K., & Driancourt, M. A.** (2002). Particularités du follicule et de l'ovocyte prépubères. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(10), 814-816.
- 148. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F.** (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of clinical investigation*, 86(4), 1343-1346.
- 149. Roldán, B., San Millán, J. L., & Escobar-Morreale, H. F.** (2004). Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Pharmacogenomics*, 4(2), 93-107.
- 150. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A.** (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467-520.
- 151. Rutkowska, A. Z., & Diamanti-Kandarakis, E.** (2016). Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility and sterility*, 106(4), 948-958.
- 152. Sameer, A. S., Nissar, S., Bashir, S., Bashir, A., & Siddiqi, M. A.** (2011). ACE Polymorphism in Colorectal Cancer Patients of Kashmiri Population—A Short Report. *The Open Colorectal Cancer Journal*, 4(1).
- 153. Sapin, R., & Schlienger, J. L.** (2005). Macroprolactinémie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 20(5), 280-285.
- 154. Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., Van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M.** (2006). ACE polymorphisms. *Circulation research*, 98(9), 1123-1133.
- 155. Semmam O.** 2017. Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université des frères Mentouri - Constantine 1. Pagination multiple.
- 156. Shabir, I., Ganie, M. A., Praveen, E. P., Khurana, M. L., John, J., Gupta, N., ... & Ammini, A. C.** (2013). Morning plasma cortisol is low among obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(12), 1045-1047.
- 157. Shen, W., Li, T., Hu, Y., Liu, H., & Song, M.** (2014). Common polymorphisms in the *CYP11A1* and *CYP17A1* genes and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis and meta-regression. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289(1), 107-118.

- 158.Sidra, S., Tariq, M. H., Farrukh, M. J., & Mohsin, M.** (2019). Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PloS one*, *14*(10), e0223329.
- 159.Sirmans, S. M., & Pate, K. A.** (2014). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*, *6*, 1.
- 160.Cagnacci, A., Soldani, R., Paoletti, A. M., Falqui, A., & Melis, G. B.** (1994). Prolonged opioid blockade with naltrexone and luteinizing hormone modifications in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and sterility*, *62*(2), 269-272.
- 161.Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., & Corvol, P.** (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *85*(24), 9386-9390.
- 162.Sun, L., Lv, H., Wei, W., Zhang, D., & Guan, Y.** (2010). Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, *33*(2), 77-82.
- 163.Swierkowski-Blanchard, N., & Wainer, R.** (2017). La reproduction humaine et son contrôle hormonal. *Actualités Pharmaceutiques*, *56*(570), 18-22.
- 164.Sylvestre, M., Pichette, A., Longtin, A., Nagau, F., & Legault, J.** (2006). Essential oil analysis and anticancer activity of leaf essential oil of *Croton flavens* L. from Guadeloupe. *Journal of Ethnopharmacology*, *103*(1), 99-102.
- 165.Teede, H., Deeks, A., & Moran, L.** (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*, *8*(1), 1-10.
- 166.Thomann, R., Rossinelli, N., Keller, U., Tirri, B. F., De Geyter, C., Ruiz, J., ... & Puder, J. J.** (2008). Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology*, *24*(4), 199-206.
- 167.Torre, A., & Fernandez, H.** (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, *36*(5), 423-446.
- 168.Tortora, G. J., & Derrickson, B.** (2018). *Anatomie et physiologie*. De Boeck supérieur.

169. **Trimèche, S., Dieudonne, J. F. T. D., Jeandel, C., Paris, F., Simoni-Brum, I., Orio, F., & Sultan, C.** (2004). Le syndrome des ovaires polykystiques en période péri-pubertaire : polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 32(1), 3-17.
170. **Unsal, T., Konac, E., Yesilkaya, E., Yilmaz, A., Bideci, A., Onen, H. I., ... & Menevse, A.** (2009). Genetic polymorphisms of *FSHR*, *CYP17*, *CYP11A1*, *CAPN10*, *INSR*, *SERPINE1* genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 26(4), 205-216.
171. **Van Sande, M. E., Scharpé, S. L., Neels, H. M., & Van Camp, K. O.** (1985). Distribution of angiotensin converting enzyme in human tissues. *Clinica chimica acta*, 147(3), 255-260.
172. **Vause, T. D., Cheung, A. P., Cheung, A., Sierra, S., Claman, P., Graham, J., ... & Roberts, J.** (2010). Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(5), 503-511.
173. **Veltman-Verhulst, S. M., Boivin, J., Eijkemans, M. J., & Fauser, B. J.** (2012). Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Human reproduction update*, 18(6), 638-651.
174. **Vink, J. M., Sadrzadeh, S., Lambalk, C. B., & Boomsma, D. I.** (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(6), 2100-2104.
175. **Waugh, A., & Grant, A.** (2004). Anatomie et physiologie normales et pathologiques. *Maloine, Paris*.
176. **Waugh, J.** (2009). *US Grant: American Hero, American Myth*. Univ of North Carolina Press.
177. **Willis, D. S., Watson, H., Mason, H. D., Galea, R., Brincat, M., & Franks, S.** (1998). Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(11), 3984-3991.
178. **Wiser, A., Shalom-Paz, E., Hyman, J. H., Sokal-Arnon, T., Bantan, N., Holzer, H., & Tulandi, T.** (2013). Age-related normogram for antral follicle count in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*, 27(4), 414-418.

- 179. Wood, J. R., Nelson, V. L., Ho, C., Jansen, E., Wang, C. Y., Urbanek, M., ... & Strauss, J. F.** (2003). The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(29), 26380-26390.
- 180. Wu, Y., Zhong, G., Chen, S., Zheng, C., Liao, D., & Xie, M.** (2017). Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Human Reproduction*, 32(4), 937-943.
- 181. Yanamandra, N. K., & Gundabattula, S. R.** (2015). Outcome of ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(2), QC01.
- 182. Young, J., Gougeon, A., & Schaison, G.** (1999). Le cycle ovarien. *Médecine Sciences*, 15(2), 183-190.
- 183. Zacur, H. A.** (2003). Epidemiology, clinical manifestations, and pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Advanced studies in medicine*, 3(8 A), S733-S739.
- 184. Zhang, K., Cheng, D., Yi, L., Shi, H., & Zhen, G.** (2014). Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(9), 6291.

Annexes

Annexe I : questionnaire

Généralités

Nom : Prénom : Age :
Adresse : Situation familiale :
Niveau socio-professionnel : Profession :
Médecin traitant : Age du diagnostic : Motif de consultation :

Paramètres anthropométriques de la femme

Taille : Poids actuel : ... IMC :
Poids minimal : Kg, à quel âge ; Poids maximal : Kg, à quel âge ;
Tour de taille : Cm Tour de hanche : Cm RTH (rapport taille hanches) :
Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ? Oui Non

Paramètres liés à la santé reproductive de la femme

Caractère des cycles : Réguliers Irréguliers Durée jours
Durée du cycle menstruel (jours) : Nombre annuel de menstruations :
Problèmes associés aux menstruations (problèmes de ménorragies) :
.....
Âge des premières règles : Age du mariage : Nombre d'enfants :
Problème d'infertilité ? Oui Non Si oui, précisez la durée :
Si infertilité ; primaire secondaire
Age à la première grossesse Nombre de grossesse y compris la présente à terme
Nombre de fausses couches Date de la dernière Nombre d'enfants vivants
Cause de fausse couche :
Nombre d'enfants qui sont : Mort Mort-nés nés prématurés
Utilisation d'une contraception ? Oui Non Si oui, laquelle :

Paramètres liés au syndrome des ovaires polykystiques

Hirsutisme : Localisation :
Acné : Autres problèmes de peau (*acanthosis nigérians*) :
.....
Problèmes du sommeil : Oui Non / Sautes d'humeur : Oui Non / Céphalées : Oui Non
Aspect des ovaires à l'échographie :
.....
FSH : LH : LH/FSH : Testostérone : Prolactine :
Delta 4 androstenedione : Œstradiol, 17 hydroxyprogestérone :
Autre :
Glycémie à jeun : Glycémie post prandial : Hémoglobine glyquée (HbA1c) : ...
LDL : HDL : Triglycérides : Tension artérielle :/.....
Autre :
.....

Traitement prescrit par le médecin traitant :
.....
.....
.....

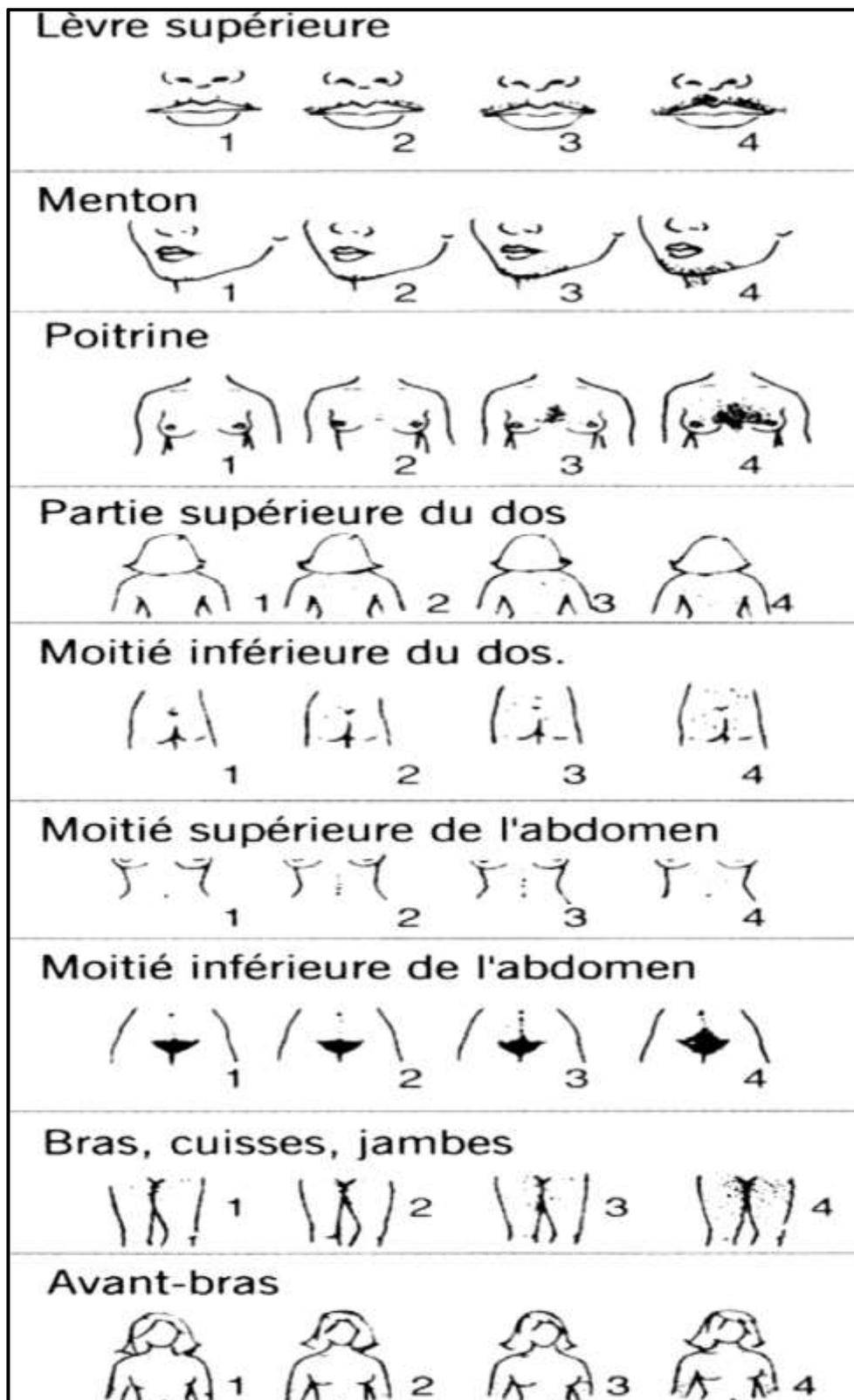
Avez-vous d'autres pathologies ? Oui Non Si oui, lesquelles :
Age du diagnostic : Traitement suivi :
.....
.....

Avez-vous dans la famille des femmes avec un OPK ? Oui Non
Si oui, précisez le lien de parenté :
.....
.....

Avez-vous des problèmes dans la famille (apparentés au premier degré) ? Oui Non
Si oui, précisez lesquels ainsi que lien de parenté :
.....
.....

Informations complémentaires :
.....
.....
.....
.....
.....
.....

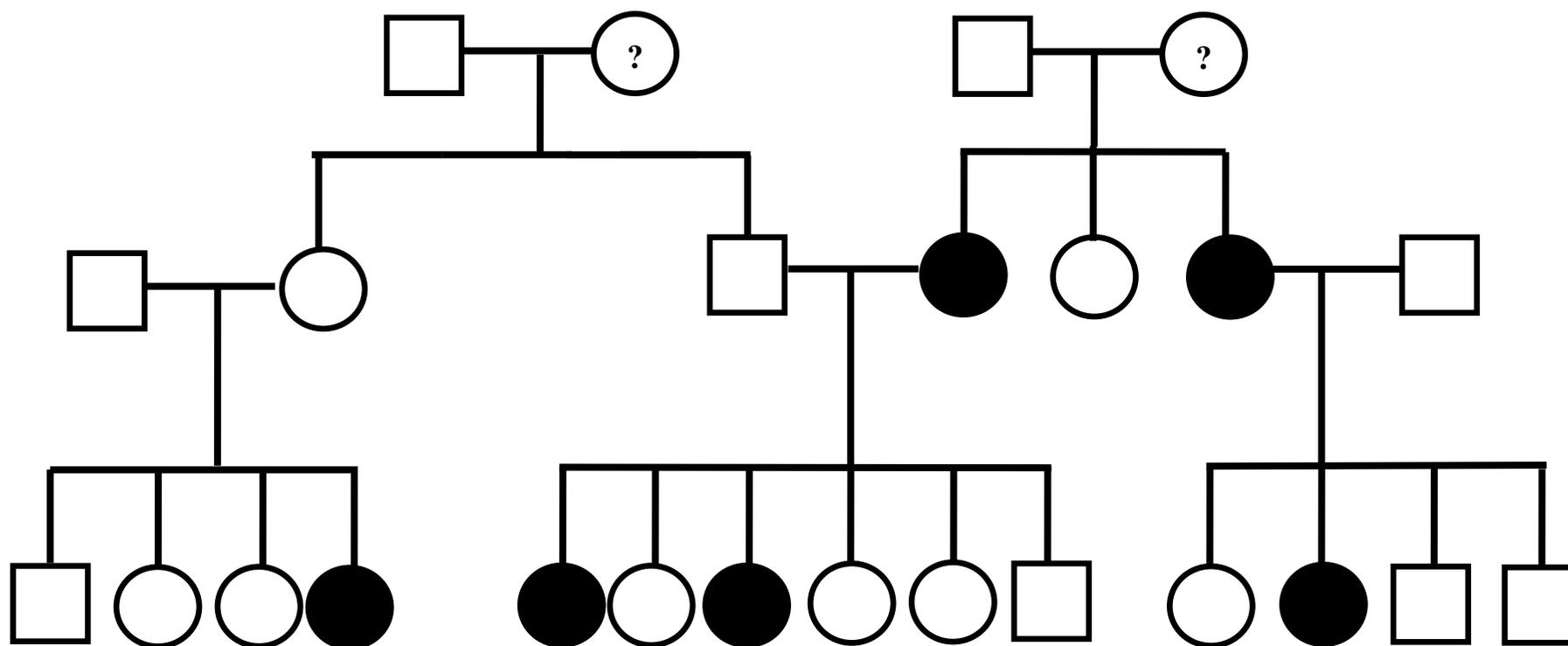
Annexe II : principe de l'évaluation du score de Ferriman et Gallwey



Manifestations cutanées du syndrome des ovaires polykystique. L'hirsutisme, manifestation la plus visible, permet de quantifier l'imprégnation androgénique par le score de Ferriman et Gallwey (Torre et Fernandez, 2007).

Annexe III : arbre généalogique d'une famille dont plusieurs membres sont atteints du SOPK

Il s'agit d'un arbre généalogique d'une famille comportant 6 femmes atteintes du SOPK ; deux femmes de la IIème génération et 4 de la IIIème génération. D'après cet arbre, le mode de transmission le plus probable est autosomique dominant.



Résumés

Statistical and molecular study of polycystic ovary syndrome (PCOS) on a population of Constantine

Abstract:

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common hormonal disorders in women. Its multiple components, reproductive, metabolic, oncological and cardiovascular, have a significant impact on public health. Excess androgen and insulin resistance, possibly of genetic origin, underlie many of the clinical symptoms. The pathogenesis of PCOS is still largely unexplained. Several genetic studies and genome-wide approaches and analyzes have revealed new areas of the human genome that can increase the risk of PCOS. However, the precise causative genes remain to be determined.

Our study has two aspects: the first is to conduct a statistical study that aims, on the one hand, to characterize the clinical and biological profile, as well as the methods of managing women with PCOS in the Constantine region. The second is a molecular study to investigate the association between the I/D polymorphism of the *ACE* gene and the incidence of PCOS.

Our statistical study was conducted on a group of 150 women with PCOS from the Constantine region, between March 1 and May 31, 2021 at the level of private gynecological clinics in the region, highlighting the high prevalence of PCOS in women aged between 21 and 30 General, mostly obese or overweight (68.33%), irregular cycles often prolonged or absent (amenorrhea), and signs of hyperandrogenism (clinical and/or biological) such as hirsutism (82%) and acne (64%). About 80% had a typical OPK appearance on ultrasound, and about 38.67% of the women in our series had a history of SPOK in their first and/or second-degree relatives.

The molecular study: our study included 18 patients with PCOS and 31 controls. After DNA extraction, genotyping of the I/D polymorphism of the *ACE* gene by PCR followed by comparison of genotype and allele frequencies between patients and controls. We found significant differences in the distribution according to the recessive model ($p = 0.02943$) and the allelic model ($p = 0.0468$). According to these observations, women with the D allele (genotype DD and to a lesser extent DI) are more likely to have PCOS than women with allele I, as their activity is lower compared to the D allele. To further clarify this hypothetical association, we performed a meta-analysis combining all previous studies conducted on this topic. The results obtained support ours with the same conclusion: the D allele constitutes a risk factor for the development of PCOS according to the recessive comparison models ($p = 0.0451710$), dominant ($p = 0.0002526$) and allele ($p = 0.0009218$).

The understanding of PCOS has greatly advanced in recent years. Today, all attention is directed to the genetic component of PCOS. In our study, the I/D polymorphism of the *ACE* gene appears to be involved in this pathology. However, these results remain preliminary and should be verified on a larger sample.

Keywords: polycystic ovary syndrome, epidemiological profile, *ACE* gene.

دراسة إحصائية وجزئية لمتلازمة تكيس المبايض على عينة من سكان قسنطينة

الملخص:

تعد متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) من أكثر الاضطرابات الهرمونية شيوعًا عند النساء. مكوناته المتعددة، التناسلية، الأيضية، والورمية والقلب والأوعية الدموية، لها تأثير كبير على الصحة العامة. تشكل مقاومة الأندروجين والأنسولين الزائدة، التي ربما تكون ذات أصل وراثي، أساس الكثير من الأعراض السريرية. لا يزال التسبب في متلازمة تكيس المبايض غير مبرر إلى حد كبير فقد كشفت عدة دراسات وراثية وتحليلات على نطاق الجينوم عن مجالات جديدة من الجينوم البشري التي يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بمرض متلازمة تكيس المبايض. ومع ذلك، فإن الجينات المسببة الدقيقة لا يزال يتعين تحديدها.

إن لدراستنا جانبان: الأول هو إجراء دراسة إحصائية تهدف من ناحية إلى توصيف الملف السريري والبيولوجي وكذلك طرق إدارة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض في منطقة قسنطينة.

والثاني دراسة جزئية للتحقق من الارتباط بين تعدد الأشكال I / D لجين ACE وحدوث متلازمة تكيس المبايض. أجريت دراستنا الإحصائية على مجموعة من 150 امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض من منطقة قسنطينة، بين 1 مارس و31 مايو 2021 على مستوى عيادات أمراض النساء الخاصة في المنطقة، سلط الضوء على ارتفاع معدل انتشار متلازمة تكيس المبايض لدى النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 21 و30 عامًا، ومعظمهن يعانين من السمنة أو زيادة الوزن (68.33٪)، كما أن الدورات غير المنتظمة غالبًا ما تكون طويلة أو غائبة (انقطاع الطمث)، وعلامات فرط الأندروجين (سريري و / أو بيولوجي) مثل الشعرانية (82٪) وحب الشباب (64٪). حوالي 80٪ لديهم مظهر OPK نموذجي على الموجات فوق الصوتية، وحوالي 38.67٪ من النساء في سلسلتنا لديهن تاريخ من SPOK في أقاربهن من الدرجة الأولى و / أو الثانية.

بالنسبة للدراسة الجزئية: شملت دراستنا 18 مريضًا يعانون من متلازمة تكيس المبايض و31 شاهد في الدراسة ; بعد استخراج الحمض النووي، التنميط الجيني لتعدد الأشكال I / D لجين ACE بواسطة PCR متبوعًا بمقارنة الترددات الوراثية والأليل بين المرضى والشواهد. وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية في التوزيع وفقًا للنموذج المتحى ($p = 0,02943$) والنموذج الأليلي ($p = 0,0468$). وفقًا لهذه الملاحظات، فإن النساء ذوات الأليل D (النمط الوراثي DD وبدرجة أقل DI) أكثر عرضة للإصابة بمتلازمة تكيس المبايض من النساء المصابات بالأليل I، حيث يكون نشاطهن أقل مقارنة بالأليل D. لتوضيح هذا الارتباط الافتراضي بشكل أكبر، لقد أجرينا تحليلًا تلويًا يجمع جميع الدراسات السابقة التي أجريت حول هذا الموضوع. النتائج التي تم الحصول عليها تدعم نتائجنا بنفس الاستنتاج: يشكل D أليل عامل خطر لتطوير متلازمة تكيس المبايض وفقًا لنماذج المقارنة المتتحة ($p = 0,0451710$)، السائدة ($p = 0,0002526$) والأليل ($p = 0,0009218$).

لقد تطور فهم متلازمة تكيس المبايض بشكل كبير في السنوات الأخيرة. اليوم، يتم توجيه كل الاهتمام إلى المكون الجيني لمتلازمة تكيس المبايض. في دراستنا، يبدو أن تعدد الأشكال I / D لجين ACE متورط في هذه الحالة المرضية. ومع ذلك، تظل هذه النتائج أولية ويجب التحقق منها على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض، دراسة إحصائية، مورثة ACE.

Année universitaire : 2020-2021	Présenté par : DIF Chiraz et LEBRIMA Lina Yasmine
Étude statistique et moléculaire du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sur une population de Constantine	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie	
<p>Le syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus répandus. Ses composants multiples, reproductifs, métaboliques, néoplasiques et cardiovasculaires, ont un impact majeur sur la santé publique. L'excès d'androgène et la résistance à l'insuline, probablement d'origine génétique, sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique. La pathogénie du SOPK reste largement inexplicée. Plusieurs études génétiques, approches et analyses à l'échelle génomique ont permis de découvrir de nouvelles régions du génome qui peuvent augmenter le risque de survenue du SOPK. Cependant, les gènes causatifs précis restent à déterminer.</p> <p>Notre travail a deux volets : le premier est de réaliser une étude statistique visant à caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique, ainsi que les modalités de prise en charge des femmes atteintes de SOPK dans la région de Constantine. Le deuxième étant une étude moléculaire visant à vérifier, l'association entre les polymorphismes I/D du gène <i>ACE</i> et la survenue du SOPK.</p> <p>Notre étude statistique réalisée sur cohorte de 150 femmes avec SOPK issues de la région de Constantine, recrutées entre le 01 mars et le 31 mai 2021 au niveau des cabinets de gynécologie privés de la région, a mis en exergue une prévalence importante du SOPK chez les femmes âgées de 21 ans à 30 ans, la plupart de ces dernières étaient obèses ou de surpoids (68,33%), présentaient aussi des cycles irréguliers souvent longs ou absents (aménorrhées), des signes d'hyperandrogénie (cliniques et/ou biologiques) comme l'hirsutisme (82%) et une acné (64%). Environ 80% présentent un aspect OPK typique à l'échographie. Environ 38,67% des femmes de notre série présentaient des antécédents de SPOK dans leurs apparentés au premier et/ou au deuxième degré.</p> <p>L'étude moléculaire, de type cas-témoins, a porté sur 18 patientes atteintes de SOPK et 31 témoins saines. Après extraction d'ADN, le génotypage pour le polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> par PCR suivi par la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques entre patients et témoins. Nous avons constaté des différences de distribution statistiquement significatives, et ce selon le modèle récessif ($p=0,02943$) et allélique ($p=0,0468$). Selon ces observations, les femmes avec l'allèle D (génotype DD et à moindre degré DI) sont plus à risque de développer un SOPK que les femmes avec l'allèle I, ayant une activité réduite en comparaison avec l'allèle D. Afin de clarifier davantage cette hypothétique association, nous avons mené une méta-analyse regroupant toutes les études antérieures menées sur cette thématique. Les résultats obtenus confortent les nôtres avec la même conclusion : l'allèle D constitue un facteur de risque de développement du SOPK selon les modèles de comparaison récessif ($p=0,0451710$), dominant ($p=0,0002526$) et allélique ($p=0,0009218$).</p> <p>Longtemps méconnue et sous-diagnostiquée, la compréhension de cette maladie a grandement évolué ces dernières années. Aujourd'hui, toute l'attention est dirigée vers la composante génétique. Dans notre étude, le polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> paraît être impliqué dans cette pathologie. Néanmoins, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.</p>	
Mots-clefs : syndrome des ovaires polykystiques, profil épidémiologique, gène <i>ACE</i> .	
Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM Constantine 1).	
Président du jury : Pr ROUABAH Leila (PROF- UFM Constantine 1).	
Rapporteur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).	
Examinateur : Dr DAHMANI Dahbia Ines (MC.B - UFM Constantine 1).	