

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 des frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Thème :

**Influence du polymorphisme I/D du gène *ECA* sur le risque de
survenu du syndrome des ovaires polykystiques dans la région de
Constantine**

Présenté et soutenu par : BOULMERKA Imen

Le : 23 / 7 /2021

DALI Rania

Jury d'évaluation :

Président : BENHIZIA Hayet

(MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Encadreur : REZGOUNE-CHELLAT Djalila

(Prof. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi

(MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire
2020-2021

Remerciements

Nous tenons à remercier infiniment, en premier lieu, notre encadreur, professeur **REZGOUNE-CHELLAT Dj**, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, son aide, 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 tenons également à remercier chaleureusement madame **LAOUAR Rania**, doctorante en génétique moléculaire pour son aide inestimable et ses précieux conseils.

Nous remercions très sincèrement, professeur **SATTA Dalila** qui, en tant que responsable de la formation Génétique Moléculaire, s'est toujours montré à l'écoute de tous les étudiants, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer malgré ses charges académiques et professionnelles.

Nous remercions Madame **BENHIZIA Hayet**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance et d'examiner notre travail.

Nos sincères remerciements à monsieur **REZGOUN Mohamed Larbi** d'avoir accepté d'expertiser notre travail et pour l'honneur qui nous a fait de siéger au jury de notre soutenance.

Nos sincères remerciements à tous les enseignants de génétique moléculaire d'avoir partagé avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche
Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de Master.

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

À mon père Mourad

Ce travail est dédié à mon père. Je suis très fière d'être votre fille et ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mes études et ma formation. Sans toi ce jour n'aurais pas existé ! Merci beaucoup... Je t'aime très fort papa

À ma mère Samia

La plus belle chose dans ma vie. J'aimerai toujours te remercier pour tous tes efforts et ton soutien et ton amour inconditionnel, tu m'as entouré d'affection et tu as fait tout pour ma réussite, que dieu te garde. Tu es la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la femme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman je t'adore.

À mes frères Seifeddine & Housseem

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, m'encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes grand- parents maternels

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A mes grand- parents paternels

Merci pour tous ces moments de bonheur partagés, pour votre présence et votre immense générosité. Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous

A mon fiancé Abed El Mouhaimen

Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant cette année d'étude, tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Que Dieu vous protège

A mes tantes et oncles paternels et leurs conjoints. A mes tantes et oncles maternels et leurs conjoints. A mes cousins et cousines

À toute la famille DALI & AMIRA.

À mes amies : Amira , Dounia, Boutheina.

À mon binôme Imen.

En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

Rania ♥

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de plusieurs années d'étude à :

Ma mère Hassiba :

Aucune dédicace, très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement fait pour moi un encouragement. Tu as guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

Mon père Hacene :

Toute l'encre du monde ne suffit pas à exprimer mes sentiments pour toi. Tu as toujours été mon maître de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Tu es et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui éclaire mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont tu as fait preuve, et pour les encouragements et le soutien que tu n'as cessé de manifester, j'espère que tu trouveras ici fruits de ta progéniture et le témoignage de ma grande fierté. Je demande à Dieu tout-puissant de te donner santé, longue vie et bonheur.

À mes frères : Yahia, Abdelhamid, Omar, Abdelmalik

En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.

À mon fiancé Anis :

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.

À la mémoire de mes grands-parents paternel et mon grand-père maternel :

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

À ma grande mère Warda :

Je te dédie cette thèse pour tes attentions particulières, tes prières et ton amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu te donne la bonne santé et longue vie parmi nous.

À mes tantes et oncles paternels et leurs conjoints.

À mes tantes et oncles maternels et leurs conjoints.

À mes cousins et cousines.

À mes chères meilleures amies : **Dounia, Amira, Safa, Laila**

À ma binôme : **Rania**

En souvenir des moments heureux passés ensemble, Vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À Tous ceux qui m'aiment et m'avait soutenu

Imen ♥

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
ACTH	Adreno Cortico Trophic Hormone
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	L'acide ribonucléique
BET	Bromure d'éthidium
BK	Bacille de Koch
CHUS	Centre Hospitalier Unversitaire de Sherbrooke
CYP	Cytochrome P450
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EDTA	L'acide éthylène diamine tétraacétique
FSH	Follicle Stimulating Hormone
FSHR	Récepteur d'Hormone stimulant le Follicule
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HCS	Hyperplasie Congénitale de la Surrénale
HCS	L'hyperplasie congénitale des surrénales
HPO	Hypothalamo-hypophyse-ovaire
I/D	Insertion/délétion
IC	Confidence Interval
IGFs	Insulin like growth factors
IMC	Indice de Masse Corporel
IR	insulin resistance
IRS	Insulin Receptor Substrate
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LH	Hormone Lutéinisante
LHCGR	Récepteur d'hormone lutropine-choriogonadotrope
LH-RH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLC	Phospholipase C
SDS	Sodium dodécyle sulfate
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
SKK	Système Kinine Kallikréine
SNPs	single nucleotide polymorphism
SNV	Sciences de la nature et de la vie
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SRA	Système rénine angiotensine
TM	Température melting
TRIS	Trisaminométhane
UTR	Untranslated Transcribed Region
UV	Rayonnement Ultraviolet
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat

Liste des figures

Figure		Page
1	Coupe sagittale de l'appareil génital féminin.....	3
2	Coupe frontale de l'appareil génital féminin.....	3
3	Organisation et différenciation de l'ovaire.....	4
4	Anatomie de l'ovaire.....	6
5	Évolution des follicules dans l'ovaire.....	7
6	Caractéristiques du cycle ovarien.....	9
7	La régulation du taux des hormones sexuelles femelles.....	12
8	La différence entre un ovaire normal et ovaire OPK.....	15
9	Éléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques.....	16
10	Ensemble des complications associées au SOPK.....	17
11	Bases physiopathologiques du SOPK.....	17
12	Schéma physiopathologique reliant OPK, obésité et insulino-résistance ..	20
13	Image Échographique d'un ovaire polykystique typique.....	21
14	Echographie ovarienne montrant un ovaire multi folliculaire (non polykystique) qui présente des structures folliculaires de taille croissante au sein d'un volume ovarien normal (= diagnostic différentiel).....	23
15	Schémas représentant un résumé des gènes impliqués dans le SOPK...	26
16	Représentations schématiques de la structure du récepteur de l'insuline.....	28
17	Structure de l'ECA.....	33
18	Fonctions de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	34
19	Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17.....	35
20	Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche).....	35
21	Locus du polymorphisme génétique de l'ECA.....	36
22	Profil d'électrophorèse de la PCR du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i> ..	48
23	Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i>	49
24	Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i>	49

Liste des tableaux

Tableau		Page
1	Critères diagnostiques du SOPK.....	21
2	Les quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la première PCR du gène <i>ECA</i>	42
3	Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région 3' non codante du gène <i>ECA</i>	42
4	Conditions de PCR pour le gène <i>ECA</i>	43
5	Tableau de contingence.....	44
6	Caractéristiques clinico-biologiques de la patiente OPK recrutée pour l'étude moléculaire.....	48
7	Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i> chez les patientes et les témoins.....	50

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur l’ovaire

1. L’appareil génital féminin	3
2. Les ovaires	4
2.1. Embryologie de l’ovaire	4
2.1.1. Stade indifférencié	4
2.1.2. Stade de différenciation de l’ovaire	4
2.2. Anatomie de l’ovaire.....	5
2.2.1. Anatomie microscopique.....	5
2.3. Histologie de l’ovaire.....	6
3. Physiologie de l’ovaire	8
3.1. Cycle ovarien	9
3.2. Cycle menstruel	10
4. Régulation hormonale de cycle menstruel	11

Chapitre 2 : Syndrome des ovaires polykystiques

1. Définition	13
2. Prévalence.....	13
3. Épidémiologie.....	14
4. Étiologie.....	14
5. Physiopathologie et classification.....	15
5.1. Hyperandrogénicité.....	18
5.2. Menstruations irrégulières/Anovulation.....	18
5.3. L’obésité : un facteur d’agrandissement clé du syndrome des ovaires polykystiques.....	19
6. Diagnostic... ..	20
6.1 Stratégie diagnostique.....	20
6.2 Diagnostic clinique.....	21
6.3 Diagnostic hormonal.....	22
6.4 Diagnostic échographique.....	22
7. Traitement.....	24
7.1 Pilule œstro-progestative.....	24
7.2 Perte de poids.....	24

7.3 Les anti-androgènes.....	24
------------------------------	----

Chapitre 3 : Génétique de SOPK

1. Anomalies moléculaires impliquées dans le SPOK	25
1.1. Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes	26
1.1.1. Gène CYP11A	26
1.1.2. Gène CYP17	26
1.1.3. Gène CYP21	27
1.1.4. Gène de la SHBG	27
1.2. Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates	28
1.2.1. Gène du récepteur de l'insuline	28
1.2.2. Gène de l'insuline	29
1.2.3. Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline	29
1.2.4. Gène de la caplaïne	30
1.3. Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines	30
1.3.1. Gène de la LH et de son récepteur	30
1.3.2. Gène de la FSH et de son récepteur	31
1.3.3. Gène de la follistatine	31
1.3.4. Gènes du récepteur de la dopamine	32
2. L'ECA et ovaires polykystiques	32
2.1. Protéine de l'ECA.....	32
2.2. Structure de l'ECA.....	33
2.3. Rôle de l'ECA.....	33
3. Gène de l'ECA.....	34
4. Polymorphisme génétique de l'ECA.....	36

Partie pratique

Patientes et méthodes.....	
1. Type et lieu d'étude.....	37
2. Population d'étude.....	37
2.1. Population témoin.....	37
2.2. Population malade.....	37
2.2.1. Critères d'inclusion.....	37
2.2.2. Critères d'exclusion.....	37
3. Méthodologie.....	38
3.1. Recueil des données.....	38
3.2. Prélèvements sanguin.....	38
3.3. Conservation des prélèvements.....	38
4. Etude moléculaire.....	38
4.1. Extraction d'ADN.....	38
4.2. Principe de la méthode d'extraction d'ADN.....	39
4.3. Détermination de la pureté de l'ADN.....	41

4.4. Génotypage du polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i>	41
5. Préparation du milieu réactionnel (mix).....	41
6. Contrôle des produits de la PCR.....	43
6.1. Préparation du gel d'agarose à 2%.....	43
6.2. Migration électrophorétique et révélation de la PCR.....	43
7. Analyse statistique.....	44
7.1. Odds ratio (OR).....	44
7.2. Intervalle de confiance.....	45
7.3. Choix de la p-value (<i>p</i>).....	45
Résultats et discussion.....	46
1. Caractéristiques clinico-biologiques de la patiente avec SOPK.....	46
2. Résultats et analyse de l'étude moléculaire.....	48
2.1 Profil électrophorétique	48
2.2 Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène <i>ECA</i>	
Conclusion et perspectives	54
Références bibliographiques	56
Annexes	
Résumés	

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une affection hétérogène associée à une multiplicité de tableaux cliniques, considérée comme l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer.

Le syndrome de Stein-Leventhal, Ovaires Poly-Kystiques (OPK), aussi appelé polykystose ovarienne, est une maladie encore mal connue touchant les ovaires et dont les effets sont nombreux. Décrit initialement en 1935 par Stein et Leventhal, (**Amato P et Simpson JL, 2004**). À l'époque, et sans échographie, Stein et Leventhal pensaient que le syndrome des ovaires polykystiques était une multitude de kystes autour des ovaires, empêchant l'ovulation. Grâce aux techniques d'imageries, 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 (**Torre et Fernandez, 2007**).

Depuis la première description de cette entité pathologique, l'étiologie du SOPK reste en grande partie méconnue. Aujourd'hui, la communauté scientifique admet volontiers qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. Néanmoins, de nombreux arguments suggèrent que l'excès d'androgènes ainsi que la résistance à l'insuline en causes sont probablement d'origine génétique (**Torre, 2007 ; Szydlarska et al., 2017**).

La définition actuelle prend en compte des critères cliniques (troubles du cycle menstruel, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (aspect d'ovaires polykystiques). Ces critères diagnostics, bien que réunis dans le consensus de Rotterdam, font encore l'objet de controverses en raison de leur présence inconstante (**ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003/2004**).

Ils peuvent s'accompagner d'une obésité abdominale, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle et/ou d'une insulino-résistance, témoignant de l'importance notable du profil métabolique et endocrinologique du syndrome, qui ne se limite donc pas à une simple pathologie gynécologique (**ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2012**).

Ainsi, les aspects physiopathologiques du syndrome des ovaires polykystiques sont autant de facteurs de risque qui, conjugués, expliquent les possibles conséquences à long terme du syndrome tels que le diabète de type II et/ou les maladies cardiovasculaires (**Ehrmann et al., 2006 ; Moran et al., 2010 ; Orio et al., 2004**).

Au cours des dernières décennies, plusieurs études ont été entreprises jusqu'à ce la découverte de polymorphisme I/D du gène *ECA* a été rapportée pour la première fois par (**Rigat et al., 1990**). En effet, plusieurs études épidémiologiques ont évalué le polymorphisme insertion/délétion de l'*ECA* dans plusieurs cancers humains (**Rocken, 2005 ; Medeiros, 2004**).

Le gène de l'*ECA* est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le polymorphisme I/D est une insertion (allèle I) ou une délétion (allèle D) d'une séquence génomique de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène de l'*ECA* (**Lian et al., 2015**), et est responsable de l'augmentation des concentrations de l'*ECA* chez les sujets porteur de l'allèle D (**Zhang et al., 2014**).

L'hypothèse de l'origine ovarienne du SOPK a été étayée par des études de biologie moléculaire sur des cellules de la thèque de patientes porteuses. Ces travaux ont montré une élévation constitutionnelle de la transcription d'une enzyme de la stéroïdogénèse responsable d'hyperandrogénie, la 17 α -Hydroxylase (**Wickenheisser et al., 2000**).

Devant cette maladie ovarienne et les difficultés de stimulation qu'elle engendre, constatant également dans leur pratique certaines anomalies des caractéristiques ovocytaires, nombreux sont les auteurs qui ont émis l'hypothèse d'une qualité ovocytaire et embryonnaire moindre chez les patientes atteintes de cette maladie (**Heijnen et al., 2006**). La prise en charge de leur infertilité reste alors complexe.

À cet effet nous avons assigné comme objectifs de :

- Faire une recherche bibliographique bien documentée et actualisée sur l'aspect physiopathologique et génétique du syndrome OPK en mettant l'accent sur les étiologies possibles de ce dysfonctionnement.
- Explorer les facteurs de risques les plus courants des syndromes des ovaires polykystique.
- Démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme I/D de l'*ECA* et syndrome des ovaires polykystiques.

1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital de la femme regroupe de différents organes responsables de la production des gamètes féminine, de la fécondation et du développement de l'embryon puis du fœtus (Nguyen, 2005), il comprend :

- les ovaires (gonades féminines).
- le tractus génital : trompes utérines, utérus, vagin, et organes génitaux externes.
- la glande mammaire (Chantal, 2010) (Figures 1 et 2).

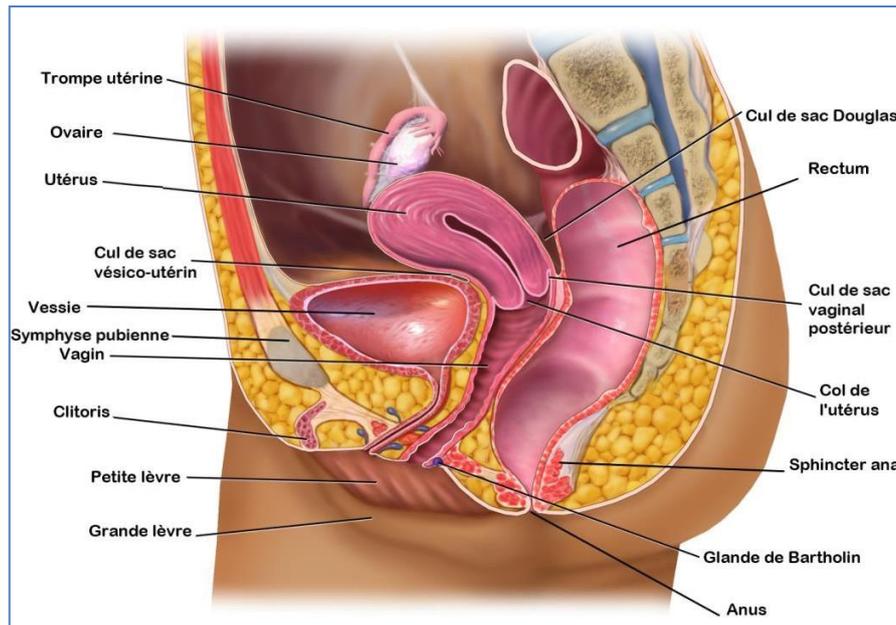


Figure 1 : Coupe sagittale de l'appareil génital féminin (Bruce, 2014).

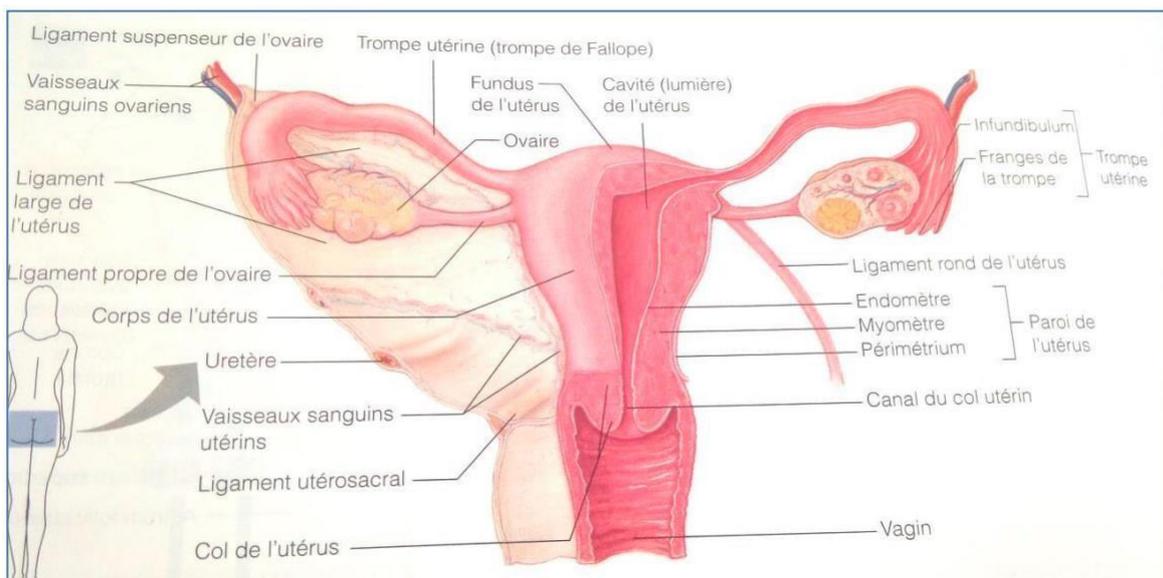


Figure 2 : Les organes génitaux internes de la femme (Elaine et al., 2008).

2. Les ovaires

Les ovaires sont deux organes ou glandes sexuelles paires et symétriques, situés dans la cavité pelvienne de chaque côté de l'utérus et qui descendent vers le détroit supérieur de la cavité pelvienne au cours du troisième mois de développement fœtale (**Tortora et Derrekson, 2007**). Ils ont la forme d'une amande d'environ 4 cm de longueur et de 2 cm de largeur (**Nguyen, 2005**).

2.1 Embryologie de l'ovaire

Le développement embryologique de l'appareil génital comprend 2 stades :

- stade indifférencié : quel que soit le sexe génétique,
- stade de différenciation masculine ou féminine: à partir de la septième semaine du développement embryonnaire.

2.1.1 Stade indifférencié

Les gonocytes primordiaux : ils apparaissent dès la 3^{ème} semaine du développement dans la paroi de la vésicule vitelline au voisinage de l'allantoïde. De là, elles migrent vers les crêtes génitales.

Crête génitale : elle se forme par prolifération de l'épithélium cœlomique et condensation du mésenchyme sous-jacent.

Gonades indifférenciées : la pénétration des gonocytes primitifs à la 6^{ème} semaine entraîne une réaction de la crête génitale qui se met à proliférer pour former les cordons sexuels primitifs. Ces cordons vont entourer les cellules germinales primordiales pour former les gonades indifférenciées.

2.1.2 Stade de différenciation de l'ovaire

La différenciation de l'ovaire débute à la 8^{ème} semaine, un peu plus tard que chez l'individu de sexe masculin (7^{ème} semaine).

Cordons sexuels secondaires : la différenciation est caractérisée par l'apparition des cordons sexuels secondaires à l'intérieur desquels vont migrer les gonocytes qui vont se transformer en ovogonies. Les cordons primaires vont se fragmenter en amas, laissant place à un tissu conjonctif lâche, dans lequel se développent de nombreux vaisseaux sanguins, constituant la partie médullaire de l'ovaire.

Maturations des ovogonies : au cours du 4^{ème} mois, les cordons sexuels se désagrègent dans la région corticale en amas qui vont entourer les ovogonies, qui se multiplient de manière synchrone, formant des clones cellulaires. Ainsi, le cortex est formé d'une zone périphérique contenant des ovogonies en prolifération, un peu vers l'intérieur, on

trouve des ovogonies en prophase de la première division méiotique (méiose I). Dès le 5^{ème} mois, on peut distinguer une troisième zone au niveau du cortex ; dans laquelle les ovocytes ont achevé la prophase de la première division méiotique et sont entourés par les cellules folliculaires ou cellules de la granulosa.

L'ovocyte primaire entouré par les cellules folliculaires est appelé follicule primordial, il reste bloqué au stade diplotène de la première division méiotique jusqu'à la puberté (**Figure 3**).

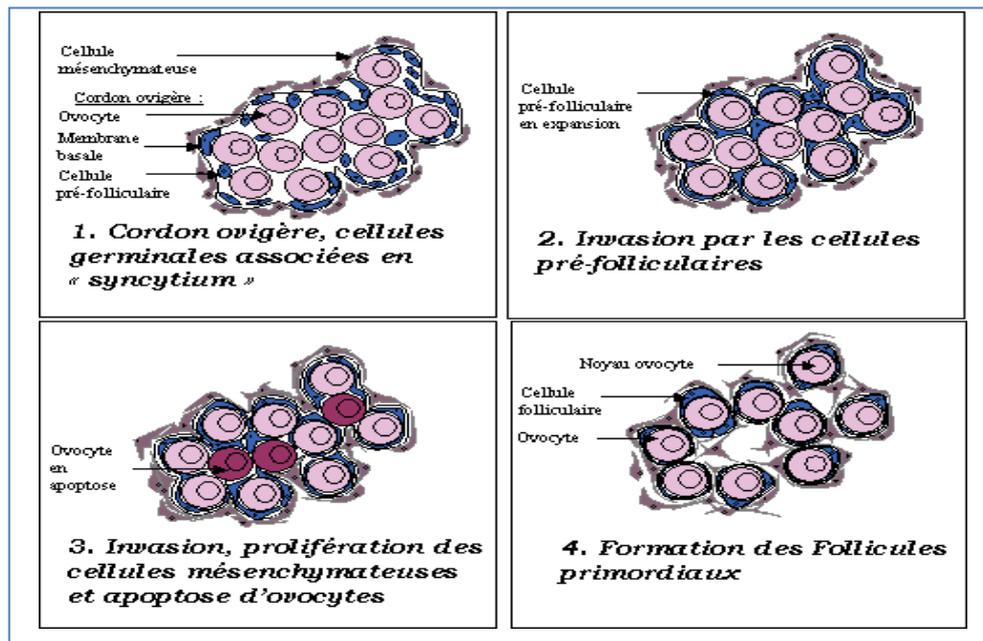


Figure 3 : Organisation et différenciation de l'ovaire (**Cotinot et al., 2003**).

2.2 Anatomie de l'ovaire

2.2.1 Anatomie microscopique

Entouré par un épithélium formé d'une seule couche de cellules cubiques directement en dessous : stroma conjonctif dense = albuginée puis stroma conjonctif contenant les follicules (ovocytes + cellules folliculaires) : corticale au centre du tissu conjonctif lâche très vascularisé (artères et veines tortueuses qui irriguent le cortex) : médullaire. Les cellules du hile ou cellules de Berger, regroupées en amas, sont identiques aux cellules de Leydig du testicule.

Les ovocytes apparaissent pendant la vie embryonnaire sous la forme d'ovogonies qui se divisent par division mitotique (1 million). Un grand nombre dégénèrent avant la naissance. A la puberté, environ 400 000 bloqués en prophase de première division méiotique. 300 à 400 arriveront à maturation (**Chantal, 2010**).

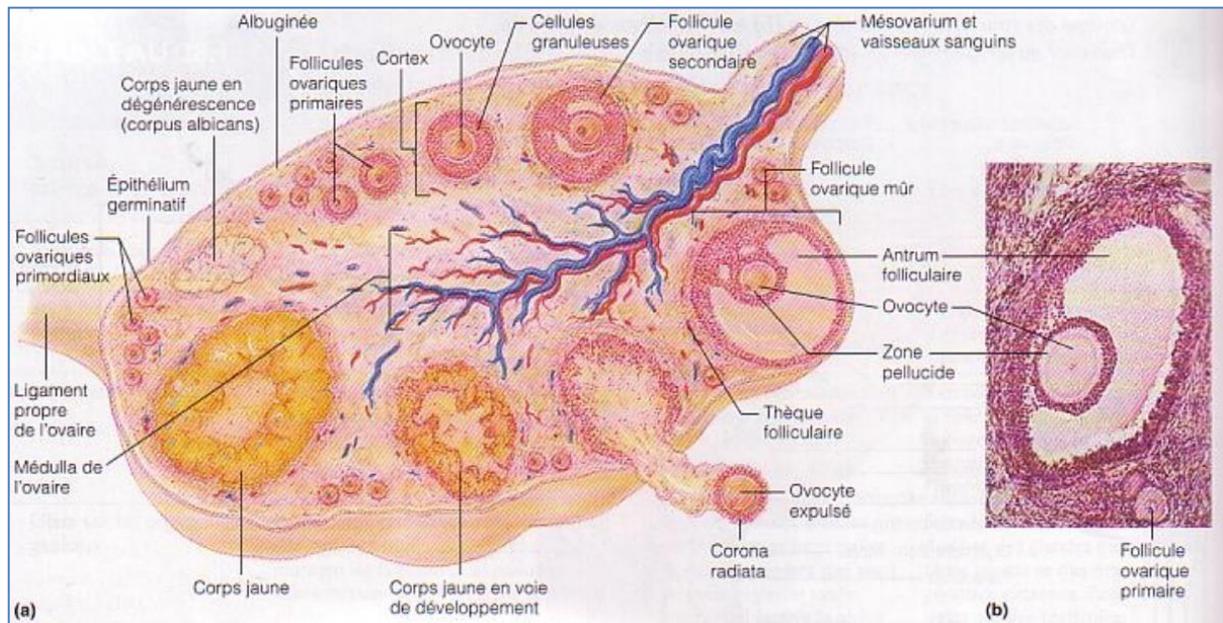


Figure 4 : Anatomie de l'ovaire (Website1).

2.3 Histologie de l'ovaire

Plusieurs millions de follicules ovariens sont présents dès la naissance, mais seul 300 ou 400 d'entre eux parviendront à la maturité, dès la puberté, au début de chaque cycle menstruel. Chez la femme, normalement, tous les 28 jours, un follicule grossit, saille à la surface de l'ovaire et éclate pour libérer un ovule au 14^{ème} jour : c'est l'ovulation. Ensuite, le follicule dégénère, prenant le nom de corps jaune, laisse une cicatrice à la surface de l'ovaire : le corps blanc. Un follicule ovarien est pourvu de 2 enveloppes : les thèques interne et externe. La thèque interne secrète les hormones, surtout des hormones femelles telles que : les œstrogènes, mais aussi des hormones mâles comme les testostérone. Après la ménopause, il n'y a plus d'ovulation, mais dans l'ovaire, quelques follicules continuent à sécréter de petites quantité d'hormone mâles surtout (**Wheater, 2004 ; Le Moigne et Foucrier, 2009**). Les follicules, contenus dans le stroma cortical, sont de deux types : les follicules évolutifs ou gamétogènes dont un seul par cycle atteindra la maturité et pondra un ovule et les follicules involutifs dégènereront.

Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique et qui sont chronologiquement (**Figure 5**) :

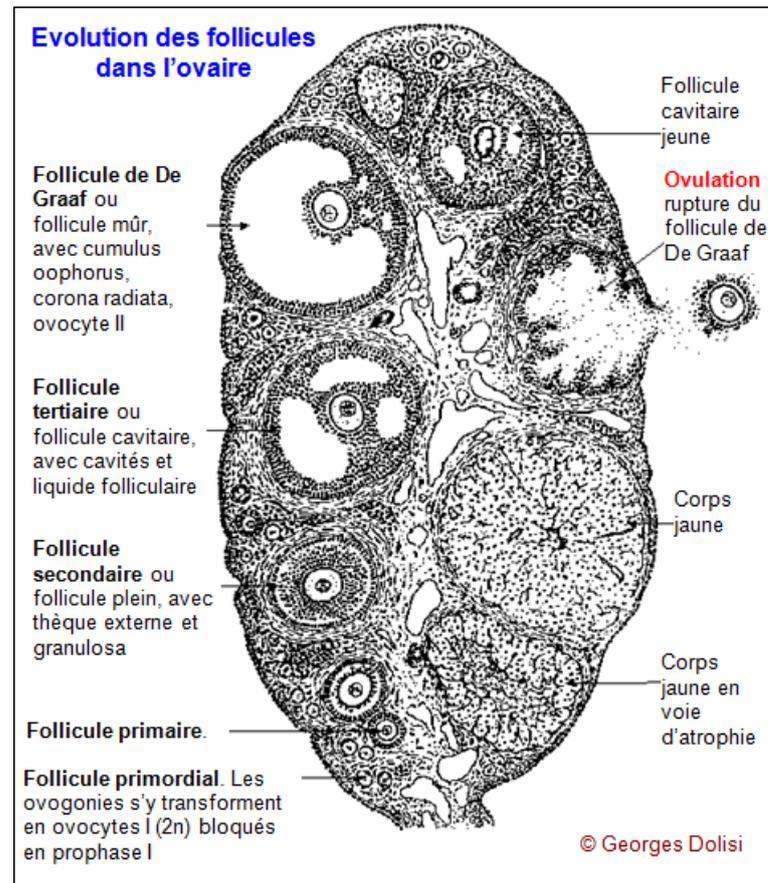


Figure 5 : Évolution des follicules dans l'ovaire (Guénard et *al.*, 1996).

- **follicule primordial** : petite masse sphérique avec un gros nucléole et un cytoplasme abondant et finement grenu. Ce type de follicule correspond au follicule que l'on retrouve majoritairement au sein de la zone corticale. Il désigne un follicule ovarien dont la maturation n'est pas encore déclenchée.
- **follicule primaire** : il correspond au premier stade de maturation du follicule. Il est caractérisé à la fois par un accroissement de la taille de l'ovocyte, par une multiplication des cellules folliculeuses et par le développement de leur activité sécrétrice.
- **follicule secondaire** : à ce stade, plusieurs couches de cellules folliculaires se forment autour de l'ovocyte. Ce dernier continue également de croître et l'ovocyte se dissocie de ces cellules auxquelles il adhère, et dans l'espace qui les sépare, se forme la membrane pellucide à partir de glycoprotéines synthétisées par l'ovocyte. Les cellules folliculaires prennent alors le nom de cellules granuleuses.
- **follicule tertiaire (cavitaire ou antral)** : une couche de cellules se développe autour du follicule, formant la thèque folliculaire (interne et externe). A ce stade, un liquide translucide

s'accumule également entre les cellules granuleuses et se regroupe pour former une cavité, l'antrum folliculaire.

- **follicule ovarique mûr ou follicule de De Graaf** : en continuant de se remplir de liquide, la cavité grossit pour finalement isoler l'ovocyte entouré de sa capsule cellulaire, nommée *corona radiata*. Lorsque le follicule atteint ses dimensions maximales, il est prêt pour l'ovulation. Chez la femme, il n'existe le plus souvent qu'un seul follicule mûr, mais il peut arriver qu'il en existe plusieurs, jusqu'à 5, phénomène qui peut expliquer la survenue de grossesse multiple.

- **corps jaune** : lors de l'ovulation, l'ovocyte est expulsé tandis que le follicule se détruit. Les cellules granuleuses se multiplient pour remplir l'espace laissé par l'ovocyte. Ces cellules se transforment et deviennent des cellules lutéales, donnant un follicule nommé corps jaune. Ce dernier a une fonction endocrinienne en synthétisant notamment la progestérone, hormone intervenant en cas de fécondation de l'ovule (**Coujard et Poirier, 1980; Thibault et Levasseur, 2001; Zorn et Savale, 2005**).

3. Physiologie de l'ovaire

Les ovaires sont des glandes génitales femelles assurant une double fonction : d'une part, ils représentent les sites de l'ovogénèse en libérant les ovules au cours de l'ovulation de manière cyclique pendant l'année. Ce cycle s'interrompt au cours de la grossesse. D'autre part les ovaires sont également des organes endocrine produisant des hormones, les œstrogènes, la progestérone et les androgènes. Ces deux processus d'ovulation et de sécrétion hormonale ovarienne sont contrôlés par la libération cyclique d'hormones gonadotropes par l'antéhypophyse, LH et FSH (**Heath et al., 2008**).

- **Œstrogènes** : stimulent la croissance, le développement et le maintien des structures du système génital de la femme, le développement des caractères sexuels secondaires et la synthèse des protéines (**Tortora et Derrickson, 2017**).

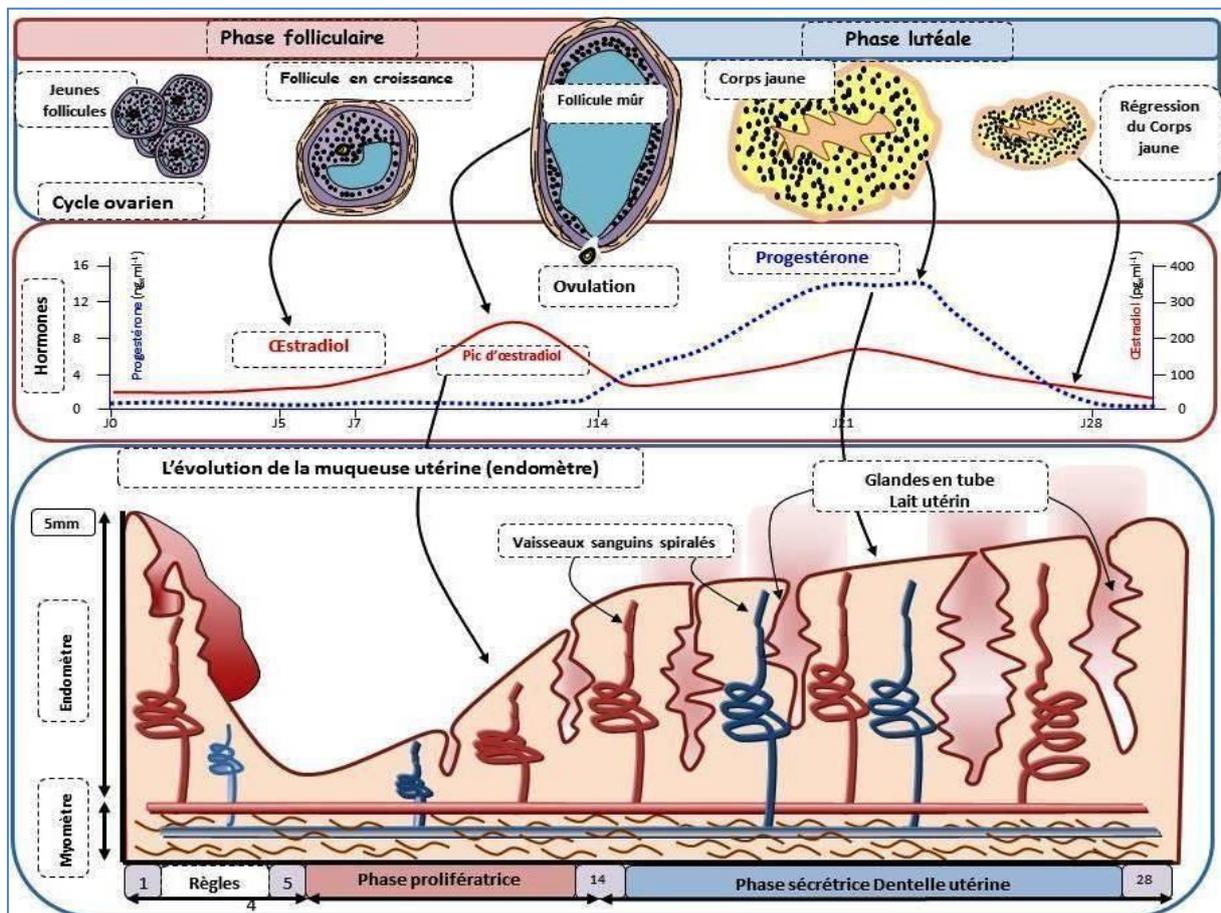
- **Progestérone** : agit en synergie avec les œstrogènes afin de préparer l'endomètre à l'implantation d'un ovule (**Tortora et Derrickson, 2017**).

- **Androgènes** : sont produits 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 (**Cundy et Shin, 2017**). Cette double fonction

ovarienne exocrine et endocrine, s'exerce au sein d'une même entité morphologique : les follicules ovariens et les corps jaunes (Orsini et Pellet, 2005).

3.1 Cycle ovarien

Le cycle ovarien est l'ensemble des modifications qui interviennent périodiquement dans les ovaires et leur permettent de produire des ovules et des hormones. Il se déroule parallèlement au cycle menstruel. Le cycle ovarien commence le premier jour des menstruations et dure environ 28 jours. Il se divise en trois phases successives (phase folliculaire, phase ovulatoire, phase lutéale) pendant lesquelles un follicule se développe, expulse un ovule puis se transforme en corps jaune (Figure 6).



Phase folliculaire : pendant les premiers jours du cycle ovarien, un follicule ovarien poursuit sa maturation du follicule primordial au follicule de **De Graaf**.

Phase ovulatoire : la phase ovulatoire se produit au milieu du cycle ovarien, lorsque la paroi de l'un des ovaires se rompt au niveau de la saillie formée par un follicule de De Graaf. L'ovocyte est alors expulsé vers le pavillon tubaire.

Phase lutéale : la phase lutéale est caractérisée par la transformation du follicule de De Graaf (les cellules de granulosa et de la thèque interne) en cellules lutéales, donnant le corps jaune, qui synthétise la progestérone, et du 17-béta-œstradiol (**Legault et Batigne, 2010**).

3.2 Cycle menstruel

Le cycle menstruel apparaît au moment de la puberté et s'achève à la ménopause. Ce cycle menstruel est en réalité la conséquence d'un cycle ovarien : modifications de la muqueuse utérine sous l'effet des hormones sécrétées par l'ovaire qui se répètent environ tous les 28 jours (extrêmes entre 21 et 35 jours) pour préparer l'endomètre à l'implantation possible d'un embryon. Le premier jour de saignement est par convention compté comme le premier jour du cycle car il est facile à repérer. Il peut se diviser en trois phases : proliférative, sécrétoire, et menstruelle (**Coujard and Poirier, 1980 ; Brooker, 2000; Tortora et Derrickson, 2017**).

Phase menstruelle (menstruation) : jours 1 à 5 : au cours de cette phase, il y a desquamation de tout l'endomètre, sauf sa couche profonde (le flux menstruel est composé de sang et de fragments d'endomètre, il dure environ 3 à 6 jours).

Phase proliférative (pré-ovulatoire) : jours 6 à 14 : correspond à la phase folliculaire du cycle ovarien, elle débute environ au 5^{ème} jour soit à peu près à l'arrêt des règles. Au cours de cette phase, il y a reconstitution de la couche fonctionnelle de l'endomètre.

Phase sécrétoire (post-ovulatoire) : jours 15 à 28 : cette phase, dont la durée est la plus constante, s'étale sur 14 jours, qui débute après l'ovulation, correspond à la phase lutéale du cycle ovarien. Cette phase commence immédiatement après l'ovulation, enrichit l'apport sanguin de l'endomètre et la sécrétion de nutriments par les glandes pour préparer l'endomètre à accueillir l'embryon (**Brooker, 2000; Marieb et Hoehn, 2014**).

4. Régulation hormonale de cycle menstruel

Durant la phase folliculaire, il y a sécrétion de deux types d'hormones ovariennes, les œstrogènes et les androgènes. Cette sécrétion est contrôlée par les hormones du système neuro-endocrinien représenté par l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique. En effet, durant la première phase du cycle, l'hypothalamus libère une gonadoliberine (GnRH) d'une façon pulsatile par les neurones du noyau péri ventriculaire de l'aire préoptique (hypothalamus antérieur). Ces neurones à GnRH émettent leurs axones vers le système porte hypophysaire afin d'y déverser cette neurohormone qui agit sur ses récepteurs (R-GnRh) au niveau des cellules gonadotropes de l'adénohypophyse. A ce niveau, la GnRH en se liant à ses récepteurs membranaires, induit la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines d'une façon pulsatile. Le R-GnRH est une protéine appartenant à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplé à une protéine G (Kakar *et al.*, 1992) et agit via la voie de la phospholipase C (PLC) (Stojilkovi *et al.*, 1994).

La voie de signalisation de la PLC régulerait la transcription des gènes des hormones gonadotropes et leur excrétion via la mobilisation du calcium intracellulaire.

Au niveau ovarien, la LH et la FSH agissent sur les cellules folliculaires, les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa, en stimulant la synthèse des stéroïdes sexuelles. En effet, la LH se lie à ses récepteurs membranaires présents sur les cellules thécales où elle active la voie de l'adénylate cyclase en favorisant la transformation du cholestérol en prégnénolone et activant ainsi la formation des androgènes (androstenedione et testostérone). Ces derniers sont convertis en œstradiol sous l'action de l'aromatase des cellules de la granulosa (Thibault *et al.*, 2001). L'activation de cette enzyme résulte de l'action de la FSH qui se lie à ses récepteurs (récepteurs couplés à une protéine G) au niveau des membranes des cellules de la granulosa.

Les IGFs régulent les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et les effets de la LH sur les cellules de la thèque. IGF-1 est produit par les cellules de la thèque interne. Agit sur les récepteurs des cellules de la granulosa des petits follicules ; il exerce un effet mitogène sur les cellules de la granulosa.

L'inhibine est produite par les cellules de la granulosa des follicules matures et par les cellules lutéales. Elle présente une dualité d'action : La première action : elle limiterait de manière autocrine la conversion d'androgènes en œstrogènes, par action sur l'aromatase des cellules

de granulosa (**Woodruff *et al.*, 1990**) La seconde action : elle inhibe la sécrétion de FSH hypophysaire. Ainsi le taux des œstrogènes continue à augmenter jusqu'à atteindre un certain seuil dans le sang et présente un pic vers le 12^{ème} jour du cycle. Ces œstrogènes synthétisés exercent un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui conduit à l'augmentation des pulses de LH hypophysaire (pic de LH) et aussi la FSH (**Figure 7**).

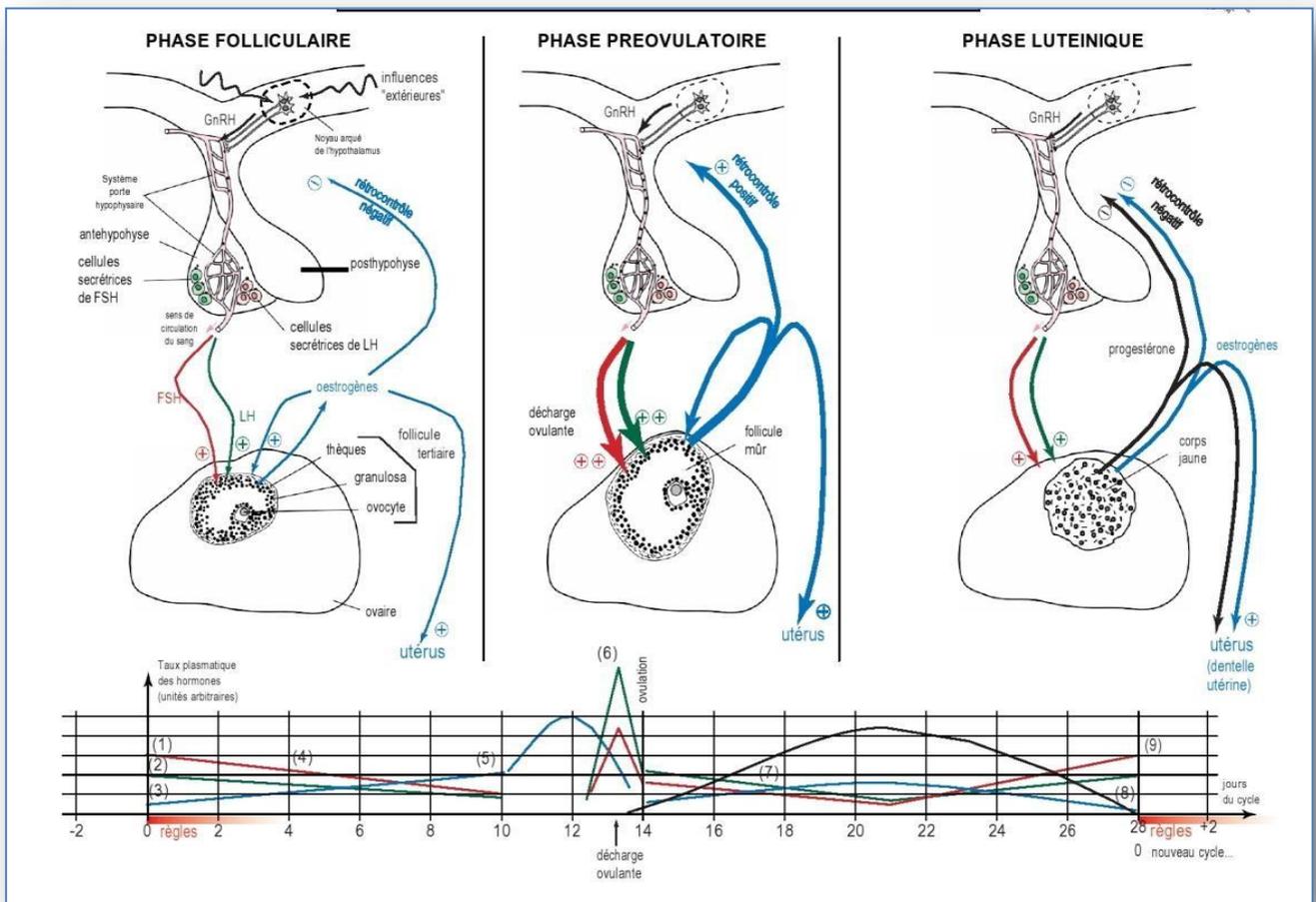


Figure 7 : La régulation du taux des hormones sexuelles femelles (**Denis, 2003**).

1 . Définition

La description des ovaires polykystiques remonte à 1721 mais c'est Stein et Leventhal qui ont été les premiers à signaler le trouble, que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (**Vallisneri *et al.*, 1721**). La définition qui reste encore d'actualité de nos jours a été établie en 2003 lors de la conférence de Rotterdam. Ainsi selon le consensus de 2003 (**The Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004**), réaffirmé en 2012 par le rapport du NIH (**Johnson *et al.*, 2013**), le SOPK se définit comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : oligo-anovulation, signes cliniques (hirsutisme, acné, alopecie...) et/ou biologiques (élévation du taux de testostérone ou d'androstènedione) d'hyperandrogénie, et présence d'ovaires polykystiques à l'échographie, après exclusion des autres pathologies engendrant ces symptômes (maladie de Cushing, bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, tumeur endocrinienne sécrétante...).

Il a été décrit pour la première fois en 1935 dans une publication de Stein et Leventhal, qui rapporte leurs observations sur 7 patientes présentant une aménorrhée, un hirsutisme, une obésité, et un aspect morphologique d'ovaires polykystiques. Le SOPK est alors défini comme une hyperandrogénie associée à des troubles du cycle menstruel. Il s'agit d'une entité clinique et paraclinique hétérogène, de physiopathologie encore incomplètement connue, et pour laquelle il n'existe actuellement pas de définition universelle.

L'identification du SOPK englobe aujourd'hui une présentation hétérogène, mais présente trois caractéristiques principales : hyperandrogénie, anovulation, et morphologie des ovaires polykystiques (PCOM) à l'échographie (**The Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004**).

2. Prévalence

Le SOPK est la 1ère 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**).

3. Épidémiologie

La maladie des ovaires polykystique est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune. Elle explique plus de 70% des infertilités par anovulation. Pourtant son origine physiopathologique reste encore mystérieuse (**Torre et Fernandez, 2007**).

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 dysovulations et de 90 à 95 % des hirsutismes. Plusieurs études récentes ont examiné la prévalence des symptômes du SOPK 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**).

4. Etiologie

Bien que l'étiologie de la maladie des ovaires polykystiques ne soit pas connue, il a été suggéré que la sécrétion excessive de LH est le résultat d'une anomalie de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) de l'hypothalamus. La LH élevée stimule la thèque ovarienne pour qu'elle produise un excès d'androgènes. L'excès d'androgènes provoquent une atrophie folliculaire aux stades pré-antraux (**Terranova et Rice, 2007**).

Une autre raison est l'insuffisance ovarienne, c'est-à-dire que les follicules ovariens arrivent à maturité mais ne libèrent pas d'ovule, ce qui entraîne la formation d'un kyste sur et autour des ovaires (**Figure 8**), qui conduit ensuite à l'infertilité et à la ménopause (**Oyelowo, 2007**).

La prédisposition génétique peut aussi être à l'origine du SOPK. Il a été prouvé que, aussi bien le père souffrant de diabète du type 2 que la mère souffrant d'ovaires polykystiques peut transmettre la maladie à leurs enfants. D'autre part, 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).

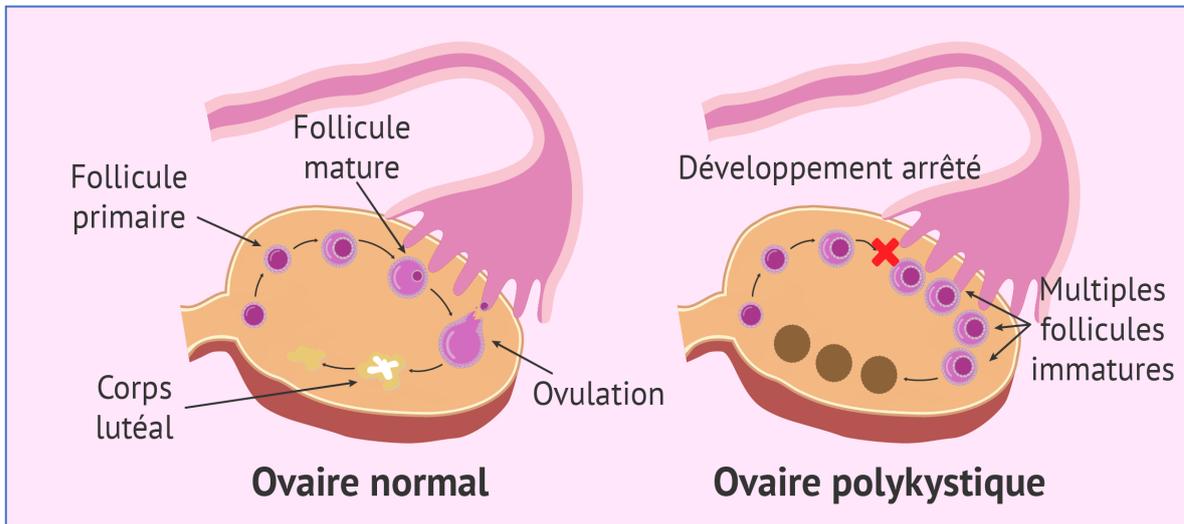


Figure 8 : Différence entre un ovaire normal et ovaire OPK (Carmen *et al.*, 2020).

5. Physiopathologie et classifications

Au moment où le diagnostic est établi, le SOPK se présente comme un phénotype reflétant un cercle vicieux auto-entretenu impliquant un dysfonctionnement neuroendocrinien, métabolique et ovarien. Au fil des années, de nombreuses hypothèses ont été proposées concernant les origines physiologiques immédiates du SOPK. Le SOPK reflète les interactions entre plusieurs protéines et gènes influencés par des facteurs épigénétiques et environnementaux (Figure 9) (Witchel *et al.*, 2019).

L'hyperandrogénie clinique et biochimique est la principale caractéristique du SOPK.

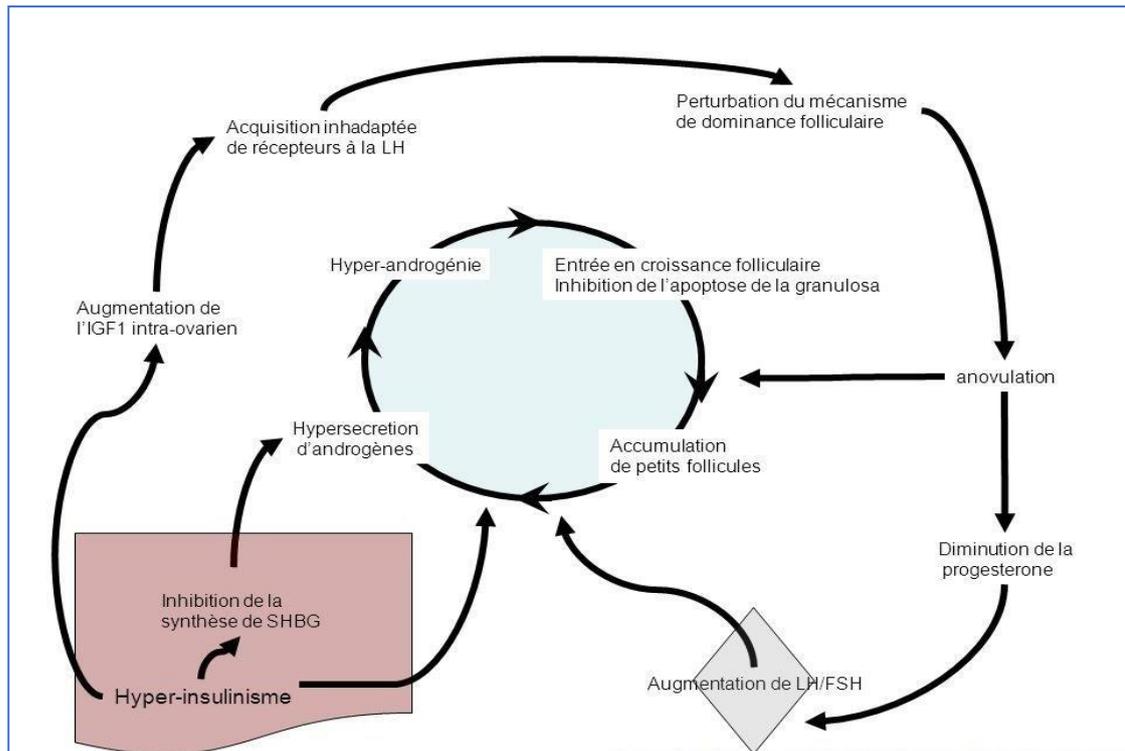


Figure 9 : Eléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques (Torre et Fernandez, 2007).

Les facteurs ayant un impact potentiel sur la physiopathologie du SOPK sont indiqués dans les cercles. Le SOPK est un réseau biologique d'influences neuroendocriniennes, hormonales, métaboliques, génétiques et environnementales qui interagissent.

L'élévation des taux hormonaux (androgènes, insuline), l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), les troubles métaboliques (glucidiques, lipidiques)... sont autant de facteurs qui peuvent, à court, moyen, ou long terme avoir des répercussions sur l'état de santé des personnes atteintes du SOPK, répercussions que nous allons expliciter (**Figure 10**). Bien qu'inconstants, il conviendra de rechercher systématiquement leur présence chez les patientes ayant un SOPK. On s'informerait aussi de leurs antécédents personnels et familiaux, le but étant de dépister précocement les femmes à risque.

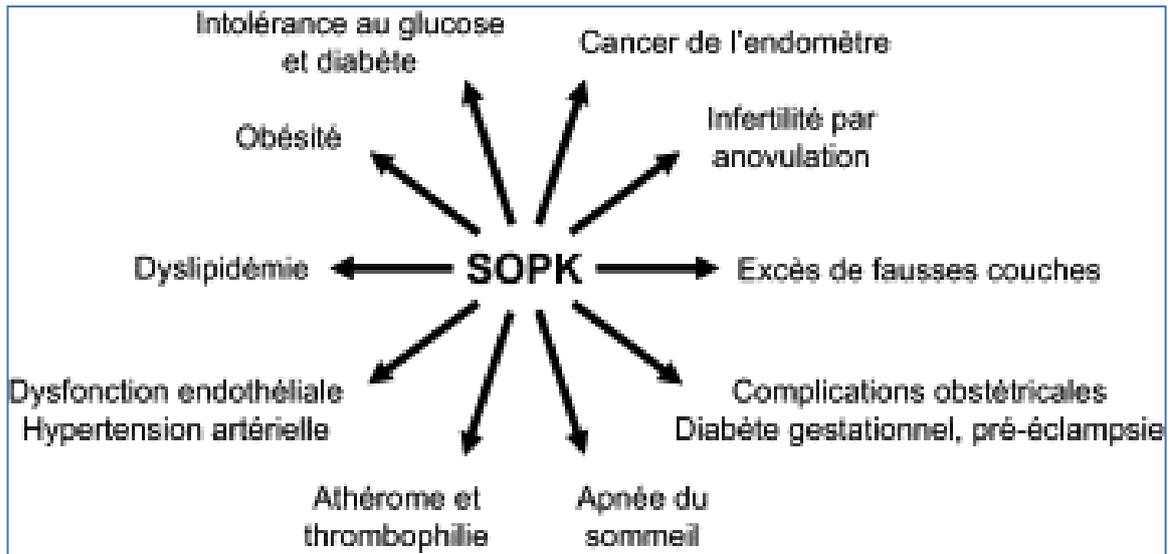


Figure 10 : Ensemble des complications associées au SOPK (Torre et Fernandez, 2007).

Les différentes hypothèses physiopathologiques sont résumées dans la (Figure 11).

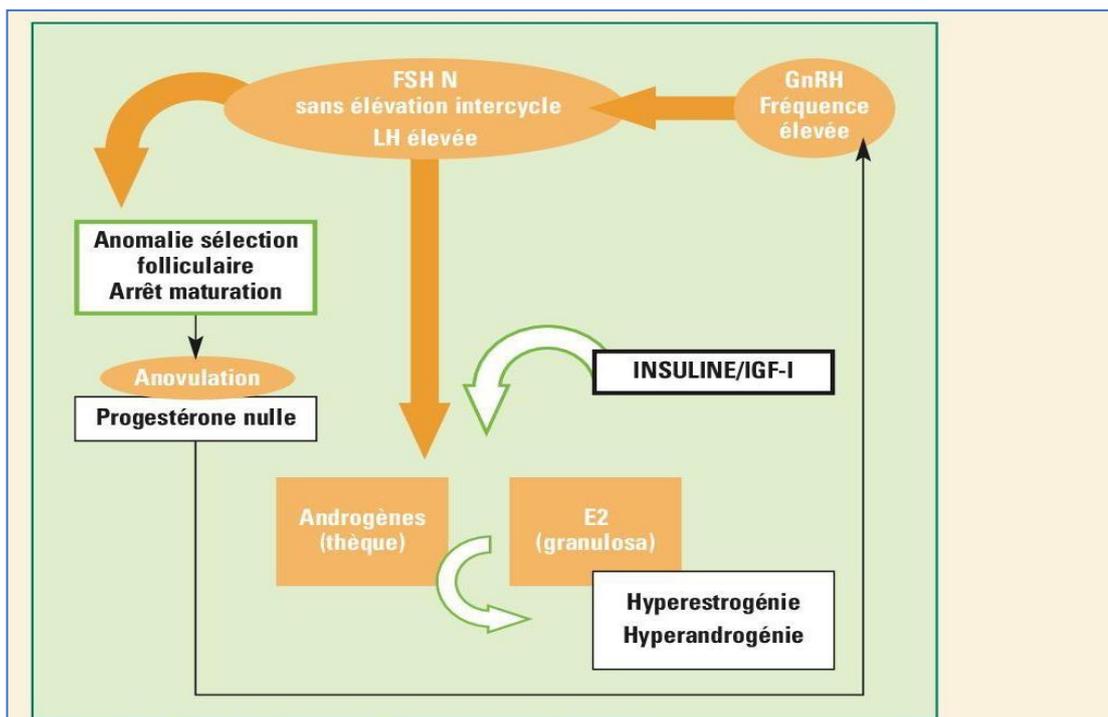


Figure 11 : Bases physiopathologiques du SOPK (Bouchard, 2003).

5.1 Hyperandrogénicité

La principale caractéristique du SOPK est l'hyperandrogénie qui se caractérise biochimiquement par des niveaux de testostérone plus élevés que la moyenne. Au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), les valeurs limites sont les suivantes :

testostérone libre supérieure à 25 pM ou testostérone totale supérieure à 2.1 nM. La testostérone totale est la mesure directe des niveaux sanguins de testostérone, alors que la testostérone libre est calculée à partir de la testostérone totale et de la Sex Hormone Binding Protein (SHBG). Cette protéine, retrouvée dans le sang, permet de lier les hormones sexuelles, incluant la testostérone, afin de faciliter leur transport (**Crain et al., 1998**).

Ainsi, la testostérone libre reflète les niveaux de testostérone non liée, et donc biologiquement actifs. Dans certains cas, l'androstenedione peut aussi être utilisée pour déterminer l'hyperandrogénie. Cliniquement, des niveaux élevés d'androgènes se traduisent par l'apparition excessive de poils terminaux chez les femmes selon un motif typiquement masculin (hirsutisme), de l'acné et de l'alopécie (**Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004**).

L'hirsutisme est le critère le plus communément utilisé pour identifier l'hyperandrogénie puisqu'elle est observée dans 70-80% des cas (**O'Driscoll et al., 1994 ; Azziz et al., 2004**).

À l'inverse, 70-80% des femmes hirsutes sont hyperandrogéniques. Les androgènes sont connus comme pouvant prolonger la phase de croissance du poil. De cette façon, les poils qui seraient devenu du duvet deviennent des poils terminaux (**Yildiz, 2006**).

5.2 Menstruations irrégulières/Anovulation

Alors que la ménarche est le premier signe d'une hypothalamo-hypophyse-ovaire (HPO) intacte boucle de rétroaction, le système HPO peut prendre jusqu'à 5 ans pour arriver à maturité (**Apter et Vihko, 1985**). Donc, L'anovulation « physiologique » est devenue l'hypothèse principale dans l'examen des adolescentes présentant des irrégularités menstruelles. À l'appui de cette hypothèse est la description de 244 filles post-ménarcales non sélectionnées (âge moyen 15,2 ans) dont 51 % avaient une irrégularité sexuelle masculine qui n'était pas systématiquement associée à d'autres caractéristiques du SOPK (**Hart et al., 2011**). Cependant, cette étude a appliqué une définition étroite d'un cycle menstruel régulier (les cycles étaient considérés comme anormaux s'ils variaient de > 4 jours d'un mois à l'autre).

Il est donc concevable que la désignation par les auteurs d'un cycle « normal » soit trop étroite dans son application aux adolescents. Contrairement à ces conclusions, une étude prospective a révélé que 62 % des femmes diagnostiquées avec des troubles menstruels

pendant l'adolescence étaient encore irréguliers au milieu de la vingtaine et 59 % de ceux critères du SOPK (Wiksten *et al.*, 2008). De plus, une importante cohorte finlandaise d'adolescentes avec les menstrues irrégulières par auto-évaluation avait des niveaux de testostérone plus élevés que leurs homologues eumenorrhéic indiquant que les menstruations irrégulières à l'âge de 15-16 ans peuvent dénoter un état non physiologique (Pinola *et al.*, 2012). Les auteurs ont suggéré qu'un cycle menstruel régulier à l'âge de 15-16 ans exclut le risque d'hyperandrogénie avec une spécificité de 72%.

Fait intéressant, les cycles menstruels irréguliers à 15 ans étaient plus prédictifs de oligo-aménorrhée à 18 ans que les profils hormonaux (Van Hoof *et al.*, 2004).

5.3 L'obésité : un facteur d'agrandissement clé du syndrome des ovaires polykystique

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est influencé par des facteurs environnementaux tels que la nutrition et l'activité physique. L'obésité joue un rôle important dans la pathogenèse du SOPK (Figure 12) et la majorité des patients atteints de SOPK sont en surpoids ou obèses (Arriaga *et al.*, 2012). Elle est considérée comme évidente lorsque l'indice de masse corporelle ≥ 27 et le poids normal lorsque l'IMC < 27 . Cependant, ces troubles ne sont pas considérés comme des critères diagnostiques du SOPK, car toutes les femmes obèses ne présentent pas d'hyperandrogénie (Arriaga *et al.*, 2012).

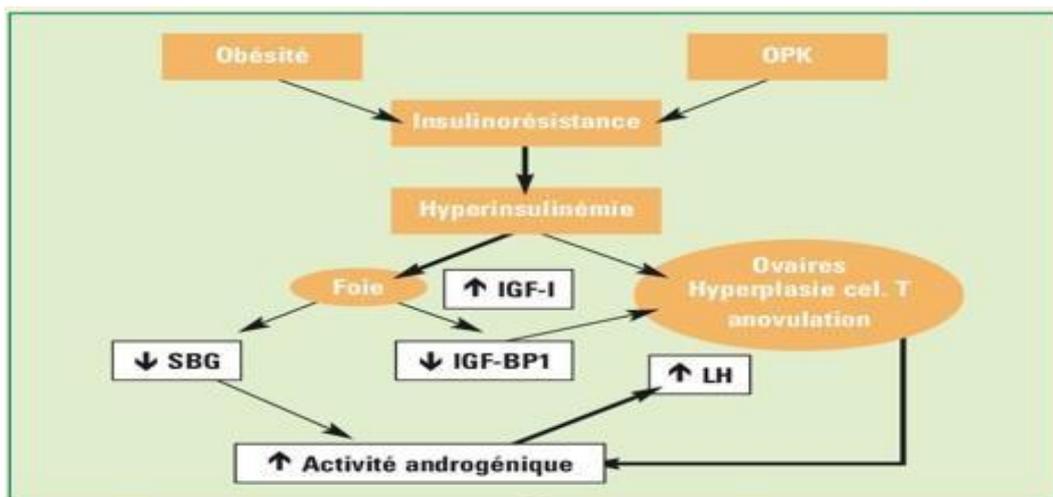


Figure 12 : Schéma physiopathologique reliant OPK, obésité et insulinorésistance (Bouchard, 2003).

6. Diagnostic

La définition et les critères de diagnostic du SOPK font l'objet d'un débat permanent. En 1990, une conférence internationale a été parrainée par le National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) avec pour objectif principal d'établir des critères spécifiques pour la définition et le diagnostic du SOPK (**Bulent et Yildiz, 2008**).

6.1 Stratégie diagnostique

Au plan pratique, la stratégie diagnostique pourrait être envisagée selon deux angles :

Une première situation, le diagnostic est orienté par un motif de consultation qui est très évocateur (**Bruni et al., 2003**), comme un trouble du cycle, une infertilité ou les résultats d'une échographie pelvienne évocatrice (**Figure 13**).

Une deuxième situation, le tableau est plus atypique : composé d'un ensemble de signes parfois très variés et/ou frustes, mais remarquable par la conservation de cycles menstruels (**Legro, 2003**). Le diagnostic de SOPK doit être cependant établi pour permettre une prise en charge adaptée.



Figure 13 : Image échographique d'un ovaire polykystique typique (**Peter, 2006**).

6.2 Diagnostic clinique

Le SOPK est extrêmement hétérogène et toutes les femmes ne présentent pas tous les symptômes. De plus, les critères de diagnostic sont controversés et incohérents. Il n'existe actuellement pas de consensus concernant les critères diagnostiques du SOPK.

L'oligoanovulation est le premier critère diagnostique de SOPK. Il se manifeste par des troubles du cycle menstruel (Azziz *et al.*, 2004). Il s'agit le plus souvent de cycles longs ou de spanioménorrhée, voire d'aménorrhée secondaire. Ce trouble peut être d'installation précoce, dès les premiers cycles, voire sous forme d'aménorrhée primaire. L'ancienneté du trouble menstruel et son début péri pubertaire est l'une des caractéristiques du diagnostic de SOPK (Carmina *et al.*, 2006).

Les critères les plus fréquemment utilisés et qui permettent de confirmer le diagnostic sont résumés dans le tableau 1 (Azziz *et al.*, 2004).

Tableau 1: Critères diagnostiques du SOPK

Critères diagnostiques du SOPK	
Critères NIH (National Institute Health), 1990 (Zawadzki et Dunaif, 1992).	<p>Les deux critères sont exigés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oligoménorrhée (< 9 cycles/an) ou aménorrhée). - Hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, alopecie) et/ou biologique.
Critères conférence de consensus de Rotterdam (The Rotterdam ESHRE/ASRM., 2003 / 2004).	<p>2 critères sur 3 sont exigés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oligo-/ aménorrhée). - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique). - Aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne.
Pelvienne Critères de l'Androgen Excess Society, 2006 (Azziz <i>et al.</i> , 2006)	<p>Les deux critères sont exigés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperandrogénie : clinique et/ou biologique. - Dysfonction ovarienne : -oligoménorrhée ou aménorrhée -et/ou aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne.

Afin de confirmer le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, il est nécessaire de faire un bilan sanguin et éventuellement, de réaliser une échographie abdominopelvienne (NHS, 2019).

6.2 Diagnostic hormonal

Un bilan sanguin hormonal et métabolique

Un bilan hormonal est pratiqué au troisième jour du cycle menstruel, chez une femme qui n'a plus de règles (aménorrhée) (Stanczyk, 2006). Chez les patientes, les examens peuvent être pratiqués soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif. Celles-ci sont provoquées par un traitement à base de progestérone administré pendant 10 jours, et le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention (Pugeat *et al.*, 2010). Le bilan hormonal comporte plusieurs dosages (Hôpitaux Universitaires Genève, 2016).

Un bilan métabolique sanguin complète le bilan hormonal :

- un dosage de la glycémie et éventuellement l'insulinémie qui affiche des taux élevés en cas de SOPK
- un bilan lipidique pour mesurer le cholestérol et les triglycérides.

6.3 Diagnostic échographique

L'échographie abdominopelvienne

Au début du cycle menstruel, chaque ovaire contient normalement 5 à 10 petits follicules d'environ 5 mm. Seul l'un d'entre eux deviendra un ovocyte fécondable. En cas de SOPK, la maturation folliculaire est bloquée par l'excès d'androgènes et les follicules immatures s'accumulent, sans en laisser un évoluer vers le stade d'ovocyte. Une échographie abdominopelvienne permet de mettre en évidence de nombreux petits follicules pour parler d'un ovaire polykystique se rapproche au nombre de 20 au moins et de diamètre inférieur à 9 mm et/ou un volume ovarien important, sans présence de kyste ni de follicule dominant (Figure 14) (Conway *et al.*, 2014 ; Dewailly *et al.*, 2014). Néanmoins, cette observation ne suffit pas au diagnostic de SOPK. En effet, certaines femmes en âge de procréer peuvent avoir de tels résultats lors d'une échographie, sans pour autant présenter les autres symptômes du SOPK.

En outre, les symptômes cliniques et biologiques permettent à eux seuls de poser le diagnostic du SOPK. Cette technique n'est donc pas toujours indispensable, voire même inutile chez les adolescentes qui présentent souvent les critères cliniques et biologiques spécifiques au SOPK (Inserm, 2019).

incapacité à perdre du poids en suivant les règles d'une bonne hygiène de vie. Il est par contre nécessaire que ces interventions soient réalisées avant la grossesse et non pendant le traitement de l'infertilité (**Thessaloniki ESHRE/ASRM, 2008**).

7.3 Les anti-androgènes

Ces traitements diminuent l'action des androgènes sur les follicules pilo-sébacés par différents mécanismes :

- la cyprotérone agit par inhibition compétitive des récepteurs à la testostérone,
- la spironolactone est un diurétique antagoniste de l'aldostérone,
- la finastéride est un inhibiteur de la 5 α -réductase,
- la flutamide bloque les récepteurs aux androgènes.

Mais ses effets hépatotoxiques limitent son utilisation (**ESHRE/ASRM, 2012**).

1. Anomalies moléculaires impliquées dans le syndrome OPK

Le fait que de nombreux gènes présentent un profil d'expression modifié suggère que l'anomalie génétique du SOPK affecte les voies de transduction du signal contrôlant l'expression d'une famille de gènes beaucoup plus que l'expression anormale d'un gène unique codant pour une seule enzyme stéroïdogène. En accord avec cette conception, les études cytogénétiques n'ont pas réussi à mettre en évidence d'anomalies caryotypiques courantes. Une aberration constamment observée, caractérisée par un point de rupture spécifique, indiquerait la localisation d'un gène causal. Étant donné que des anomalies de la stéroïdogénèse sont un signe majeur du SOPK, les scientifiques ont longtemps recherché une liaison ou des associations entre le SOPK et les divers gènes impliqués dans la voie de la biosynthèse des androgènes ou dans les voies métaboliques en rapport avec l'action de l'insuline. L'analyse de liaison est utilisée pour démontrer la coségrégation d'un variant génétique et d'un locus morbide.

Plus de 50 gènes ont été étudiés en raison de leur implication dans les voies liées à la synthèse des androgènes et aux troubles métaboliques associés au SOPK, (**Urbanek et Spielman, 2002**) y compris les gènes liés à la synthèse et à l'action des hormones stéroïdes, à l'action et à la régulation des gonadotrophines, à la sécrétion et à la signalisation de l'insuline, à l'obésité et à la résistance à l'insuline. , et plus récemment, des gènes liés au profil inflammatoire observé dans l'obésité et les états insulino-résistants.

Les analyses d'association évaluent si un variant génétique est lié à un locus morbide dans une population. Un test de déséquilibre de liaison fondé sur la famille détermine si les parents hétérozygotes pour un allèle morbide transmettent ce dernier plus souvent à leurs enfants atteints que l'allèle non morbide. De nombreuses études de liaison ou d'association de gènes candidats dans le SOPK ont donné des résultats négatifs (**Witchel et al., 2003**).

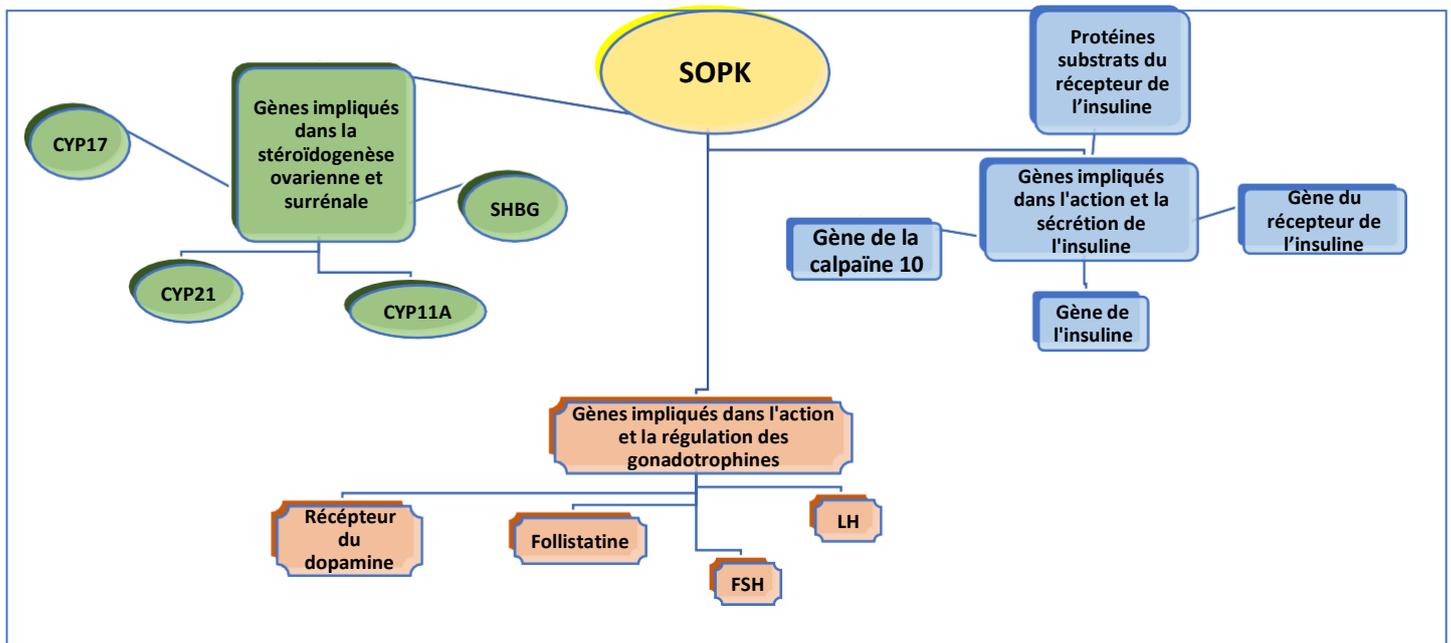


Figure 15 : Schéma représentant un résumé des gènes impliqués dans le SOPK.

1.1. Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes :

1.1.1. Gène CYP11A (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450):

Le gène CYP11A code pour une enzyme qui est nécessaire à une étape intermédiaire de la conversion du cholestérol en progestérone. Il s'agit d'une étape limitant la vitesse de conversion du cholestérol. De plus, Gharani et *al.*, ont signalé des polymorphes et des variations comme facteurs associés dans une étude portant sur 97 femmes infertiles. Deux autres études menées en Chine et en Grèce ont reproduit ces résultats et indiqué que le CYP11A était un facteur d'association avec le SOPK (Khan et *al.*, 2019).

1.1.2. Gène CYP17 (cytochrome P450 17-hydroxylase/17, 20-desmolase) :

La synthèse des androgènes est assurée par une enzyme, le cytochrome P450c17, qui assure la double activité 17 α -hydroxylase et 17,20-lyase. Le cytochrome P450c17 est codé par le gène CYP17 porté par le chromosome 10. L'équipe anglaise de Stephen Franks a décrit un polymorphisme particulier du promoteur du gène CYP17 qui crée un site additionnel de transcription pour le facteur SP1 et qui augmenterait l'expression de CYP17 et donc la synthèse d'androgènes. Mais si l'on étudie une population contrôle suffisamment large, ce polymorphisme n'est pas associé au phénotype SOPK. Miller et al. ont également montré que l'activité 17,20-lyase et donc la sécrétion d'androgènes pourraient être augmentées après

phosphorylation d'une sérine, mais ce résidu sérine et la protéine kinase responsable de cette phosphorylation ne sont pas identifiés (**Crand et Peugeot, 2008**).

1.1.3. Gène CYP21 (cytochrome P450 21-hydroxylase)

Les mutations du gène CYP21 codant pour la 21-hydroxylase sont responsables de formes majeures d'hyperplasie congénitale des surrénales, maladie pouvant mimer le phénotype syndrome des ovaires polykystiques. Des études ont montré qu'il existait une prévalence importante de mutations de CYP21 dans la population des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques, y compris en cas de réponse normale de la 17 hydroxy-progesterone au test à l'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone). Le rôle des mutations hétérozygotes du gène CYP21 dans le développement de l'hyperandrogénie fonctionnelle est encore sujet à controverse. Pour certains, l'existence de mutations hétérozygotes du CYP21 chez les femmes présentant une hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle était un fait acquis (**Witchel et al., 2000**).

1.1.4. Gène de la SHBG

Le gène de la SHBG est localisé sur le chromosome 17p13-p12. La SHBG synthétise une protéine de 373 acides aminés. Le produit protéique de la SHBG contrôle le niveau des hormones sexuelles dans l'organisme en se liant aux androgènes, principalement aux oestrogènes et à la testostérone. La plupart de la SHBG est synthétisée par les hépatocytes dans le foie. La synthèse de la SHBG par les hépatocytes est contrôlée par de multiples facteurs métaboliques, tels que les androgènes et l'insuline. Les concentrations de SHBG sont plus faibles chez les femmes atteintes de SOPK, ce qui a été principalement attribué à une conséquence inhibitrice de l'hyperinsulinémie sur la synthèse de la SHBG. Le polymorphisme d'un seul nucléotide dans le gène de la SHBG a été décrit comme étant significativement associé au SOPK dans de nombreuses études (**Khan et al., 2019**).

Un polymorphisme a été identifié dans la région codante de la SHBG qui code pour une mutation faux sens, P156L, chez quatre des 482 femmes présentant un SOPK, un hirsutisme ou un dysfonctionnement ovarien (**Hogeveen et al., 2002**).

Il a été démontré une association entre le polymorphisme (TAAAA) n de la SHBG et le SOPK. Les femmes présentant un SOPK avaient une fréquence significativement plus grande d'allèles (TAAAA) n plus longs (plus de huit unités répétitives) que ceux des femmes normales qui avaient, avec une fréquence élevée, des allèles plus courts (moins de huit unités répétitives) (**Xita et al., 2003**).

1.2. Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates

La fréquence de l'insulino-résistance et des troubles fonctionnels des cellules bêta-pancréatiques en cas de syndrome des ovaires polykystiques, ainsi que le risque accru de développer un diabète de type II, sont maintenant bien admis. De plus, l'insuline agissant via son propre récepteur et, à fortes concentrations via le récepteur à l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), et stimule la stéroïdogénèse. Ceci a conduit à des investigations partant de l'hypothèse que l'insulino-résistance puisse être l'anomalie clef du syndrome OPK (**Crand et Pugeat, 2008**).

1.2.1. Gène du récepteur de l'insuline

Les mutations du gène du récepteur à l'insuline entraînent une insulino-résistance sévère associée à un acanthosis nigricans et un syndrome des ovaires polykystiques. Quelques études ont examiné la séquence du gène du récepteur de l'insuline chez des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques, avec ou sans insulino-résistance. Aucune donnée pertinente n'a été mise en évidence (**Jin et al., 2005**).

Le récepteur de l'insuline est toujours présent dans cellules normales et cellules touchée. Il existe une homologie structurelle et fonctionnelle entre l'IGF et le récepteur de l'insuline dont le récepteur IGF-I est également présent dans l'ovaire, et son ligand IGF-I est synthétisé par l'ovaire (**Figure 16**) (**Diamant-Kandarakis, 2012**).

Des études se sont intéressées au gène de la fibrille-3 situé sur le chromosome 19p13.2, à proximité du gène du récepteur de l'insuline (**Florez, 2005**).

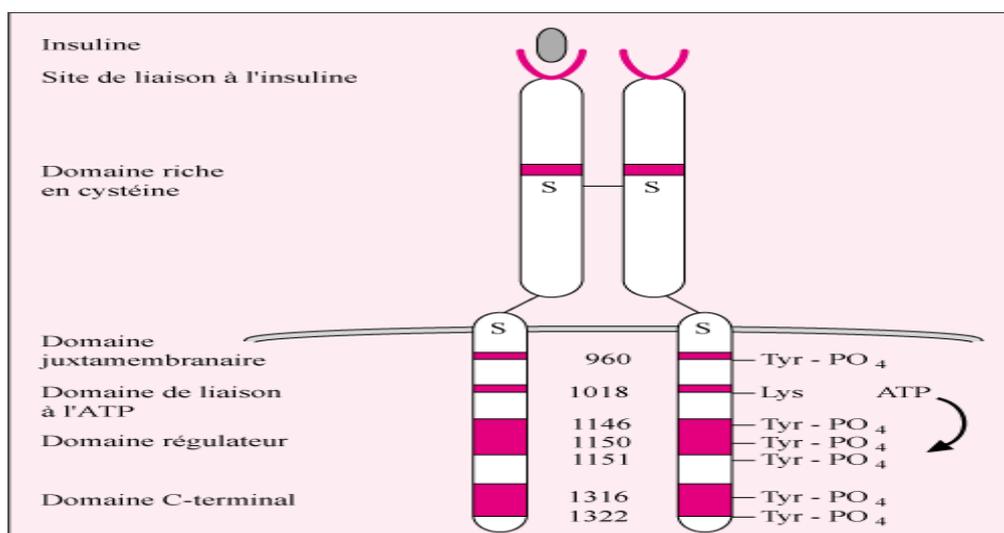


Figure 16 : Représentations schématiques de la structure du récepteur de l'insuline (**Bastard et Hainque, 1995**).

1.2.2. Gène d'insuline

Le diabète et l'obésité sont des pathologies en constante progression, ce qui pose un problème de santé publique important au niveau mondial. Le nombre de personnes diabétiques dans le monde était estimé à 150 millions en l'an 2000 et ce chiffre devrait doubler au cours des 25 prochaines années (**Zimmet *et al.*, 2001**).

Est la pathologie endocrinienne la plus fréquente de la femme préménopausée, une résistance à l'insuline est fréquemment retrouvée chez les patientes affectées par ce syndrome, jouant probablement un rôle physiopathologique important (**Jardena et François, 2009**).

L'insuline est bien connue pour jouer un rôle pré-pondéral dans le SOPK, principalement chez les femmes obèses et réagit de manière croisée avec le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1(IGF-1) pour améliorer la stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne, activant la phosphorylation de la tyrosine kinase et plusieurs cascades de signalisation intracellulaire

L'insulino- résistance est due, en grande partie, à des mutations différentes dans le gène du récepteur de l'insuline (**Chehin *et al.*, 2020**).

1.2.3. Protéines substrats du récepteur de l'insuline

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline (IRS proteins : IRS-1 et IRS-2) sont indispensables à la transduction du signal de l'insuline dans les cellules. Les polymorphismes des gènes codant pour IRS-1 (Gly9^èéArg) et IRS-2 (Gly1057Asp) ont été associés à la susceptibilité au diabète de type 2 (**Trimèche *et al.*, 2004**).

Une autre étude de professeure Ehrmann David et d'autres professeures n'ont pas trouvé d'association entre IRS-1 et le SOPK (**Ehrmann *et al.*, 2002**). Alors, le polymorphisme IRS-2 Gly/Gly était associé à des taux de glucose sanguin plus élevés chez des femmes non diabétiques caucasiennes ou afro-américaines présentant un SOPK (**Ibanez *et al.*, 2002**), et ont trouvé une fréquence augmentée du variant G972R du gène de l'IRS-1 chez les filles ayant eu une puberté précoce.

Cependant, des variantes alléliques de IRS-1 et IRS-2 ont été retrouvés de façon prédominante chez 53 patientes ayant un SOPK, ces variantes étaient, par ailleurs, plus fréquentes chez les patientes avec insulino-résistance (**El Mkadem *et al.*, 2001**).

1.2.4. Gène de la calpaïne 10

Le gène CAPN10 (Calpain 10) est localisé en position 2q37.3 et constitué de 12 exons. Il code pour la calpaïne-10. Cette protéine est une cystéine protéase associée à une susceptibilité pour le diabète de type 2. Des polymorphismes au niveau de ce gène ont été associés à des taux d'insuline plus élevés chez les femmes et à un risque accru de SOPK (**Amato et Simpson, 2004**).

La calpaïne est une cystéine protéase qui semble augmenter la susceptibilité au diabète de type 2 en majorant le risque d'insulinorésistance. Ehrmann et al. (2002) ont montré que l'haplotype 112/121 était significativement associé à l'insulinorésistance et à un risque deux fois plus important de SOPK.

L'altération du taux d'insuline provoque le SOPK; ainsi, une mutation de la calpaïne 10 provoque également le SOPK. Par conséquent, CAPN10 est un gène candidat à l'origine du SOPK (**Khan et al., 2019**).

1.3. Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines

Les gonadotrophines sont fréquemment utilisées pour induire l'ovulation chez les femmes atteintes du SOPK pour lesquelles le traitement au clomifène a échoué. Un traitement à faible dose avec des gonadotrophines offre un taux d'ovulation plus élevé, un développement monofolliculaire, avec un risque significativement plus faible de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (**Christin et Hugues, 2003**).

À cause de la dérégulation du ratio des hormones LH/FSH chez les femmes avec des ovaires polykystiques, les gènes impliqués dans la régulation des gonadotrophines (LH/FSH) ont fait l'objet de plusieurs investigations (**Clément et Benkhalifa, 2006**).

1.3.1. Gène de la LH et de son récepteur

Le gène LHCGR (Récepteur d'hormone lutropine-choriogonadotrope), localisé en position 2p16.3 est constitué de 14 exons. Il code pour le récepteur de l'hormone lutéinisante (LH). Une mutation activatrice du récepteur de la LH entraîne une hyperplasie des cellules de Leydig et une puberté précoce chez le garçon mais n'entraîne pas de SOPK chez la fille (**Jonard et Dewailly, 2002**).

1.3.2. Gène de la FSH et de son récepteur

La FSH joue un rôle déterminant dans la maturation folliculaire et la sécrétion d'estrogènes par les cellules de la granulosa. Chez les patientes ayant un SOPK, il existe un arrêt de la maturation folliculaire, ce qui suggère de probables anomalies du gène de la FSH et/ou de son récepteur (**Trimèche et al., 2004**).

Le gène FSHR (récepteur d'hormone stimulant le follicule), localisé en position 2p16.3, constitué de 14 exons et code pour le récepteur de l'hormone stimulant le follicule et il intervient dans le développement des gonades. Les études du gène du récepteur de la FSH n'ont pas mis en évidence d'association avec le SOPK. Le variant allélique Thr307/Ser680 a été retrouvé à égale fréquence chez les patients et les sujets normaux (**Trimèche et al., 2004**).

Ce polymorphisme était plus fréquent chez les obèses avec un syndrome OPK et son caractère homozygote était retrouvé chez les patientes avec des OPK plutôt que chez les sujets contrôles. De même, les études du gène du récepteur de la FSH n'ont pas mis en évidence d'association avec ce dysfonctionnement. Le variant allélique Thr307/Ser680 a été retrouvé à égale fréquence chez les patients et les sujets normaux (**Fu et al., 2013**).

1.3.3. Gène de follistatine

La follistatine, une protéine de liaison à l'activine, est largement exprimée, tout comme l'activine, et pourrait jouer un rôle important dans le SOPK. L'activine stimule la sécrétion hypophysaire de FSH et agit directement sur l'ovaire pour favoriser la maturation folliculaire. La neutralisation de l'activine devrait entraîner une réduction des niveaux de FSH et un arrêt de la maturation folliculaire, comme cela se produit chez les souris transgéniques surexprimant la follistatine. En outre, l'activine inhibe la biosynthèse des androgènes thécaux et son élimination par liaison à la follistatine pourrait conduire à une synthèse incontrôlée des androgènes thécaux sous l'effet de la LH. Le locus de la follistatine est apparu comme un candidat prometteur lors de l'étude de 39 paires de frères et sœurs affectés, bien que la force du lien ne soit estompée dans une série de suivi plus importante comprenant une analyse de séquence détaillée du gène de la follistatine.

Le gène de la follistatine n'a pas non plus été trouvé lié au SOPK dans des études menées par d'autres chercheurs (**Diamanti-Kandarakis et al., 2006**).

1.3.4. Gènes du récepteur de la dopamine

La dopamine inhibe la sécrétion de GnRH et de prolactine. Des polymorphismes ont été identifiés au niveau des gènes des récepteurs D2 et D3 de la dopamine. L'homozygotie pour l'allèle rare (allèle 2) du récepteur D3 a été associée à la résistance au citrate de clomifène chez les femmes d'origine espagnole. Une étude cas-témoins réalisée chez des femmes d'origine ethnique différente, n'a pas montré d'association significative entre les différents allèles du récepteur D3 de la dopamine et le SOPK (**Trimèche et al., 2004**).

2. ECA et ovaires polykystiques

La première pierre du développement des inhibiteurs de l'ECA a été posée en 1956 avec l'explication de la fonction de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) par Leonard Skeggs. La signification de cette enzyme pour la régulation de la pression artérielle a été largement sous-estimée dans les premiers temps.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une carboxypeptidase d'origine principalement pulmonaire, responsable de l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et de la dégradation de la bradykinine (vasodilatatrice). C'est une enzyme clé du système rénine-angiotensine. L'ECA est produite par ailleurs par les cellules épithélioïdes des granulomes de la sarcoïdose (**Finger et al., 2013**), faisant de cette enzyme le marqueur diagnostique et pronostique le plus intéressant de cette maladie (**Baudin, 2005**). Bien qu'il soit loin d'être idéal, avec une sensibilité de l'ordre de 60-80% et une spécificité du même ordre mais qui augmente avec le stade de la maladie (**Baudin, 2005**). Une ECA plasmatique normale n'exclut donc pas une sarcoïdose, et inversement, il existe aussi des faux positifs. L'ECA peut aussi être quantifiée dans le liquide céphalo-rachidien, en particulier en cas de suspicion de neurosarcoïdose mais avec une sensibilité faible et une spécificité qui n'est pas absolue (**Baudin et al., 2005**). Les taux d'ECA dans le LCR sont 5-10 fois inférieurs à ceux mesurés en périphérie.

2.1. Protéine ECA

L'ECA est une enzyme ubiquitaire, à Zinc, ancrée sur la face externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales et de distribution très large (**Laraqui, 2006 ; Tchelougou, 2013**). Elle est connue sous différentes dénominations, comme la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidylpeptide hydrolase ou Kininase II (EC 3.4.15.1) (**Laraqui,**

2006 ; Lefebvre, 2008). On lui connaît de nombreux substrats: angiotensine I, bradykinine, enképhaline. La séquence complète en acides aminés de l'ECA a été déterminée. Elle existe sous trois formes: une forme membranaire, pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa. L'ECA est une protéine hautement glycosylée (les sucres représentent selon les formes 20 à 30% du poids moléculaire de l'enzyme). L'ECA est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature (Laraqui, 2006 ; Diall, 2011).

2.2. Structure de l'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (Coates, 2003). L'ECA présente une structure protéique comportant trois domaines distincts (Figure 17), un court domaine intracellulaire carboxy terminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire, et un domaine extracellulaire composé de deux sites homologues appelés N-terminal et C-terminal, ce dernier catalyse le clivage de l'angiotensine I et de la bradykinine avec une efficacité identique. Cependant le site N-terminal clive de manière physiologique l'angiotensine 1-7 et le peptide hémé régulateur AC-SDKP, alors que le substrat physiologique du site C-terminal n'est pas connu (Laraqui, 2006).

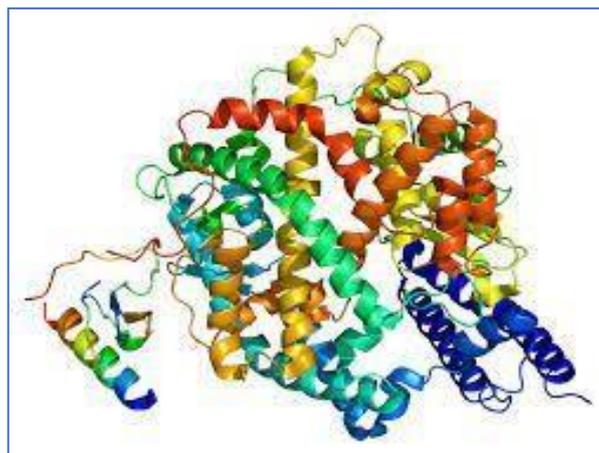


Figure 17 : Structure de l'ECA (Protein Data Bank)

2.3. Rôle de l'ECA

L'ECA est principalement retrouvée dans le système rénine angiotensine et le système kinine kallikréine (SKK) (figure 18). En effet, l'ECA transforme par clivage du dipeptide C-terminal

l'angiotensine I, décapeptide inactif, en angiotensine II, la forme active, un puissant vasoconstricteur stimulant la sécrétion d'aldostérone (Müller-Esterl, 2007).

Ainsi, l'ECA fait partie du système rénine angiotensine (SRA) en catalysant, dans les poumons, la conversion de l'angiotensine I en angiotensineII (Stankovic *et al.*, 2010).

L'ECA joue un double rôle : elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, par ailleurs elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : Substance P, enképhalines, la LH-RH (Baudin, 2005). Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Leclerc *et al.*, 2013).

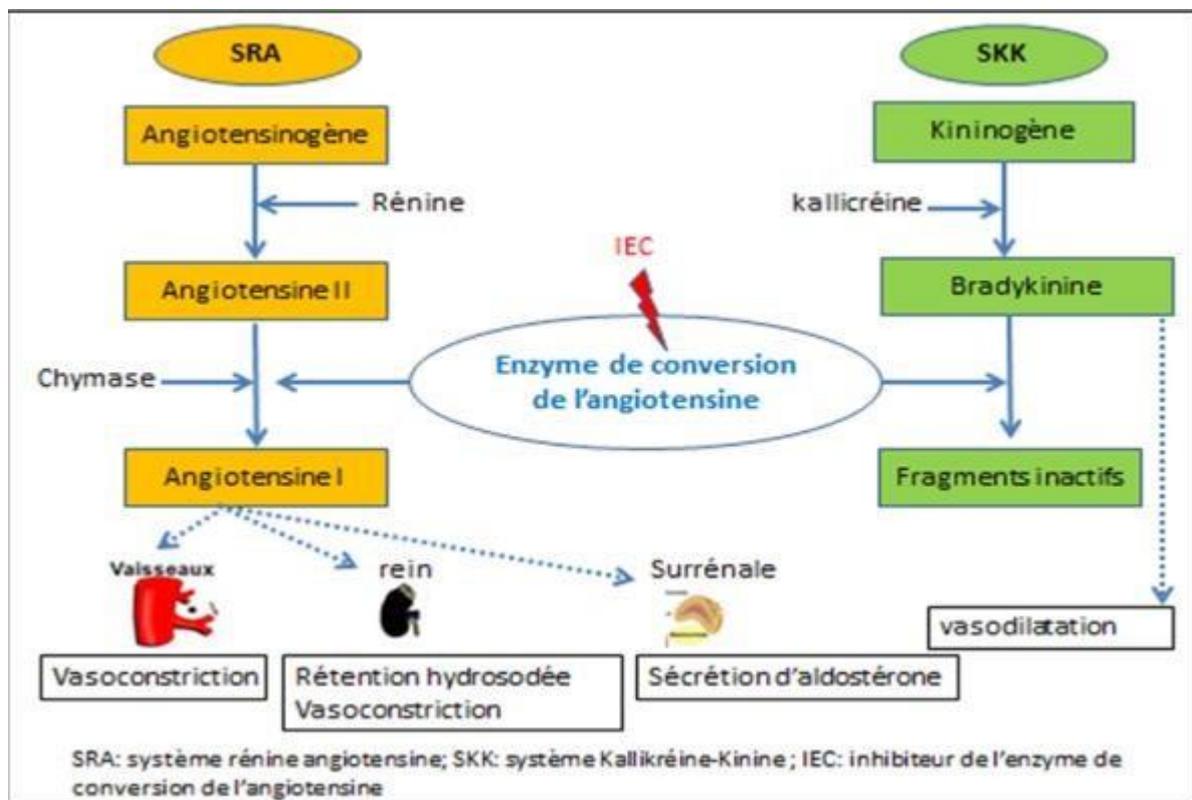


Figure 18 : Fonctions de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Stankovic *et al.*, 2010).

3. Gène de l'ECA

Le gène est localisé sur le chromosome 17q23 (Figure 19), mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. 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). La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à

481 pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (Laraqui, 2006).

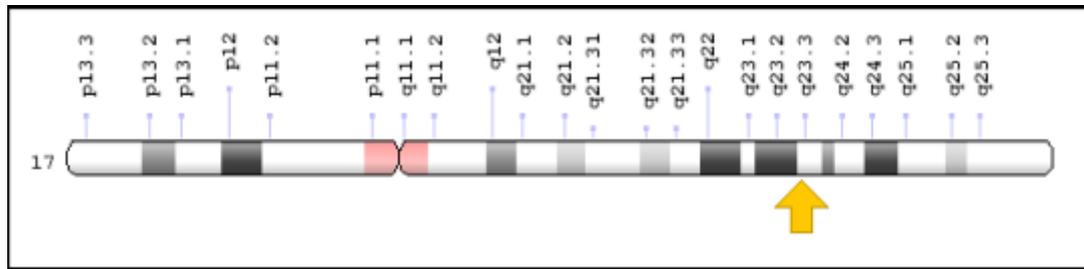


Figure 19 : Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 (Saquer *et al.*, 2016).

La transcription des deux types d'ECA est régulée par deux promoteurs génétiques spécifiques et distincts localisés sur le même gène. L'ECA somatique est transcrite à partir d'un promoteur situé sur le côté 5' du premier exon (Spro) et conduit à un ARNm comprenant les exons de 1 à 26, à l'exception de l'exon 13, qui est épissé. Cependant, l'ECA germinale est transcrite à partir d'un promoteur interne spécifique dans l'intron 12 (Gpro), l'ARNm germinale comprend les exons de 13 à 26 (**figure 20**) (Coates, 2003).

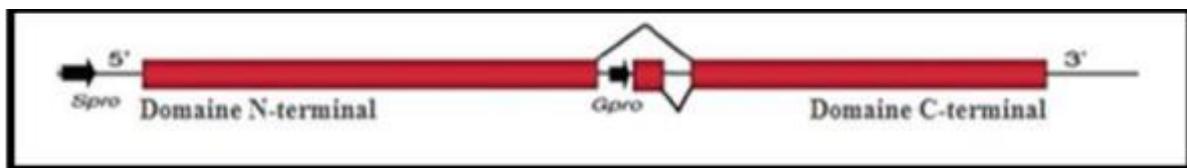


Figure 20 : Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche) (Coates, 2003).

4. Polymorphisme génétique de l'ECA

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D), qui consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb (séquence Alu) au niveau de l'intron 16 du gène codant l'ECA (**figure 21**). Les mutations responsables de ce polymorphisme n'ont pas encore été identifiées, mais les hypothèses actuelles prétendent que ces mutations se trouveraient dans une partie de l'exon 18, dans la région 3' UTR, par contre, d'autres auteurs incriminent d'autres variantes comme étant responsables de ce polymorphisme (zones en flèches doubles sens dans la figure 19) (Tchelougou, 2013).

La séquence Alu appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme AluI. Elle comporte 300 000 copies de 300 pb, retrouvées

tout au long du génome, même dans les introns des gènes comme pour l'ECA. La fonction de ces séquences Alu est actuellement inconnue et un rôle éventuel dans la réplication n'est pas encore prouvé. 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 ECA I/D. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (**Laraqui, 2006**).

Selon le National Center for Biotechnology Information (NCBI), il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques pour le gène de l'ECA, dont la plupart sont des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). 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**).

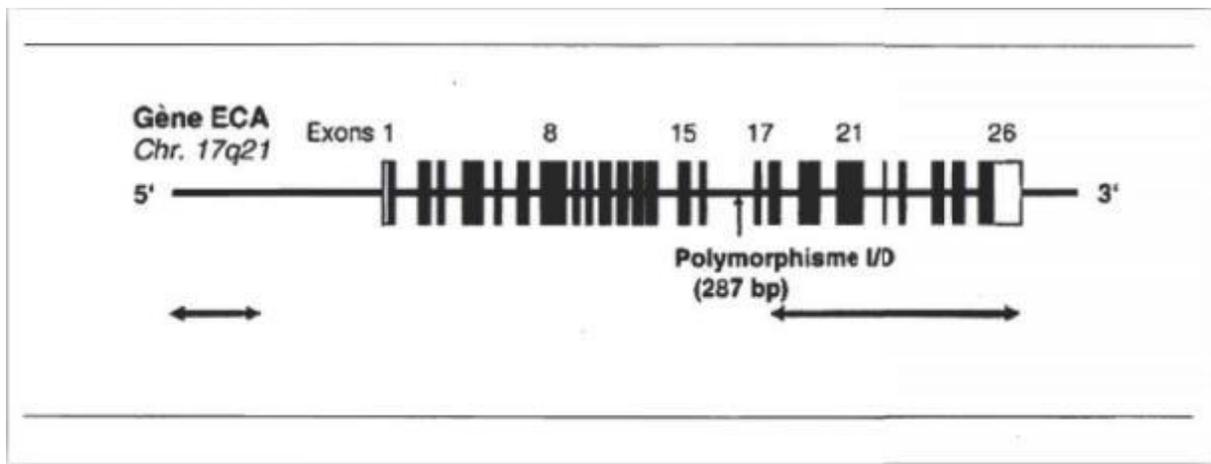


Figure 21 : Locus du polymorphisme génétique de l'ECA (**Lefebvre, 2008**).

1. Type et lieu d'étude

Notre étude est de type cas-témoins, effectuée durant la période de 2 jusqu' au 14 juin 2021. Les prélèvements des témoins ont été réalisés au sein du laboratoire de la clinique Boukerrou à Zouaghi Slimane et à l'hôpital -El Bir- ainsi que le laboratoire d'analyses privé -El Aziza- situé au niveau de Sidi Mabrouk.

1 seul prélèvement d'un cas SOPK a été fait au sein du laboratoire de la clinique Boukerrou à Zouaghi Slimane, l'ADN des 9 autres patientes nous a été fourni de la banque d'ADN du laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

L'extraction d'ADN ainsi que l'étude moléculaire ont été réalisées au niveau du laboratoire de Biologie Moléculaire de la faculté SNV de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

2. Population d'étude

L'étude intéresse deux types de populations : témoin et malade.

2.1. Population témoin

Elle représente 14 témoins, des sujets apparemment sains de différentes tranches d'âge (20 à 50 ans), de sexe féminin, habitant à Constantine.

Les femmes enceintes, sous traitement médical, ayant des antécédents familiaux du SOPK, ayant subi une transfusion sanguine ou refusant de faire le prélèvement sanguin ont été exclues de notre étude.

2.2. Population malade

Elle correspond à 10 sujets présentant un syndrome des ovaires polykystique et qui réfèrent à nos critères d'inclusion et d'exclusion :

2.2.1. Critères d'inclusion

- Les femmes ayant le syndrome du SOPK, diagnostiquées par des médecins spécialistes et présentant plus de 2 critères de Rotterdam (**Annexe 1**).
- Tout âge confondu.

2.2.2. Critères d'exclusion

- Tout sujet refusant de faire le prélèvement ou présentant moins de 2 critères de Rotterdam.

3. Méthodologie

3.1. Recueil des données

Chaque participant a été soumis à un questionnaire approprié accompagné d'un consentement éclairé, dans le but d'identifier l'implication de certains facteurs de risque tels que la présence d'antécédents familiaux, le tabac, ainsi que le mode de vie. Pour avoir tous les renseignements cliniques individuels, une analyse des dossiers a également été effectuée et un interrogatoire des témoins a été réalisé par nous-même.

Un exemple du questionnaire et du consentement sont placés en **annexe 2**.

3.2. Prélèvements sanguins

Le prélèvement sanguin a été réalisé par des professionnels de la santé (infirmier(e)s) pour chaque patiente à partir du sang veineux au pli du coude, sous des conditions stériles. Le sang est recueilli dans des tubes vacutainer EDTA (en quantité de 10 ml) préservant ainsi l'intégrité moléculaire.

3.3. Conservation des prélèvements

Tous les prélèvements ont été stockés à +4°C pendant une semaine au maximum au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université frères Mentouri Constantine 1. Les tubes portent des étiquettes portant les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.

4. Etude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivit d'une PCR directe (*polymerase chaine reaction*) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA.

4.1. Extraction d'ADN

Toutes les études génétiques nécessitent la disposition d'échantillons d'ADN ou d'ARN, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN. Dans la grande majorité des cas, la technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome et à la méthode de biologie moléculaire utilisée ultérieurement. Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses, celle employée dans notre étude est une méthode utilisant un solvant inorganique : le NaCl.

4.2.Principe de la méthode d'extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges. Ils seront ensuite traités par :

- Un détergent, le **Sodium dodécyle sulfate** (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires. Il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire.
- Une **protéinase K**, qui dénature et dégrade les protéines.
- Le **NaCl** est utilisé pour digérer et précipiter les différentes protéines associées à l'ADN.
- Le surnageant ainsi récupéré est traité par de **l'éthanol pur**, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.
- L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (**Tris EDTA 10 :1**).

Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre du sang total (5-10 ml).
- Puis, complété jusqu'au volume de 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5.
- Laisser le mélange 10 min dans la glace puis centrifuger pendant 10 min à 3900 tpm.
- Déverser le surnageant avec une grande prudence afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le **TE 20 :5 (Tris-EDTA)** au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et limite d'action des nucléotidases et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant pour obtenir un culot de leucocytes.
- Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3ml du **Tampon de lyse**.
- Ajouter 200 µl de **SDS** à 10% (comme un détergent « savon » éliminer les agents attaquants).
- Ajouter 100 µl de **protéine K (PK)** à 10 mg/ml (purification du mélange).
- Dans l'étuve, agiter les tubes dans une roue rotative à 37°C pendant une nuit avec un incubateur / agitateur (IKAr KS4000i Control).
- Le lendemain, les faire refroidir dans la glace (pour conserver et précipiter l'ADN).
- Ajouter 1 ml de **NaCl 4 M** et agiter rigoureusement à la main.

- Remettre les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger pendant 15 min à 2500 tpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, puis ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN s'est formée, visible à l'œil nu (laisser le tube éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube Eppendorf stérile.

Solubilisation de l'ADN

Notre ADN est réhydraté en ajoutant entre 300- 1000 µl de TE :10 ;1 selon la grosseur de la pelote et la concentration qu'on souhaite avoir.

Laisser les tubes pendant une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution.

4.3. Détermination de la pureté de l'ADN

La détermination de la pureté se fait par le calcul du rapport de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm (longueur d'onde d'absorption des protéines) qui doit être entre 1,8 à 2. Les acides nucléiques absorbent à une longueur d'onde de 260 nm, alors que les protéines absorbent à une longueur d'onde de 280 nm. Le rapport de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm est utilisé pour s'assurer de la pureté d'ADN de tout contaminant d'ADN soit protéine ou ARN.

On considère que :

- L'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260}/DO_{280}$ est compris entre 1,6 et 2.
- L'ADN est contaminé par les protéines si : $DO_{260}/DO_{280} < 1,6$.
- L'ADN est contaminé par les ARN si : $DO_{260}/DO_{280} > 2$.

Dans le cas où l'ADN est contaminé, il faut procéder à la réextraction d'ADN pour un bon usage et un bon résultat dans l'étape suivante de la PCR. L'ADN pur est conservé à +4°C jusqu'à utilisation.

4.4. Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA

Le génotypage du polymorphisme de l'ECA a été réalisé en utilisant la technique de PCR classique suivie d'une électrophorèse sur gel d'agarose. Il permet la détection de la présence (allèle I, insertion) ou de l'absence (allèle D, délétion) d'une séquence de 287 pb dans l'intron 16 du gène ECA. La PCR consiste en une succession cyclique de 3 étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

1. Première étape : dénaturation thermique

Cette étape consiste à séparer par la chaleur les deux brins en rompant les liaisons hydrogènes. L'ADN double brin est chauffé à 94°C. Cette température est supérieure à la température de dénaturation (*Température melting* ou T_m) de l'ADN qui passe alors sous forme simple brin. Ces brins servent de matrice au cours des cycles d'amplification.

2. Deuxième étape : hybridation des amorces ou « *annealing* »

Le milieu réactionnel est amené à une température inférieure au T_m des amorces. Cette T_m est en fonction de la séquence et est en général de l'ordre de 45 à 70 °C. Les amorces en large excès, s'hybrident à tout l'ADN simple brin comportant la séquence complémentaire.

3. Troisième étape : élongation et extension d'amorces

Une ADN polymérase (Taq polymérase) allonge les amorces en y incorporant les désoxynucléotides complémentaires de la séquence de la matrice à laquelle est hybridée. La synthèse s'effectue dans le sens 5'→3' à 72°C (température optimale). A la fin du cycle, deux copies de la séquence d'ADN cible sont obtenues. Un nouveau cycle commencera par l'étape de dénaturation, suivie successivement des étapes d'hybridation et d'extension. A chaque cycle correspond le doublement du nombre de copies de la séquence cible. De manière générale 25 à 40 cycles sont effectués, générant un nombre considérable de copies de la séquence cible. L'amplification est exponentielle selon la formule 2^n à la puissance n, n représente le nombre de cycles, par exemple une PCR de 30 cycles génère théoriquement 2^{30} à la puissance 30 copies de cibles initialement présentes.

5. Préparation du milieu réactionnel (mix)

Le milieu réactionnel tamponné comprend tous les éléments nécessaires : les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation $MgCl_2$ indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN

polymérase et les amorces. A ce milieu est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier. Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Sachant que :

C1 : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V1 : volume initial requis pour la dilution (inconnu).

C2 : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V2 : volume final (en fonction du nombre de tubes).

$$V1 = C2 \times V2 / C1$$

Le volume de chaque réactif est ensuite multiplié par le nombre de tubes (nombre d'individus), plus deux tubes (témoin négatif et positif). Une fois que le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit : $V2 - V1 = V \text{ eau distillée}$

Tableau 2 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR du gène *ECA*.

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN	1
H ₂ O	4,02
MgCl ₂ (50Mm)	0,3
Amorce sens F	1
Amorce anti-sens R	1
Tampon (10X)	1
dNTP (2Mm)	1,6
Taq polymérase	0,08
	10

Tableau 3 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région 3' non codante du gène *ECA*.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
ECA sens	5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'	490
ECA anti sens	5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'	

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 9 μ l de ce mélange et ajouté 1 μ l d'ADN pour chaque patient, dans chaque micro tube de PCR.

Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Conditions de PCR pour le gène *ECA*.

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
n=35	Dénaturation initiale	94	30 min
	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	57	30 s
	Élongation	72	30 s
	Élongation finale	72	4 min

6. Contrôle des produits de la PCR

Il nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique de PCR et d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN a eu lieu (grâce au témoin négatif). Ce contrôle est assuré par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % sur une cuve horizontale.

6.1 Préparation du gel d'agarose à 2 %

Le gel a été préparé en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) auquel nous avons ajouté 10 μ l de BET (Bromure d'éthidium), un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques rendant l'ADN fluorescent par exposition aux UV.

Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où l'on a déposé un peigne. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

6.2 Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %.

Dans chaque puits du gel, la quantité de 10 μ l du produit de PCR mélangée à 2 μ l d'un bleu de bromophénol a été déposée. Ce dernier permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-).

Un marqueur de poids moléculaire 100 pb est déposé dans le dernier puits pour déterminer la taille des fragments.

Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 1 heure.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un transilluminateur.

Les molécules du BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiée et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes.

7. Analyse statistique

Pour vérifier l'existence ou l'absence d'un lien substantiel entre les polymorphismes Insertion/Délétion du gène *ECA* et SOPK, nous avons utilisé Epi info version 6.0 pour le calcul des OR et des p-value.

7.1. Odds ratio (OR)

Un odds ratio (OR), est utilisé dans les études cas-témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non exposés. Pour le calculer nous avons établi le tableau de contingence suivant :

Tableau 5 : tableau de contingence.

	Patients	Témoins	Total
Exposés (Présence du facteur présumé de risque de la maladie)	a	b	a+ b
Non-exposés (Absence du facteur présumé de risque de la maladie)	c	d	c+ d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Le rapport impair est calculé par la formule ci-dessous :

$$\text{OR} = a/c / b/d = a*d / b*c$$

OR = 1 L'exposition n'affecte pas les chances de résultat.

OR > 1 L'exposition associée à des chances de résultat plus élevées.

OR < 1 L'exposition associée à une moindre probabilité de résultat.

7.2. Intervalle de confiance

Les OR et l'intervalles de confiance, ou IC (*Confidence Interval*), représente le niveau de certitude des résultats de la recherche. Il nous permet de calculer la marge d'erreur de l'échantillon sélectionné afin d'estimer le résultat réel à 95% en l'encadrant dans une fourchette. Plus cet échantillon est grand, plus il est représentatif, plus l'intervalle de confiance est faible, plus le résultat de l'enquête est précis. Les limites de confiance sont les deux valeurs qui définissent l'intervalle. L'utilisation d'une proportion fixe de 95% est purement arbitraire. Certains auteurs utilisent un intervalle de confiance de 90% ou 98%.

7.3. Choix de la p-value (p)

La P mesure la probabilité que toute différence observée entre les groupes soit attribuable au hasard. Son calcul donne des informations sur l'importance des différences de fréquence des allèles entre les patients et les témoins. Une valeur P proche de 0 indique que la différence observée n'est pas susceptible d'être due au hasard, et donc que la différence de distribution entre les populations de patients et de contrôles pour un marqueur donné est statistiquement significative, et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme associé, alors qu'une valeur P est égale ou inférieure à 0,05 (5%), il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de 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.

Dans la présente étude, notre but était de mener une enquête épidémiologique descriptive afin d'obtenir la fréquence du SOPK dans la région de Constantine. D'autre part, prélever le plus grand nombre possible d'échantillons sanguins de patientes pour l'étude moléculaire et de collecter toutes les informations cliniques, sociales, démographiques et biologiques possibles.

Après avoir contacté les services de santé publique spécialisés de ce dysfonctionnement, il s'est avéré qu'il serait impossible d'accéder à ces derniers, en raison de la situation sanitaire actuelle (Covid-19). Egalement, nous nous sommes rendus chez plusieurs gynécologues privées, mais, le nombre de patientes qui consultaient à complètement diminué après l'émergence du Covid-19. Pour cela, nous nous sommes tournées vers la clinique médico-chirurgicale privée BOUKERROU au niveau de Zouaghi Slimane possédant un service de gynécologie ainsi qu'un laboratoire d'analyse médicale pour surveiller si une patiente atteinte du SOPK viendra consulter.

Au cours de notre période de formation de 2 jusqu'à 14 juin 2021, nous n'avons malheureusement identifié qu'une seule femme atteinte du syndrome OPK à cause d'insuffisance du temps de stage réduit à cause des précautions contre la Covid-19.

1. Caractéristiques clinico-biologiques de la patiente avec SOPK

En concertation avec les médecins gynécologues, nous avons pu recueillir les données clinico-biologiques relatives à cette patiente (**Tableau 6**), un prélèvement sanguin destiné à l'analyse moléculaire a été également effectué.

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-biologiques de la patiente SOPK recrutée pour l'étude moléculaire.

Age	31 ans
Situation familiale	Mariée
Nombre d'enfants	1
Taille	1,66 cm
Poids	85 kg
IMC	30,85
Motifs de consultation	Infertilité secondaire
Cycle menstruel	Dérégulé

Compte tenu du très petit nombre de cas que nous avons recruté, il a été impossible de mener une étude moléculaire avec le seul cas inclus. De ce fait, nous avons utilisé 9 ADN de patientes atteintes du SOPK de la banque d'ADN du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire du pôle de recherche -Chaab Ersas- de l'université frères Mentouri Constantine 1.

Après une recherche bibliographique rigoureuse, à notre connaissance, aucune étude épidémiologique en Algérie n'a analysé la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (articles publiés).

Des études qui ont été réalisées en Europe ont dévoilé un taux de 4,6 à 8 % de prévalence, d'autres aux États Unis ont révélé une prévalence de 5 à 10 % avec une prédominance mexicanos-américaine par rapport aux blondes et aux afro-américaines.

Le syndrome des ovaires polykystiques a été estimé affectant 3,4% des femmes dans le monde par l'OMS. Malheureusement, les études concernant la prévalence dans les pays en voie de développement sont très rares ; une étude au Sri-Lanka utilisant les critères de Rotterdam et impliquant 2915 femmes a estimé un taux de prévalence de 6,3 % (**Chan et al., 2017**), une autre en chine utilisant les critères de NIH (National Institut of Health) et impliquant 915 femmes a révélé un taux de prévalence de 2,2 % (**Bahri, 2017**).

L'âge relativement avancé de notre patiente peut s'expliquer par le fait que, pour une grande partie des femmes algériennes avant le mariage souffrent de troubles menstruels (une caractéristique générale du SOPK) mais rares sont celles qui consultent. Le désir de notre patiente d'avoir un deuxième enfant est le motif principal de la consultation. Elle a essayé de tomber enceinte mais en vain car elle souffre d'irrégularités menstruelles. En effet, le syndrome OPK est associé à une infertilité ovulatoire dans 20 à 74 % des cas souvent associé à des irrégularités menstruelles (**ESHRE/ASRM, 2012**).

Selon les règles de l'interprétation de l'IMC : avec un IMC de 30,85, notre patiente présente une obésité modérée. Selon ces données, nous constatons que l'obésité n'est pas réellement l'une des causes du SOPK, mais soit plutôt la conséquence de l'insulino-résistance. L'excès d'adiposité pourrait d'ailleurs aggraver les troubles reproductifs et métaboliques associés à ce dysfonctionnement (**Torrea et Fernandez, 2007**).

Le syndrome des ovaires polykystiques est classiquement lié à un petit poids à la naissance, à des signes d'hyperandrogénémie à la puberté, à de l'obésité à l'adolescence, à de l'oligoménorrhée ou à de l'aménorrhée à l'âge adulte et à un risque de syndrome métabolique

avec maladies cardiovasculaires possibles plus tard dans la vie (Croteau et Bérubé, 2011). Cette affection nécessite donc un traitement propre à chaque étape de la vie et un suivi à long terme (Vause et Cheung, 2010).

2. Résultats de l'étude moléculaire (profils génotypiques du polymorphisme insertion/ délétion de l'ECA)

Le génotypage du gène ECA pour le polymorphisme I/D a été fait par PCR classique.

2.1 Profil électrophorétique

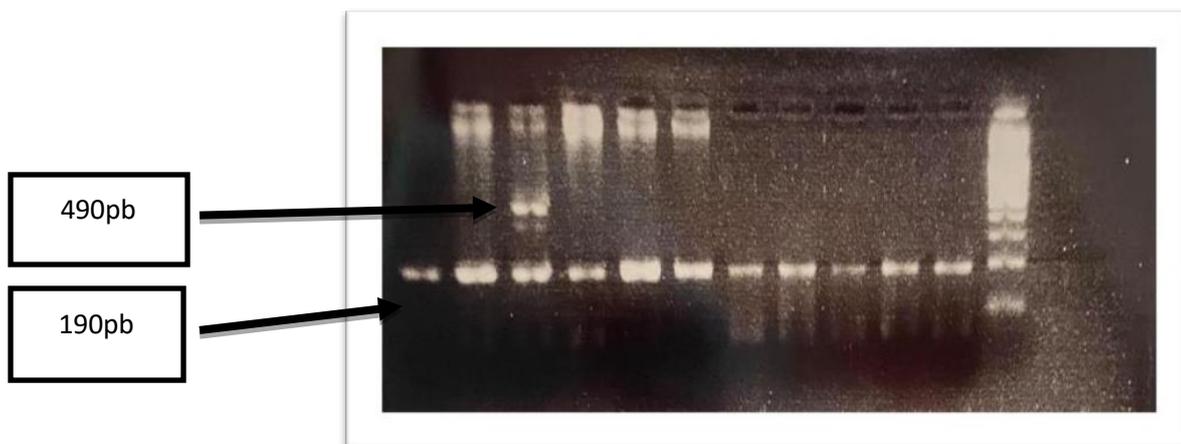


Figure 22 : Profil d'électrophorèse de la PCR du polymorphisme ID du gène *ECA*. La taille du fragment amplifié est de 190pb.

Après électrophorèse sur gel d'agarose des produits de PCR, 3 génotypes ont été obtenus: L'homozygote « DD » est caractérisé par la présence d'une seule bande de 190 pb. L'hétérozygote « DI » est précisée par la présence de deux bandes de 490 pb et 190 pb. L'homozygote « II » qui n'a pas été retrouvé dans nos échantillons montre normalement une bande de 490pb.

2.2 Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène *ECA*

Les histogrammes et le tableau montrent la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques entre les témoins et les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (Figure 23- 24) (Tableau 7).

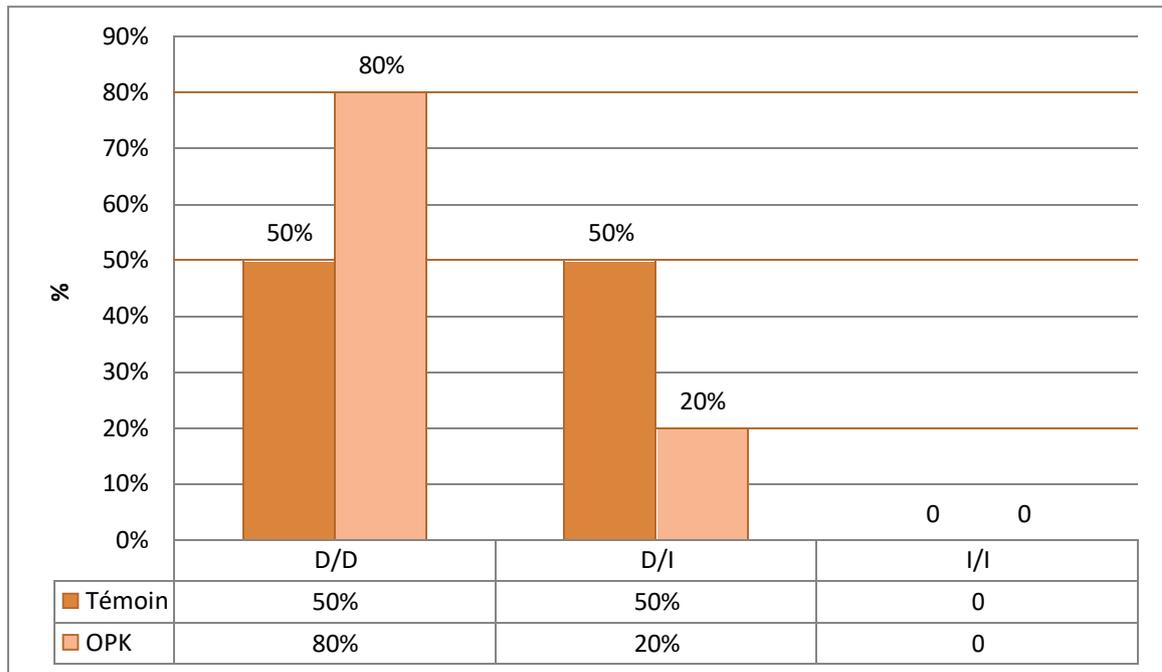


Figure 23 : Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme ID du gène *ECA* des patientes et des témoins.

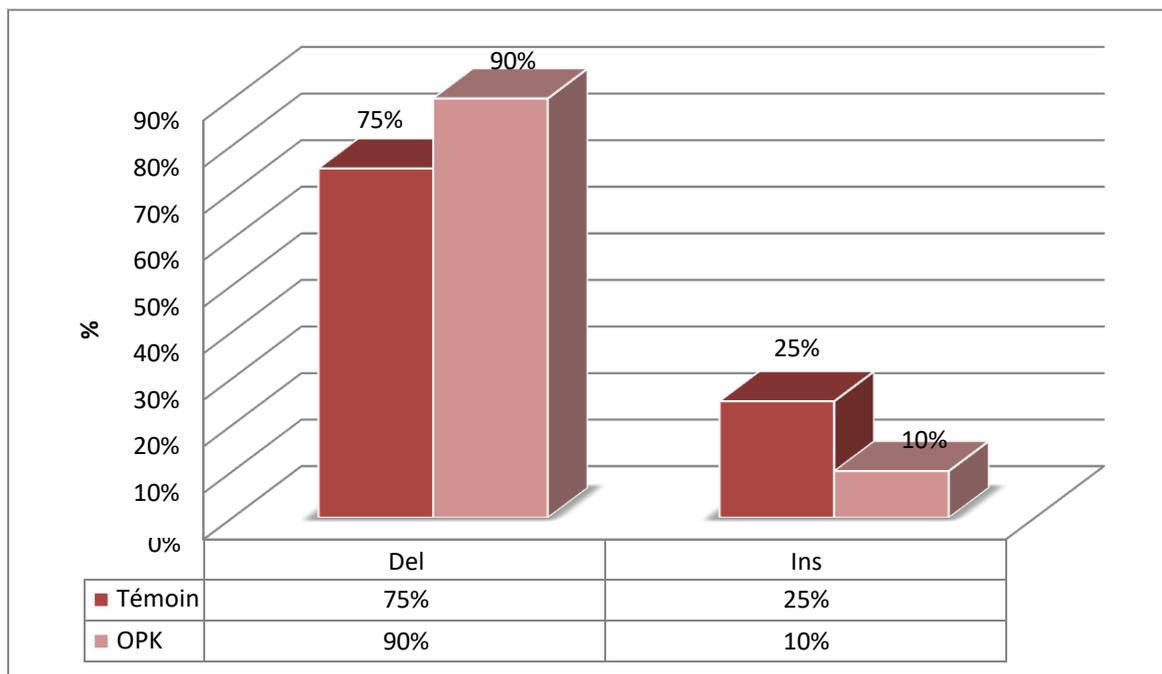


Figure 24 : Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme ID du gène *ECA* des patientes et des témoins.

Tableau 7 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID du gène *ECA* chez les patientes et les témoins.

<i>ECA</i>	Patientes (OPK)		Témoins		OR (95% CI)	<i>P value</i>
	n	(%)	n	(%)		
Co-dominant						
del/del	8	80%	5	50%		
ins/del	2	20%	5	50%	0,25[0,02-2,5]	0,34
ins/ins	0	0	0	0	Indéfini	
Allèles						
del	18	90%	15	75%		
ins	2	10%	5	25%	0,33[0,04-2,42]	0,40

Selon les résultats obtenus, le génotype homozygote sauvage (DD) est le prédominant dans la population malade avec une fréquence de 80%, par rapport aux témoins (50%). Alors que le génotype hétérozygote (ID) des témoins (50%) est plus fréquent que la population malade (20%). Cependant, la fréquence du génotype homozygote muté (II) est absente dans les deux populations étudiées (patientes et témoins) 0%. Au même titre que le génotype DD, l'allèle D est le plus représenté dans les deux groupes patients et témoins, avec des fréquences respectives de 90% et de 75% versus 10% et 25% pour l'allèle I (**Tableau 7**).

Nous pouvons dire que les fréquences génotypiques et alléliques présentent une certaine hétérogénéité entre les patients et les témoins. D'après l'évaluation de la valeur de l'équilibre de Hardy-Weinberg pour nos deux régiments (femmes OPK et témoins) pour le polymorphisme étudié, la valeur de la *p-value* obtenue est supérieures à 0,05 suggérant que l'équilibre de Hardy-Weinberg est respecté.

Le calcul de l'OR et la valeur *p*, révèle que toutes les différences de distribution génotypiques et alléliques observées ne sont pas statistiquement significatives. Ces résultats suggèrent que le polymorphisme I/D du gène *ECA* ne constitue pas un facteur de risque du SOPK.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) joue un rôle important dans le système rénine-angiotensine (SRA) qui régule la pression artérielle, l'angiogenèse de l'endothélium ovarien, la croissance folliculaire, la stéroïdogénèse et l'inflammation. La production d'angiotensine II du SRA peut provoquer une atrophie folliculaire à chaque période de

développement folliculaire et favoriser la formation d'ovaires polykystiques et d'hyperandrogénie (**Bayram et al., 2011**). L'ECA est exprimé dans de multiples tissus, y compris les ovaires, et est également impliqué dans diverses maladies (**Koh et al., 2003**).

Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène *ECA* 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 (**Cintra et al., 2018**). 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'existence d'une association entre le polymorphisme I/D et le SOPK est controversée. Plusieurs études n'ont rapporté aucune contribution de ce polymorphisme dans la susceptibilité au SOPK. Cependant, peu d'études ont déclaré 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**).

Après une recherche bibliographique minutieuse effectuée sur les bases de données (PubMed), nous avons identifié 9 études cas-témoins pour explorer l'implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la survenue du syndrome des ovaires polykystiques.

Les résultats obtenus (aucune association entre le polymorphisme étudié et le SOPK) sont en accord avec plusieurs études antérieures :

La première étude avec des données exploitables pour une possible comparaison des résultats a été publiée en 2009, menée sur la population chinoise. Les fréquences DD, ID et II étaient respectivement de 28,32%, 46,24% et 25,43% dans le groupe de patients. Quant au groupe témoin, les fréquences DD, ID et II étaient respectivement de 32,63%, 45,34% et 22,03%. Mais, comme la différence entre les groupes témoins et les groupes de patients n'avait aucune signification statistique ($p > 0,05$), il a été conclu que le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'a aucun effet sur la pathogenèse du SOPK (**Sun et al., 2009**).

Dans un échantillon plus grand, suggérant une association possible de polymorphismes avec la stéroïdogenèse dans l'ovaire basée sur l'observation de niveaux de testostérone significativement plus élevés pour le génotype DD, aucune différence significative de testostérone et d'autres hormones entre les trois génotypes *ECA* n'a été retrouvée. Cet écart peut s'expliquer par le fait que le polymorphisme I/D de l'*ECA* n'est pas le facteur clé qui

influence le niveau de testostérone, mais peut être l'un des cofacteurs interagissant avec d'autres dans la pathogenèse du SOPK. Dans la même étude, il a été révélé que la présence de l'allèle D de ce polymorphisme est associée à des niveaux plus élevés d'ECA plasmatique (**Sun et al., 2009**).

Une étude réalisée par la suite sur un échantillon de la population Turque, a révélé que le génotype DD et l'allèle D du gène *ECA* ont été observés plus fréquemment chez les patientes atteintes du SOPK (63% contre 46% pour le génotype DD et 75% contre 67% pour l'allèle D) ($p > 0,05$). L'indice de masse corporelle, les taux de glucose et d'insuline à jeun, les taux de testostérone totale étaient plus élevés dans le groupe SOPK ($p > 0,05$). Les fréquences des allèles D et I étaient de 45 (75%) et 15 (25 %) pour le groupe SOPK et de 44 (67%) et 22 (33%) pour le groupe témoin ($p > 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée dans les distributions de génotypes et d'allèles entre les cas et les groupes témoins. L'effet d'un seul gène peut être insuffisant pour expliquer ce trouble complexe. Bien que cela n'ait pas atteint une signification statistique, l'observation d'un génotype DD plus élevé chez les patients et d'un taux plus élevé de résistance à l'insuline en présence de l'allèle D sont les résultats les plus saillants de cette étude (**Karabulut et al., 2010**).

Une autre étude faite sur la population turque, a résolu qu'il n'y avait pas d'association entre les génotypes du polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et les caractéristiques individuelles des patientes et des témoins. La distribution des génotypes du groupe SOPK n'était pas en accord avec l'équilibre de Hardy-Weinberg. Il n'y a pas eu de rapports décrivant une incompatibilité entre les génotypes du polymorphisme en question et la population turque ou le SOPK (**Bayram et al., 2011**).

L'étude brésilienne menée sur une population dont 97 femmes diagnostiquées avec SOPK, ont participé à cette étude. Le groupe témoin était composé de 94 femmes. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différences statistiques entre les patients et les témoins pour les fréquences génotypiques ($\chi^2 = 1,52, p = 0,47$) et alléliques ($\chi^2 = 0,21, p = 0,76$), donc pas d'association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le SOPK. En ce qui concerne les facteurs de risque du syndrome, les antécédents du SOPK familial sont plus fréquents entre les femmes atteintes du syndrome (**Cintra et al., 2018**).

De même, une étude en Inde du Sud avec 582 femmes en âge de procréer (346 avec SOPK et 236 témoins) n'a révélé aucune association entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et le SOPK (**Deepika et al., 2013**).

Néanmoins, de nombreuses études divergent avec nos résultats :

En Grèce, une étude sur l'implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la pathogenèse du SOPK a mis en évidence l'augmentation de l'incidence du génotype DI et l'association du génotype II avec l'IR (résistance à l'insuline). Ces données suggèrent que le rôle de ce variant dans la pathogenèse du SOPK pourrait résulter de la présence simultanée de l'allèle D, impliqué dans l'augmentation locale de la production d'androgènes et de l'allèle I, impliqué dans l'IR. Ils ont constaté également, qu'il y avait une association significative entre le polymorphisme I/D et le SOPK dans les cas d'hyperandrogénie, mais pas dans le groupe sans hyperandrogénie. De plus, certaines des études sélectionnées ont également évalué la relation entre le polymorphisme I/D et les phénotypes liés au SOPK et ont montré que le polymorphisme I/D pourrait être plus susceptible d'être lié à l'hyperandrogénie et/ou à la résistance à l'insuline (**Koika et al., 2012**).

De même, une étude de la population polonaise, a déterminé qu'il existe une association entre le polymorphisme I/D *ECA* et la présence et l'intensité de troubles métaboliques chez les femmes atteintes du SOPK (**Ożegowska et al., 2016**).

De plus, une méta-analyse de **Jia et al. (2012)** a soutenu également une association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le SOPK chez les caucasiens, mais pas chez les asiatiques.

Une grande variation a été rapportée dans la distribution des allèles D et I dans divers groupes ethniques. Des études antérieures chez les caucasiens et les asiatiques ont révélé l'association de l'allèle D avec l'hyperandrogénie, la résistance à l'insuline, l'obésité et l'augmentation de l'activité RAS (**Sun et al., 2009 ; Karabulut et al., 2010 ; Javaid et al., 2011 ; Cao et al., 2002**).

Dans le syndrome des ovaires polykystiques, l'existence d'une composante génétique est fondée sur des analyses de groupements de cas familiaux. L'hyperandrogénémie familiale semble être la caractéristique génétique héréditaire la plus forte.

L'étude génétique de ce dysfonctionnement est rendue difficile par plusieurs facteurs. D'une part, ce syndrome est associé à une infertilité, limitant la disponibilité de grands arbres généalogiques pour une analyse de liaison, d'autre part, le syndrome des OPK étant une maladie hétérogène, les études familiales ne peuvent pas être facilement comparées en raison de l'utilisation de critères de diagnostics différents.

Malgré ces problèmes, la majorité des études suggère un trait héréditaire dominant de faible pénétrance et d'expressivité variable. Ce mode d'hérédité serait en accord avec les signes cliniques variables de ce syndrome. Cependant, une hérédité polygénique multifactorielle ne peut pas être exclue.

L'exploration génotypique du polymorphisme I/D de l'ECA nous a permis d'obtenir les répartitions des fréquences génotypiques respectives chez les témoins et les patientes OPK : (ID 50%, II 0% et DD 50%) et (ID 20%, II 0%, DD 80%) ainsi que les fréquences alléliques (I 25%, D 75%) et (I 10%, D 90%) chez les témoins et les cas, respectivement.

Nous pouvons conclure que le génotype DD et l'allèle D était plus répandu chez les femmes atteintes du SOPK. Une nette prédominance du génotype DD (80%) a été observée chez les femmes atteintes par rapport aux femmes témoins (50%). Donc, aucune association significative n'a été observée entre le polymorphisme étudié et le SOPK. Ces résultats ne peuvent être concluants que si la taille de la population d'étude sera plus importante.

Comme perspectives de notre travail, nous proposons :

- De mettre en place, en premier temps, de registres spécialisés des femmes consultant pour un syndrome des ovaires polykystiques, dûment renseignés, au niveau des structures de santé publiques. Dans un deuxième temps, une enquête épidémiologique à l'échelle nationale doit être menée pour avoir une idée sur la prévalence de ce dysfonctionnement en Algérie. Une telle enquête pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques relatifs à la population algérienne.
- De mettre en place, au niveau des cabinets médicaux privés de gynécologie, des registres permettant de recueillir les données des consultations pour un OPK. Malheureusement, dans la région de Constantine, l'essentiel des femmes qui présentent ce dysfonctionnement préfèrent un suivi dans ces structures, qui, souvent,

ne tiennent pas d'archives avec les données clinico-biologiques correspondants aux demandeurs à ces patientes.

- D'élargir la taille de l'échantillon étudié, pour continuer l'étude sur le gène *ECA*, d'étudier sa fonction, ce qui va permettre de mieux comprendre l'étiologie et peut mener à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de diagnostic de cette pathologie.
- De poursuivre les travaux sur un échantillon encore plus large afin de mieux identifier, et évaluer l'association de ce polymorphisme ainsi que d'autres variants géniques à l'origine du syndrome des ovaires polykystiques.
- D'effectuer une analyse cytogénétique des patientes diagnostiquées avec un syndrome des ovaires polykystiques.
- En Algérie et dans certaines régions, l'endogamie et la consanguinité au sein de certaines communautés constituent presque une norme. Il serait intéressant de procéder à des études génétiques familiales sur le syndrome des ovaires polykystiques au niveau de ces régions.

Comme le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble complexe dans lequel, les origines génétiques et les facteurs environnementaux interagissent pour déterminer sa pathogenèse, des études supplémentaires sont donc nécessaires pour rechercher les influences potentielles d'autres polymorphismes des gènes impliqués dans la pathogenèse de SOPK, susceptibles d'être affectées par des interactions gène-gène et gène-environnement.

Amato P et Simpson J L. (2004). Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 18 : 707-18.

Apter D, Vihko R. (1985). Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche. *Clin Endocrinol*. 22(6):753–60. PubMed PMID: 3160508.

Arriaga M, Moran C, Rodriguez G, et al. (2012). L'obésité affecte différemment les phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques., *Int J Endocrinol*.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. (2006). Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov;91(11):4237–45.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. (2004). Androgen excess in women :experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 89 : 453-62.

Azziz R, Woods K S, Reyna R, et al. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 89, 2745-2749.

Azziz R. (2006). Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(3) : 781-5.

Bahri K. (2017). Prise en charge des ovaires polykystiques. Thèse doctorat en medecine. En ligne. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah – Maroc.

Bastard J F, Hainque B. (1995). Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *7(6) : 365-74*

Bastard JF, Hainque B. (1995). Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *7(6) : 365-74*.

Baudin B, Bénétteau-Burnat B, Vaubourdolle M. (2005). Enzyme de conversion de l'angiotensine I dans le liquide céphalorachidien et neurosarcoïdose. *Ann. Biol. Clin*. 63:475-480.

Baudin B. (2005). Enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le diagnostic de la sarcoidose. *Pathol Biol*. 53 : 183-186p.

Bayram B, Kılıççı Ç, Önlü H, et al. (2011). Association of angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*, 489(2), 86–88.

Bouchard P. (2003). Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 32:2S5-2S10.

Boumsma CM, Eijkemans MJ, Visser GH, et al. (2006). Une méta-analyse des issues de grossesse chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, *Hum Reprod Update*, vol. 12 (p. 673-683).

- Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O et al.** (2006). PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 113(10) : 1210-7.
- Brooker C.** (2000). *Le corps humain: Étude, structure et fonction* (De Boeck Supérieur).
- Bruce Blaus.** (2014). Medical gallery of Blausen Medical. *WikiJournal of Medicine*.
- Bruni V, Dei M, Pontello V, Vangelisti P.** (2003). The management of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:307-21. 16.
- Bulent O, Yildiz MD.** (2008), Chapter 21, Impact of Diagnostic Criteria NICHD Versus Rotterdam, Polycystic Ovary Syndrome. 344-346.
- Cao Y, Wang Y, Zhou P et al.** (2002). Relationship between ACE gene polymorphism and the renin-angiotensin system in PCOS patients. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*.
- Carmina E, Rosato F, Jannì A, et al.** (2006). Extensive clinical experience : relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 2-6
- Celika O, Yesiladab E, Hascalika S, et al.** (2010). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS. *Reprod Biomed Online*. 20(4):492–8. PMID: 20138007.
- Chan J L, Kar S, Vanky S et al.** (2017). Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- Chantal K.** (2010). *appareil génital féminin. Collège universitaire et hospitalier des histologies, embryologie, cytologistes et cytogénéticiens(CHEC). contemporain.* *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 32 (5) : 426-8.
- Charnvises K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y et al.** (2005). Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 21(3) : 161-4.
- Chehin M B, Fraletta R, Lorenzon A et al.** (2020). The insuline signaling pathway is dysregulated in cumulus cells from obese, infertile women with polycystic ovarian syndrome with an absence of clinical insulin resistance. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*.
- Cheung A P.** (2010). Syndrome des ovaires polykystiques : Point de vue contemporain. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 32 (5) : 426-8.

- Christin-Maître S, Hugues JN.** (2003). Une étude comparative randomisée multicentrique comparant le protocole step-up versus step down dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Hum Reprod.* 18:1626-1631.
- Cintra MTR, Balarin MAS, Tanaka SCS, et al.** (2018). Polycystic ovarian syndrome: rs1799752 polymorphism of ACE gene. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 64(11), 1017–1022.
- Clément P et Benkhalifa M.** (2006). Génétique et physiopathologie du syndrome d’ovaire polykystique: minirevue. *La Lettre du gynécologue*, (311), 38-40.
- Coates D.** (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(6), 769-773.
- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al.** (2014). ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome : a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.*171 : 1-29.
- Cotinot C, Magre S et Vigier B.** (2003). Comment revisiter la notion sexiste: Le sexe femelle est le sexe par défaut. *Différenciation ovarienne chez les mammifères.*
- Coujard R et Poirier J.** (1980). *Précis d’histologie humaine* (Presses Université Laval).
- Couzinet B, Pholsena M, Young J et al.** (1993). The impact of a pure antiandrogen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol*, 39 : 157-62.
- Crain DA, Noriega N, Vonier PM, et al.** (1998). Cellular bioavailability of natural hormones and environmental contaminants as a function of serum and cytosolic binding factors. *Toxicol.Ind.Health.* 14, 261-273.
- Crand A et Pugeat M.** (2008) Génétique et syndrome des ovaires polykystiques. *La Lettre du Gynécologue*. N°332, 15p.
- Croteau M et Bérubé J.** (2011). Diagnostic et traitement des ovaires polykystiques êtes-vous polyvalent. *Le Médecin du Québec*. Volume 46, numéro 3.
- Cundy, A S et Shin G.** (2017). *Découvrir la biologie* (De Boeck Supérieur).
- Deepika MLN, Reddy KR, Rani VU, et al.** (2012). 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.
- Denis M.** (2003). *La régulation du taux des hormones sexuelles femelles*. Académie de Dijon.
- Dewailly D, Catteau-jonard S, Reyss AC et al.** (2006). Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(10) : 3922-7.

- Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al.** (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology : a task force from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. 20 : 334-52.
- Diall Amadou Aly.** (2011). Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G. thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, 98p.
- Diamanti-kandarakis E et Dunaif.** (2012). the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*. 33(6): 981-1030.
- Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H et Legro R S.** (2006). The Role of Genes and Environment in the Etiology of PCOS. *Endocrine*, 30(1), 19–26.
- Dominique B.** (2002). Le syndrome des ovaires polykystique, nouveautés en matière d'investigation et de traitement de l'infertilité. *La médecine du québec*. Volume37, numéro11
- Dunaif A, Xia J, Book CB, et al.** (1995). Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 96:801-10.
- Ehrmann D A.** (2005). Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 352(12) : 1223-36.
- Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, et al.** (2002). Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 4297-300.
- El Mkaïdem SA, Lautier C, Macari F et al.** (2001). Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 50:2164-8.
- Elaine N, Marieb.** (2008). *Biologie humaine .Principes d'anatomie et de physiologie*. Paris.p580.
- ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertility and Sterility*. 97 : 28-38.
- Fedorcsak P, Storeng R, Dalf P O et al.** (2000). Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstetrica & Gynecologica Scandinavica*. 79(1) : 43-8.
- Fernandes AR, Silva AC, Romao GS et al.** (2005). Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*. 18(4) : 269-74.
- Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, et al.** (2013). Sracoidose: aperçu clinique. *Forum Med Suisse*. 13:265-270.

- Florez J C.** (2005). Genetic susceptibility for polycystic ovary syndrome on chromosome 19: advances in the genetic dissection of complex reproductive traits. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(12):6732–4.
- Franks S.** (1997). The 17 α -hydroxylase-17, 20-lyase gene (CYP17) and polycystic ovary syndrome (commentary). *Clin. Endocrinol.* 46, 135–136.
- Franks S.** (2006). Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 91(3) : 786-9.
- Froen J F, arnestad M, Frey K, et al.** (2001). Facteurs de risque de mort subite intra-utérine inexplicée : caractéristiques épidémiologiques des cas uniques à Oslo, Norvège, 1986-1995, *Am J Obstet Gynéco*, vol. 184 (p. 694-702).
- Fu L, Zhang Z, Zhang A et al.** (2013). Association study between FSHR Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese han women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 30(5) : 717-21.
- Gamin D S, Hamilton F, Buisson UNE, et al.** (1992). Amélioration de la fonction endocrinienne et ovarienne pendant le traitement diététique des femmes obèses atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, *Clin Endocrinol (Oxf).* vol. 36 (p. 105-111).
- Gharani N, Waterworth D.M, Williamson R, et al.** (1996). 5% polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries (letter). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 4174.
- Guénard H, et al.** (1996). *Physiologie Humaine*, pradel (Ed), Paris France.
- Hamilton-fairley D, Kiddy D, Watson H et al.** (1992). Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 99(2) : 128-31.
- Hart R, Doherty D A, Mori T, et al.** (2011). Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 95(7):2347–53. 53.e1. PubMed PMID: 21450287.
- Hassan I et Keen A.** (2011). Polycystic ovarian disease: a dermatologist’s viewpoint zespol policystycznych jajników: punkt widzenia dermatologa. review articles. Postgraduate Department of Dermatology, STD & Leprosy Govt. Medical College & Associated SMHS Hospital, Srinagar-Kashmir, India. *N Dermatol Online.* 2(2): 76-79.
- Heath JW et al.** (2008). atlas histologie fonction nelle de weather. de boek université (ed) bruxelle Belgique. 432p.

- Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM.** (2006). A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 12(1):13-21.
- Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, et al.** (2002). Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest*. 109:973-81.
- Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ.** (1999). Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 84(4):1470-4.
- Ibanez L, Marcos MV, Potau N, et al.** (2002). Increased frequency of the G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (Irs-1) gene among girls with a history of precocious pubarche. *Fertil Steril*. 78:1288-93.
- Ibanez L, Valis C, Potau N et al.** (2001). Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clinical Endocrinology*. 55(5) : 667-72.
- Idelman S et Verdetti J.** (2000). *Endocrinologie et communications cellulaires* (Collection Grenoble Sciences). EDP Sciences, Paris. 584 p. ISBN : 2-8688-3476-0.
- Javaid A, Mansoor Q, Bilal N, et al.** (2011). ACE gene DD genotype association with obesity in Pakistani population. *Int J Bioautom*. 15(1):49-56.
- Jia H, Wang B, Yu L, et Jiang Z.** (2012). Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 14(3), 255-262.
- Jin L, Huang H F, Jin F et al.** (2005). Polymorphism in insulin receptor gene exon 17 in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 40(5) : 323-6.
- Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, et al.** (2013). National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). *NIH EbMW Rep*. 1-14.
- Jonard S et Dewailly D.** (2002). Syndrome des ovaires polykystiques: apports récents de la génétique. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(7-8), 603-609.
- Kakar SS, Musgrove LC, Devor D C, et al.** (1992). Cloning, sequencing, and expression of human gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 189: 289-95.
- 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.
- Khan M J, Ullah A & Basit S.** (2019). Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*, Volume 12, 249-260.

- Koh W P, Yuan J M, Sun C L et al.** (2003). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Res.*;63:573–8.
- Koika V, Georgopoulos N A, Piouka A, et al.** (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), 695–702.
- Laraqui A.** (2006). Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l’Athérosclérose Coronaire. Thèse pour l’obtention du doctorat en médecine : université Mohammed V-Agdal, faculté des sciences Rabat. 197p.
- Le moigne A et Foucrier j.** (2009). Biologie du développement. 7ième édition. Collection Sciences-Sup. Dunod, Paris. Pagination multiple. ISBN : 978-2-10-054127-0.
- Leclerc AM, Cloutier L, Longpré S, et al.** (2013). Traitement pharmacologique de l’HTA partie 2, Vol10. N 02.
- Lefebvre J.** (2008). Polymorphismes Génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs. Thèse pour l’obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.). Faculté de pharmacie, université Laval Québec, Canada. 189p.
- Legault M A et Batigne S.** (2010). Encyclopédie familiale de la santé: comprendre, prévenir, soigner (Québec Amérique).
- Legro RS.** (2003). Diagnostic criteria in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 21: 267-75.
- Lian M, Jiang H, Wang H et al.** (2015). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, 16(2), 443-447.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al.** (2016). Criteria prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*juill. 106(1) :6-15.
- Marieb E et Hoehn, K.** (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre + eText + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois (Pearson Education France).
- Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, et al.** (2004). Linkage of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism to the progression of human prostate cancer. *J. Pathol.* 202, 330–335.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al.** (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod. Update* 2010;16:347-6.

- Müller-Esterl, W.** (2007). Biochimie et biologie moléculaire. France : DUNOD, 654p.
- Nguyen S H.** (2005). Manuel d'anatomie et de physiologie, ed LAMARRE, paris : 332 p.
- Norman R J, Dewailly D, Legro R S, et al.** (2007). Polycystic ovary syndrome. The lancet.370 (9588) :685-97.
- Ochoa CM, Gómez MB, Vincenti MAB, et al.** (2020). Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- O'Driscoll J B, Mamtora H, Higginson J, et al.** (1994). A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. Clin.Endocrinol.(Oxf). 41, 231-236.
- Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al.** (2004). The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(8):3696–7013.
- Orsini, JC, et Pellet J.** (2005). Introduction biologique à la psychologie (Editions Bréal).péripubertaire: polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. EMC Gynécologie-Obstétrique, 2(1), 1-17.
- Oyelowo T.** (2007)., Chapitre 27 - Syndrome des ovaires polykystiques. Pages 176 à 179.
- Ożegowska K, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al.** (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.
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al.** (2003). Obésité et troubles de la reproduction chez la femme, Hum Reprod Update.vol. 9 (p. 359-372).
- Payne AH, Hales DB et Matzuk MM.** (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocrine Reviews. 25(6) : 947-70.
- Peter J.** (2006). Le syndrome des ovaires polykystiques (OPK) et l'infertilité. Image, Aspect échographique typique d'un ovaire polykystique.
- Pinola P, Lashen H, Bloigu A, et al.** (2012). Menstrual disorders in adolescence a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life Finnish general population-based birth cohort study. Hum Reprod. 27(11):3279–86. PubMed PMID: 22933528.
- Poncelet C et Sifer C.** (2011). Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Springer-Verlag France. 693p. ISBN : 2-8178-0060-5.
- Puder J et Pralong F.** (2009). rev med suisse. volume5. 779-782.
- Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, et al.** (2010). Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Ann Endocrinol (Paris).71: 2-7.

- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al.** (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86. 1343-1346p.
- Robin G, Richard-Proust, C, Jonard-Catteau S et al.** (2007). Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC Endocrinol Nutr*, 4, 1-15.
- Rocken C, Lendeckel U, Dierkes J, et al.** (2005). The number of lymph node metastases in gastric cancer correlates with the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 11, 2526–2530.
- Ross N, Kieler H, Sahlin L, et al.** (2011). Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ*.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 81, 19-25.
- Saqer L S, Khammash H A, Shurrab E L et al.** (2016). Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 4(3), 18.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al.** (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123-1133.
- Sèdes L.** (2014). Voie de signalisation et gènes cibles de l'AMH dans le tractus génital femelle. Thèse en ligne : Université Paris Sud. Pagination multiple.
- Stanczyk FZ.** (2006). Diagnosis of hyperandrogenism : biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 20 : 177-91.
- Stankovic S, Stankovic A, Asanin M et al.** (2010). The Interaction of Apolipoprotein E and Angiotensin I-Converting Enzyme Dna Polymorphisms with Hypertension on Early Ischemic Stroke Risk. *21(1):13-8.*
- Stojilkovic S S, Reinhart J, Catt K J.** (1994). Gonadotropin-releasing hormone recep<s : structure and signal transduction pathways. *Endocr Rev.* 15 : 462-99.
- Szydlarska D, Machaj M et Jakimuk A.** (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 26(3) : 555-558.
- Tchelougou D.** (2013). Hypertension artérielle essentielle: facteurs de risque et polymorphismes des gènes du système rénine-angiotensine au Burkina Faso (Pour l'obtention du Master II en Biologie Moléculaire). Ouagadougou : Université de ouagadougou, 52p.
- Terranova P F & Rice V M.** (1997). Review: Cytokine Involvement in Ovarian Processes. *American Journal of Reproductive Immunology*, 37(1), 50–63.

- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 23(3).
- Thibault C, Levasseur, M C.** (2001). *La reproduction chez les mammifères et l'homme* (Editions Quae).
- Torre A, Fernandez H.** (2007) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [Polycystic ovary syndrome (PCOS)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 36 (5):423-46.
- Tortora et Derrekson** (2007). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine*, éd de renouveau pédagogique.
- Trimèche S, Thuan Dit Dieudonne J F, Jeandel C et al.** (2004). Le syndrome des ovaires polykystiques en période péri-pubertaire : polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 32(1), 3–17.
- Urbanek M, Spielman RS.** (2002). Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Metab.* 9: 492-501.
- Urbanek M, Wu X, Vickery KR et al.** (2000). Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:4455-61.
- Vallisneri A.** (1721). *Istoria della Generazione dell'Uomo, e degli Animali, se sia da' vermicelli spermatici, o dalle uova.* Venezia: Appreso Gio Gabbriel Hertz.
- Van Hooff MH, Voorhorst F J, Kaptein MB, et al.** (2004). Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 19(2):383–92.
- Vause T D et Cheung A P.** (2010). Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 32 (5) : 503-11.
- Vrbíková J, Cibula D.** (2005). Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 5;11(3):277–91.
- Wheater Y H.** (2004). *Histologie fonctionnelle.* 4ième Édition. Edition De Boeck Université, Bruxelles. ISBN : 2-7445-0126-3.
- Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM.** (2000). Differential Activity of the Cytochrome P450 17 α -Hydroxylase and Steroidogenic Acute Regulatory Protein Gene Promoters in Normal and Polycystic Ovary Syndrome Theca Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(6):2304 11.
- Wiksten-Almstromer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K.** (2008). Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.*;87(11):1162–8. PubMed PMID: 18956264.

Witchel SF et Aston CE. (2000). The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 13(suppl5) : 1315-7.

Witchel S F, Trivedi R N, Kammerer C. (2003). Frequency of the T228A polymorphism in the SORBS1 gene in children with premature pubarche and in adolescent girls with hyperandrogenism. *Fertil Steril* ; 80:128-32.

Witchel SF, Oberfield SE et Peña AS. (2019). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019 Jun 14;3(8):1545-1573.

Woodruff T, Lyon R J, Hansen S E. (1990). Inhibition and activin locally regulate ovarian folliculogenesis. *Endocrinology*; 127:3196-3205.

Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiyiakidou A, et al. (2003). Association of the (TAAAA)_n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 88:5976-80.

Yildiz B O. (2006). Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 20, 167-176.

Zawadzki J K, Dunaif A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific Publications.

Zhang K, Cheng D, Yi L et al. (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), 62916300.

Zimmet P, Alberti K G, et Shaw J. (2001) *Nature* 414(6865), 782-787.

Zorn J R et Savale M. (2005). *Stérilité du couple* (Elsevier, Masson).

Webographie :

1. **DigaClass.** Anatomie des appareils génitaux. Burkina Faso. Terminal D, Cours, 2021, 1p. Disponible sur : https://www.digiclass.co/cours/get_courses.php?id_chapitre=203
2. **Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).** Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Site internet : Inserm. Paris ;2019 [consulté le 13 juillet 2020].
3. **Hôpitaux universitaires Genève (HUG).** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) Information pour les femmes concernées. Site internet : HUG. Genève (Suisse) ; 2016 [consulté le 13 juillet 2020].

Annexe 1 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam (2003).

Deux critères parmi les 3 suivants permettent de retenir le diagnostic de SOPK :

1. Troubles du cycle : cycles longs, oligospanioménorrhée, aménorrhée.
2. Hyperandrogénie :
 - a. clinique : hirsutisme, acné, alopécie.
 - b. et/ou biologique : augmentation modérée de la T totale.
3. Aspect d'ovaire polymicrokystique en échographie pelvienne : volume augmenté (supérieur à 10 ml) et/ou plus de 12 follicules de 2–9 mm sur au moins un des deux ovaires.
4. Après élimination des diagnostics différentiels : bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive, hyperprolactinémies, anovulations hypothalamohypophysaires, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes... **(Robin et al., 2007).**

Annexe 2 : Questionnaire

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION/ TEMOIN (FEMME)

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom :

Prénom :

Date/lieu de naissance :

Lieu d'habitat : Urbain Rural

Etat civil : célibataire mariée divorcée veuve

Enfants : OUI NON Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :

Niveau d'étude : analphabète primaire moyen secondaire supérieur

Profession : active retraitée femme au foyer étudiante

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : Kg

Taille actuelle : Cm

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeuse : OUI NON Si Oui,paquet/j, depuis.....ans

Ancienne fumeuse : OUI NON Si Oui,paquet/j, durée.....ans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, depuis.....ans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, durée.....ans

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans

Au passé : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

Consommation de caféine : OUI NON Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI NON

Si OUI, préciser : pesticides herbicides métaux lourds produits chimiques

Préciser la durée de l'exposition : ans

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES

Age de la ménarche :ans

Cycle menstruel : régulier irrégulier

Nb de grossesses normales : Nb de grossesses arrêtées : Pas de grossesses :

Nb de fausses couches spontanées : Prise de contraception durée

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI NON

Si Oui, préciser :

.....

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie reproductive endocrinienne complexe, très fréquente affectant plus de 10% des femmes dans le monde. L'infertilité est une caractéristique fréquente du SOPK. Près de 75% de ces femmes souffrent d'infertilité suite à une anovulation. L'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme poussent souvent ces patientes à consulter. L'hypothèse physiopathologique du syndrome OPK semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline et le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. Dans ce sens, nous avons entrepris la réalisation d'un travail de recherche avec une enquête de type cas-témoins visant à prospecter l'implication de l'un des polymorphismes du gène *ECA* dans la genèse de ce dysfonctionnement.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'examiner la pertinence du polymorphisme de l'insertion/délétion (I/D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) (I/D) dans la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Patientes et méthodes : le polymorphisme I/D de l'*ECA* a été évalué chez 10 femmes en âge de procréer. L'ADN génomique des patientes recrutés a été obtenu par la méthode d'extraction au NaCl. Le génotypage a été réalisé par une PCR classique et les résultats ainsi obtenus ont été traités par le logiciel épi-info version 6.0.

Résultats : les statistiques ont montré une nette prédominance du génotype DD (80%) chez les sujets OPK par rapport aux témoins (50%) mais, aucune différence significative entre les distributions des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme exploré entre les témoins et les cas OPK n'a été constatée.

Conclusion : les résultats obtenus indiquent qu'aucune association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le SOPK n'a été observée dans la population étudiée. Mais ces résultats restent préliminaires et ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population algérienne.

Mots clés : SOPK, infertilité, hyperandrogénie, gène *ECA*, polymorphisme ACE I/D, PCR.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very common, complex endocrine reproductive disease affecting more than 10% of women worldwide. Infertility is a common feature of PCOS. Almost 75% of these women suffer from infertility following anovulation. Infertility, menstruation disorders and hirsutism often prompt these patients to consult. The pathophysiological hypothesis of OPK syndrome appears to be an intrinsic abnormality of steroidogenesis in thecal cells, influenced by environment, insulin and overweight. It is said to be a multigene and environmental disease. In this sense, we have undertaken to carry out research work with a case-control type investigation aimed at exploring the involvement of one of the polymorphisms of the ACE gene in the genesis of this dysfunction.

Objective: The aim of this study was to examine the relevance of the insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Patients and methods: the ACE I/D polymorphism was evaluated in 10 women of reproductive age. Genomic DNA from recruited patients was obtained by the NaCl extraction method. Genotyping was performed by conventional PCR and the results obtained were processed by epi-info version 6.0 software.

Results: The statistics showed a clear predominance of the DD genotype (80%) in OPK subjects compared to controls (50%) but no significant difference between the genotypic and allelic frequency distributions of the explored polymorphism between controls and OPK cases was observed.

Conclusion: The results obtained indicate that no association between the I/D polymorphism of the ACE gene and PCOS was observed in the study population. However, these results remain preliminary and cannot be generalized to the entire Algerian population.

Keywords: PCOS, infertility, hyperandrogenism, ACE gene, ACE I / D polymorphism, PCR.

الملخص

متلازمة تكيس المبايض (PCOS) هي مرض تناسلي شائع ومعقد يصيب أكثر من 10٪ من النساء في جميع أنحاء العالم. العقم هو سمة مشتركة من متلازمة تكيس المبايض. ما يقرب من 75٪ من هؤلاء النساء يعانين من العقم بعد الإباضة.

غالبًا ما يدفع العقم واضطرابات الدورة الشهرية والشعرانية هؤلاء المرضى إلى استشارة. يبدو أن الفرضية الفيزيولوجية المرضية لمتلازمة OPK هي خلل جوهري في تكوين الستيرويد في الخلايا الحرجية ، متأثرًا بالبيئة والأنسولين وزيادة الوزن. يقال إنه مرض متعدد الجينات وبيئي. وبهذا المعنى، فقد شرعنا في إجراء عمل بحثي مع تحقيق من نوع الحالات والشواهد بهدف استكشاف تورط أحد الأشكال المتعددة لجين ECA في نشأة هذا الخلل الوظيفي.

الهدف: من هذه الدراسة هو فحص أهمية تعدد الأشكال (I / D) من الجين المحول للأنجيوتنسين (I / D) (ECA) في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS).

المرضى والطرق: تم تقييم تعدد الأشكال (I / D) ECA من الحين المحول للأنجيوتنسين في 10 نساء في سن الإنجاب. تم الحصول على الحمض النووي الجيني للمرضى المجندين بطريقة إستخراج NaCl. تم إجراء التنميط الجيني بواسطة PCR التقليدي وتمت معالجة النتائج التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة بواسطة الإصدار 6.0 من برنامج epi-info.

النتائج: أظهرت الإحصائيات غلبة واضحة للنمط الجيني (DD 80٪) في موضوعات OPK مقارنة بالضوابط (50٪) ولكن لا يوجد فرق كبير بين توزيعات النمط الجيني والترددات الأليلية لتعدد الأشكال الذي تم استكشافه بين عناصر التحكم والحالات التي تم إكتشافها في OPK. لم يتم العثور عليها.

الخلاصة: تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى عدم وجود ارتباط كبير بين تعدد الأشكال I / D لجين ECA و PCOS لفي العينة المدروسة. لكن هذه النتائج لا تزال أولية ولا يمكن تعميمها على الشعب الجزائري بأكمله.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض ، العقم ، فرط الأندروجين ، جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، تعدد الأشكال I / D ، تفاعل البوليمراز المتسلسل.

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : BOULMERKA Imen DALI Rania

Influence du polymorphisme I/D du gène *ECA* sur le risque de survenu du syndrome des ovaires polykystiques dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie reproductive endocrinienne complexe, très fréquente affectant plus de 10% des femmes dans le monde. L'infertilité est une caractéristique fréquente du SOPK. Près de 75% de ces femmes souffrent d'infertilité suite à une anovulation. L'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme poussent souvent ces patientes à consulter. L'hypothèse physiopathologique du syndrome OPK semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline et le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. Dans ce sens, nous avons entrepris la réalisation d'un travail de recherche avec une enquête de type cas-témoins visant à prospecter l'implication de l'un des polymorphismes du gène *ECA* dans la genèse de ce dysfonctionnement.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'examiner la pertinence du polymorphisme de l'insertion/délétion (I/D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) (I/D) dans la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Méthodes : Le polymorphisme ACE I/D a été évalué chez 10 femmes en âge de procréer. Le génotypage et la fréquence des polymorphismes de l'*ECA* I/D ont été obtenus par amplification PCR qui a été soumise au prélèvement de 10 ml de sang total et l'ADN génomique a été obtenu par la méthode d'extraction d'ADN. Les résultats ont été présentés en odds ratio (OR) et en intervalle de confiance de 95% (CI-95%),

Résultats : Les statistiques ont montré une nette prédominance du génotype DD (80%) chez les sujets OPK par rapport aux témoins (50%) mais il n'existe aucune différence significative de distribution des fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme exploré entre les témoins et les cas OPK.

Conclusion : les résultats obtenus indiquent qu'aucune association significative entre le polymorphisme I/D et le SOPK n'a été observée dans la population étudiée.

Mots clés : SOPK, infertilité, hyperandrogénie, gène *ECA*, polymorphisme *ECA* I/D, PCR.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Président du jury : BENHIZIA Hayet (Maître de conférences A – UPMC1).

Encadreur : CHELLAT-REZGOUN Djalila (Professeur - UPMC1).

Examineur : REZGOUN Med Larbi (Maître de conférences A - UPMC1).