

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire 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 :

Intitulé :

Étude des facteurs de risque génétiques impliqués dans le développement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : prospection par méta-analyse de l'effet des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR*

Présenté et soutenu par : BOUCHOUKA Doria Ouidad Noudjoud
BOUMEZBEUR Youssra Rayen

Le 15/06/2023

Jury d'évaluation :

Président : CHAOUI Naouel (PROF - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadrant : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : CHELLAT Djalila (PROF - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciements

Avant tout, nous exprimons notre gratitude envers Allah le tout-puissant, qui nous a donné la bonne santé, la volonté, la force et le courage pour étudier et élaborer ce modeste travail.

*Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre sincère gratitude à notre encadreur, monsieur **REZGOUN Mohamed Larbi**, pour son soutien, et ses conseils éclairés, sa précieuse expertise et sa disponibilité qui nous ont permis de réaliser ce travail. Nous lui sommes profondément reconnaissantes pour sa confiance et son accompagnement tout au long de cette expérience.*

*Nous souhaitons adresser nos sincères remerciements aux membres du jury **Pr CHAOUI Naouel** (présidente) et **Pr CHELLAT Djalila** (examinatrice) pour leur participation, leur temps et leur expertise lors de l'évaluation de notre travail. Leurs commentaires constructifs et leurs éclairages ont été précieux pour enrichir notre réflexion et améliorer la qualité de notre mémoire. Nous sommes reconnaissants pour leur engagement et leur contribution à notre parcours académique.*

Nous exprimons notre profonde gratitude envers nos enseignants pour leur générosité et leur grande patience tout au long de notre parcours académique.

*Nous tenons à remercier chaleureusement l'ensemble du personnel professionnel et administratif de la faculté **SNV de l'UFM Constantine 1** pour leur dévouement envers le service et le développement des étudiants de l'enseignement supérieur.*

Enfin, nous saisissons cette occasion pour adresser nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

À ma merveilleuse mère **Chafia,*

Tu es la source de lumière et de chaleur dans ma vie. Ton amour inconditionnel et ta bienveillance infinie ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. À travers les hauts et les bas, les joies et les peines, ta présence réconfortante m'a guidé sur le chemin. Tu as su me donner les ailes pour m'envoler, et la confiance pour croire en moi et réaliser. Aujourd'hui, je t'offre ce message avec amour, pour te témoigner ma reconnaissance chaque jour. Tu es la meilleure mère, mon trésor le plus cher, et je suis infiniment reconnaissante de t'avoir près de moi, ma chère mère Chafia.

Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon cher père **MOUHAMED, qui a illuminé ma vie de son amour et de sa bienveillance. Ton départ a laissé un vide immense dans mon cœur, mais tes souvenirs continueront de briller comme des étoiles. Tu resteras à jamais gravé dans mes pensées, et ton héritage de sagesse et de bonté continuera de guider ma vie. Tu me manques chaque jour, cher papa, mais je suis reconnaissante d'avoir eu le privilège d'être ton enfant. Repose en paix, et sache que tu seras toujours aimé et jamais oublié."*

C'est un moment de plaisir de dédier ce travail à la meilleure des sœurs **Amel, Amina, Maroua et mes chers frères **Yacine, Youcef, Kheireddin**, je leur souhaite beaucoup de bonheur et réussite.*

À ma merveilleuse chère **Doria,*

En cette occasion spéciale, je souhaite te dédier ces mots emplis de gratitude et d'appréciation. Notre parcours en tant que binôme a été une expérience précieuse et enrichissante, et je suis honorée d'avoir eu la chance de travailler avec toi, et que ce message soit une dédicace sincère à notre amitié unique, merci d'être toujours là, de partager mes rêves et de me comprendre sans même que j'aie besoin de prononcer un mot.

** Mes adorables amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments: **Malek, Chaima, Zahra, Hadjer, Maissa, Youssa**. Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

** Toutes personnes que je n'ai pas citées et qui m'ont aidé de près ou de loin, je les en remercie.*

Finalement je dédie ce travail à mon encadreur **Rezgoune Mohamed Larbi, que j'ai eu le plaisir de connaître, et que j'ai eu l'honneur d'être diplômé avec son aide.*

YOUSRA...

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

✧ *À mes chers parents : mon père **Fayçal Mounir** et ma mère **Fatima***

Vous êtes ma source de vie, ma source de force et de courage, vous m'avez appris à croire en moi, je veux que vous sachiez que je vous aime de tout mon cœur et Je suis chanceuse d'avoir la maman et le papa les plus extraordinaires au monde, qui m'ont apporté toute leur aide et leur compréhension. Je prie pour que Dieu vous accorde une longue vie afin que je puisse vous rendre toute la tendresse et l'amour que vous m'avez donnés.

✧ *À ma sœur **Dorsaf Sara** et mon frère **Mohamed Nazim***

Je souhaite exprimer ma gratitude pour tous les moments précieux que nous partageons ensemble, que ce soit à travers nos jeux complices, nos conversations profondes ou nos aventures inoubliables et j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés.

✧ *À mes grands-parents **Mohamed Larbi, Abdelhamid, Nadira, et Fatima Zohra**, qui ont bercé mon enfance avec amour et tendresse, par des histoires merveilleuses racontées et de précieux conseils qu'ils m'ont donnés resteront à jamais ancrés dans mon cœur. Chaque instant passé avec vous est un trésor précieux.*

✧ *À mes Oncles **Mohamed Cherif, Mohamed Hichem et Lyes Mourad Bey**, mes Tantes **Sabrina, Nadia et Karima**, mes cousins et cousines, je suis reconnaissante de vous avoir dans ma vie, je vous porte dans mon cœur et je serai toujours là pour vous, comme vous l'avez été pour moi.*

✧ *À la merveilleuse et incroyable amie, mon binôme **Youssra Rayen** : Ma sœur et ma moitié merci d'être à mes côtés chaque fois que j'ai besoin de toi. Nos aventures et nos moments resteront toujours gravés dans ma mémoire.*

✧ *À mes amies **Malak, Maissa, Chaima, Hadjer, Zahra et Youssra** pour votre ambiance et soutien.*

✧ *À toutes ma famille sans exception et les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, surtout **Rahma Chetmi**, merci pour ton soutien et tes conseils.*

✧ *Enfin, c'est un moment de plaisir de dédier ce travail à mon encadreur **Rezgoune Mohamed Larbi**, que j'ai eu l'honneur d'être diplômé avec son aide.*

✧ *À tous ceux qui m'aiment et j'aime.*

DORJA...

Abréviations

5'-UTR : région 5' non traduite
ACTH : Adréno-Cortico-Trophine
AMH : Anti-Mullerian Hormone
DT2 : Diabète de Type 2
CMA[®] : Comprehensive Meta-Analysis V3.1
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPG : Cellules Germinales Primordiales
DOHaD : Developmental Origin of Health and Disease
FIV : Fécondation *In Vitro*
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GH : Growth Hormone
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
GWAS : Genome-Wide Association Studies
hCG : Gonadotrophine Chorionique humaine
HWE : *Hardy-Weinberg* Equilibrium
IC : Intervalle de Confiance
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP : Insulin-like Growth Factor Binding Proteins
IRS : Insulin Receptor Substrate
LH : Luteizing Hormone
LHR : Luteinizing Hormone Receptor
MEE : Mésoenchyme Extra-Embryonnaire
NIH : National Institutes of Health
NLM : National Library of Medicine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PCR-LDR : Polymerase Chain Reaction-Ligation Detection Reaction
PCR-RFLP : Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism
PRISMA : Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis
RA : Récepteur des androgènes
SDHA : Sulfates Dé-Hydro-épi-Androstérone
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SOPK : Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques
SRY : Sex-determining Region of Y chromosome
TSH : Thyroid-Stimulating Hormone
VNTR : Variable Number of Tandem Repeat

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie-physiologie ovarienne

1- Embryologie	02
1-1- Stade indifférencié	02
1-1- Différenciation dans le sens féminin	02
2- Appareil génital féminin	03
3- Ovaires	03
3-1- Anatomie de l'ovaire	04
3-2- Physiologie fonctionnelle	04
3-2-1- Ovogenèse	04
3-2-2- Folliculogénèse	05
3-2-3- Ovulation	05
3-2-4- Cycle menstruel	06

Chapitre II : Syndrome des ovaires polykystiques

1- Définition	07
2- Épidémiologie	08
3- Étiologie	08
4- Physiopathologie et classification	09
5- Symptomatologie clinique et biologique	11
5-1- Symptomatologie clinique	11
5-2- Symptomatologie biologique	12
6- Prise en charge	13

Chapitre III : Génétique du syndrome OPK

1- Études familiales	16
2- Anomalies moléculaires impliquées dans le SOPK	16
2-1- Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes	16
2-1-1- Gène <i>CYP17</i>	16
2-1-2- Gène <i>CYP11A</i>	17
2-1-3- Gène <i>CYP21</i>	18
2-1-4- Gène du récepteur aux androgènes	18
2-1-5- Gène de la <i>SHBG</i>	19
2-2- Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates	19
2-2-1- Gène de l'insuline	19
2-2-2- Gène du récepteur de l'insuline	20
2-2-3- Gène <i>IRS</i>	21
2-2-4- Gène de la calpaïne 10	21

2-3- Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines	21
2-3-1- Gène de la LH et de son récepteur	21
2-3-2- Gène de La FSH et son récepteur	22
2-3-3- Gène de la follistatine	23
2-3-4- Gènes du récepteur de la dopamine	23
3-Modifications épigénétiques	23
4-MTHFR et SOPK	24
4-1- Gène <i>MTHFR</i>	24
4-2- Polymorphismes génétiques <i>MTHFR</i> et conséquences pathologiques	26
4-3- polymorphismes du gène <i>MTHFR</i> et SOPK	28

Partie pratique

Patientes et méthodes

1-Principe	29
2-Polymorphismes d'intérêt	30
3-Réalisation de la méta-analyse	31
3-1- Méthodologie de réalisation de la méta-analyse	31
3-2- Stratégies de recherche	32
3-3- Sélection des études	32
3-4- Extraction des données	33
3-5- Vérification et ajustement de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i>	34
3-6- Analyse quantitative et tests d'associations	34
3-7- Tests d'hétérogénéité et analyse de la sensibilité.....	35

Résultats et discussion

1- Méta-analyse C677T et SOPK	37
1-1- Sélection des études	37
1-2 - Caractéristique des études incluses	38
1-3- Fréquences génotypiques et alléliques	44
1-4- Vérification et ajustement de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i>	46
1-5- Analyse quantitative et tests d'associations	48
1-6- Test d'hétérogénéité	55
1-7- Analyse de sensibilité et biais de publication	56
2-Méta-analyse A1298C et SOPK	63
2-1- Sélection des études	63
2-2- Caractéristique des études incluses	64
2-3- Fréquences génotypiques et alléliques	69
2-4- Vérification et ajustement de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i>	71
2-5- Analyse quantitative et tests d'associations	72
2-6- Test d'hétérogénéité	78
2-7- Analyse de sensibilité et biais de publication	79

Discussion générale	86
Conclusion et perspectives	91
Références bibliographiques	94

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin	03
02 : Cycle menstruel chez la femme	07
03 : Syndrome des ovaires polykystiques	08
04 : Éléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques	12
05 : Représentation schématique des mutations et polymorphismes du gène <i>MTHFR</i>	26
06 : Modèle du diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses.....	31
07 : Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études du polymorphisme C677T	38
08 : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T	40
09 : Représentation graphique des fréquences alléliques du polymorphisme C677T	41
10 : Conclusions rapportées par les études incluses pour le C677T	42
11 : Fréquences génotypiques additionnées des études du polymorphisme C677T	44
12 : Fréquences alléliques additionnées des études du polymorphisme C677T	45
13 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T)	49
14 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. CT+CC)	50
15 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (TT+CT vs. CC)	50
16 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT)	51
17 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CC	51

18 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CT	52
19 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. CC	52
20 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T)	58
21 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. CT+CC)	58
22 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (TT+CT vs. CC)	59
23 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT)	59
24 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. CC	60
25 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. CT	60
26 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. CC	61
27 : Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études du polymorphisme A1298C	64
28 : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme A1298C	66
29 : Représentation graphique des fréquences alléliques du polymorphisme A1298C	67
30 : Conclusions rapportées par les études pour le polymorphisme A1298C	69
31 : Fréquences génotypiques additionnées des études pour le polymorphisme A1298C	70
32 : Fréquences alléliques additionnées des études pour le polymorphisme A1298C	70
33 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (A vs. C)	73
34 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. AC+AA)	74
35 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+AC vs. AA)	74
36 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (AC vs. AA+CC)	74

37 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. AA	75
38 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. AC	75
39 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison AC vs. AA	75
40 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (A vs. C)	80
41 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. AC+AA)	81
42 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+AC vs. AA)	81
43 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (AC vs. AA+CC)	82
44 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. AA	82
45 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. AC	83
46 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison AC vs. AA	83

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des études de l'implication du polymorphisme C677T incluses	39
II : Calcul de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i> ajusté pour le polymorphisme C677T	47
III : Résultats des tests d'association pour l'effet du polymorphisme C677T	48
IV : Analyse statistique par sous-groupe ethnique de l'effet du polymorphisme C677T	53
V : Résultats du test d'hétérogénéité pour l'effet du polymorphisme C677T	55
VI : Caractéristiques des études de l'implication du polymorphisme A1298C incluses	65
VII : Calcul de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i> ajusté pour le polymorphisme A1298C	72
VIII : Résultats des tests d'association pour l'effet du polymorphisme A1298C	72
IX : Analyse statistique par sous-groupe ethnique de l'effet du polymorphisme A1298C	76
X : Résultats du test d'hétérogénéité pour l'effet du polymorphisme A1298C	78

Le Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (SOPK) est un trouble endocrinien répandu qui affecte environ 10% des femmes en âge de procréer. Il est principalement connu pour ses effets sur la fertilité. Ce syndrome est caractérisé par une production excessive d'hormones masculines (androgènes). Ce dysfonctionnement est considéré comme un facteur de risque pouvant mener au diabète de type 2. Il est également associé à des conditions comme les cancers hormono-dépendants, les troubles psychiatriques ou encore les maladies cardio-vasculaires. Le SOPK, aussi appelé Syndrome de *Stein-Leventhal*, est souvent associé à une anovulation (absence d'ovulation) et donc à la stérilité. Le SOPK est d'ailleurs la cause la plus répandue d'infertilité anovulatoire, obésité, hyperandrogénisme, résistance à l'insuline (Doudenkova, 2021). Ce dysfonctionnement provoque une production plus importante d'androgènes et le cycle menstruel ne peut pas être correctement régulé. Au niveau de l'ovaire, les follicules ne libèrent pas les ovules, car ils n'arrivent pas à maturité et des kystes se produisent. En raison de cette absence de maturation et libération de l'ovule, les femmes atteintes de SOPK voient leur fertilité affectée. Il s'agit d'un problème d'origine métabolique qui ne doit pas être confondu avec les ovaires polykystiques, caractéristique échographique qui peut être présente ou non chez les patientes atteintes de SOPK, et qui n'est pas nécessairement accompagnée de stérilité (Smirnov *et al.*, 2023). Les causes qui provoquent le syndrome ne sont pas encore tout à fait déterminées bien que la plus vraisemblable soit une prédisposition génétique ou une hérédité, et que plusieurs gènes soient affectés. Il s'agit d'une maladie multifactorielle qui renvoie à divers facteurs génétiques et environnementaux (Doudenkova, 2021 ; Smirnov *et al.*, 2023).

Parmi les troubles féminins de la fertilité, le SOPK est le plus fréquent. Et si la forte composante héréditaire de la maladie est bien établie, les mécanismes de sa transmission de mère en fille restaient jusqu'ici méconnus (Smirnov *et al.*, 2023). Le SOPK est caractérisé par une forte composante héréditaire : entre 60 à 70% des filles nées de mères atteintes d'un SOPK développent des symptômes. Pourtant, les analyses génétiques n'ont pas permis l'identification de « gènes du SOPK ». Certes, une vingtaine de gènes de prédisposition sont aujourd'hui connus, mais ils expliquent moins de 10% des cas. D'autres facteurs sont donc nécessairement impliqués dans l'héritabilité de ce syndrome (Mimouni *et al.*, 2021). D'un autre côté, de nouvelles études mettent aujourd'hui en lumière le rôle prépondérant de l'épigénétique, et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques (Smirnov *et al.*, 2023).

L'objectif principal de notre étude est de prospecter par la réalisation d'une étude systématique de type méta-analyse l'implication des polymorphismes les plus communs du gène *MTHFR* (OMIM : 607093), C677T (*rs1801133*) et A1298C (*rs1801131*) dans le risque de survenue du SOPK.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
ANATOMO-PHYSIOLOGIE
OVARIENNE

1. Embryologie

L'appareil génital féminin a pour origine le mésoblaste intermédiaire, il comprend les gonades (ovaires), les organes génitaux externes ainsi que les voies génitales. Toutes ces structures sont passées par un stade indifférencié. C'est-à-dire qu'avant un certain moment, on est incapable de différencier le sexe féminin du sexe masculin chez l'embryon. Ensuite commencent des étapes successives de différenciation dirigées par le sexe génétique (Larsen *et al.*, 2017).

1.1. Stade indifférencié

À partir de la 4^{ème} à la 5^{ème} semaine commence la formation des crêtes génitales. Sur la face ventrale du mésonéphros, on observe la prolifération de l'épithélium cœlomique, puis une condensation du mésenchyme sous-jacent. L'épithélium cœlomique va former des cordons sexuels primitifs qui vont pénétrer le mésenchyme sous-jacent et qui vont rester unis entre eux par un réseau, le rete gonadique. C'est à cet endroit que se formera la future gonade indifférenciée. En parallèle, les Cellules Germinales Primordiales (CPG) qui ont une origine épiblastique apparaissent à la fin de la gastrulation au niveau du Mésenchyme Extra-Embryonnaire (MEE) (Larsen *et al.*, 2017). Elles vont se multiplier à partir de la 5^{ème} semaine et vont migrer le long du mésentère dorsal pour aller coloniser les crêtes génitales (on pense que la migration est induite par chimiotactisme, les cellules de la crête génitale libéreraient une substance permettant d'attirer les CPG). Une fois arrivées au niveau de la crête génitale elles perdent leur capacité de mobilité, mais gardent leur activité de division. Elles donneront des gamètes (ovules ou spermatozoïdes). Une fois la migration achevée (aux environs de la 6^{ème} semaine), on obtient une ébauche gonadique qui contient l'épithélium cœlomique devenu germinatif et ses cordons sexuels primitifs, le mésenchyme, le rete gonadique et les cellules germinales (Larsen *et al.*, 2017).

On différenciera deux régions : une région centrale appelée médullaire et une région périphérique appelée corticale. Le rete gonadique va s'aboucher aux tubules mésonéphrotiques de la partie moyenne du mésonéphros au regard de la 10^{ème} dorsale. Ainsi, les gonades vont se retrouver dans la cavité cœlomique grâce au développement des surrénales, à l'ascension du métanéphros et à l'augmentation de la taille de la gonade (Larsen *et al.*, 2017 ; Tortora et Derrickson, 2018).

1.2. Différenciation dans le sens féminin

Elle est plus tardive que la différenciation du sexe masculin, qui est gouvernée par le gène *SRY* (Sex-determining region of Y chromosome). En l'absence de ce gène, la différenciation se fera dans le sens féminin (pas d'apparition des cellules de Sertoli) (Kohler, 2011 : Larsen *et al.*, 2017).

La différenciation s'opère en deux étapes :

- D'abord, la fragmentation des cordons sexuels primitifs au centre de la gonade provoquant leur dégénération. Ce phénomène sera à l'origine de la future zone médullaire de l'ovaire qui constituera un stroma (cortex).
- Ensuite, il y a émission à partir de l'épithélium germinatif d'une seconde vague de cordons sexuels, les cordons sexuels corticaux, qui sont plus courts et massifs que les précédents et qui vont rester dans la zone la plus superficielle du futur ovaire (la zone corticale). Ils entourent systématiquement les amas de cellules germinales primordiales qui deviennent des ovogonies (Larsen *et al.*, 2017 ; Tortora et Derrickson, 2018).

2. Appareil génital féminin

Le système reproducteur de la femme est composé de deux ovaires, deux trompes utérines, d'un utérus, d'un vagin et d'une vulve (Rakach, 2016) (figure 01).

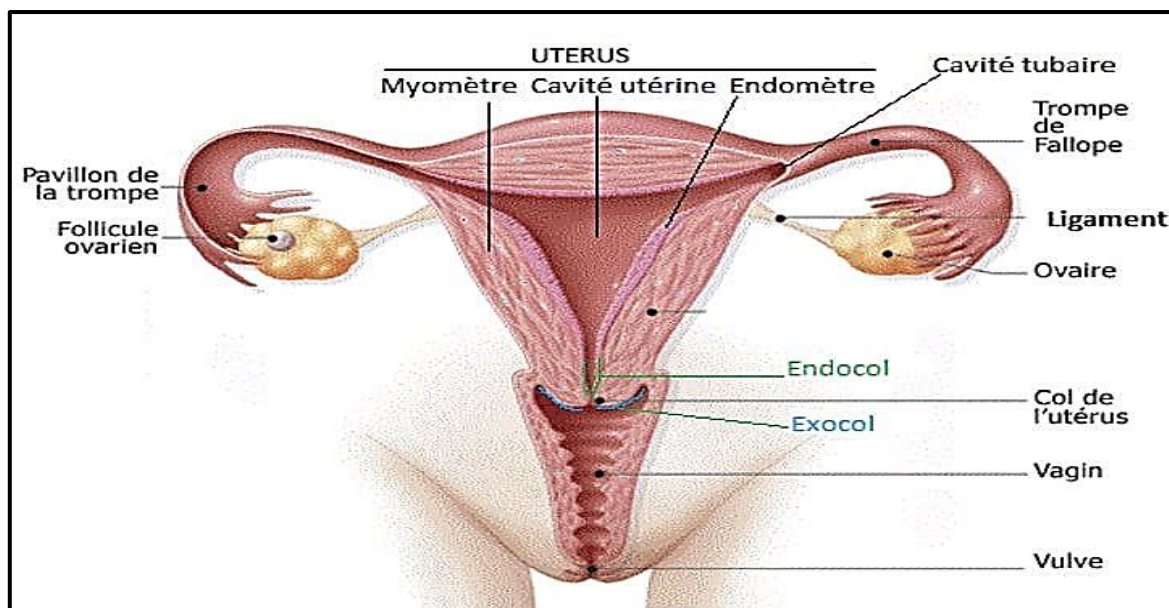


Figure 01 : coupe frontale de l'appareil génital féminin (Tortora et Derrickson, 2018).

3. Ovaires

Au nombre de deux, les ovaires sont des organes appartenant à l'appareil génital féminin. De forme ovoïde et d'une longueur de 3 à 4 cm, ils sont situés dans le bassin, de chaque côté de l'utérus. Ils ont comme fonctions primordiales la production des ovocytes et d'hormones, essentiellement les œstrogènes et la progestérone (Kohler, 2011 ; Laurent-Issartel, 2021).

3.1. Anatomie

L'ovaire a la forme d'une amande, de couleur blanchâtre, en position à peu près verticale. Il présente : 2 faces : latérale et médiale, 2 bords : dorsal (bord libre) et ventral (bord mésovarique), et 2 pôles : supérieur (extrémité tubaire) et inférieur (extrémité utérine). L'ovaire est lisse et régulier avant la puberté, mamelonné par les follicules ovariens pendant la période d'activité génitale, atrophié et scléreux après la ménopause (Kohler, 2011). L'ovaire est recouvert par un épithélium pavimenteux ou cubique simple. Il comprend deux zones :

- **Zone corticale** : épaisse, située à la périphérie, elle comporte : des follicules ovariens, contenant les ovocytes et le stroma ovarien,
- **Zone médullaire** : au centre de l'ovaire, faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Tortora et Derrickson, 2018 ; Netter et Scott, 2019).

3.2. Physiologie fonctionnelle

L'ovaire a deux fonctions primordiales :

- **Une fonction exocrine** : formation d'ovocytes matures dont l'étape terminale se déroule lors de la phase folliculaire (J1 - J14) d'un cycle. Pour étudier cette fonction exocrine des ovaires, il est nécessaire d'aborder l'ovogenèse, la folliculogénèse puis l'ovulation.
- **Une fonction endocrine** : production et sécrétion de stéroïdes (œstrogènes et progestérone), qui ont un rôle majeur dans la préparation des organes génitaux à l'éventuelle fécondation et interviennent également dans le contrôle du cycle menstruel (Barillier, 2007 ; Kohler, 2011).

3.2.1. Ovogenèse

L'ovogenèse est la formation des gamètes femelles ou ovules. Celle-ci débute très tôt dans la vie d'une femme. C'est à la quinzième semaine de la vie embryonnaire que l'ovogenèse débute par la multiplication des ovogonies (2n) ou cellules souches germinales. Cette multiplication très active par mitoses se poursuit jusqu'au septième mois de la vie fœtale pour aboutir à la constitution d'un stock total d'environ 7 millions d'ovogonies. À ce stade, les ovogonies sont cernées par les cellules folliculeuses, ce qui arrête les mitoses et débute la première division de la méiose : les ovocytes I ainsi obtenus ne finissent pas cette division, mais se bloquent à la fin de la prophase I (Grynberg, 2011 ; Tortora et Derrickson, 2018).

Entre la puberté et la ménopause, la méiose ne reprendra que pour les ovocytes I des follicules de De Graaf (un seul follicule par cycle de 28 jours). Suite au pic de LH (Luteizing Hormone), on obtiendra des ovocytes de deuxième ordre ou ovocytes II. De nouveau, ceux-ci se bloquent au stade métaphase 2. Il faut une fécondation par un spermatozoïde pour que l'ovocyte II finisse sa 2^{ème} division de méiose (Netter et Scott, 2019).

3.2.2. Folliculogénèse

C'est sous la forme de follicules ovariens que sont stockés les gamètes femelles ou ovocytes. Mais ce n'est pas qu'une forme de stockage parce que le follicule fournit un micro-environnement permettant la croissance et la maturation de cet ovocyte. Les follicules ovariens sont contenus dans le stroma cortical (Grynberg, 2011). On en distingue deux types :

- Les follicules évolutifs ou gamétogènes, sélectionnés au cours d'un cycle pour finir leur maturation. Un seul par cycle atteindra la maturité et pondra un ovule.
- Les follicules involutifs, les follicules « non-élus » qui dégèreront, seront détruits par atrophie folliculaire. Les différents stades folliculaires sont :
- **Follicules primordiaux** : ils sont constitués d'un ovocyte de 1er ordre et d'une seule couche de cellules folliculaires assurant la nutrition et également la maturation de l'ovocyte. Par un mécanisme inconnu, ces follicules se « réveillent » tout au long de la vie d'une femme.
- **Follicules primaires** : l'ovocyte est de plus grande taille. Les cellules folliculaires prennent la forme cubique. La membrane basale, membrane de Slavjanski, séparant le follicule du stroma devient visible.
- **Follicules secondaires** : ils sont plus profondément enfouis dans le cortex ovarien. Ils sont entourés par plusieurs couches de cellules granuleuses (folliculaires) constituant la granulosa. L'ovocyte I a augmenté de volume (60 microns) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la membrane pellucide. Elle sépare l'ovocyte des cellules folliculaires ; c'est une zone d'échange.
- **Follicules tertiaires** : ils se définissent par l'apparition de petites cavités, les corps de Call et Exner au sein de la granulosa et par la différenciation des thèques, ce qui caractérise les follicules préantraux.
- **Follicule de De Graaf** : également appelé follicule pré-ovulatoire ou follicule mûr. Un seul follicule de De Graaf est formé par cycle. Le follicule a atteint son volume maximal (2 cm) ainsi que l'ovocyte I (120 microns) (Tortora et Derrickson, 2018).

3.2.3. Ovulation

Dans les heures qui suivent le pic ovulatoire, la décharge de FSH (Follicle Stimulating Hormone) et surtout LH, un processus enzymatique complexe se met en route : c'est l'ovulation. La ponte ovulaire a lieu 36 heures après le pic ovulatoire. Le follicule de De Graaf, vidé de son contenu, se plisse : c'est le follicule déhiscent. Au cours de la deuxième phase du cycle de la femme, il va se transformer en corps jaune (Tortora et Derrickson, 2018).

3.2.4. Cycle menstruel

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. La durée habituelle du cycle menstruel est de 28 jours, mais il peut être plus long ou plus bref et n'est pas toujours régulier. Les ovaires sont responsables, lors de chaque cycle menstruel, de produire un ovule afin de permettre la reproduction. Cet ovule sera capté par les trompes de Fallope, endroit où l'ovule sera fécondé par un spermatozoïde, et acheminé jusqu'à l'utérus pour implantation s'il y a fécondation. Le cycle ovarien peut être divisé en trois phases principales : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale. Au cours de la phase folliculaire, sous l'effet de la FSH, quelques follicules entreprendront une maturation, mais seulement un ovule mature sera formé. Ensuite, sous l'effet d'une augmentation des niveaux d'œstrogènes, la glande pituitaire antérieure sécrètera la LH, une hormone qui provoquera l'ovulation, c'est-à-dire la sortie de l'ovule de l'ovaire et son entrée dans la trompe de Fallope pour être fécondée. Après l'ovulation, le follicule mature ayant libéré l'ovule se développe en une structure appelée le corps jaune qui sera responsable de sécréter d'importantes quantités d'œstrogènes et de progestérone. Ces hormones auront pour effet d'une part de préparer l'utérus à recevoir un ovule fécondé, et d'autre part, d'inhiber la sécrétion de FSH et de LH afin d'empêcher un retour immédiat à la phase folliculaire. Si l'ovule est fécondé et parvient à s'implanter dans l'utérus, il y aura grossesse. Dans le cas contraire, il y aura dégradation complète du corps jaune, menstruations et reprise du cycle menstruel (Baribeau, 2014 ; Tortora et Derrickson, 2018) (figure 02).

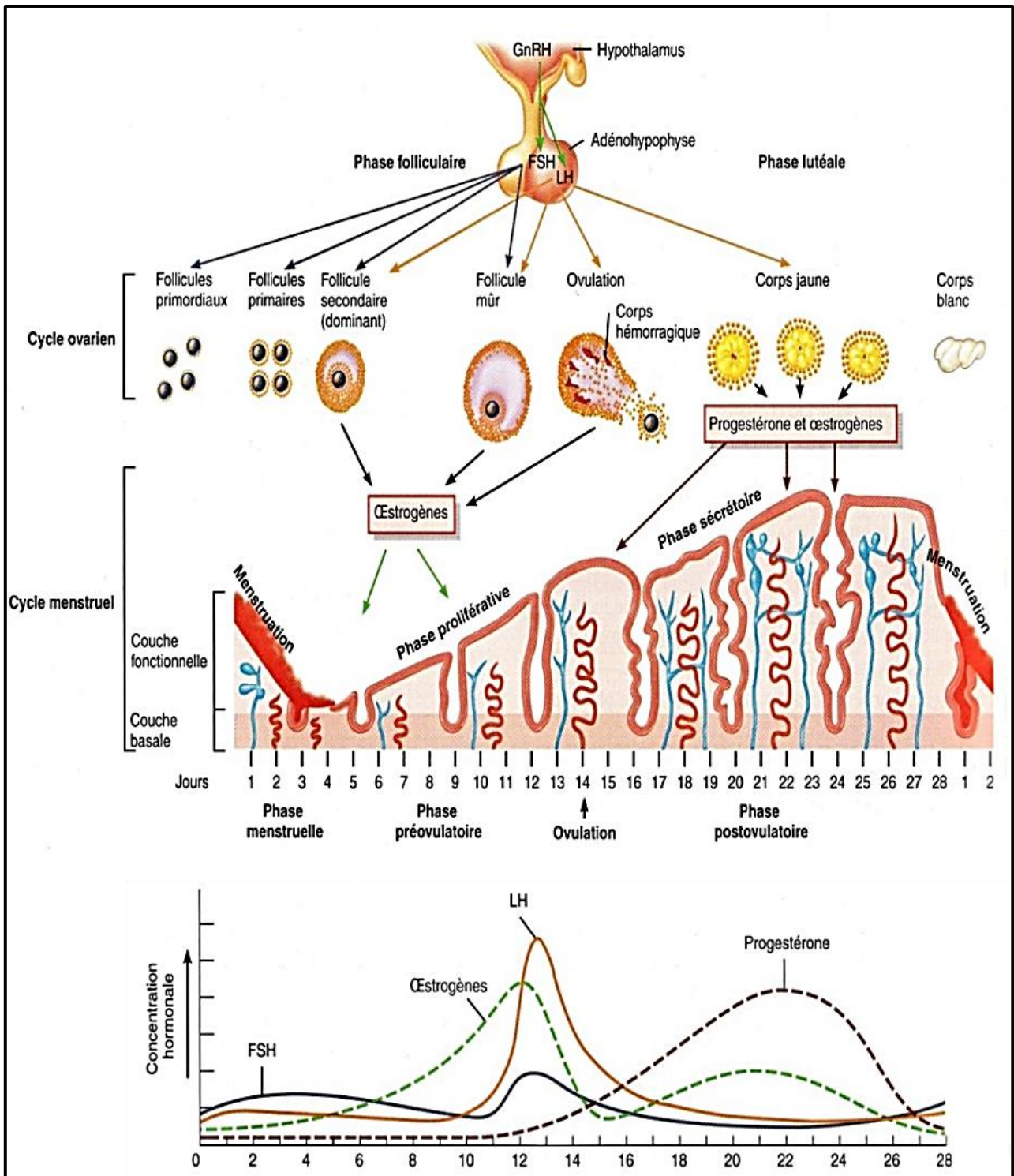


Figure 02 : cycle menstruel chez la femme (Tortora et Derrickson, 2018).

CHAPITRE II
SYNDROME DES
OVAIRES
POLYKYSTIQUES

1. Définition

Le SOPK est une pathologie connue affectant entre 5 et 15% des femmes en période d'activité génitale. Il constitue la principale cause de troubles des règles et d'infertilité de la femme. Cette pathologie associe une hyperandrogénie à des troubles du cycle menstruel (cycles irréguliers ou absence de règles) et une infertilité (Bachelot, 2016 ; Bouthors *et al.*, 2020) (figure 03).

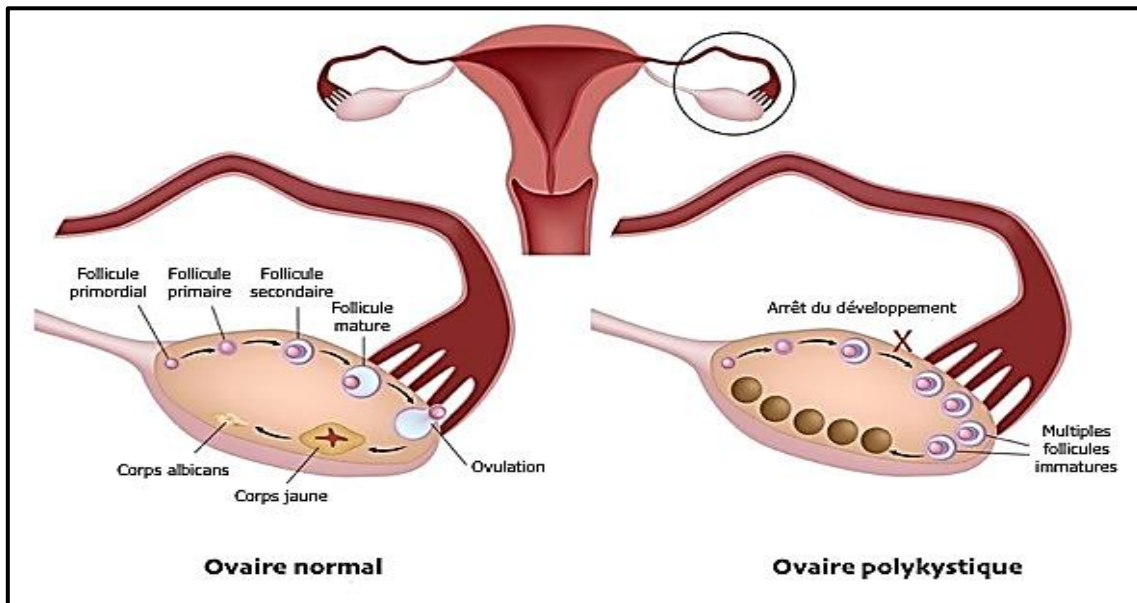


Figure 03 : syndrome des ovaires polykystiques (Bouthors *et al.*, 2020).

Un diagnostic de syndrome OPK peut être posé si une femme répond à au moins deux des trois critères suivants : oligo-ovulation ou anovulation, données cliniques ou biochimiques attestant la présence d'une hyperandrogénie, et visualisation d'ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 12 petits follicules antraux dans un ovaire) (Smithson *et al.*, 2018). Le SOPK, également appelé syndrome de *Stein-Leventhal* du nom des deux médecins qui l'ont décrit pour la première fois en 1935, fait référence à l'accumulation au niveau ovarien de multiples petits kystes visibles à l'échographie. En réalité, il ne s'agit pas de kystes au sens strict du terme, mais de follicules, des complexes cellulaires contenant l'ovocyte ou gamète femelle, qui se bloquent et s'accumulent au cours de leur maturation conduisant à des troubles de l'ovulation. Ces derniers sont associés à des dérèglements hormonaux entraînant une production accrue de testostérone. D'autres comorbidités sont retrouvées chez les patientes atteintes par ce syndrome notamment des troubles psychiatriques, tels que la dépression et l'anxiété, ainsi qu'un risque accru de développer un cancer endométrial ou une stéatose hépatique. Enfin, durant leurs grossesses, les femmes atteintes de SOPK présentent un risque élevé de développer un diabète gestationnel, une hypertension artérielle, ou un accouchement prématuré (Bourgneuf *et al.*, 2021).

2. Épidémiologie

Le SOPK est la principale endocrinopathie qui touche 4 à 20% des femmes en âge de procréer dans le monde et n'est pas encore perçu comme un problème de santé important (Deswal *et al.*, 2020). Plus de 50% des femmes affectées seront prédiabétiques ou diabétiques avant l'âge de quarante ans, la plupart sont en surpoids et près de la moitié d'entre elles sont obèses (Doudenkova, 2021). La production excessive de testostérone dans un organisme féminin pourra conduire à un excès de pilosité chez 70% des femmes atteintes de SOPK, de l'acné, une hyperséborrhée, et une chute des cheveux (alopécie). De plus, le SOPK est très souvent associé à des facteurs de risque métabolique. Ainsi, on retrouve chez les patientes SOPK une obésité dans 20 à 80% des cas en fonction de l'ethnicité (présent chez 60% des femmes européennes et américaines, contre 20% des femmes asiatiques), une insulino-résistance dans 60 à 80% des cas, une dyslipidémie associée à une accumulation de graisse viscérale, et un risque élevé de développer un Diabète de Type 2 (DT2) (Bourgneuf *et al.*, 2021).

L'infertilité est caractérisée par la difficulté ou l'incapacité d'un couple à concevoir un enfant. Classiquement, elle est définie pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par l'absence de grossesse chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers non protégés. La plupart des grossesses (80%) sont obtenues dans les six premiers cycles de recherche de grossesse. Au-delà, on parle d'hypofertilité chez ces couples qui obtiendront pourtant une grossesse dans les 36 mois pour 55% d'entre eux. Après deux ans, 5% des couples sont dits infertiles avec un taux de grossesse spontanée proche de zéro (Gnoth *et al.*, 2005). L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde, un couple sur dix est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (Le Goff *et al.*, 2008). En France, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15%, ce qui signifie qu'un couple sur six consulte au moins une fois dans sa vie pour une difficulté à procréer. Deux à 4% des couples restent sans enfant sans le désirer (Brzakowski *et al.*, 2009).

3. Étiologie

Un grand nombre des théories sur l'origine du SOPK prêtent à confusion, par ce qu'il est parfois difficile de connaître si la cause possible n'est pas vraiment une conséquence de la maladie elle-même. On sait qu'il existe une importante composante génétique dans le développement du SOPK. Cependant, il ne s'agit pas d'un seul gène, mais l'altération de plusieurs gènes ainsi que l'influence de facteurs environnementaux (mode de vie, alimentation, etc.) qui sont responsables du développement de cette pathologie multifactoriel, c'est pourquoi son diagnostic peut être un processus difficile (Moliner, 2018).

L'étiologie de SOPK reste largement méconnue, ce qui entrave le développement de traitements curatifs et/ou préventifs. Plusieurs études ont permis de montrer que l'origine de cette maladie est complexe et regroupe des causes épigénétiques, génétiques et environnementales (Dumesic *et al.*, 2020). Il s'agit d'un syndrome présentant une forte composante héréditaire puisque 60 à 70% des filles nées de mères avec un syndrome OPK présenteront des symptômes dès la puberté, puis à l'âge adulte. Cependant, les gènes de prédisposition jusqu'alors identifiés expliquent moins de 10% des cas de ce syndrome et ne peuvent soutenir une telle hétérogénéité phénotypique. Actuellement, différentes études suggèrent que les symptômes métaboliques et reproducteurs du SOPK pourraient résulter d'altérations du développement fœtal consécutives aux modifications de l'environnement maternel, concept plus connu sous le nom de DOHaD (pour Developmental Origin of Health and Disease) (Liao *et al.*, 2021). Enfin, durant ces dernières années, l'hypothalamus, centre d'intégration de nombreuses afférences métaboliques, semble jouer un rôle essentiel dans la mise en place du phénotype SOPK (Silva et Giacobini, 2021)

4. Physiopathologie et classification

- **Hyperandrogénie ovarienne** : elle apparaît de plus en plus comme l'élément primordial du syndrome OPK. Elle est à l'origine des signes cliniques d'hyperandrogénie et serait aussi impliquée dans les troubles de la folliculogénèse. Cette hyperandrogénie est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes, dû à l'action combinée de divers facteurs intra, extra ovariens et génétiques (Robin *et al.*, 2007).
- **Facteurs intra-ovariens** : il semble que l'hypersécrétion basale d'androgène est due à une dysrégulation intrinsèque des cellules thécales issues d'ovaires poly-micro-kystiques. Elle serait en partie due à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes et/ou une stabilité exagérée des ARN messagers codés par ces gènes. Les inhibines peuvent aussi être incriminés comme facteurs intra-ovariens aggravants l'hyperandrogénie. Sécrétées par les cellules de la granulosa, les inhibines, en plus de leur effet anti-gonadotrope, ils exercent une action paracrine sur les cellules thécales, stimulant ainsi la biosynthèse des androgènes (Robin *et al.*, 2010).
- **Facteurs extra-ovariens** : représentés particulièrement par la LH et l'insuline. L'hormone lutéinisante stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. Ainsi, son augmentation a été considérée comme un phénomène primitif du SOPK. L'hypertonie de la LH serait due à une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Robin *et al.*, 2010).

L'insuline, deuxième facteur extra-ovarien incriminé, est susceptible d'aggraver l'hyperandrogénie ovarienne. En effet, elle stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne. De plus, l'insuline inhibe la synthèse hépatique de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), entraînant une élévation de la fraction bioactive des androgènes dans l'organisme. Elle agit directement sur les cellules gonadotropes anté-hypophysaires en stimulant la sécrétion de la LH. Enfin, l'insuline va bloquer la biosynthèse hépatique d'IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins) qui entraîne une augmentation des formes libres et actives d'IGF capable de stimuler la stéroïdogénèse ovarienne (Puder et Pralong, 2009 ; Robin *et al.*, 2010). En réalité, aucun de ces deux facteurs ne semble être impliqué dans le phénomène primitif de genèse du SOPK, par ce qu'il a été montré que la production excessive d'androgènes persiste *in vitro* même en absence de stimulation par l'insuline ou la LH (Puder et Pralong, 2009).

- **Troubles de folliculogénèse :** conséquence de l'hyperandrogénie intra-ovarienne, ce trouble consiste en deux éléments physiopathologiques différents qui sont : l'excès de la croissance folliculaire et le défaut de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* ».
 - **Excès de croissance folliculaire :** dans le SOPK, les ovaires sont constitués d'un groupe anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5. Les androgènes ovariens sécrétés par les cellules thécales sont actuellement désignés comme les principaux responsables de ce phénomène d'excès folliculaire (Robin *et al.*, 2007 ; 2010).
 - **Défaut de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* » :** ce phénomène physiopathologique conduit à une accumulation des follicules sélectionnables. Les ovaires vont ainsi prendre leur aspect caractéristique en échographie d'ovaires poly-micro-kystiques. Deux mécanismes peuvent expliquer le « *follicular arrest* » :
 - **Action prématurée de la LH :** certaines études évoquent une acquisition prématurée du récepteur de la LH par les cellules de la granulosa chez les patientes ayant un SOPK, et qui pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline. Il s'ensuivrait une différenciation prématurée des cellules de la granulosa qui serait à l'origine d'une stagnation de la croissance folliculaire et altération de la sélection du follicule dominant (Robin *et al.*, 2010).
 - **Défaut d'action de la FSH :** l'élévation transitoire de la FSH en début de phase folliculaire est nécessaire à la croissance folliculaire puis à la sélection du follicule dominant. Le défaut d'action de la FSH observé dans le SOPK pourrait être dû à un excès local d'inhibiteurs (Robin *et al.*, 2007 ; 2010).

- **Rôle de l'AMH (Anti-Mullerian Hormone)** : chez l'Homme, l'hormone antimüllérienne est responsable de la régression des canaux de Muller pendant la vie fœtale. Elle exerce aussi un effet inhibiteur sur la réponse folliculaire de la FSH et donc sur le recrutement folliculaire cyclique (Catteau-Jonard et Dewailly, 2009). Actuellement, deux molécules sont potentiellement incriminées : AMH et l'IGFBP-4. En effet, l'expression prématurée des récepteurs de la LH dans les follicules des femmes avec SOPK induirait une concentration trop élevée d'IGFBP-4 conduisant à un arrêt trop rapide de l'action des IGFs, nécessaire à l'établissement de dominance (Robin *et al.*, 2007 ; 2010).

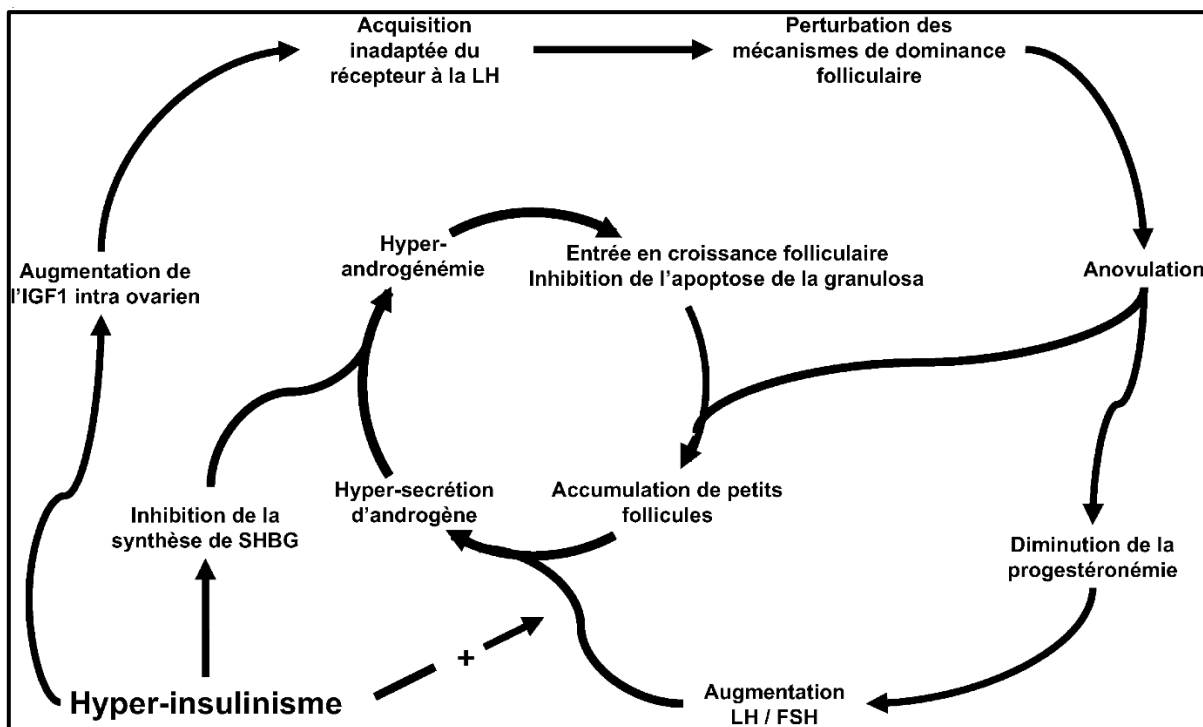


Figure 04 : éléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques (Torrea et Fernandez, 2007).

5. Symptomatologie clinique et biologique

Les caractéristiques du SOPK, qu'elles soient cliniques ou biologiques, varient fortement d'une femme à l'autre. Ce constat reflète l'hétérogénéité du syndrome : certaines femmes présentant un SOPK auront une hyperandrogénie biologique seulement et pas clinique (acné, pilosité), d'autres auront à la fois une hyperandrogénie clinique et biologique, mais aucun trouble ovulatoire, d'autres encore n'auront aucune hyperandrogénie. On observe aussi différents profils de manifestation du SOPK, à la symptomatologie plus ou moins prononcée (Boinet, 2017).

5.1. Symptomatologie clinique

- **Anovulation ou dysovulation** : chez la jeune femme, les troubles d'installation des règles sont fréquents puisque la mise en place d'une régularité menstruelle se fait sur une période relativement longue, s'étalant environ sur trois ans après la ménarche. Des cycles anovulatoires, physiologiques, sont également retrouvés respectivement chez 85% et 60% des femmes la première et la troisième année de règles (Bazot *et al.*, 2004). En revanche, la présence de troubles ovulatoires chroniques persistant au-delà de trois ans après la ménarche devra inciter le clinicien à rechercher un SOPK. Très fréquents dans le SOPK, les troubles du cycle ovulatoire sont observés chez 75 à 80% des femmes malades (Diamanti-Kandarakis et Panidis, 2007). On peut ainsi retrouver classiquement :

- Une oligo-spanio-ménorrhée (50% des cas) : elle se caractérise par des cycles séparés de plus de 35 jours ou l'existence de moins de neuf cycles par an.
- Une aménorrhée primaire (10% des cas) ou secondaire le plus souvent (20% des cas) : absence de règles pendant plus de trois mois en dehors de toute grossesse chez une patiente antérieurement bien réglée (Bekx *et al.*, 2010).

Il sera donc nécessaire d'en explorer la cause puisqu'on estime que ce syndrome est responsable de 75% des cas d'oligo-spanio-ménorrhées et qu'il est fréquemment associé à une aménorrhée secondaire. L'oligo-spanio-ménorrhée, qui paraît banale chez l'adolescente, peut donc être prédictive d'un SOPK (Bevilacqua et Bizzarri, 2016).

- **Hyperandrogénie** : ce dysfonctionnement hormonal associé au syndrome OPK est la conséquence à une production excessive d'androgènes par l'ovaire, biologiquement définie par un taux de testostérone totale supérieur à 0,7 ng/mL en début de cycle. Elle se caractérise par un hirsutisme, une acné, une alopécie androgénique et une hyper-séborrhée (Boinet, 2017).
- **Hirsutisme** : il s'agit de la manifestation clinique essentielle d'hyperandrogénie. Sa sévérité est dépendante de l'ethnie et de la sensibilité des récepteurs cutanés aux androgènes. L'hirsutisme féminin se caractérise par l'apparition d'une pilosité excessive dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme. L'augmentation de cette pilosité s'observe spécialement au niveau des zones de peau androgéno-dépendantes c'est-à-dire du visage, du cou, du dos, de la poitrine, de la ligne ombilico-pubienne, de la face interne des bras et des cuisses et des fesses (Droumague *et al.*, 2010).

- **Acné :** l'acné se définit comme une atteinte hormono-dépendante des follicules pilosébacés. Elle se déclenche habituellement à la puberté sous l'action des androgènes auxquels les glandes sébacées peuvent être plus ou moins sensibles selon les femmes. Dans le cadre du SOPK, élévation de taux d'androgènes produits par les ovaires vont venir stimuler davantage les glandes sébacées et peuvent donc provoquer une hyperséborrhée cutanée et augmenter le risque d'apparition de l'acné. L'hyperséborrhée androgéno-dépendante concerne aussi le cuir chevelu qui peut donc être gras (Boinet, 2017).
- **Alopécie :** l'alopecie androgénique retrouvée dans le SOPK est peu fréquente. Elle se caractérise par une chute de cheveux progressive résultant d'une hypersensibilité génétique aux androgènes des follicules pileux et par une réaction anormale aux androgènes du cycle du cheveu. Ce n'est donc pas la conséquence d'une hyperandrogénie comme on l'a longtemps pensé, mais plutôt une réaction aux androgènes localisée au niveau du cuir chevelu (Boinet, 2017).

5.2. Symptomatologie biologique

Un bilan hormonal est pratiqué entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle. Chez une patiente aménorrhéique, les règles sont provoquées par un traitement à base de progestérone pendant 10 jours, après avoir écarté le diagnostic d'une grossesse. Le bilan comporte le dosage de la FSH, LH, Prolactine, Testostérone, Delta 4 androsténédione, TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), 17 bêta-estradiol, 17 hydroxy Progestérone, SDHA (Sulfates Dé-Hydro-épi-Androstérone), et parfois le dosage de la glycémie et de l'insulinémie (Torre et Fernandez, 2007). Ce bilan montre de façon variable :

- Une inversion du rapport FSH / LH dans 40% des cas (la LH est supérieure à la FSH).
- Les androgènes sont parfois légèrement élevés : testostérone totale entre un intervalle de 0,7 et 1,2 ng/ml, Delta 4 androsténédione reste inférieur à 5 ng/ml, SDHA parfois augmentée, et 17 hydroxy Progestérone parfois élevé.
- Une tendance au diabète et une hyper insulinémie (Torre et Fernandez, 2007).

6. Prise en charge

Le traitement du SOPK doit être adapté à chaque patiente. Le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes peut comprendre des modifications du mode de vie (alimentation, etc.), des traitements médicamenteux par voie orale (tels que le citrate de clomifène, le létrozole ou la metformine) ou par injection (gonadotrophines), un traitement chirurgical (chirurgie ovarienne laparoscopique) (Barbotin, 2019).

La modification des habitudes de vie est le traitement de première ligne du dysfonctionnement métabolique dans cette pathologie. Il permet aussi également d'améliorer la fertilité (Moran *et al.*, 2011). Le suivi de règles hygiéno-diététiques adaptées améliore l'ovulation chez 40 à 50% des femmes atteintes, dont 30 à 40% pourront obtenir une grossesse de manière spontanée (Carmina, 2012). La perte de poids chez les femmes atteintes de SOPK en surpoids ou obèses améliore leur profil métabolique et permet de restaurer des cycles ovulatoires (Kiddy *et al.*, 1992).

Le traitement de première intention pour restaurer l'ovulation chez les femmes anovulantes est le létrozole qui est un inhibiteur d'aromatase. Le citrate de clomifène seul ou en association avec de la metformine peut aussi être utilisé comme traitement de première intention dans l'infertilité, et permet d'augmenter les chances de grossesse (Teede *et al.*, 2018).

L'utilisation d'injections de gonadotrophines représente la seconde ligne thérapeutique après échecs des traitements inducteurs de l'ovulation par voie orale. Une intervention chirurgicale de type laparoscopie en vue d'un *drilling* ovarien peut également être envisagé en deuxième ligne thérapeutique (Farquhar *et al.*, 2012 ; Teede *et al.*, 2018). Finalement, le recours à l'assistance médicale à la procréation et à la Fécondation *In Vitro* (FIV) est considéré comme le traitement de troisième intention en cas d'échecs des lignes thérapeutiques précédentes. En effet, il n'existe pas d'études randomisées cliniques ayant montré la supériorité de la FIV dans la prise en charge de l'infertilité dans le cas du SOPK. De plus, la FIV chez les patientes SOPK s'accompagne d'un risque plus élevé d'hyperstimulation ovarienne (Teede *et al.*, 2018).

La prise en charge des femmes SOPK ne se réduit pas à la prise en charge de l'infertilité et d'autres options thérapeutiques peuvent être retenues en fonction des symptômes présents (dysfonctionnement métabolique, l'hyperandrogénie, fragilité psychologique et émotionnelle). On peut ainsi retenir en l'absence de désir de grossesse, l'utilisation d'une contraception oestroprogestative afin de traiter l'hyperandrogénie. Celle-ci peut être utilisée en association avec de la metformine pour les femmes obèses, en surpoids, ou celles présentant un désordre métabolique. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux oestro-progestatifs, des anti-androgènes peuvent être proposés en seconde intention (Teede *et al.*, 2018).

La chirurgie bariatrique est une option à prendre en considération pour les femmes qui échouent à perdre du poids uniquement grâce au régime alimentaire (Jamal *et al.*, 2012). Une méta-analyse incluant 13 études a montré que la chirurgie bariatrique diminuait l'incidence des symptômes du SOPK de 45,6% à 7,1%, en rapport avec une perte de poids moyenne de 57,2% (Skubleny *et al.*, 2016).

CHAPITRE III

GÉNÉTIQUE DU SOPK

1. Études familiales

Le SOPK est une pathologie héréditaire ; des études familiales suggèrent une origine génétique. Des études menées sur des apparentés au premier degré de patientes atteintes de SOPK ont suggéré une influence génétique dont le mode de transmission serait autosomique dominant avec une pénétrance variable. Des chercheurs ont mis en évidence une forte agrégation familiale de ce syndrome (Gourbesville *et al.*, 2019). Les filles de femmes atteintes de SOPK étant 5 fois plus susceptibles de développer ce syndrome à l'âge adulte que les filles de femmes non atteintes, et l'héritabilité a été estimée à 65% chez des jumelles monozygotes. Des analyses par des approches « gènes candidats » ont révélé un grand nombre de loci associés au SOPK impliqués dans la régulation de la fonction reproductive, comme des variants de la sous-unité β de la LH et de la FSH, des gènes comme *CYP11A* impliqués dans la synthèse des androgènes, du gène de la *SHBG* (Sex Hormone-Binding Globulin) ou encore du récepteur aux androgènes. Cependant, tous les variants génétiques identifiés jusqu'à présent n'expliquent que 10% des cas de ce syndrome. Étant donné son étroite association avec le syndrome métabolique, une alimentation trop riche menant à une obésité et à une insulino-résistance peuvent induire le développement d'un syndrome SOPK chez des patientes génétiquement prédisposées. Au final, le SOPK a une origine multifactorielle, à la fois génétique, environnementale et épigénétique (Bourgneuf, 2020).

2. Anomalies moléculaires impliquées dans le SOPK

Le SOPK est très étroitement associé à des dysfonctions métaboliques qui incluent des défauts importants dans l'action de l'insuline et la fonction des cellules bêta ; des défauts qui confèrent un risque considérablement accru d'obésité et de diabète de type 2. Les femmes atteintes de ce syndrome ont un niveau élevé de LH et une diminution du niveau de FSH, ce qui conduit à des troubles dans la régulation du cycle menstruel. Les valeurs de LH et FSH dépendent du jour du cycle menstruel dans lequel les taux de ces deux hormones sont mesurées. L'obésité a également une influence sur ces valeurs (Kambale *et al.*, 2023).

2.1. Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes

2.1.1. Gène *CYP17*

Le gène du cytochrome P-450c17 α (*CYP17*), situé sur le chromosome 10q24.3, code pour l'enzyme cytochrome P-450c17 α , qui fonctionne à des points de ramification clés dans la biosynthèse des hormones stéroïdes dans la glande surrénale et les gonades (Sharp, 2004).

Plus précisément, le cytochrome P-450c17 α participe à la fois à l'activité stéroïdogène 17 α -hydroxylase, qui convertit la prégnénolone en déhydro-épi-androstérone, et l'activité 17,20-lyase, qui génère de l'androsténédione à partir de la progestérone. Ces androgènes peuvent ensuite être convertis en œstrone, testostérone et œstradiol (Sharp, 2004).

CYP17 est une enzyme jouant un rôle primordial dans la synthèse androgénique ovarienne et qui est stimulée par l'hormone lutéinisante (Nestler et Jakubowicz, 1996). Le SOPK est caractérisé par une production exagérée d'androgènes due à une dérégulation de la stéroïdogénèse dans les cellules de la thèque en raison de facteurs extra et intra-ovariens (Munawar *et al.*, 2021). Il existe de nombreuses mutations dans le gène *CYP17*, dont la majorité sont rares. Trois polymorphismes communs ont été décrits, mais un seul, dans la région 5' non traduite (5'-UTR), a été largement étudié. Ce polymorphisme implique une substitution de la thymine (T) par la cytosine (C) dans la région promotrice, 34 paires de bases en amont de l'initiation de la traduction et en aval du site d'initiation de la transcription (Sharp, 2004). Ce changement de nucléotide unique crée un site prospectif pour la liaison du facteur de transcription SP1. L'attachement de SP1 modifie l'expression du gène *CYP17* qui a été rapportée dans divers cas familiaux de SOPK. Une folliculogénèse anormale et une dérégulation du métabolisme périphérique du cortisol renforcé par le CYP17a1 contribuent aussi à l'hyperandrogénie surrénalienne (Munawar *et al.*, 2021).

2.1.2. Gène *CYP11A*

CYP11A est l'enzyme de clivage de la chaîne latérale (P450scc) dont le gène est situé sur le chromosome 15q24.1 et est composé de 10 exons (Ajmal *et al.*, 2019). Cette enzyme catalyse la conversion du cholestérol en prégnénolone, qui est la première étape enzymatique limitant la vitesse de la biosynthèse de toutes les hormones stéroïdes. *CYP11A* est exprimé dans l'ovaire, plus spécifiquement dans la thèque interne et les cellules de la granulosa des follicules ovulatoires. Il existe une séquence jonctionnelle exon/intron inhabituelle commençant par GC dans le sixième intron du gène *CYP11A* qui fait au moins 20 kb avec 9 exons divisés par 8 introns. Un polymorphisme de répétition penta-nucléotidique *CYP11A* 5' UTR (TTTTA) présente une association allélique robuste avec les patients hirsutes atteints de SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021). L'allèle 4 (pour 4 répétitions du motif) est associé à la concentration circulante de testostérone dans des familles SOPK (Crand et Pugeat, 2008). Les variants alléliques du *CYP11A* sont associés à un taux sérique élevé de testostérone, et pourraient être liés à une hyperandrogénémie biologique (Chaudhary *et al.*, 2021).

2.1.3. Gène *CYP21*

Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 6p21.3, dans la région du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (Tardy et Morel, 2004). L'enzyme 21-hydroxylase catalyse l'hydroxylation des stéroïdes C21 en convertissant la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone en 11-désoxycorticostérone et 11-désoxycortisol. Le principal site d'expression du *CYP21* se trouve uniquement dans le cortex surrénalien qui est vital pour la synthèse des stéroïdes spécifiques aux surrénales, les glucocorticoïdes, le cortisol et la corticostérone, et le minéralocorticoïde, l'aldostérone (Chaudhary *et al.*, 2021). Des études récentes ont trouvé une prévalence significative de mutations du *CYP21* chez des femmes présentant un SOPK avec une réponse normale de la 17-hydroxyprogestérone à la stimulation par l'hormone corticotrope hypophysaire ou Adréno-Cortico-Trophine (ACTH) (Amato et Simpson, 2006).

L'enzyme P450-21 hydroxylase (*CYP21*) est impliquée aussi dans le synthèse du cortisol et la pathologie de l'hyperplasie congénitale de la surrénale. Par mutation ou par défaut d'expression du gène *CYP21*, la P450-21hydroxylase peut être la cause du syndrome de l'hyperandrogénisme dans les OPK (Clément et Benkhalifa, 2006). Dans la majorité des cas (environ 80%), les altérations du gène *CYP21* sont des mutations ponctuelles (Morel, 2003). Ces mutations sont responsables soit d'une suppression totale de l'activité 21 hydroxylase, soit d'une diminution plus ou moins importante de cette activité expliquant les variants phénotypiques. À côté de ces mutations ponctuelles, il existe de larges lésions qui abolissent l'activité 21 hydroxylase (environ 20% des cas). Ces larges réarrangements se répartissent en délétions du gène *CYP21* et conversions du gène *CYP21B* en son pseudogène *CYP21A* (Tardy et Morel, 2004).

2.1.4. Gène du récepteur aux androgènes

Le gène du récepteur des androgènes (RA) se situe sur le chromosome X et contient un polymorphisme de répétition du nucléotide CAG dans l'exon 1, qui code pour une chaîne poly-glutaminiq ue de l'extrémité N du récepteur. L'allèle le plus fréquent contient 20 répétitions CAG, et il semble que plus ce tri-nucléotide est répété, plus la transcription du récepteur est diminuée. Des chercheurs ont mis en évidence une association entre la diminution du nombre de CAG et un hirsutisme dans une population de femmes ayant des taux normaux de testostérone. Il existe aussi une association entre la diminution du nombre de CAG et des patientes anovulatoires ayant des taux normaux de testostérone dans une population de femmes atteintes de SOPK. Ces différences pourraient être expliquées par le fait que ce gène situé sur le chromosome X est soumis au phénomène aléatoire d'inactivation d'un des chromosomes X (Crand et Pugeat, 2008).

2.1.5. Gène de la *SHBG*

La SHBG humaine est codée par le gène *SHBG* qui est situé sur le bras court du chromosome 17 et comprend 8 exons codants. La globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), une glycoprotéine plasmatique, est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes dans la circulation sanguine. La SHBG se lie spécifiquement aux androgènes et aux œstrogènes biologiquement actifs, ce qui régule leur biodisponibilité pour leurs tissus cibles (Li *et al.*, 2021).

Un taux anormalement bas de SHBG est habituellement retrouvé chez les femmes atteintes de SOPK et contribue à aggraver l'hyperandrogénie. Un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TAAAA)_n situé dans le promoteur du gène *SHBG* a montré son association au taux circulant de SHBG chez les patientes présentant un hirsutisme. Le gène de la SHBG est défini comme un gène de susceptibilité pour développer un SOPK (Crand et Pugeat, 2008). Compte tenu des divers rôles des androgènes et des œstrogènes, il a été démontré que la SHBG régule divers événements physiologiques et pathologiques. L'expression aberrante et la fonction anormale de la SHBG sont liées à la pathogenèse de nombreuses maladies. Plusieurs études ont examiné l'association entre différents polymorphismes du gène *SHBG* et le risque de SOPK (Li *et al.*, 2021).

2.2. Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates

2.2.1. Gène de l'insuline

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés, disposés en 2 chaînes (a et b) unies par des ponts disulfures. Elle est synthétisée au niveau du pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans. Parmi les peptides sécrétés par le pancréas, tels que le glucagon, l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. Les femmes qui avaient un poids de naissance supérieur et une sensibilité à l'insuline supérieure à ceux des femmes qui présentaient des ovaires normaux en échographie. Toutefois, parmi les femmes qui présentaient des ovaires polykystiques, le phénotype clinique de la dystrophie ovarienne polykystique (basé sur la présence d'irrégularités menstruelles, d'acné, d'hirsutisme) était associé à une diminution de la sensibilité à l'insuline et était lié aux allèles VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) de classe III du gène de l'insuline transmis de façon paternelle. Un variant allélique (classe III) de la partie hypervariable VNTR situé en 5' en amont du gène de l'insuline (11p15.5) est associé à une grande capacité à sécréter de l'insuline (Michelmore, 2001).

Ce polymorphisme de classe III a été retrouvé plus fréquemment associé au phénotype OPK, particulièrement chez les femmes avec cycles anovulatoires (Crand et Pugeat, 2008). Les allèles VNTR du gène de l'insuline sont regroupés en trois classes en fonction de la taille de répétition : classe I avec une longueur moyenne de 26 à 63 répétitions, classe II avec une moyenne de 64 à 140 répétitions, et classe III avec une moyenne de 141 à 209 répétitions. Le VNTR régule la transcription de gène de l'insuline et il est associé à l'hyperinsulinémie, sensibilité au diabète de type 2, poids à la naissance, les taux d'insuline à jeun et le développement d'obésité (Urbanek, 2007). Les femmes atteintes de SOPK ont une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une possible résistance à la leptine qui pourraient prédisposer à une prise de poids future. Toutefois, chez ces femmes, l'existence des autres signes cliniques du syndrome des ovaires polykystiques semble plus liée à une insulino-résistance et à la présence d'allèles VNTR de classe III du gène de l'insuline (Michelmore *et al.*, 2001).

Le SOPK est une endocrinopathie multifactorielle fréquente chez femmes. Les femmes OPK souffrent souvent de troubles métaboliques, y compris l'insuline résistance. La résistance à l'insuline entraîne une hyperinsulinémie qui peut augmenter la production d'androgènes dans l'ovaire et entraîner un hyperandrogénisme, ceci est également associé à une augmentation de la concentration d'insuline comme le facteur de croissance IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). IGF-1 est aussi appelé somatomédine C, largement synthétisé dans le foie et régulé par la GH (Growth Hormone) qui joue un rôle majeur dans la croissance cellulaire, le développement cellulaire et le métabolisme. De plus, l'IGF-1 joue un rôle dans l'élévation de la sensibilité à l'insuline et le maintien de l'homéostasie du glucose. L'insuline fonctionne pour produire des androgènes dans l'ovaire par le récepteur IGF-1. L'ovaire est le site d'expression et de réception du gène *IGF-1* (Ermawati *et al.*, 2020).

2.2.2. Gène du récepteur de l'insuline

Le récepteur à l'insuline est un membre de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase, qui est activé par la liaison de son ligand. Cette activation stimule la phosphorylation de substrats intracellulaires qui initient la transduction du signal. Les mutations du récepteur de l'insuline sont exceptionnelles et donnent habituellement une augmentation pseudo-tumorale du taux de testostérone. Une association entre le marqueur D19S884, localisé sur le chromosome 19p13.2 dans une région proche du gène du récepteur de l'insuline marquant l'exon 55 du gène de la fibrille-3, et le SOPK a été montrée. L'allèle 8 du gène de la fibrille-3 serait également associé à l'insulino-résistance et à la dysfonction de la cellule β pancréatique suggérant une même origine génétique aux anomalies ovulatoires et métaboliques du SOPK (Crand et Pugeat, 2008).

2.2.3. Gène *IRS*

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline (IRS: Insulin Receptor Substrate-1 et -2) sont indispensables à la transduction du signal de l'insuline dans les cellules. Des études ont mis en évidence que l'augmentation de la sérine-phosphorylation basale de la sous-unité β du récepteur de l'insuline diminue son activité tyrosine-kinase et donc une diminution du signal transductionnel de l'insuline (Crand et Pugeat, 2008). Des variants alléliques du gène de l'insuline et des protéines substrats du récepteur de l'insuline IRS-1 et IRS-2 (Insulin Receptor Substrate) ont été décrits chez des femmes atteintes de SOPK, particulièrement chez les patientes présentant une insulino-résistance (El Mkaïdem *et al.*, 2001).

2.2.4. Gène de la calpaïne 10

Le gène de la calpaïne 10 est localisé en 2q37 et se compose de 12 exons. Ce gène code pour une cystéine protéase dépendante du calcium, qui est une protéine hétérodimérique. Le gène est associé au diabète de type 2. La protéine « calpaïne 10 » interfère avec le métabolisme et la sécrétion de l'insuline. Le niveau d'insuline altéré provoque le SOPK. Ainsi, une mutation dans la calpaïne 10 provoque également le SOPK. Par conséquent, *CAPN10* pourrait être considéré un gène candidat responsable du SOPK (Khan *et al.*, 2019).

Une transition AG→A a été trouvée dans l'intron 3 du gène *CAPN10*. Ce polymorphisme est associé à une diminution de l'expression de l'ARNm dans les muscles et à une diminution du taux de renouvellement du glucose induit par l'insuline. Cela suggérerait donc que la perte de fonction de la calpaïne 10 conduit au diabète de type 2 (Huang et Wang, 2001).

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

2.3.1. Gène de la LH et de son récepteur

La fréquence des mutations de la LH chez les femmes atteintes du SOPK est similaire à celle des femmes en bonne santé. L'hormone lutéinisante fait partie de la famille des hormones glycoprotéiques qui comprend l'hCG, la FSH et la TSH. Ces hormones sont toutes des hétérodimères a/b avec une sous-unité a commune et une sous-unité b unique. La sous-unité b confère une spécificité biologique. Chez les femmes, la LH favorise l'ovulation et la lutéinisation du follicule ovarien et augmente la production de stéroïdes dans les ovaires. L'analyse du gène LH b chez les femmes présentant une LH immunologiquement anormale a révélé deux substitutions de nucléotides dans les codons 8 (TGG → CGG) et 15 (ATC → ACC) qui provoquent des remplacements d'acides aminés de Trp8 à Arg et de l'Ile 15 à Thr (Trimèche *et al.*, 2004).

Une sécrétion anormale de LH peut provoquer une anovulation et une insuffisance lutéale, entraînant des irrégularités menstruelles, le SOPK et des fausses couches à répétition (Elter *et al.*, 1999). Le récepteur de l'hormone lutéinisante (LHR : Luteinizing Hormone Receptor) est un récepteur heptahélicoïdal présent principalement dans les ovaires des femmes et les testicules des hommes. Ce même récepteur peut se lier avec une grande affinité à la LH hypophysaire ou à l'hormone placentaire presque identique, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (Latronico et Segaloff, 1999). Des mutations inactivatrices du récepteur de l'hormone lutéinisante ont été identifiées chez des femmes de caryotype normal (XX), ayant une aménorrhée primo-secondaire avec un taux supérieur de LH et des ovaires polykystiques à l'échographie (Trimèche *et al.*, 2004).

2.3.2. Gène de La FSH et son récepteur

La FSH joue un rôle majeur dans la folliculogénèse en se fixant sur son récepteur situé à la surface des cellules de la granulosa. Le récepteur de la FSH appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G : c'est un récepteur à sept domaines transmembranaires. Il comprend trois régions : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. Il est situé sur le chromosome 2 et est composé de dix exons et neuf introns. Les neuf premiers exons codent pour le domaine extracellulaire. L'exon dix code pour les domaines intracellulaires, transmembranaires et la partie C terminale du domaine extracellulaire. Le polymorphisme *AccI* dans le gène *FSHb* peut être associé au SOPK chez certaines femmes, en particulier celles souffrant d'obésité (Théron-Gérard *et al.*, 2007).

L'hormone folliculo-stimulante joue un rôle dans la maturation folliculaire et le maintien de la production d'œstrogènes dans les cellules de la granulosa, et est donc essentielle à la folliculogénèse. Ainsi, il a été démontré que la croissance, la sélection et l'ovulation folliculaires normales étaient induites chez certaines femmes atteintes de SOPK par l'administration de FSH exogène, suggérant une association de ce syndrome avec une sécrétion anormale de FSH. Dans une étude récente de liaison et d'association, la preuve la plus solide de la liaison du SOPK a été trouvée avec le gène de la follistatine (Tong *et al.*, 2000).

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. Des chercheurs n'ont pas retrouvé de mutations du gène, mais simplement un polymorphisme C76T sur l'exon 3. Ce polymorphisme était plus fréquent chez les obèses avec un SOPK et son caractère homozygote était plus fréquent chez les patientes avec un SOPK plutôt que chez les sujets sains (Trimèche *et al.*, 2004).

2.3.3. Gène de la follistatine

La follistatine est une glycoprotéine à chaîne unique exprimée dans un certain nombre de tissus, notamment l'ovaire, la corticosurrénale, l'hypophyse et le pancréas, et sa fonction principale est de régler avec précision l'activité de l'activine. L'activine stimule la production de FSH par l'hypophyse et renforce son action sur les cellules de la granulosa (Jones *et al.*, 2007). La follistatine neutralise l'activine, et son augmentation arrête le développement folliculaire en supprimant la sécrétion de FSH et accroît la production d'androgènes. Seul ce gène semblait lié au phénotype SOPK, mais cela a été démenti en augmentant le nombre de familles étudiées (Jonard et Dewailly, 2002).

2.3.4. Gènes du récepteur de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur important dans le contrôle de la fonction de reproduction hypothalamique. Ainsi, il a été démontré que les récepteurs de la dopamine s'expriment à la fois dans l'hypophyse et dans les ovaires. Au niveau hypothalamique, la dopamine exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone). Par conséquent, une dérégulation de l'action de la dopamine à ce site peut contribuer à une variété de troubles ovulatoires. L'un des sites potentiels d'altération de la fonction dopaminergique se situe le long de la voie de transduction du signal. Le récepteur de la dopamine se compose de sept hélices transmembranaires et est une protéine G (Legro *et al.*, 1995). Des polymorphismes ont été identifiés dans les gènes des récepteurs D2 et D3 de la dopamine (Trimèche *et al.*, 2004).

3. Modifications épigénétiques

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, avec une absence de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmise lors des divisions cellulaires. Les effets environnementaux favorisant le SOPK sont difficiles à démontrer (Cauchie, 2017). Des modifications épigénétiques peuvent être initiées par des facteurs environnementaux présents pendant la vie fœtale et qui vont programmer la maladie chez l'adulte. Le facteur environnemental le plus souvent utilisé expérimentalement est l'exposition à de fortes concentrations d'androgènes, pouvant conduire à des modifications épigénétiques qui persistent plus tard à l'âge adulte. Cependant, l'exposition aux androgènes en période prénatale est fortement liée à l'organisation des tissus fœtaux, y compris les organes reproducteurs périphériques et les circuits hypothalamiques cérébraux (Anne-Laure, 2019). Certaines études récentes montrent une forte association entre un syndrome métabolique parental et le développement d'un SOPK, notamment lorsque le père est porteur (Cauchie, 2017).

Des chercheurs ont démontré une association significative entre les pères en surpoids avec un syndrome métabolique et leurs filles développant un SOPK (Leibel *et al.*, 2006). L'obésité a un effet particulièrement aggravant sur ce syndrome : l'excès de poids exerce des anomalies métaboliques et ovulatoires. Des études familiales suggèrent que la prise de poids pourrait favoriser l'apparition du SOPK dans une population déjà sensible (Cauchie, 2017).

Les modifications épigénétiques sont transmissibles à la descendance. Différents types de modifications épigénétiques ont été retrouvés chez des patientes atteintes de SOPK : méthylation de l'ADN, acétylation des histones, ARN non codants. Il a été démontré que la méthylation de l'ADN était modifiée dans le sang périphérique, le sang de cordon ombilical, mais également dans le tissu ovarien, les muscles squelettiques et les adipocytes des femmes atteintes de SOPK. Ces différentes atteintes suggèrent l'implication de ces modifications dans la physiopathologie de la maladie. Il est possible que l'anomalie de méthylation de l'ADN induise la dysrégulation de gènes impliqués dans l'inflammation (comme le gène *CDC4B*), la synthèse hormonale (méthylation augmentée de *CYP19A1*), le métabolisme du glucose (méthylation diminuée de *INSR*), ou des lipides (méthylation augmentée de *PPARG*). Le caractère réversible de ces modifications épigénétiques suggère qu'elles pourraient constituer une cible thérapeutique en restaurant la fonctionnalité des gènes touchés (Gourbesville *et al.*, 2019).

4. *MTHFR* et SOPK

4.1. Gène *MTHFR*

Le gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) humaine est localisé sur le bras court du chromosome 1 dans la région 1p36.3, et consiste environ 17 kb, dont 11 exons, couvrant 2,2 kb allant de 102 pb à 432 pb. La taille des introns sont rangée de 250 à 1,5 kb, avec une exception de 4,2 kb. Néanmoins, des nouvelles études ont révélé plus de 11 exons. Le promoteur du gène *MTHFR* ne possède pas de boîte (TATA), mais contient des îlots (CpG) et de multiples sites de liaison potentiels Sp1. En effet, il existe plusieurs séquences consensus pour les sites de liaison potentiels des facteurs de transcription, par exemple les SP1, AP1, AP2, CAAT ou GC-boîtes. Les sites de début de la transcription sont localisés dans deux régions et deux promoteurs ont été caractérisés. Donc, le *MTHFR* produit trois transcrits différents (*MTHFR* 1, 2 et 3), qui correspondent, aux 2,8, 7,2 et 9,8 kb. En effet, ces transcrits de différentes tailles résultent de sites alternatifs de démarrage de la transcription et de multiples signaux de polyadénylation. L'enzyme *MTHFR* humaine est un dimère de 150 kDa possédant deux isoformes, l'un de poids moléculaire de 77 kDa et l'autre de 70 kDa (Djaara, 2019 ; Vidmar Golja *et al.*, 2020).

L'expression de l'ADNc humain de 2,2 kb donne une protéine de 70 kDa. Le site de démarrage de la traduction de l'isoforme de 77 kDa permet l'ajout de codons additionnels en amont de la séquence de l'isoforme de 70 kDa. La MTHFR humaine est un homodimère, dont chaque sous-unité consiste un domaine catalytique N-terminal (acides aminés, aa -1 356) qui lie le méthylène THF, le NADPH (donneur d'électrons), et le FAD (cofacteur) et un domaine de régulation C-terminal (aa-363-656), reliés par une courte région de liaison (linker) (aa 357-362). Le domaine catalytique semble être suffisant pour effectuer toute la réaction enzymatique. FAD et AdoMet sont présentés pour la visualisation, mais ne représentent pas des sites de liaison exacts. Le domaine de régulation se lie à S-adénosyl méthionine (AdoMet), entraînant une inhibition allostérique de l'enzyme, un effet qui peut être inversé par la liaison à l'adénosyl homocystéine (AdoHcy). AdoHcy bloque l'effet inhibiteur d'AdoMet sur l'activité de la *MTHFR* mais ne modifie pas lui-même l'activité enzymatique. Entre les deux domaines de la MTHFR se trouve une forte région hydrophobe constituant un site de clivage par la trypsine. Après un traitement tryptique, la MTHFR des mammifères reste toujours active, mais a perdu sa sensibilité à AdoMet. Ainsi, il a été établi que la modification post-traductionnelle de la MTHFR humaine par phosphorylation est régulée par le rapport AdoMet / AdoHcy dans la cellule ; la phosphorylation entraîne une diminution de l'activité et une sensibilité accrue à l'inhibition allostérique par AdoMet, sachant que la phosphorylation de la MTHFR a été démontrée pour la plus petite isoforme de MTHFR (70 kDa). La phosphorylation de la plus grande isoforme (77 kDa) n'a pas été examinée. De plus, il a été souligné que la MTHFR peut être régulée positivement par le facteur NF, un médiateur important de la survie cellulaire activé par le stress du réticulum endoplasmique. La méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) catalyse la réduction du 5,10 méthylène tétrahydrofolate (CH₂THF) en 5- méthyl tétrahydrofolate (CH₃THF) en utilisant la flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur. Le NADPH et le 5,10-MTHF sont des substrats physiologiques, NADPH réduit le FAD, le FAD réduit assure la réduction du 5,10-MTHF. L'activité de la MTHFR affecte ainsi la disponibilité du CH₂THF, ce qui influence la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Le CH₃THF est requis pour la reméthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine (MET), qui intervient elle-même dans la synthèse protéique et la méthylation de l'ADN et d'autres composés (CH₃-X). Étant donné que le produit CH₃-THF est exclusivement utilisé par la méthionine synthase et que seule la forme déméthylée (THF) peut être recyclée dans le cycle du folate, la MTHFR engage les unités monocarbonées liées au THF dans le cycle de la méthionine. Par conséquent, la MTHFR est une importante enzyme régulatrice du métabolisme des folates et de l'homocystéine (Hiraoka et Kagawa, 2017 ; Vidmar Golja *et al.*, 2020).

4.2. Polymorphismes génétiques *MTHFR* et conséquences pathologiques

Une soixantaine de polymorphismes sur le gène *MTHFR* ont été identifiés. Néanmoins, il existe deux polymorphismes communs, bien décrits, et largement étudiés : C677T et A1298C. Les répercussions fonctionnelles des autres polymorphismes ont été peu caractérisées et demeurent parfois même inconnues (Hiraoka et Kagawa, 2017).

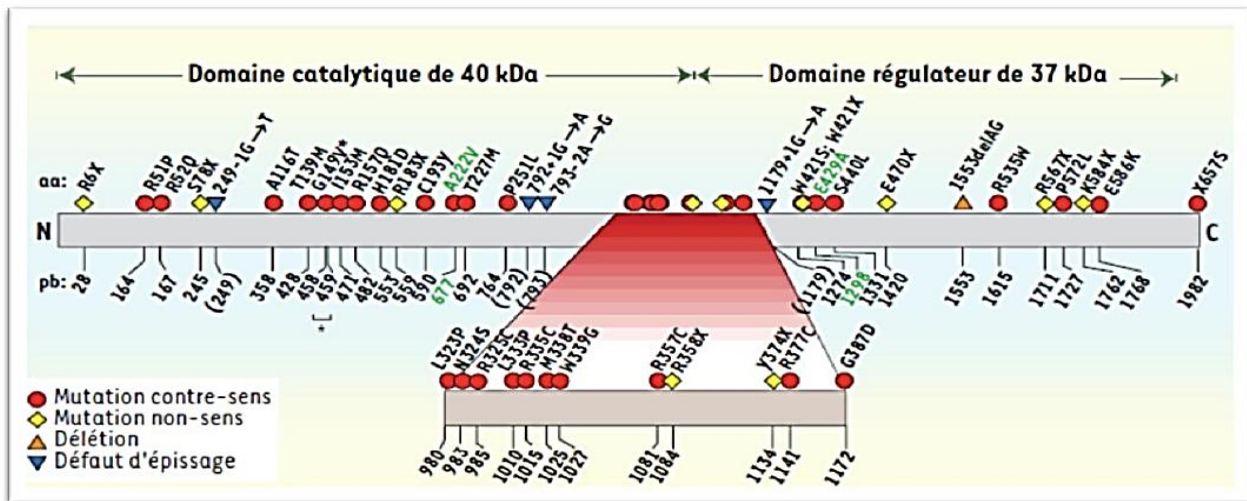


Figure 05 : représentation schématique des mutations et polymorphismes du gène *MTHFR* (Leclerc et Rozen, 2007).

- **Le polymorphisme C677T** : des chercheurs ont identifié un variant de l'enzyme *MTHFR* caractérisé par une activité enzymatique réduite et une thermolabilité, qui a été nommée « *MTHFR* Thermolabile ». Encore appelé variant thermolabile. C'est la conséquence directe d'une mutation faux-sens remplaçant la cytosine en position 677 du gène *MTHFR* par la thymine. Cette mutation autosomique récessive entraîne une substitution de l'alanine par la valine. En conséquence, les sujets homozygotes de cette mutation ont une activité spécifique réduite de la *MTHFR* avec une thermolabilité accrue de l'enzyme (Djaara, 2019).
- **Le polymorphisme A1298C** : un second polymorphisme génétique du gène *MTHFR*, A1298C, résulte de la transition de l'adénine en cytosine sur le nucléotide (1298) dans l'exon 7, conduisant à la substitution du glutamate en alanine au codon 429 au niveau du domaine C-terminal régulateur de l'enzyme. Cette mutation est également associée à une activité réduite de la *MTHFR* (*in vitro*), mais pas à la thermolabilité. En effet, cette mutation se situe dans l'extrémité C-terminale de l'enzyme, le domaine de régulation de la S- adénosyl méthionine, et peut entraîner une diminution de 40% de l'activité enzymatique du génotype variant (Hiraoka et Kagawa, 2017 ; Djaara, 2019).

Bien que les mécanismes par lesquels ce polymorphisme influence la progression de différentes maladies peuvent être uniques à chacune de celles-ci, les différentes possibilités incluent :

- Une augmentation des taux d'homocystéine, ce qui peut avoir des effets sur la vascularisation ou le développement des embryons (Vidmar Golja *et al.*, 2020).
- La perturbation de la synthèse de la méthionine et de la S-adénosyl méthionine, avec des répercussions sur la synthèse des protéines ou les réactions de méthylation. De plus, l'homocystéine peut être convertie en S-adénosyl homocystéine, un inhibiteur de plusieurs méthyltransférases. Puisque des changements de méthylation de l'ADN affectent l'expression des gènes, une déficience de *MTHFR* peut influencer l'amorce puis le développement de processus oncogéniques (Vidmar Golja *et al.*, 2020).
- Une redistribution des métabolites du folate. Cela peut affecter la synthèse des purines et des pyrimidines, avec des conséquences sur la synthèse ou la réparation de l'ADN. Toute maladie multifactorielle associée à l'hyperhomocystéinémie peut être influencée par le variant 677T. Malgré la multiplicité des activités de recherche consacrée à ce polymorphisme (Vidmar Golja *et al.*, 2020).
- Problèmes vasculaires : puisque l'hyperhomocystéinémie constitue un facteur qui se conjugue aux autres facteurs en cause dans les maladies cardiovasculaires. Le variant 677C→T peut modifier la susceptibilité des sujets à l'égard de ces maladies qui ont pour caractéristique d'être multifactorielles. Des méta-analyses suggèrent que le génotype 677TT peut être un facteur de risque modeste en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse et les maladies coronariennes, spécialement s'il y a une carence en acide folique (Leclerc et Rozen, 2007 ; Vidmar Golja *et al.*, 2020).
- Complications de la grossesse : une méta-analyse a déterminé que le génotype 677TT augmente le taux d'avortement spontané de 30 à 40%, l'effet étant plus prononcé en début de grossesse. Le génotype 677TT augmente de 40% le risque de problèmes vasculaires placentaires et de 20% la probabilité de prééclampsie (Leclerc et Rozen, 2007).
- Cancer : un apport insuffisant en folates prédispose au cancer colorectal. Cependant, si l'apport en acide folique est suffisant, le génotype 677TT est paradoxalement associé à une diminution du risque de cancer colorectal. Il exerce aussi un effet protecteur dans le cas des leucémies lymphocytaires aiguës . Le mécanisme proposé pour expliquer ce phénomène tient à une redistribution des folates, aidant ainsi la synthèse de la thymidine et réduisant les risques de dommage à l'ADN. Si l'apport en folates est insuffisant, l'augmentation du risque de contracter certains cancers est associée au génotype TT (Leclerc et Rozen, 2007).

4.3. Polymorphismes du gène *MTHFR* et SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques est le plus fréquent des troubles endocriniens chez la femme. Il se caractérise par une hyperandrogénie, une anovulation chronique et des ovaires polykystiques à l'échographie et peut entraîner plusieurs complications de santé, telles que des troubles menstruels, l'infertilité, l'hirsutisme, l'acné, l'obésité et le syndrome métabolique. De plus, il a été prouvé que ce trouble augmentait le risque de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. L'apparition et le développement du SOPK est un processus complexe, mais des études cliniques suggèrent qu'il est déterminé par le patrimoine génétique ainsi que par des facteurs environnementaux (Fu *et al.*, 2014). Méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*), qui est codée par le gène *MTHFR*, est l'une des enzymes clefs impliquées dans le métabolisme des folates et catalyse la conversion irréversible de 5,10-méthylènetétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate. Ce dernier constitue la principale forme circulante de folates, qui agit comme un donneur de méthyle pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Le polymorphisme le plus étudié du gène *MTHFR* est le remplacement du nucléotide cytosine par la thymine en position 677 (Ala222Val). Cette variante, qui est relativement courante dans de nombreuses populations du monde entier, produit une forme de méthylène tétrahydrofolate réductase qui réduit l'activité à des températures plus élevées (Asemi *et al.*, 2014 ; Fu *et al.*, 2014).

Le polymorphisme du gène *MTHFR* implique généralement la conversion de la cytosine en thymine en 677 position (C677T), et une conversion de l'adénine en cytosine à la position 1298 (A1298C). L'effet du polymorphisme A1298C se traduit également par une diminution de l'activité enzymatique. L'allèle 677T augmente la sensibilité au SOPK, et cette pertinence semble être plus intense chez les européennes que chez les asiatiques (Fu *et al.*, 2014). Glueck et ces collaborateurs a été le premier à signaler une association entre le polymorphisme *MTHFR* C677T et le SOPK (Glueck *et al.*, 1999). La fréquence du SOPK est estimée à environ 4 à 12% des femmes en âge de procréer et est associé à un risque accru de perte de grossesse. Environ 30 à 50% des grossesses se terminent par un avortement spontané. De nombreux rapports de la littérature confirment l'association entre la présence d'une mutation dans le gène *MTHFR* et un risque accru d'anomalies congénitales ainsi que le risque de fausse couche (Asemi *et al.*, 2014 ; Szafarowska *et al.*, 2016).

Partie pratique

Patientes et méthodes

1. Principe

La méta-analyse est une méthode permettant de réaliser un travail de recherche en combinant les résultats de plusieurs études pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et ainsi reproductible. Elle permet d'évaluer de manière quantitative le résultat global pour l'ensemble des études considérées. Elle répond à une méthode précise tant pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des études disponibles pour une question donnée. Ainsi, sa conclusion et ses résultats sont supposés reproductibles, quel que soit l'auteur. Cette méthode est largement utilisée dans tous les domaines de la recherche biomédicale pour l'interprétation globale d'études multiples et diverses, aux résultats parfois contradictoires. Elle permet également une analyse plus précise des données par l'élévation du nombre de cas étudiés et une généralisation plus acceptable par la prise en compte des résultats émanant de sources différentes (Maison, 2010). Les principaux objectifs sont :

- Augmenter la puissance du test statistique, en augmentant la taille de l'échantillon : améliorer la précision de l'estimation de l'effet de taille,
- Lever le doute en cas de résultats apparemment discordants, entre études ou entre revues de la littérature. Dans ce cas, la méta-analyse tente d'expliquer la variabilité des résultats,
- Formuler des hypothèses pouvant aboutir à la réalisation de nouvelles études.

Il existe plusieurs étapes de la méta-analyse, ces étapes doivent être suivies pour tout protocole de méta-analyse :

- Définir l'objectif,
- Identification des études à inclure et à exclure,
- Recueil et vérification des données,
- Analyse statistique principale et représentation graphique,
- Exploration et analyse de l'hétérogénéité et des différents biais possibles.

Le principe de base d'une méta-analyse est de combiner les résultats de plusieurs études sur une question de recherche spécifique, afin d'obtenir une estimation plus précise et fiable de l'effet d'intérêt. Pour ce faire, un protocole systématique qui implique l'identification exhaustive des études pertinentes (éligibles), la sélection rigoureuse des études incluses, l'extraction des données clés de chaque étude, l'analyse statistique des données combinées et la présentation des résultats. En combinant les résultats de plusieurs études, la méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique et de réduire les biais éventuels, ce qui permet de fournir des conclusions plus solides sur la question de recherche étudiée (Munafò et Flint, 2004 ; Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

Bien que la méta-analyse soit considérée comme une méthode fiable pour synthétiser les preuves, elle peut également présenter des biais :

- **Biais de publication** : les études ayant des résultats positifs ont tendance à être publiées plus souvent que celles ayant des résultats négatifs,
- **Biais de sélection** : les études incluses dans une méta-analyse peuvent ne pas être représentatives de toutes les études menées sur le sujet. Les critères de sélection des études peuvent introduire un biais en faveur de certaines études et en défaveur d'autres,
- **Biais de mesure** : les études peuvent utiliser des mesures différentes pour évaluer la même variable de résultat, ce qui peut rendre difficile la combinaison des résultats de ces études,
- **Biais de publication sélective des résultats** : les auteurs d'une méta-analyse peuvent choisir de ne pas inclure certaines études dans leur analyse, soit parce que les résultats ne sont pas favorables à leur hypothèse, soit parce que les résultats sont contradictoires avec les résultats des autres études,
- **Biais de langue** : les méta-analyses peuvent être limitées par la langue dans laquelle les études ont été publiées, ce qui peut conduire à une sous-représentation des études publiées dans des langues autres que l'anglais,
- **Biais de qualité des études** : les études incluses peuvent varier en qualité, ce qui peut conduire à des résultats biaisés si des études de faible effectifs sont incluses,
- **Biais temporel** : les études les plus anciennes peuvent ne pas refléter les pratiques actuelles, tandis que les études les plus récentes peuvent ne pas avoir suffisamment de recul pour évaluer les effets à long terme (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

2. Polymorphismes d'intérêt

Dans cette étude, nous avons choisi de nous intéresser à deux polymorphismes du gène *MTHFR*. Il s'agit du C677T (*rs1801133*) et de l'A1298C (*rs1801131*), les deux variations les plus répandues de ce gène. Plusieurs études ont été menées pour explorer les liens entre les polymorphismes du gène *MTHFR* et le SOPK. Certaines de ces études ont suggéré une association entre les deux polymorphismes précédents et un SOPK. D'autres n'ont pas trouvé d'association significative entre eux. Il est important de noter que les résultats de ces études ont été contradictoires et que d'autres facteurs, tels que les facteurs environnementaux, génétiques, et épigénétiques peuvent également influencer le risque de développer un SOPK. Pour explorer les liens de ces polymorphismes avec diverses pathologies et dysfonctionnements, y compris le SOPK, nous avons pu constituer une base de données importante sur la distribution de ces polymorphismes dans la population générale, en particulier chez les témoins.

3. Réalisation de la méta-analyse

3.1. Méthodologie et réalisation de la méta-analyse

Nous avons adopté pour notre méta-analyse la méthodologie décrite dans les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis) (annexe I). Celles-ci détaillent, en particulier, les étapes d'identification et de sélection des articles (Page *et al.*, 2021). Le diagramme de flux de PRISMA résume ces quatre phases :

- Identification des références après interrogation d'une ou plusieurs bases de données,
- Sélection des références basée sur la lecture du titre et du résumé après suppression des doublons lorsque plusieurs bases de données ont été consultées,
- Éligibilité des articles après lecture du texte intégral ;
- Inclusion des études (figure 06).

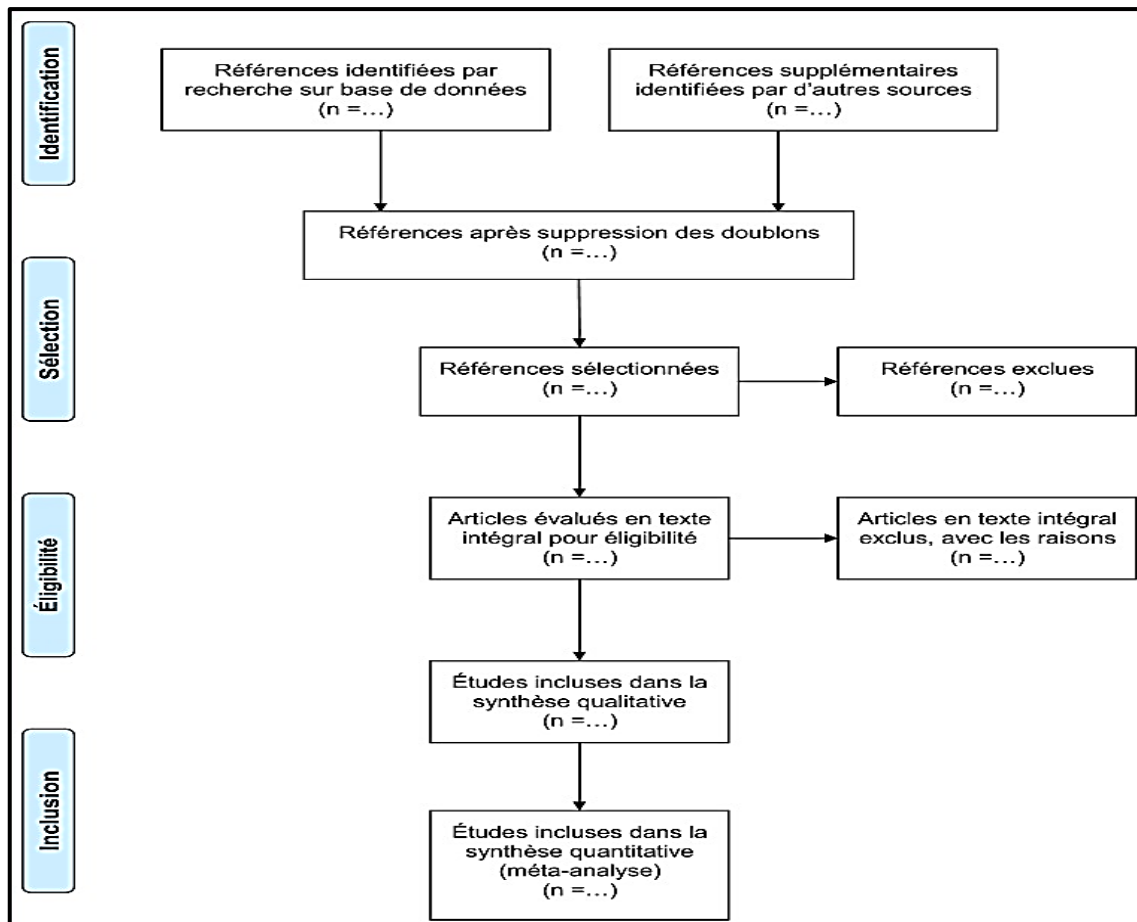


Figure 06 : modèle du diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses (Page *et al.*, 2021).

La sélection, l'éligibilité et l'inclusion dépendent des critères d'inclusion et d'exclusion fixés *a priori* selon la question de recherche (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

3.2. Stratégie de recherche

Notre recherche consiste en une méta-analyse qui regroupe des études trouvées dans la littérature électronique en utilisant la base de données PubMed. PubMed est une base de données bibliographiques en ligne gérée par la National Library of Medicine (NLM) des États-Unis. Elle contient des références d'articles scientifiques et médicaux issus de revues spécialisées dans le domaine de la biologie, de la médecine, de la santé publique et des sciences connexes. Les articles répertoriés dans PubMed sont souvent utilisés par les professionnels de la santé, les chercheurs et les universitaires pour trouver des informations scientifiques fiables et à jour. PubMed est considérée comme l'une des plus importantes bases de données bibliographiques au monde dans le domaine de la recherche biomédicale et scientifique. Pour plus d'exhaustivité, nous avons également interrogé la base de données exhaustive Google Scholar. En effet, toutes les publications recherchées ne se trouvent pas sur PubMed (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

Dans notre méta-analyse, nous avons utilisé les résultats de différentes études pour étudier l'implication de deux polymorphismes dans la survenue de SOPK. Nous avons effectué une recherche en utilisant les mots-clefs suivants :

- PCOS, *MTHFR*, C677T / rs1801133,
- PCOS, *MTHFR*, A1298C / rs1801131.

3.3. Sélection des études

Nous avons sélectionné les études pour notre méta-analyse à partir des bases de données PubMed et Google Scholar en fonction des critères suivants :

- Études ayant procédé à l'exploration de l'association de l'un (ou des deux) polymorphismes sujets de notre étude et le risque de développer un SOPK,
- Études cas-témoin avec deux groupes bien définis (patientes avec SOPK et témoins sains) indépendants (cohortes),
- Pour calculer la valeur p , il est nécessaire de disposer des informations sur la taille des deux cohortes (patients et témoins) ainsi que sur les fréquences génotypiques et alléliques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté),
- Les études qui ne remplissent pas les critères d'inclusion préalablement définis ou qui présentent des problèmes méthodologiques susceptibles d'altérer la fiabilité de leurs résultats sont exclues de l'analyse (Munafo et Flint, 2004 ; Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

Dans une méta-analyse sur le SOPK, les études qui ne remplissent pas les critères d'inclusion préalablement définis ou qui présentent des problèmes méthodologiques susceptibles d'altérer la fiabilité des résultats sont exclues de l'analyse pour plusieurs raisons, notamment :

- **Critères d'inclusion** : les critères d'inclusion pour les études peuvent être très spécifiques, ce qui peut conduire à l'exclusion de certaines études qui ne répondent pas à ces critères,
- **Qualité méthodologique** : les études avec une qualité méthodologique insuffisante peuvent être exclues, car elles peuvent introduire un risque de biais et affecter la validité des résultats de notre méta-analyse,
- **Publication redondante** : des études redondantes peuvent être identifiées lors de la recherche bibliographique, et elles peuvent être exclues pour éviter la duplication des données et des résultats,
- **Type d'étude** : les études observationnelles, telles que les études de cohorte et les études cas-témoins, peuvent être exclues si la question de recherche est centrée sur des essais contrôlés randomisés.

En dépit des recommandations PRISMA, nous avons inclus dans notre prospection :

- Les études portant sur d'autres polymorphismes que ceux sélectionnés pour notre étude, ceux du même gène ou d'un autre gène,
- Les études qui ne respectent pas l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (HWE) ou qui ne le mentionnent pas ont été incluses dans notre la méta-analyse. En effet, le logiciel utilisé pour la réalisation de méta-analyse permet d'ajuster les valeurs HWE (Page *et al.*, 2021).

3.4. Extraction des données

De chaque étude incluse dans notre méta-analyse, nous avons extrait les informations suivantes : nom de(s) auteur(s), année de la publication (référence bibliographique selon le système de citation APA), pays, ethnie de la population d'étude (précisons de l'ethnie), les critères de diagnostic utilisés pour définir la population des patients (Rotterdam ou NIH), la technique de génotypage utilisée, les tailles des populations de malades et de témoins, les répartitions génotypiques (des trois génotypes : homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté) et alléliques (des deux allèles : sauvage et muté). Dans le cas où ces fréquences ne sont pas mentionnées, elles seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte. Enfin, la conclusion de chaque étude concernant la présence ou non d'association d'une association statistiquement significative entre le polymorphisme supposé délétère et le risque de survenue du SOPK sera notée.

3.5. Vérification et ajustement de l'équilibre de *Hardy-Weinberg*

Avant de procéder à une méta-analyse d'études de type cas-témoins, il est fortement recommandé de vérifier l'HWE (Salanti *et al.*, 2005), suivie d'un éventuel ajustement par le logiciel de méta-analyse (Borenstein, 2022).

3.6. Analyse quantitative et tests d'associations

Dans le cadre de cette méta-analyse, nous avons examiné en détail l'association entre les polymorphismes sélectionnés et SOPK, en étudiant spécifiquement l'effet des allèles mutés chez les patients et les témoins. Cette étude statistique est basée sur le calcul de l'Odds Ratio (OR) avec un Intervalle de Confiance (IC) et la valeur p , afin de déterminer s'il existe une association significative entre les polymorphismes étudiés et le risque de développer cette pathologie. Pour ce faire, nous avons comparé le nombre de fois où l'allèle muté est présent chez les patients par rapport au nombre de fois où il est observé chez les témoins. Si la valeur de p est inférieure à 0,05 ; cela indique une différence statistiquement significative dans la distribution de l'allèle muté entre les groupes de patients et de témoins, et suggère un lien potentiel entre cet allèle muté et l'apparition de syndrome OPK. Cela a été fait pour chacune des études cas-témoins incluse dans notre prospection en établissant un tableau de contingence croisé (Munafo et Flint, 2004).

La méta-analyse a été faite avec le logiciel Comprehensive Meta-Analysis V3.1 (CMA[®]) (www.meta-analysis.com) (Borenstein, 2022). Le biais des publications utilisées est déterminé par le logiciel. Selon les mêmes critères, nous allons prospecter l'effet de l'allèle récessif (C) sous les sept modèles de comparaison génétique possibles :

- Le modèle allélique : C vs. T
- Le modèle récessif : CC vs. CT+TT
- Le modèle dominant : CC+CT vs. TT
- Le modèle codominant : CT vs. CC+TT
- Le modèle : CC vs. TT
- Le modèle : CC vs. CT
- Le modèle : CT vs. TT

Le seuil de significativité est fixé à 0,05 (IC = 95%). Toute valeur de p est inférieure au seuil de 0,05 implique que la différence de distribution est statistiquement significative entre patients et témoins selon le modèle de comparaison étudié. Pour illustrer et interpréter les résultats de la méta-analyse deux types de représentations graphiques seront générées :

- **Graphique en forêt (*forest plot*)** : il montre comment on représente les résultats individuels inclus dans la méta-analyse. Chaque ligne représente une étude. Les extrémités indiquent l'intervalle de confiance et le carré central est la statistique sommaire. Plus le carré est large plus l'étude est importante (poids plus élevé) dans la méta-analyse. Le diamant représente le résultat final sommaire. Le centre du diamant est le risque relatif final et les extrémités nous donnent les limites de l'intervalle de confiance à 95%.
- **Graphique en entonnoir (*funnel plot*)** : c'est une représentation visuelle de données statistiques en nuage de point permettant de vérifier l'existence d'un biais de publication dans une méta-analyse. Il permet de représenter les estimations ponctuelles en fonction de la taille de l'échantillon pour chaque étude pourra être utile à cet effet. Dans un funnel plot, les estimations ponctuelles des différentes études, après une recherche systématique dans la littérature, sont reportées sur l'axe des x, de même que la moyenne de la méta-analyse. L'erreur standard des différentes études est reportée sur l'axe des y. Si le nombre d'études est suffisant (> 10), il est possible de montrer l'existence d'un biais de signalement ou de l'exclure, en fonction de la symétrie du funnel plot. La symétrie dans cette représentation nous permet de conclure que, si l'on ne peut affirmer l'existence d'un biais dans le signalement, on ne peut pas non plus l'exclure complètement.

3.7. Tests d'hétérogénéité et analyse de la sensibilité

Une information importante à énoncer dans une méta-analyse est l'estimation de l'hétérogénéité. L'hétérogénéité est définie par la variabilité entre les résultats pour différentes études. Il est important d'évaluer jusqu'à quel point les résultats des études incluses sont divergents. On peut avoir une idée de cette hétérogénéité en regardant si les intervalles de confiance (IC) se superposent. L'explication de cette hétérogénéité se fait sur la valeur de $p : < 0,05$ signifie qu'il y a de l'hétérogénéité (Page *et al.*, 2021).

La prospection d'une hétérogénéité entre les études incluses dans une méta-analyse est un point important. En effet, le résultat global obtenu ne peut se commenter qu'en l'absence d'hétérogénéité entre les différentes études. Il existe une hétérogénéité lorsque la variation des résultats des essais dépassent la simple fluctuation d'échantillonnage. L'hétérogénéité peut être clinique, avec une différence relative, à la définition de la maladie ; aux critères d'inclusion des patients ; aux méthodes diagnostiques ; à la durée de suivi ; aux doses médicamenteuses ; aux critères de jugement (par exemple, colonisation *vs* infection), etc. (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

L'hétérogénéité peut être statistique, avec une discordance des résultats des différentes études. Elle peut être liée à un biais de publication, à une méthodologie inappropriée (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021). L'hétérogénéité statistique peut être décelée graphiquement, via le *forest plot*, avec des IC de l'effet observé dans les différentes études qui ne se chevauchent pas suffisamment. L'hétérogénéité statistique peut être explicitement testée, par exemple via le Q de Cochran ou le I^2 de Higgins. Ce dernier estime la non-concordance entre les études. Il prend en compte le test Q de Cochran et le nombre d'études incluses dans la méta-analyse. Schématiquement, il représente la proportion de variation de l'effet entre les études incluses dans la méta-analyse. Des seuils d'interprétation sont donnés : $I^2 < 0,25$ = hétérogénéité faible ; I^2 compris entre 0,25 et 0,5 = hétérogénéité modérée ; $I^2 > 0,5$ = hétérogénéité importante. Ces tests d'hétérogénéité étant peu puissants, il faut s'assurer, même dans le cas de résultats non significatifs, qu'aucun des études incluses ne présente de résultats extrêmes. Dans ce cas-là, un examen de sensibilité peut permettre de confirmer le résultat observé (Page *et al.*, 2021). Dans ce sens, l'approche classique recommandée est d'appliquer un modèle à effet aléatoire (par exemple, utilisant la méthode de DerSimonian et Laird). En l'absence d'hétérogénéité, on pourra utiliser un modèle à effet fixe (modèle de Mantel et Haenszel par exemple) plus robuste pour la mesure d'événements rares. En présence d'hétérogénéité, il est nécessaire de l'expliquer. Les sources d'hétérogénéité peuvent être identifiées par l'analyse qualitative des résultats des études incluses dans la méta-analyse. Les approches peuvent graphiques, statistiques (via des tests) ou mixtes. La recherche d'études pouvant entraîner une hétérogénéité est possible en inspectant le graphique des OR (ou autre mesure d'effet) (Borenstein, 2022 ; Page *et al.*, 2021 ; Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

**Résultats
et
discussion**

Dans notre travail de recherche, nous avons réalisé une revue systématique de type méta-analyse afin de contribuer à la précision de l'implication des deux polymorphismes C677T (*rs1801133*) et A1298C (*rs1801131*) les plus communs du gène *MTHFR* (OMIM 607093), en tant que facteur de risque associé à la survenue de syndrome des ovaires polykystiques. Notre méta-analyse a été réalisée conformément aux directives PRISMA. Ces directives comprennent une liste de contrôle de 27 critères (PRISMA 2020 Checklist) qui décrivent comment chaque critère de la recherche doit être documenté (annexe I). L'utilisation de cette liste permet aux auteurs de méta-analyse de présenter leur travail de manière claire et transparente. De plus en plus souvent, les éditeurs de revues scientifiques demandent aux auteurs de se conformer à ces critères avant de soumettre leur revue pour publication. Dans notre approche, nous avons réalisé deux méta-analyse indépendantes, une pour chacun des polymorphismes prospectés.

1. Méta-analyse C677T et SOPK

1.1. Sélection des études

En nous basant sur les critères de recherche et d'éligibilité (inclusion et exclusion) mentionnés dans la partie patientes et méthodes, nous avons commencé par construire un diagramme de flux standardisé. Ce diagramme fournit un aperçu graphique des résultats de la recherche menée dans le cadre de la revue systématique. Il documente le nombre d'articles identifiés, le nombre d'articles finalement inclus dans la méta-analyse, ainsi que toutes les étapes intermédiaires. Nous avons commencé par interroger les bases de données en utilisant les mots-clefs sélectionnés, à savoir « *Polycystic Ovary Syndrome* » ou « *PCOS* », « *MTHFR* », « C677T » et « *rs1801133* ». Cette recherche nous a permis d'identifier 68 articles dans Google Scholar et 35 articles dans PubMed. Après avoir éliminé les doublons, nous avons obtenu un total de 42 articles. Nous avons ensuite exclu les articles non pertinents, pour arriver à un total de 42 articles à lire. Sur la base du titre de la publication, nous avons rejeté 10 articles, ne laissant finalement que 32 articles conformes à nos critères d'éligibilité. Nous avons exclu 11 études pour diverses raisons. Parmi ces raisons : certaines études n'étaient pas construites sur le modèle cas-témoins ($n = 05$), les données étaient absentes ou non exploitables ($n = 01$), les données étaient répétées ou superposées ($n = 02$), ou il s'agit d'études liées à la thérapie ($n = 03$). Au final, nous avons inclus un total de 21 études dans cette méta-analyse (figure 07).

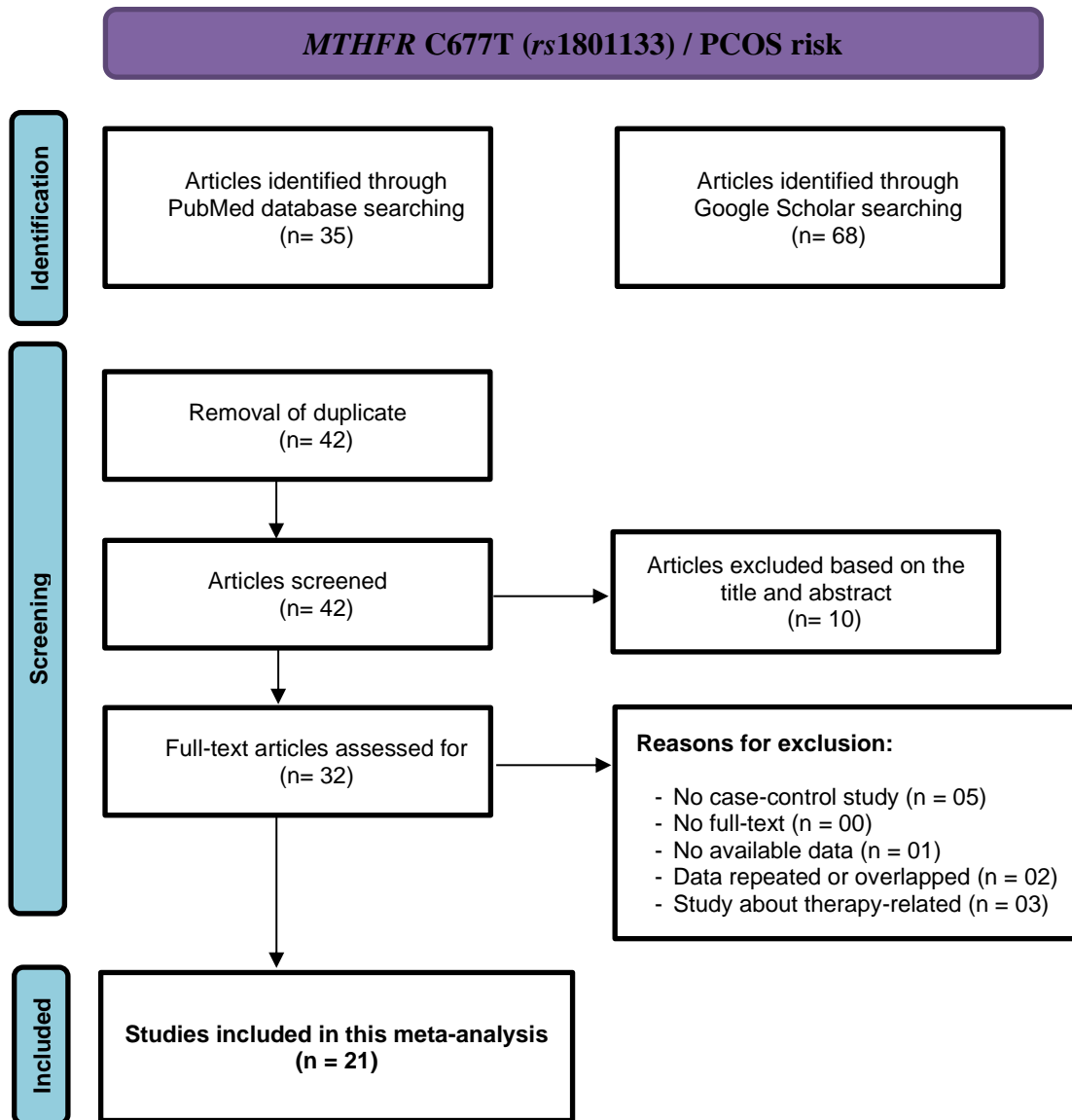


Figure 07 : diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études du polymorphisme C677T incluses dans la méta-analyse.

1.2. Caractéristique des études incluses

Nous avons entrepris une recherche approfondie dans le but de mener une méta-analyse sur l'implication du polymorphisme d'intérêt dans le développement du SOPK. Suite à cette recherche bibliographique, nous avons sélectionné 21 études. Nous avons par la suite procédé à l'extraction de toutes les données nécessaires de ces études : auteur, année, pays, ethnie, technique de génotypage utilisée, taille des cohortes de patientes et de témoins, ainsi que les fréquences génotypiques et alléliques des deux cohortes (tableau I). Les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par ces études sont représentées graphiquement dans les figures ci-après (figures 08 et 09). Ces données fournissent une visualisation claire des résultats obtenus à partir des différentes études analysées.

Tableau I : caractéristiques des études de l'implication du polymorphisme C677T incluses dans la méta-analyse.

	Auteur et année de l' étude	Présence ou absence d' association	Pays	Critères de diagnostic	Technique utilisée	Patientes (SOPK)											Témoins												
						Cohorte	CC	CC (%)	CT	CT (%)	TT	TT (%)	C	C (%)	T	T (%)	Cohorte	CC	CC (%)	CT	CT (%)	TT	TT (%)	C	C (%)	T	T (%)		
1	Glueck <i>et al.</i> , 1999	Oui	États-Unis	NIH	PCR-RFLP	41	14	34,15	23	56,10	4	9,76	51	62,20	31	37,80	234	119	50,85	89	38,03	26	11,11	327	69,87	141	30,13		
2	Sills <i>et al.</i> , 2001	Non	États-Unis	NIH	PCR-RFLP	36	25	69,44	9	25,00	2	5,56	59	81,94	13	18,06	18	8	44,44	9	50,00	1	5,56	25	69,44	11	30,56		
3	Tsanadis <i>et al.</i> , 2002	Non	Grèce	NIH	PCR-RFLP	30	12	40,00	14	46,67	4	13,33	38	63,33	22	36,67	45	20	44,44	19	42,22	6	13,33	59	65,56	31	34,44		
4	Lee <i>et al.</i> , 2003	Oui	Corée du Sud	Rotterdam	PCR-RFLP	86	33	38,37	46	53,49	7	8,14	112	65,12	60	34,88	100	27	27,00	52	52,00	21	21,00	106	53,00	94	47,00		
5	Orio <i>et al.</i> , 2003	Non	Italie	Rotterdam	PCR-RFLP	70	16	22,86	41	58,57	13	18,57	73	52,14	67	47,86	70	17	24,29	38	54,29	15	21,43	72	51,43	68	48,57		
6	Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (1)	Non	Royaume-Uni	Rotterdam	PCR-RFLP	21	14	66,67	7	33,33	0	0,00	35	83,33	7	16,67	9	9	100,00	0	0,00	0	0,00	18	100,00	0	0,00		
7	Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (2)	Non	Royaume-Uni	Rotterdam	PCR-RFLP	25	11	44,00	12	48,00	2	8,00	34	68,00	16	32,00	16	10	62,50	5	31,25	1	6,25	25	78,13	7	21,88		
8	Choi <i>et al.</i> , 2009	Oui	Corée du Sud	Rotterdam	PCR-RFLP	227	67	29,52	125	55,07	35	15,42	259	57,05	195	42,95	115	33	28,70	67	58,26	15	13,04	133	57,83	97	42,17		
9	Karadeniz <i>et al.</i> , 2010	Non	Turquie	Rotterdam	TaqMan	86	15	17,44	65	75,58	6	6,98	95	55,23	77	44,77	70	35	50,00	28	40,00	7	10,00	98	70,00	42	30,00		
10	Jain <i>et al.</i> , 2012	Oui	Inde	Rotterdam	PCR-RFLP	92	76	82,61	16	17,39	0	0,00	168	91,30	16	8,70	95	82	86,32	13	13,68	0	0,00	177	93,16	13	6,84		
11	Idali <i>et al.</i> , 2012	Oui	Iran	Rotterdam	PCR-RFLP	71	36	50,70	31	43,66	4	5,63	103	72,54	39	27,46	100	66	66,00	25	25,00	9	9,00	157	78,50	43	21,50		
12	Kazerooni <i>et al.</i> , 2013	Oui	Iran	Rotterdam	TaqMan	120	102	85,00	14	11,67	4	3,33	218	90,83	22	9,17	60	52	86,67	6	10,00	2	3,33	110	91,67	10	8,33		
13	Naghavi <i>et al.</i> , 2015	Oui	Iran	Rotterdam	PCR-RFLP	112	61	54,46	38	33,93	13	11,61	160	71,43	64	28,57	196	136	69,39	51	26,02	9	4,59	323	82,40	69	17,60		
14	Qi <i>et al.</i> , 2015	Oui	Chine	Rotterdam	PCR-RFLP	115	14	12,17	60	52,17	41	35,65	88	38,26	142	61,74	58	21	36,21	23	39,66	14	24,14	65	56,03	51	43,97		
15	Jiang <i>et al.</i> , 2015	Oui	Chine	Rotterdam	TaqMan	90	13	14,44	37	41,11	40	44,44	63	35,00	117	65,00	122	13	10,66	56	45,90	53	43,44	82	33,61	162	66,39		
16	Carlus <i>et al.</i> , 2016	Non	Inde	Rotterdam	Séquençage	261	209	80,08	49	18,77	3	1,15	467	89,46	55	10,54	256	209	81,64	45	17,58	2	0,78	463	90,43	49	9,57		
17	Ozegowska <i>et al.</i> , 2016	Non	Pologne	Rotterdam	PCR-RFLP	168	87	51,79	52	30,95	29	17,26	226	67,26	110	32,74	99	53	53,54	37	37,37	9	9,09	143	72,22	55	27,78		
18	Geng <i>et al.</i> , 2016	Oui	Chine	Rotterdam	PCR-RFLP	184	51	27,72	79	42,93	54	29,35	181	49,18	187	50,82	236	102	43,22	96	40,68	38	16,10	300	63,56	172	36,44		
19	Wu <i>et al.</i> , 2016	Oui	Chine	Rotterdam	PCR-RFLP	244	94	38,52	106	43,44	44	18,03	294	60,25	194	39,75	257	122	47,47	104	40,47	31	12,06	348	67,70	166	32,30		
20	Szafarowska <i>et al.</i> , 2016	Non	Pologne	Rotterdam	PCR-RFLP	76	33	43,42	39	51,32	4	5,26	105	69,08	47	30,92	56	19	33,93	30	53,57	7	12,50	68	60,71	44	39,29		
21	Jiao <i>et al.</i> , 2018	Oui	Chine	Rotterdam	PCR-LDR	336	52	15,48	162	48,21	122	36,31	266	39,58	406	60,42	307	96	31,27	139	45,28	72	23,45	331	53,91	283	46,09		
						2491												2519											

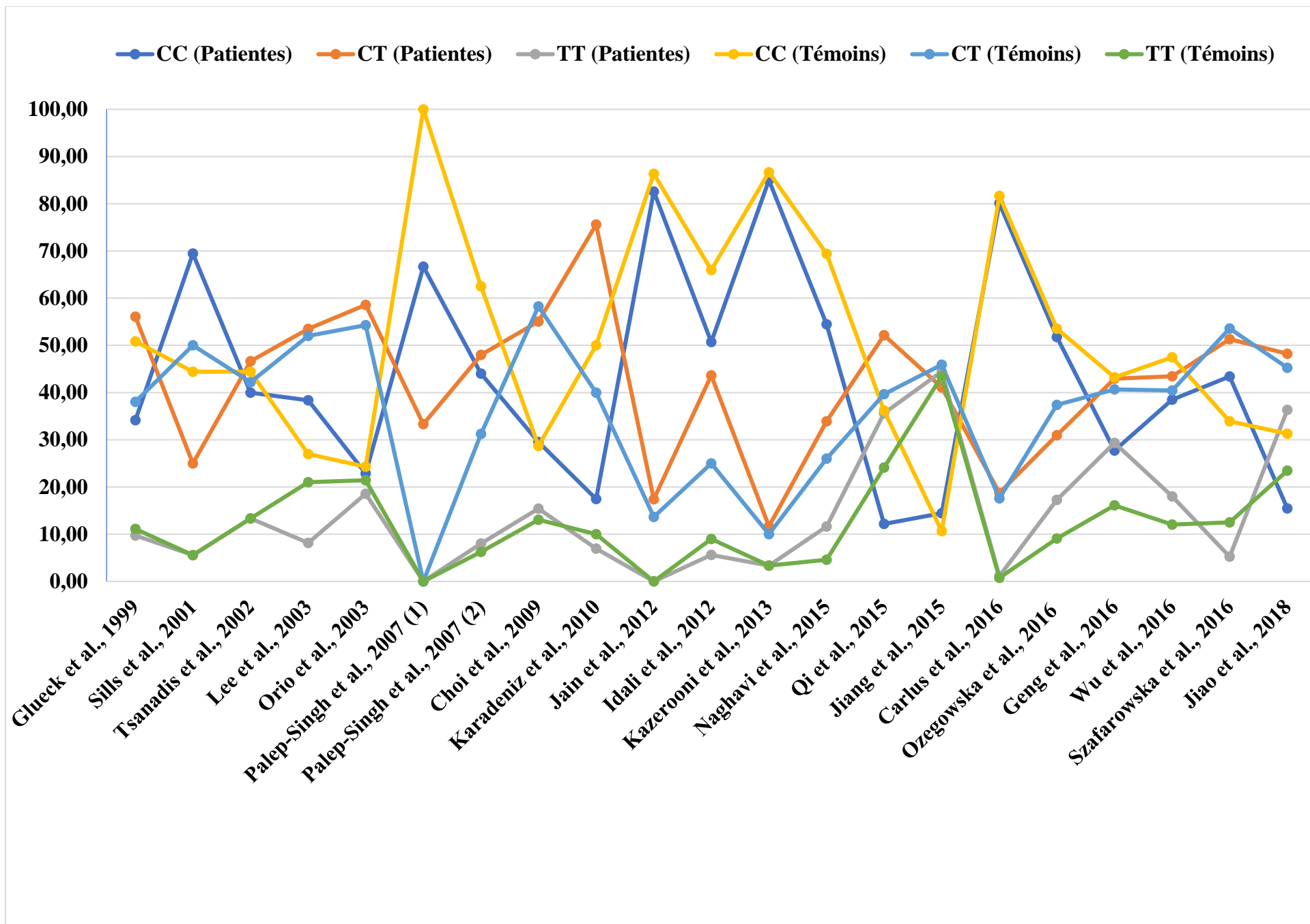


Figure 08 : représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T des études incluses dans la méta-analyse.

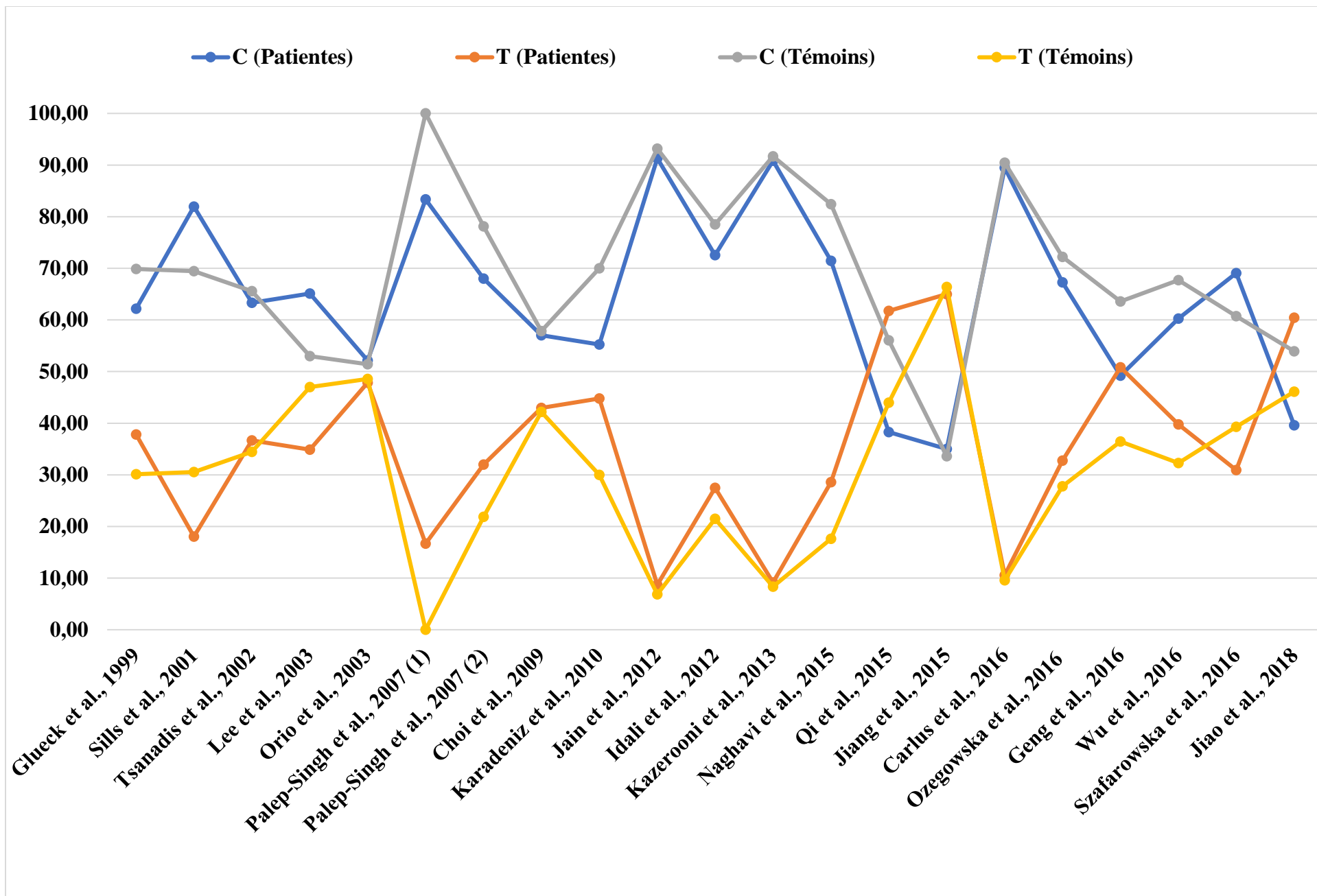


Figure 09 : représentation graphique des fréquences alléliques du polymorphisme C677T des études incluses dans la méta-analyse.

Les 21 études prises en compte dans notre méta-analyse sont toutes des études de type cas-témoins qui ont exploré le rôle du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* en tant que facteur de risque associé au développement du SOPK. Les études ont été organisées selon un ordre chronologique, de la plus ancienne (1999) à la plus récente (2018), et sont présentées de la manière suivante : Glueck *et al.*, 1999, Sills *et al.*, 2001, Tsanadis *et al.*, 2002, Lee *et al.*, 2003, Orio *et al.*, 2003, Palep-Singh *et al.*, 2007 (1), Palep-Singh *et al.*, 2007 (2), Choi *et al.*, 2009, Karadeniz *et al.*, 2010, Jain *et al.*, 2012, Idali *et al.*, 2012, Kazerooni *et al.*, 2013, Naghavi *et al.*, 2015, Qi *et al.*, 2015, Jiang *et al.*, 2015, Carlus *et al.*, 2016, Ozegowska *et al.*, 2016, Geng *et al.*, 2016, Wu *et al.*, 2016, Szafarowska *et al.*, 2016, Jiao *et al.*, 2018.

Il est à préciser que l'étude Palep-Singh *et al.*, 2007 est citée deux fois. Il s'agit en fait de deux études menées par le même auteur, la même année, sur deux cohortes distinctes de patientes SOPK issues du Royaume-Uni ; l'une Asiatique, composée de 21 femmes, et l'autre Caucasienne composée de 25 femmes. Les populations témoins utilisées ne sont pas les mêmes. En effet, la taille des cohortes de témoins était de 9 et 16 femmes respectivement. Il est remarquable de constater le très faible effectif des populations de patientes et de témoins incluses dans ces deux études. Les études incluses dans cette méta-analyse ont été réalisées dans 10 pays différents (États-Unis, Grèce, Corée du Sud, Italie, Royaume-Uni, Turquie, Inde, Iran, Chine et Pologne), sur les trois continents (Europe, Asie et Amérique), et sur différentes ethnies (caucasiennes et asiatiques). Il est intéressant de noter que, sur les 21 études incluses dans cette méta-analyse, 5 ont été réalisées en Chine, 3 en Iran, 2 en Inde, 2 en Pologne, 2 en Royaume-Unis et 2 aux États-Unis . Les 21 études incluses ayant examiné l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de survenue du SOPK ont rapporté des résultats assez contradictoires (figure 10).

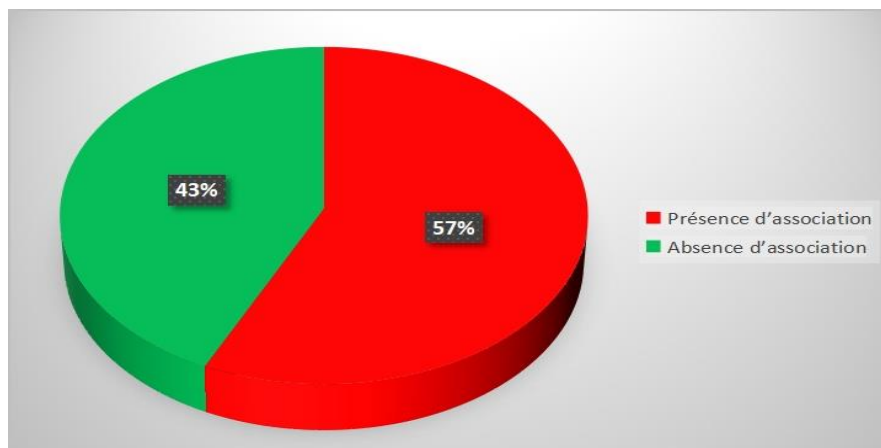


Figure 10 : conclusions rapportées par les études incluses pour le C677T.

Sur ces 21 études, 12 (57,14%) dont deux menées sur la population de la Corée du Sud, trois menées sur la population de l'Iran et cinq menées sur la population de la Chine, ont rapporté une association positive et suggèrent que l'allèle T présent en une seule copie chez les hétérozygotes CT et en deux copies chez les homozygotes muté TT, constitue bien un facteur de risque pour la survenue de la pathologie étudiée (Glueck *et al.*, 1999, Lee *et al.*, 2003, Choi *et al.*, 2009, Jain *et al.*, 2012, Idali *et al.*, 2012, Kazerooni *et al.*, 2013, Naghavi *et al.*, 2015, Qi *et al.*, 2015, Jiang *et al.*, 2015, Geng *et al.*, 2016, Wu *et al.*, 2016, Jiao *et al.*, 2018). Inversement, 09 (43,86%) études, dont deux, ont été menées sur la population du Royaume-Uni et deux autres sur la population de la Pologne, ont conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre les patientes et les témoins sains, ce qui contredit l'existence d'une telle association (Sills *et al.*, 2001, Tsanadis *et al.*, 2002, Orio *et al.*, 2003, Palep-Singh *et al.*, 2007 (1), Palep-Singh *et al.*, 2007 (2), Karadeniz *et al.*, 2010, Carlus *et al.*, 2016, Ozegowska *et al.*, 2016, Szafarowska *et al.*, 2016).

Il est à mentionner aussi que les auteurs de ces études ont utilisé plusieurs techniques de Biologie Moléculaire pour la révélation du polymorphisme d'intérêt. Pour la plupart, ces auteurs ont réalisé une PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) (16 études), trois ont procédé à une PCR quantitative en temps réel (indiquée par la désignation TaqMan dans les tableaux récapitulatifs), un auteur de l'étude la plus récente incluse dans notre méta-analyse (Jiao *et al.*, 2018) a utilisé une PCR-LDR (Polymerase Chain Reaction-Ligation Detection Reaction) pour le génotypage, et un autre auteur (Carlus *et al.*, 2016) a eu recours à un séquençage classique Sanger.

En ce qui concerne les critères de diagnostic utilisés pour définir la population des patientes avec un SOPK, la majorité des études incluses dans notre méta-analyse (18 études ; ce qui fait une proportion de 85,71%) ont utilisé les critères de Rotterdam. Ce consensus de définition du SOPK publiés en 2003 recommandait pour le diagnostic positif la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants : oligo-anovulation, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie et présence d'ovaires micro-polykystiques en échographie, c'est-à-dire au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien > 10 mL sans follicule dominant. Dans notre méta-analyse, et sur les 21 études incluses, 3 auteurs (24,29%) ont opté pour les critères NIH (National Institutes of Health) ; une définition nord-américaine du syndrome en 1990, son diagnostic reposait sur une hyperandrogénie clinique ou biologique associée à des anomalies du cycle menstruel après exclusion d'une autre pathologie causale.

1.3. Fréquences génotypiques et alléliques

Notre méta-analyse englobe 2491 patientes souffrant d'un SOPK et 2519 témoins considérés comme étant en bonne santé apparente après la réalisation d'un questionnaire. La taille importante de ces deux groupes, tant pour les patientes que pour les témoins, peut être garante d'une fiabilité des résultats obtenus à l'issue de cette méta-analyse.

Dans la population des patientes, l'assemblage des résultats rapportés par les 21 études incluses dans notre méta-analyse indique des fréquences des génotypes CC, CT et TT qui sont respectivement de 41,55%, 41,15% et 17,30%. Alors que les fréquences des allèles C et T sont respectivement de 62,12% et 37,88%. Pour les populations témoins, les fréquences génotypiques obtenues après les avoir additionnées étaient de 49,58%, 37,00% et 13,42% respectivement pour les génotypes CC, CT et TT. Pour les allèles, les fréquences calculées étaient de 68,08% pour l'allèle C et 31,92% pour l'allèle T. Les figures ci-dessous (figures 11 et 12) résument les fréquences génotypiques et alléliques combinées des études incluses dans notre méta-analyse.

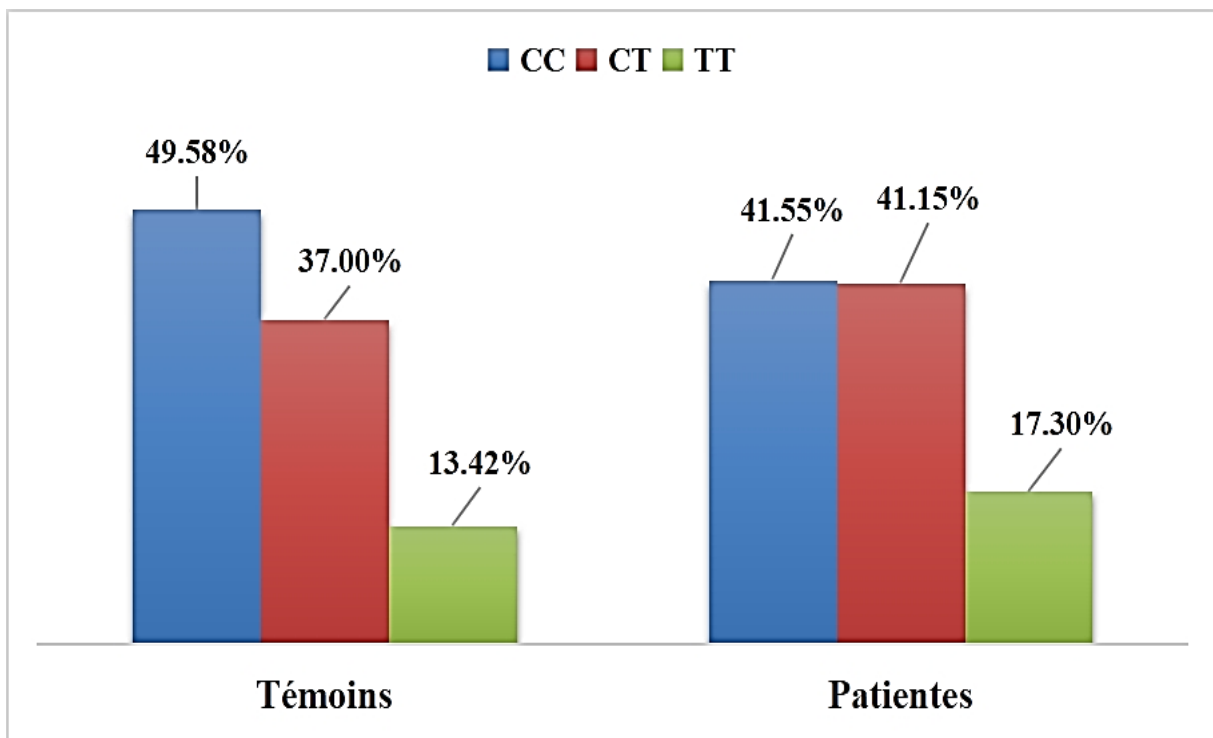


Figure 11 : fréquences génotypiques additionnées des études incluses dans la méta-analyse pour le polymorphisme C677T.

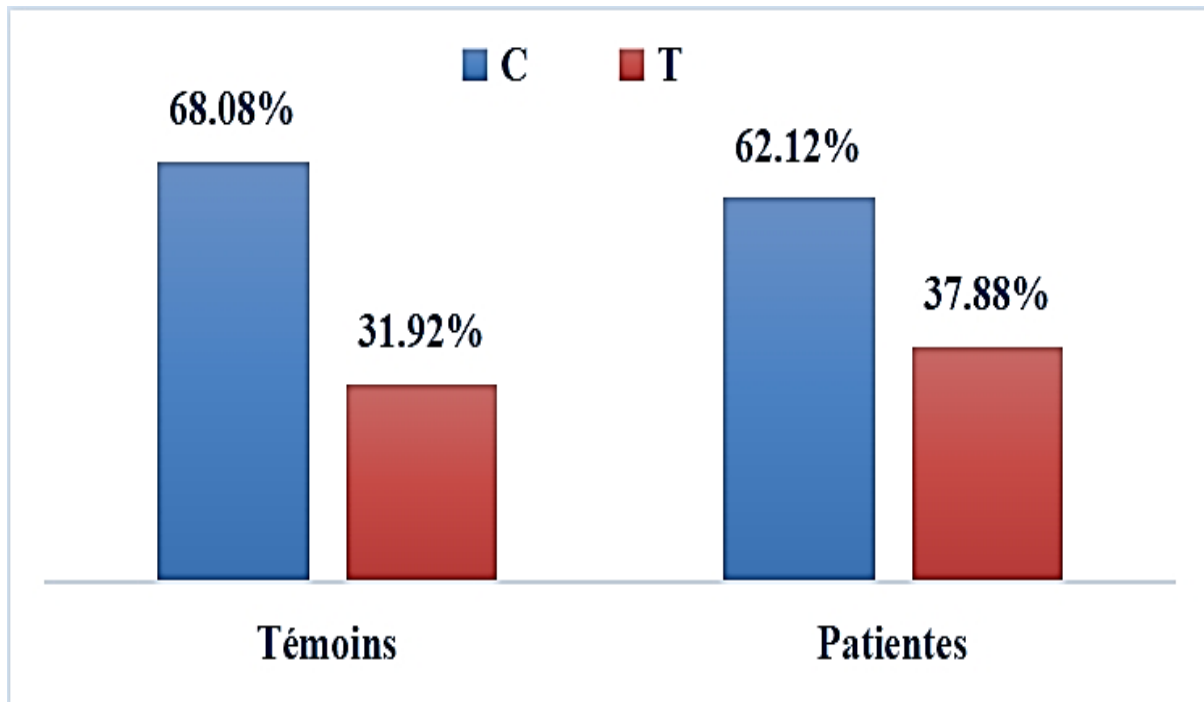


Figure 12 : fréquences alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse pour le polymorphisme C677T.

L'examen des fréquences génotypiques et alléliques calculées à partir des données publiées dans les études incluses dans notre méta-analyse révèle des différences notables, en particulier dans les fréquences des génotypes homozygotes sauvages (CC) et hétérozygotes (CT). En effet, dans la cohorte des patientes, le génotype homozygote CC était le plus fréquent dans les deux séries (41,55% pour les patientes et 49,58% pour les témoins), suivi par l'hétérozygote CT, nous avons constaté que les fréquences des génotypes CC et CT étaient extrêmement proches, quasi-similaires, pour les populations des patientes avec respectivement 41,55% et 41,15%. Cependant, pour la population des témoins, cet écart entre la fréquence du génotype CC et CT était plus marqué avec respectivement 49,58% et 37,00%. Il est à noter aussi que, dans les deux groupes de séries de patientes et de témoins, le génotype homozygote muté (TT), était le moins fréquent: 17,30% pour les patientes et 13,42% pour les témoins. Pour les fréquences alléliques obtenues dans les deux groupes de témoins et de patientes avec SOPK, elles sont assez proches ; respectivement de 68,08% et 62,12% pour l'allèle C et 31,92% et 37,88% pour l'allèle T.

Pour essayer d'apporter des conclusions claires sur l'imputation du polymorphisme C677T de la *MTHFR* dans le SOPK, une approche idéale pour résoudre la question de l'existence ou de l'absence d'un risque potentiel associé à l'allèle délétère T est la réalisation d'une méta-analyse systématique. En effet, nous avons constaté des résultats rapportant des conclusions contradictoires sur l'effet de ce variant allélique. Curieusement, des études menées dans le même pays sur les mêmes ethnies rapportent des données opposées. À titre d'exemple, sur les deux études menées en Inde, l'une rapporte une association qui est statistiquement significative (Jain *et al.*, 2012), alors que l'autre (Carlus *et al.*, 2016) conclut que l'allèle T ne constitue apparemment pas un facteur de risque pour la survenue de la pathologie étudiée. D'un autre côté, il ne faudra pas perdre de vue que les 3 études menées en Iran (Idali *et al.*, 2012 ; Kazerooni *et al.*, 2013 ; Naghavi *et al.*, 2015), ainsi que les 5 prospections réalisées en Chine (Jiang *et al.*, 2015 ; Qi *et al.*, 2015 ; Geng *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2016 ; Jiao *et al.*, 2018) concluent toutes à la non-implication du polymorphisme étudié dans la survenue du SOPK chez la femme.

Face aux données confuses disponibles, nous avons entrepris cette méta-analyse en incluant toutes les études sélectionnées selon les critères du guide PRISMA. Les données correspondantes de ces études ont été intégrées dans le logiciel CMA 3.1 (Comprehensive Meta-Analysis Software), spécifiquement utilisé à cette fin.

1.4. Vérification et ajustement de l'équilibre de Hardy-Weinberg

Les études d'association de type cas-témoins sont basées sur une analyse directe d'un polymorphisme en comparant les fréquences génotypiques des patientes atteintes de la pathologie avec celles des témoins appariés. Pour évaluer cette association, des calculs sont effectués en utilisant le test du χ^2 , qui repose sur la loi du χ^2 . Cependant, cette analyse ne peut être réalisée que dans des populations « en équilibre Hardy-Weinberg », ce qui signifie que les génotypes doivent être répartis de manière aléatoire dans la population. La loi du χ^2 permet de comparer les valeurs observées avec les valeurs attendues. Le résultat de ce test donne une *p-value*, indique la probabilité d'obtenir le même résultat par pur hasard et ce en supposant que l'hypothèse nulle soit vraie. Un résultat est considéré comme significatif si la *p-value* est inférieure à 5% (0,05), avec un intervalle de confiance défini à 95% et un degré de liberté égal à 1.

Selon l'approche de méta-analyse PRISMA utilisée dans notre étude, et avant de procéder à une méta-analyse d'études de type cas-témoins, il est courant de vérifier et d'ajuster l'équilibre de *Hardy-Weinberg*. Les résultats de cette vérification sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il est important de noter que toutes les études incluses dans notre méta-analyse ont rapporté que les fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins qui étaient en équilibre de HWE dans leurs populations respectives. Cependant, l'utilisation du logiciel de calcul a révélé que les génotypes des deux cohortes des études menées par Choi *et al.*, 2009, Idali *et al.*, 2012 et Kazerooni *et al.*, 2013 ne sont pas en équilibre, car la valeur p de l'équilibre de HWE était inférieure au seuil de signification de 0,05 choisi. Avant de commencer le traitement, des données, nous avons procédé, par le logiciel, à ajuster les valeurs HWE pour ces trois études (tableau II).

Tableau II : calcul de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* ajusté pour les études du polymorphisme C677T incluses dans la méta-analyse.

Auteur	Ethnicité	TT Cas	CT Cas	CC Cas	TT Témoins	CT Témoins	CC Témoins	HW p -value	HW p -value Ajustée
Glueck <i>et al.</i> , 1999	États-Unis (Caucasienne)	4	23	14	26	89	119	0,139	0,392
Sills <i>et al.</i> , 2001	États-Unis (Caucasienne)	2	9	25	1	9	8	0,449	0,743
Tsanadis <i>et al.</i> , 2002	Grèce (Caucasienne)	4	14	12	6	19	20	0,662	0,831
Lee <i>et al.</i> , 2003	Corée du Sud (Asiatique)	7	46	33	21	52	27	0,661	0,831
Orio <i>et al.</i> , 2003	Italie (Caucasienne)	13	41	16	15	38	17	0,468	0,743
Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (1)	Royaume-Uni (Asiatique)	0	7	14	0	0	9	1	1
Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (2)	Royaume-Uni (Caucasienne)	2	12	11	1	5	10	0,731	0,831
Choi <i>et al.</i> , 2009	Corée du Sud (Asiatique)	35	125	67	15	67	33	0,037	0,259
Karadeniz <i>et al.</i> , 2010	Turquie (Turque)	6	65	15	7	28	35	0,690	0,831
Jain <i>et al.</i> , 2012	Inde (Asiatique)	0	16	76	0	13	82	0,474	0,743
Idali <i>et al.</i> , 2012	Iran (Asiatique)	4	31	36	9	25	66	0,009	0,099
Kazerooni <i>et al.</i> , 2013	Iran (Asiatique)	4	14	102	2	6	52	0,007	0,099
Naghavi <i>et al.</i> , 2015	Iran (Asiatique)	13	38	61	9	51	136	0,149	0,392
Qi <i>et al.</i> , 2015	Chine (Asiatique)	41	60	14	14	23	21	0,137	0,392
Jiang <i>et al.</i> , 2015	Chine (Asiatique)	40	37	13	53	56	13	0,752	0,831
Carlus <i>et al.</i> , 2016	Inde (Asiatique)	3	49	209	2	45	209	0,803	0,843
Ozegowska <i>et al.</i> , 2016	Pologne (Caucasienne)	29	52	87	9	37	53	0,495	0,743
Geng <i>et al.</i> , 2016	Chine (Asiatique)	54	79	51	38	96	102	0,061	0,321
Wu <i>et al.</i> , 2016	Chine (Asiatique)	44	106	94	31	104	122	0,231	0,540
Szafarowska <i>et al.</i> , 2016	Pologne (Caucasienne)	4	39	33	7	30	19	0,357	0,743
Jiao <i>et al.</i> , 2018	Chine (Asiatique)	122	162	52	72	139	96	0,119	0,392

1.5. Analyse quantitative

Les résultats principaux de cette méta-analyse sont regroupés dans le tableau III, qui présente les résultats des tests d'association selon les 7 modèles de comparaison prospectés. Les diagrammes en forêt (*forest plots*) de tous les modèles de comparaisons utilisés dans notre méta-analyse sont présentés dans les figures correspondantes (figures 13, 14, 15, 16, 17, 18 et 19).

Tableau III : résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison pour l'effet du polymorphisme C677T.

Modèle de comparaison		OR	95%-CI	p-value
Modèle allélique (C vs. T)	Fixed effect	1,341	[1,225; 1,468]	< 0,001
	Random effect	1,261	[1,072; 1,484]	0,005
Modèle récessif (TT vs. CT+CC)	Fixed effect	1,415	[1,194; 1,678]	< 0,001
	Random effect	1,258	[0,978; 1,618]	0,073
Modèle dominant (TT+CT vs. CC)	Fixed effect	1,475	[1,296; 1,679]	< 0,001
	Random effect	1,419	[1,116; 1,803]	0,004
Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)	Fixed effect	1,188	[1,051; 1,342]	0,005
	Random effect	1,229	[1,024; 1,475]	0,026
TT vs. CC	Fixed effect	1,772	[1,452; 2,164]	< 0,001
	Random effect	1,448	[1,021; 2,054]	0,037
TT vs. CT	Fixed effect	1,195	[0,997; 1,433]	0,053
	Random effect	1,111	[0,878; 1,404]	0,378
CT vs. CC	Fixed effect	1,401	[1,222; 1,607]	< 0,001
	Random effect	1,393	[1,098; 1,767]	0,006

Détails de la méthode méta-analytique :

- Fixed effect : méthode d'estimation à effet fixe : variance inverse.
- Random effect : Méthode d'estimation des effets aléatoires de DerSimonian-Laird.
- OR : Odds Ratio.
- CI : Intervalle de Confiance (fixé à 95%, seuil de significativité défini à 5%).

Les résultats des tests d'association, en utilisant différents modèles de comparaison tels que l'estimation à effet fixe et l'estimation des effets aléatoires, ont révélé des associations significatives avec des valeurs inférieures au seuil de significativité établi à 0,05. Ces résultats indiquent que les associations observées sont statistiquement significatives selon pratiquement tous les modèles de comparaison (excepté le modèle TT vs. CT).

En effet, nous avons relevé des associations positives selon le modèle allélique (C vs. T) à effet fixe ($p < 0,001$) et à effet aléatoire ($p = 0,005$), ainsi que selon le modèle récessif (TT vs. CT+CC) à effet fixe ($p < 0,001$). Il est surprenant également de constater que, selon le modèle dominant (TT+CT vs. CC) à effet fixe et à effet aléatoire, les valeurs de p étaient respectivement $< 0,001$ et $0,004$. Aussi, selon le modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT) à effet fixe ($p = 0,005$) et à effet aléatoire ($p = 0,026$), ainsi que selon le modèle de comparaison à effet fixe ($p = 0,001$) et à effet aléatoire ($p = 0,037$) de TT vs. CC, également dans l'autre modèle de comparaison TT vs. CT, la valeur p est égale à $0,053$ (effet fixe) et à $0,378$ (effet aléatoire), et pour le dernier modèle de comparaison à effet fixe et à effet aléatoire CT vs. CC, dont les valeurs de p étaient respectivement $< 0,001$ et $0,006$. Ces résultats suggèrent que l'allèle T, récessif, supposé délétère, constitue un facteur de risque probable dans la survenue de SOPK chez les individus qui en sont porteurs ; les individus avec le génotype TT et à un moindre degré ceux avec le génotype CT. C'est statistiquement impliqué, mais l'imputation exacte devra être précisée. Les représentations graphiques en forêt confirment cette observation (figures 13, 14, 15, 16, 17 et 19).

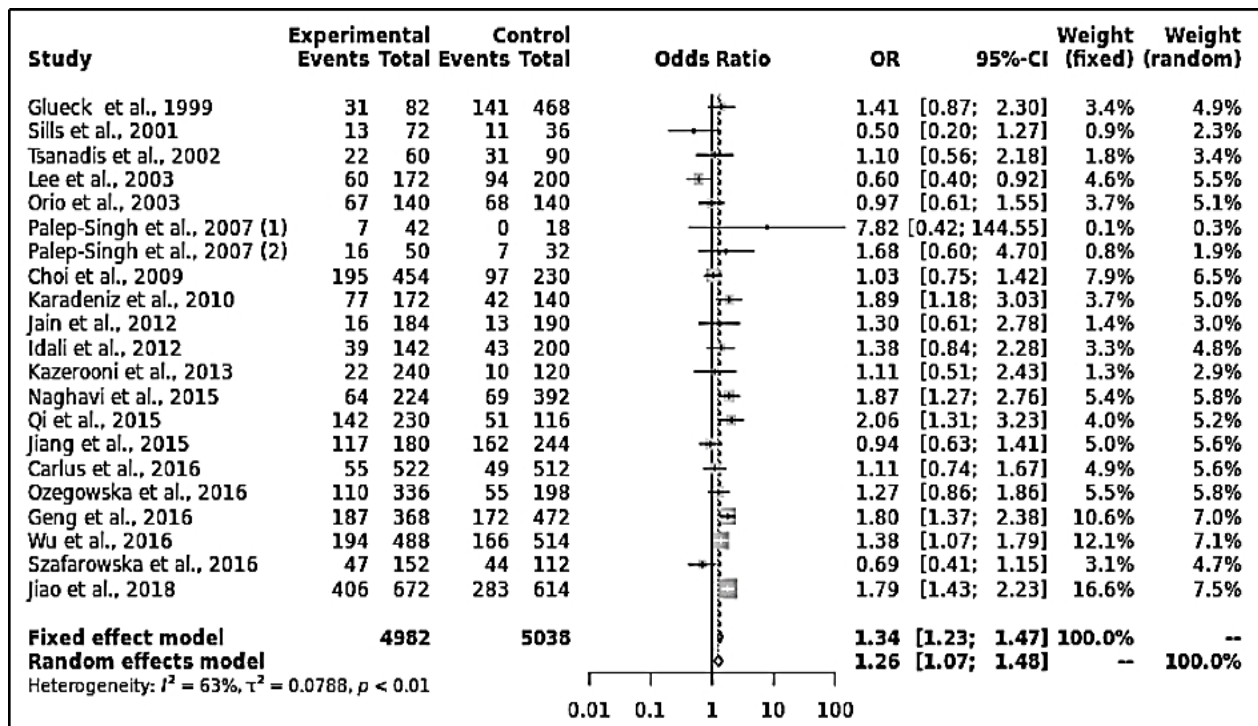


Figure 13 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

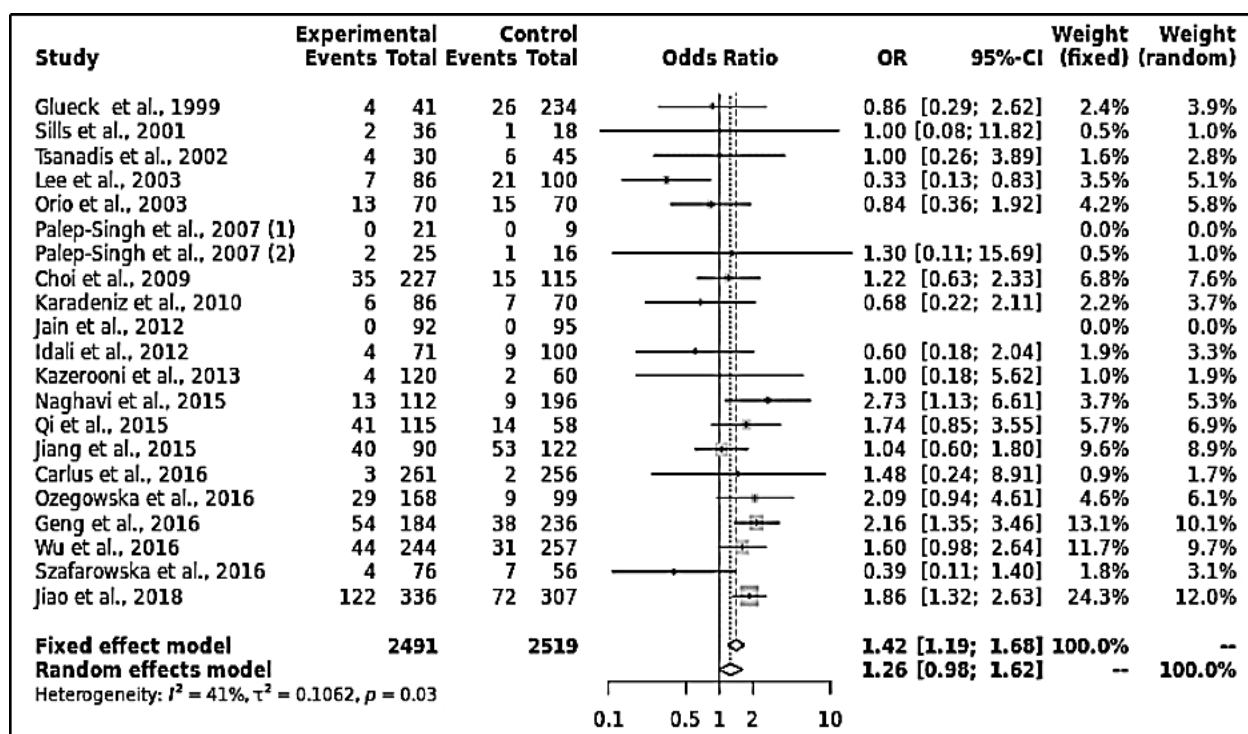


Figure 14 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. CT+CC).

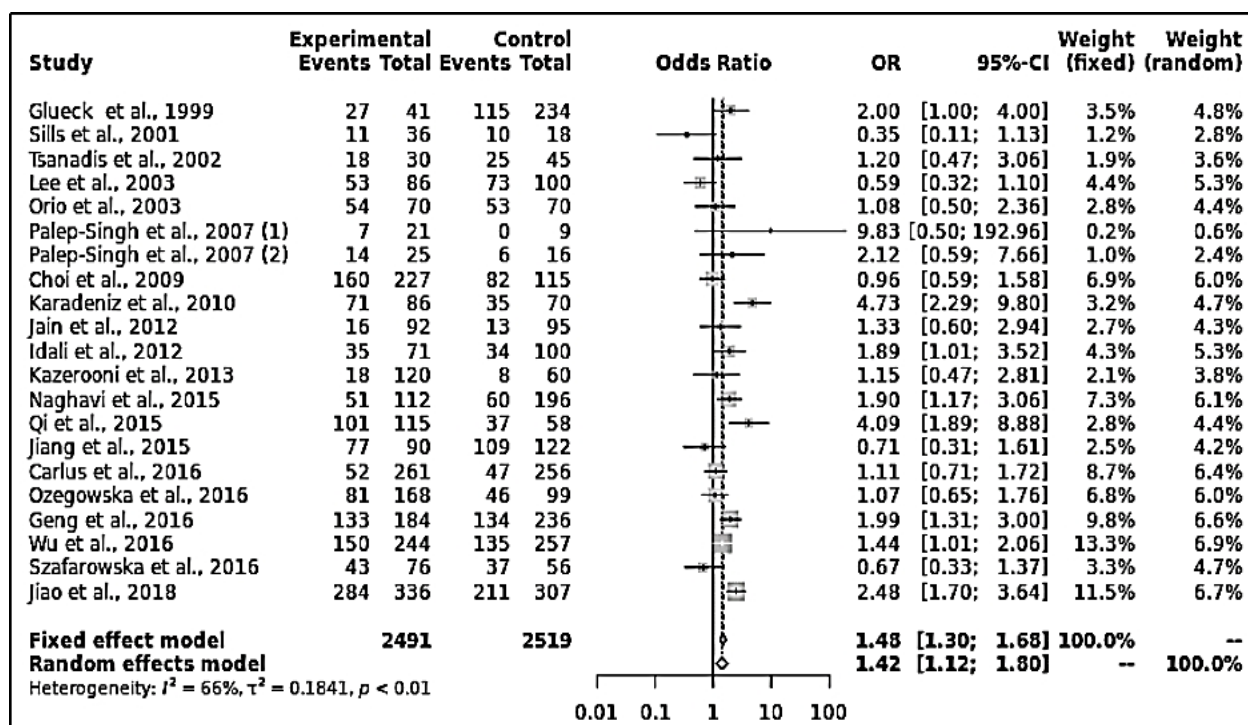


Figure 15 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (TT+CT vs. CC).

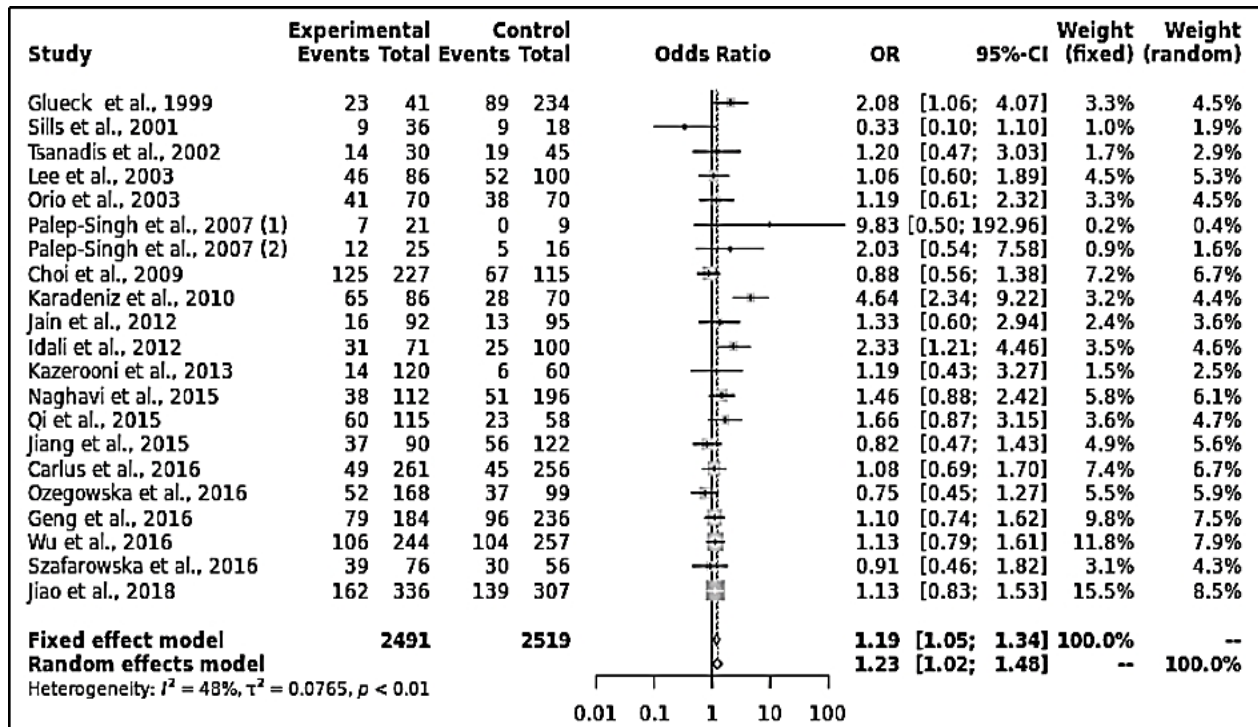


Figure 16 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT).

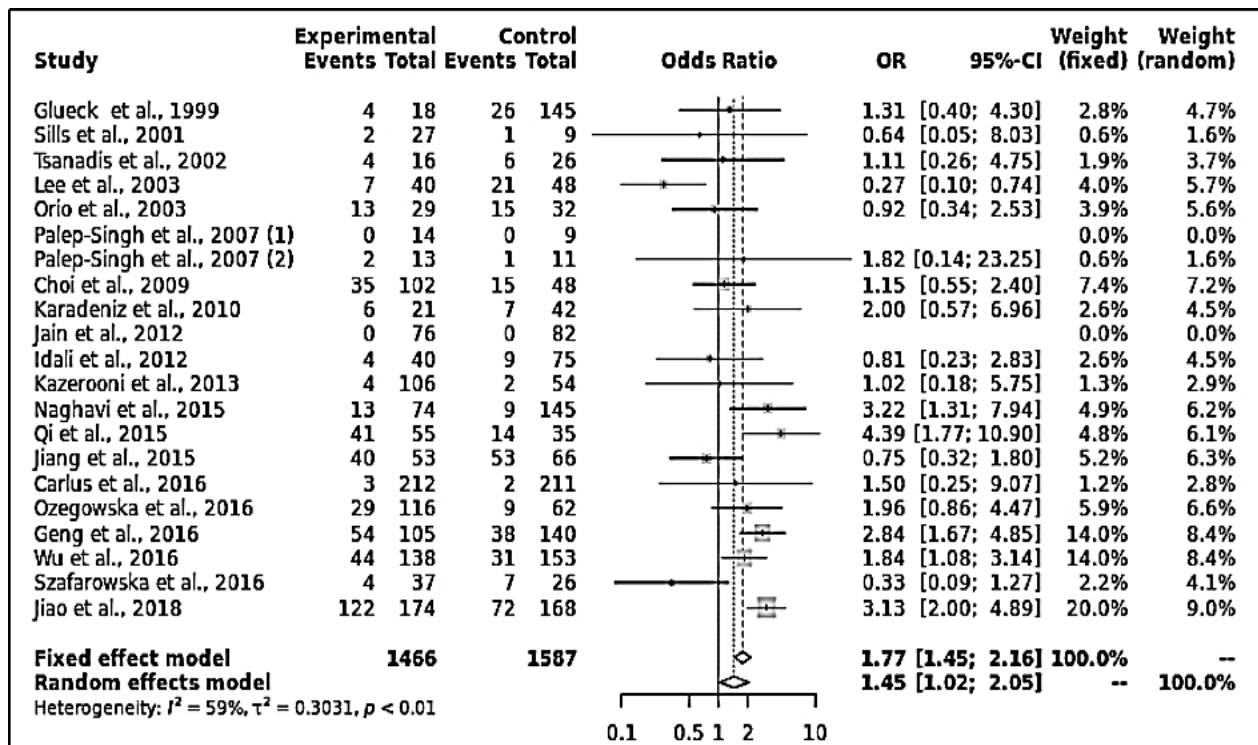


Figure 17 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CC.

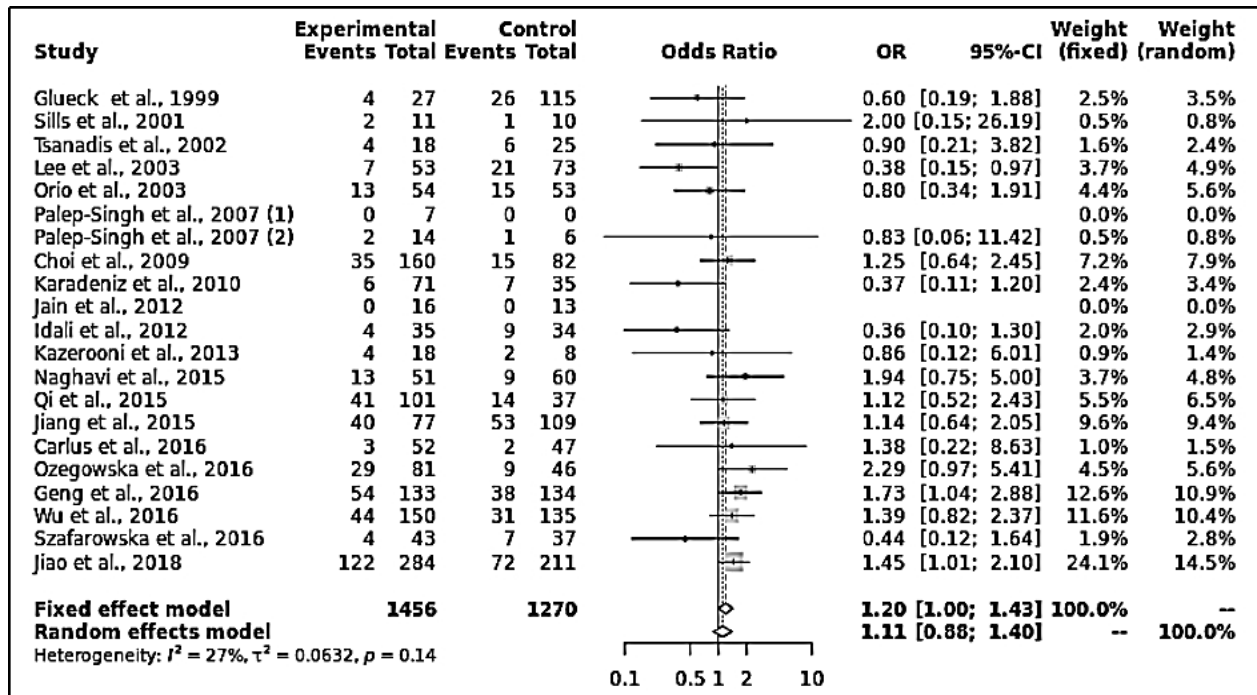


Figure 18 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CT.

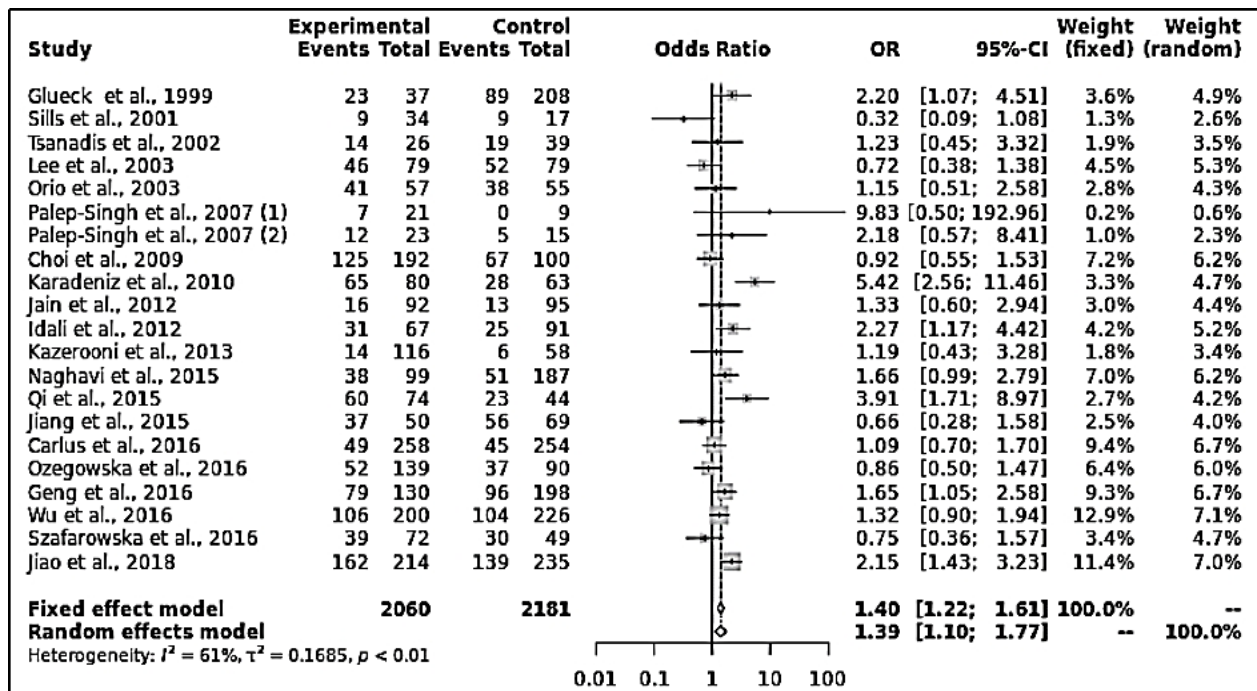


Figure 19 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CT vs. CC.

Dans cette méta-analyse, nous avons également entrepris d'examiner l'effet de l'origine ethnique, en analysant les populations d'origine caucasienne et asiatique de manière distincte. Effectivement, pour la plupart des variants alléliques de type SNP, il existe une grande variabilité dans la distribution du polymorphisme C677T de la *MTHFR* au sein de la population mondiale. Cette observation suggère probablement un effet de l'origine ethnique de la population étudiée, ce qui doit être pris en compte lors de la réalisation d'études systématiques de type cas-témoins. Étant donné que les études incluses dans notre méta-analyse ont été menées dans différents pays et sur différentes ethnies, cela peut introduire un possible biais de confusion. L'analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique sera réalisée uniquement pour les deux ethnies : asiatiques et caucasiennes. Les résultats obtenus sont répertoriés ci-dessous (tableau IV).

Tableau IV : Analyse statistique par sous-groupe ethnique sur l'effet du polymorphisme C677T.

Modèle de comparaison	Ethnicité	Nombre d' études	Test d'association			Test d'hétérogénéité			Biais de publication
			OR	95% CI	p-value	Modèle	p-value	I ²	p-value (Egger)
Modèle allélique (C vs. T)	Global	21	1,261	[1.072; 1.484]	0,005	Random	0,000	0,631	0,2455
	Asiatique	13	1,329	[1.086; 1.626]	0,005	Random	0,000	0,686	0,5918
	Caucasienne	08	1,136	[0.867; 1.490]	0,353	Random	0,070	0,465	0,5222
Modèle récessif (TT vs. CT+CC)	Global	19	1,258	[0.978; 1.618]	0,073	Random	0,033	0,408	0,0257
	Asiatique	11	1,389	[1.025; 1.881]	0,033	Random	0,023	0,517	0,15
	Caucasienne	08	0,992	[0.662; 1.488]	0,971	Fixed	0,524	0	0,4943
Modèle dominant (TT+CT vs. CC)	Global	21	1,419	[1.116; 1.803]	0,004	Random	0	0,661	0,6567
	Asiatique	13	1,477	[1.124; 1.942]	0,005	Random	0,000	0,658	0,8701
	Caucasienne	08	1,298	[0.781; 2.159]	0,313	Random	0,001	0,696	0,8761
Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)	Global	21	1,229	[1.024; 1.475]	0,026	Random	0,008	0,476	0,2409
	Asiatique	13	1.158	[1.008; 1.329]	0,037	Fixed	0,468	0	0,0786
	Caucasienne	08	1.297	[0.768; 2.189]	0,330	Random	0,000	0,729	0,9684
TT vs. CC	Global	19	1,448	[1.021; 2.054]	0,037	Random	0,000	0,593	0,0298
	Asiatique	11	1,600	[1.012; 2.528]	0,043	Random	0,000	0,710	0,1416
	Caucasienne	08	1,218	[0.784; 1.893]	0,379	Fixed	0,520	0	0,4434
TT vs. CT	Global	19	1,195	[0.997; 1.433]	0,053	Fixed	0,137	0,266	0,0202
	Asiatique	11	1,280	[1.048; 1.564]	0,015	Fixed	0,210	0,244	0,0587
	Caucasienne	08	0,877	[0.573; 1.342]	0,546	Fixed	0,265	0,206	0,6699
CT vs. CC	Global	21	1,393	[1.098; 1.767]	0,006	Random	0,000	0,614	0,9394
	Asiatique	13	1,420	[1.110; 1.818]	0,005	Random	0,012	0,531	0,7626
	Caucasienne	08	1,317	[0.747; 2.322]	0,3408	Random	0,000	0,732	0,9735

Les 21 études incluses dans notre méta-analyse ont été réalisées, pour la plupart, sur des populations asiatiques (13 ce qui fait un taux de 61,9%). Il est à signaler que pour ce paramètre, les études ayant été considéré comme étant menées sur des populations asiatiques n'ont pas toutes étaient menées dans des pays de l'Asie. En effet, l'étude de Palep-Singh *et al.*, 2007 a été réalisée au Royaume-Uni, mais spécifiquement sur une population originaire de l'Asie. Nous étions aussi face à un dilemme concernant l'étude menée en Turquie (Karadeniz *et al.*, 2010) incluse dans notre méta-analyse, et précisément sur sa considération pour ce paramètre comme étant menée sur population caucasienne ou Asiatique, ce qui est souvent un sujet de discordance dans de nombreuses études cas-témoins. Les Turques ont une structure génétique unique, combinant à la fois des éléments d'Asie de l'Est, d'Asie centrale, du Moyen-Orient et d'Europe. Ils sont aujourd'hui principalement le fruit d'un métissage entre deux populations primaires, les Turcs Oghouzes de phénotype asiatique et d'ascendance principalement de l'Est asiatique, et les habitants locaux (principalement des Grecs d'Anatolie) de phénotype caucasien et d'ascendance ouest-eurasienne (Hodoğlugil et Mahley, 2012). De ce fait, nous avons considéré les Turques comme étant d'ethnie caucasienne.

Dans notre prospection, nous avons aussi 8 études menées sur des populations considérées comme étant Caucasienne (38,1%) : États-Unis, Grèce, Turquie, Italie, Royaume-Uni et Pologne (avec deux études ; Ozegowska *et al.*, 2016 et Szafarowska *et al.*, 2016).

Les résultats obtenus à partir de l'analyse des données de notre méta-analyse ont montré plusieurs associations positives, suggérant que l'allèle T peut être un facteur de risque significatif pour le SOPK pour les populations asiatiques, plus que pour les populations caucasiennes. Il est notable de constater que, pour les sept modèles statistiques de comparaison, en incluant uniquement les études menées sur des populations exclusivement asiatiques, nous avons observé des valeurs de p qui étaient toutes inférieures au seuil de significativité de 0,05. Il est important de rappeler que dans notre méta-analyse, nous avons inclus 13 études réalisées sur des populations provenant de la région de l'Asie : deux études réalisées en Corée du Sud (Lee *et al.*, 2003 ; Choi *et al.*, 2009), une réalisée au Royaume-Uni (Pelep-Sing *et al.*, 2007 (1)), deux réalisées en Inde (Jain *et al.*, 2012 ; Carlus *et al.* 2016), trois études réalisées en Iran (Idali *et al.*, 2012 ; Kazerooni *et al.* 2013 ;

Naghavi *et al.*, 2015) et cinq études réalisées en Chine (Qi *et al.*, 2015 ; Jiang *et al.*, 2015 ; Geng *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2016 ; et Jiao *et al.*, 2018).

1.6. Test d'hétérogénéité

Les résultats du test d'hétérogénéité selon six modèles génétiques de comparaison sont tous très significatifs, avec des valeurs largement inférieures au seuil de 0,05. Néanmoins, la valeur de p pour le modèle de comparaison TT vs CT ($p = 0,14$) dépasse le seuil de 0,05. Il est intéressant de souligner que, pour ces quatre modèles de comparaison sur six, la valeur de p est même inférieure à 0,01, ce qui indique une grande hétérogénéité dans les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse. Les observation des valeurs de p sont confirmées par les valeurs du I^2 du test d'Higgins qui indiquent des valeurs supérieures à 0,50 (hétérogénéité importante) pour quatre modèles de comparaison (allélique, dominant, TT vs. CC et CT vs. CC), ainsi que des valeurs comprises entre 0,25 et 0,50 (hétérogénéité modérée) pour les trois autres modèles de comparaisons restant (récessif, hétérozygote et TT vs. CT) (tableau V)

Tableau V : résultats du test d'hétérogénéité pour l'effet du polymorphisme C677T.

Modèle de comparaison	tau^2	H	I^2	Q	p-value
Modèle allélique (C vs. T)	0,08	1,65	0,63	54,19	0,00
Modèle récessif (TT vs. CT+CC)	0,11	1,30	0,41	30,45	0,03
Modèle dominant (TT+CT vs. CC)	0,18	1,72	0,66	59,05	0,00
Modèle hétérozygote (CT vs. CC+TT)	0,08	1,38	0,48	38,21	0,01
TT vs. CC	0,30	1,57	0,59	44,26	0,00
TT vs. CT	0,06	1,17	0,27	24,55	0,14
CT vs. CC	0,17	1,61	0,61	51,94	0,00

Détails de la méthode méta-analytique :

- **tau^2** : écart-type estimé des effets sous-jacents entre les études,
- **H** : Hétérogénéité,
- **I^2** : la mesure d'Higgins de l'hétérogénéité indique le pourcentage de variation entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard,
- **Q** : la mesure de Cochran de l'hétérogénéité est, qui est calculée comme la somme pondérée des différences au carré entre les effets des études individuelles et l'effet groupé entre les études, les pondérations étant celles utilisées dans la méthode de regroupement.

En raison de la forte hétérogénéité observée, nous avons entrepris une méta-régression logistique et une analyse de sous-groupes afin d'explorer les sources potentielles de cette hétérogénéité. Les covariables suivantes ont été prises en compte : l'origine ethnique (asiatique *vs* caucasienne) et les différentes approches de génotypage utilisées (PCR-RFLP, PCR-LDR, TaqMan ou séquençage).

Après avoir effectué une méta-régression logistique pour estimer la contribution potentielle de chaque co-variable à l'hétérogénéité, nous avons constaté que toutes les valeurs de p étaient très inférieures au seuil de 0,05. Cela suggère que l'hétérogénéité observée pourrait être attribuée à l'une ou plusieurs des covariables mentionnées. Cependant, dans le modèle de comparaison TT *vs* CT, la valeur de p était supérieure au seuil de 0,05, ce qui peut être expliqué par le nombre réduit d'études incluses pour ce modèle. Par ailleurs, l'analyse des sous-groupes a révélé une diminution significative de l'hétérogénéité dans le sous-groupe des populations asiatiques. Cela suggère que l'origine ethnique pourrait être la principale source de l'hétérogénéité élevée observée, suggérant une réelle différence dans la distribution de ce polymorphisme entre les populations asiatiques et caucasiennes (population générale), et un effet plus marqué chez les femmes asiatiques atteintes de SOPK de ce variant génique de la *MTHFR*.

1.7. Analyse de sensibilité et biais de publication

Les graphiques en entonnoir de Begg, également connus sous le nom de « *funnel plot* », ont été générés à l'aide du logiciel utilisé (figures 20, 21, 22, 23, 24, 25 et 26). De plus, le test d'Egger a été effectué selon les recommandations de l'approche PRISMA pour évaluer l'effet du biais de publication sur le polymorphisme *MTHFR* C677T et le risque global de survenue d'un SOPK inclus dans la méta-analyse. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux IV et V, permettant d'évaluer l'impact potentiel du biais de publication dans la littérature étudiée.

La réalisation d'un graphique en entonnoir inversé, également appelé *funnel plot*, permet de visualiser la relation entre la précision des études ou la taille de l'échantillon (ordonnée) et la taille de l'effet du facteur de risque étudié (*effect size*) (abscisse). Dans un *funnel plot*, si toutes les publications sont présentes et qu'il n'y a pas de biais de publication, les points devraient être répartis de manière homogène autour de la vraie valeur, créant une image en entonnoir inversée. Cependant, si certaines publications

sont manquantes en raison d'un biais de publication, le graphique en entonnoir ne présentera pas une répartition homogène des points autour de la vraie valeur.

Cela peut indiquer un possible biais dans la littérature étudiée, où les études avec des résultats moins significatifs ou négatifs ont moins de chances d'être publiées, ce qui peut fausser l'image globale de l'effet du facteur de risque étudié.

L'examen des graphiques en entonnoir générés par le logiciel de méta-analyse utilisé a révélé la présence d'un biais statistique dans plusieurs publications incluses dans cette étude, dans un ou plusieurs modèles de comparaison. Cela indique une asymétrie dans la distribution des résultats, ce qui suggère la possibilité d'un biais de publication ou d'autres biais systématiques dans les études incluses. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte ces biais potentiels lors de l'interprétation des résultats de la méta-analyse. En effet, les études de Sills *et al.*, 2001 menée sur une population des États-Unis, et celles de Lee *et al.*, 2003 réalisée sur une population du Corée du Sud, ont démontré un biais statistique important par rapport aux autres études incluses dans la méta-analyse, et ce selon les sept modèles génétiques de comparaison. Cela peut être expliqué par la taille assez faible de la cohorte des femmes atteintes de SOPK qui était respectivement de 36 et 86 patientes, et ce en comparaison avec les autres études. Il est intéressant de noter que ces deux études statistiquement biaisées selon notre méta-analyse ont conclu que l'effet probable du polymorphisme étudié comme facteur de risque de SOPK est contradictoire. En effet, pour l'étude de Sills *et al.*, 2001 qui a conclu à l'absence de l'effet du polymorphisme d'intérêt dans cette pathologie sur la population étudiée, nous avons noté un biais selon les modèles de comparaison allélique, dominant, co-dominant, et le modèle de comparaison CT vs. CC. En ce qui concerne l'étude de Lee *et al.*, 2003 qui a conclu à la présence de l'effet du polymorphisme d'intérêt, nous avons relevé un biais de publication selon les modèles allélique, récessif, dominant, TT vs. CC, et TT vs. CT.

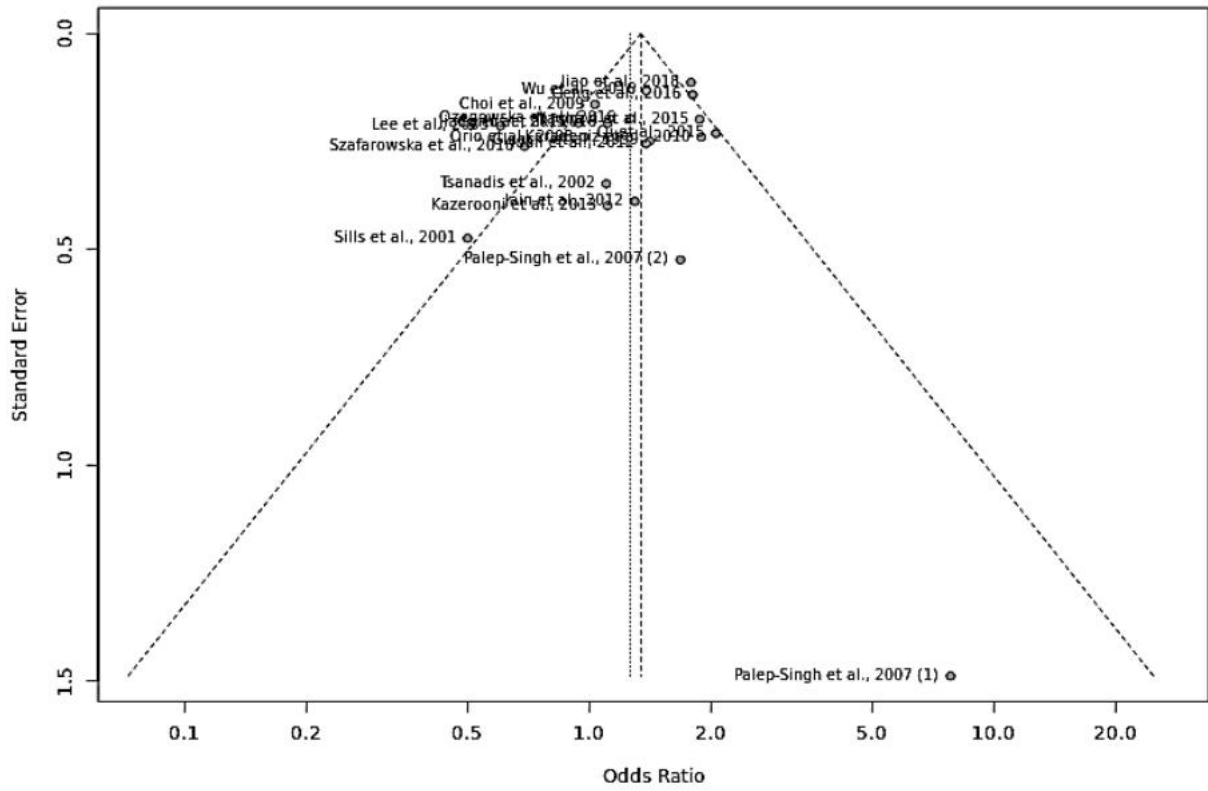


Figure 20 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (C vs. T).

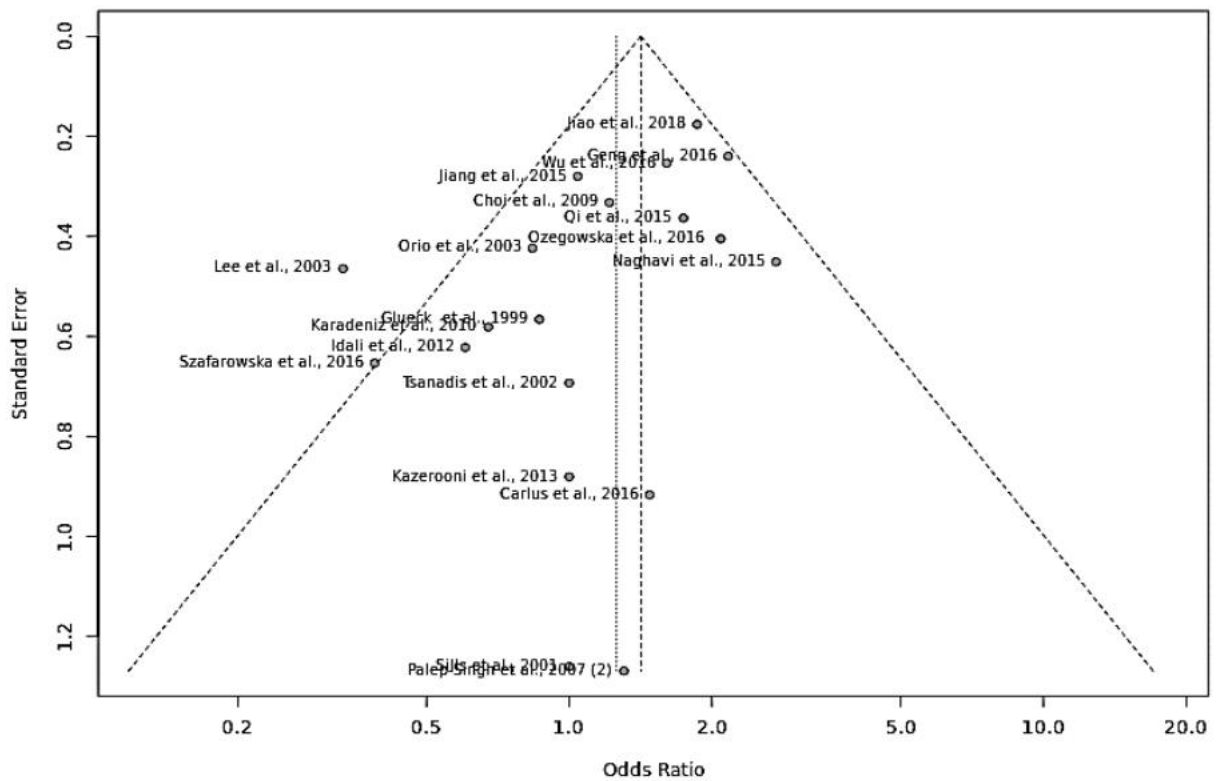


Figure 21 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. CT+CC).

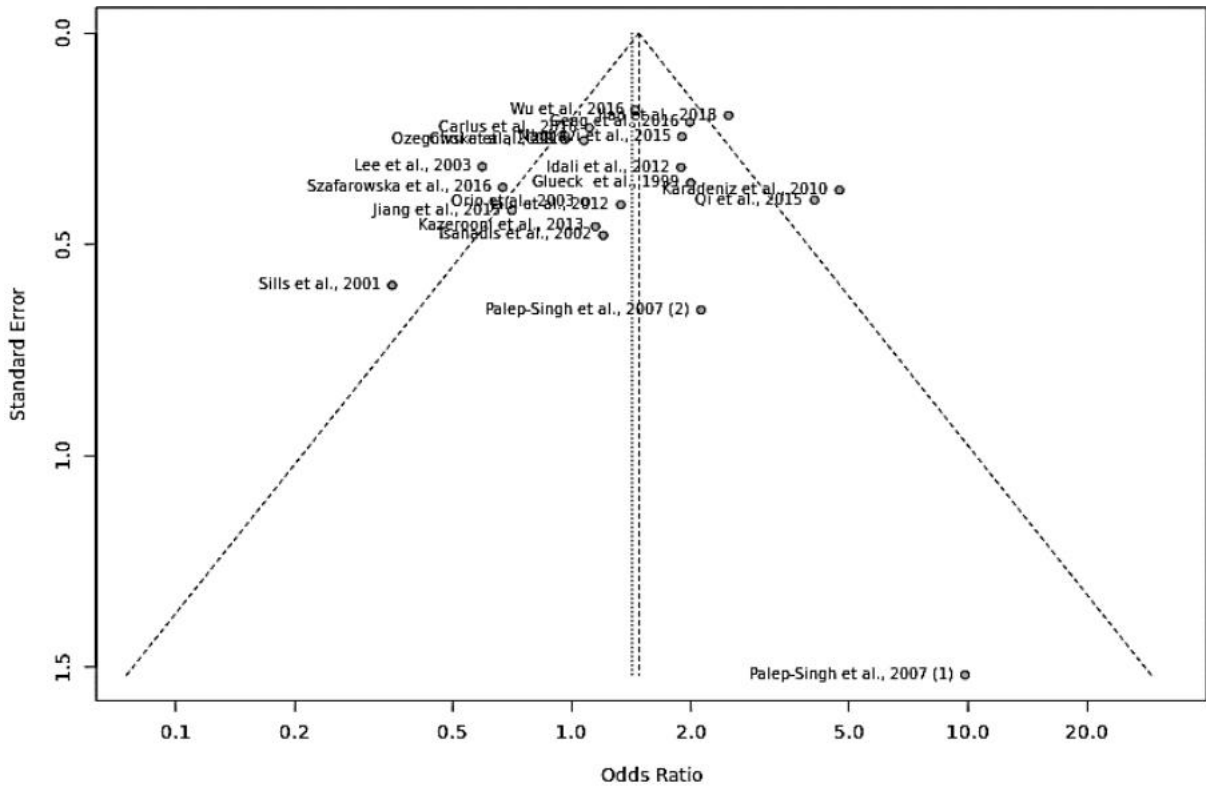


Figure 22 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (TT+CT vs. CC).

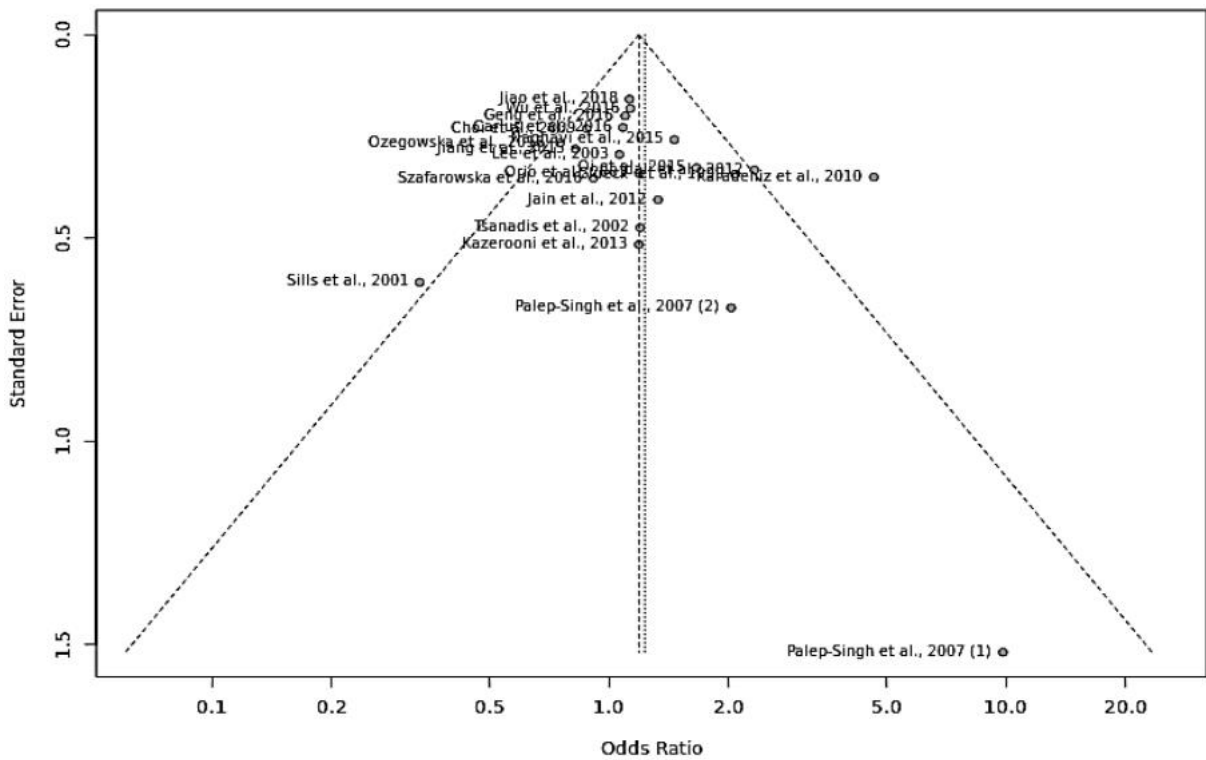


Figure 23 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison co-dominant (CT vs. CC+TT).

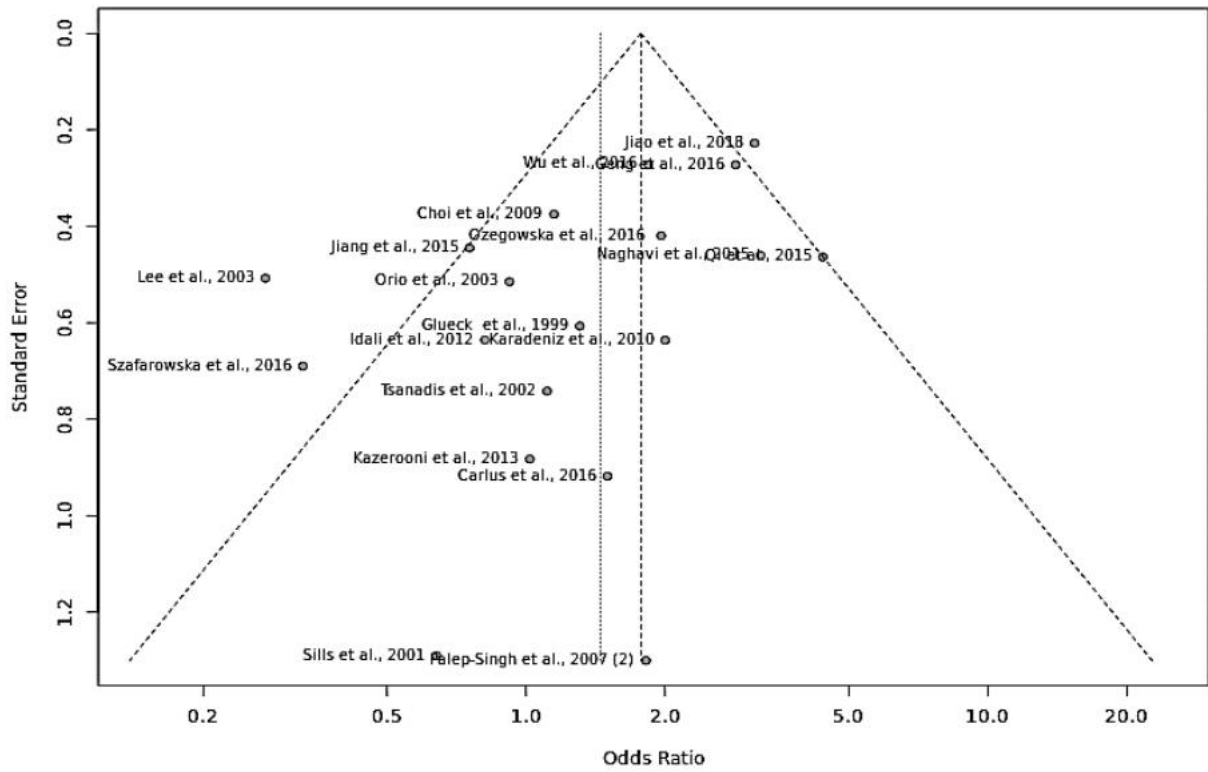


Figure 24 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. CC.

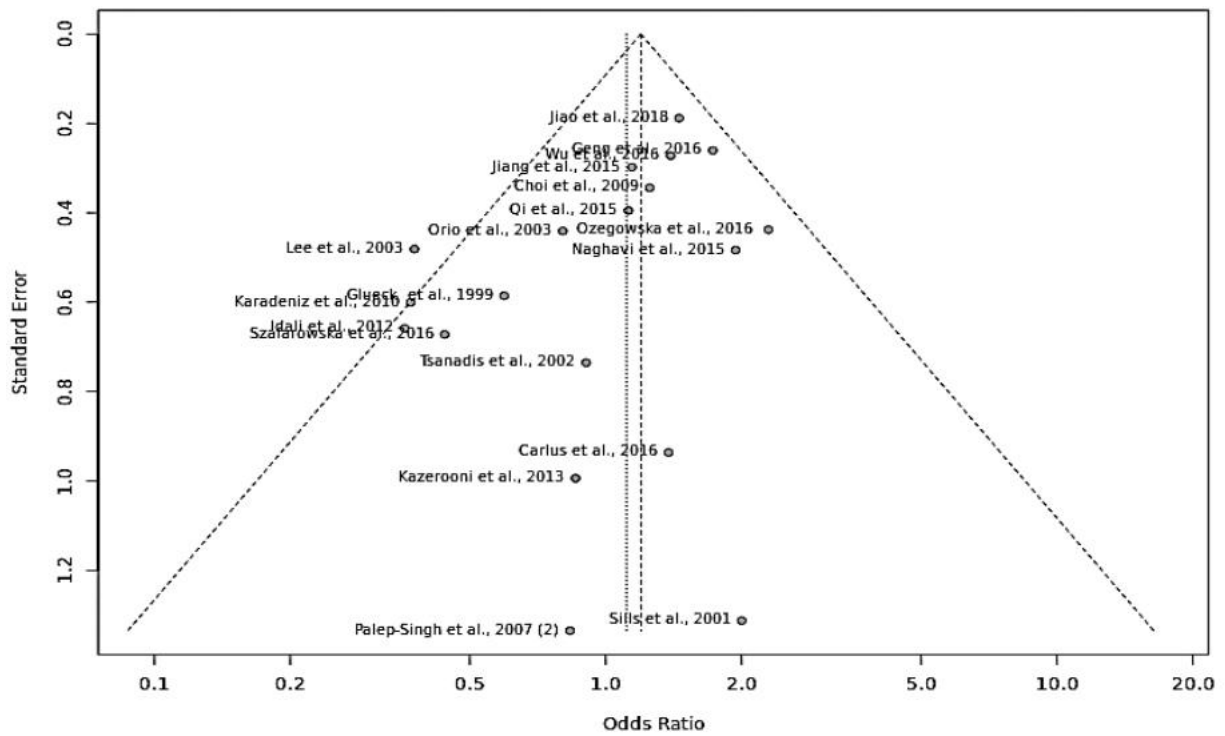


Figure 25 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. CT.

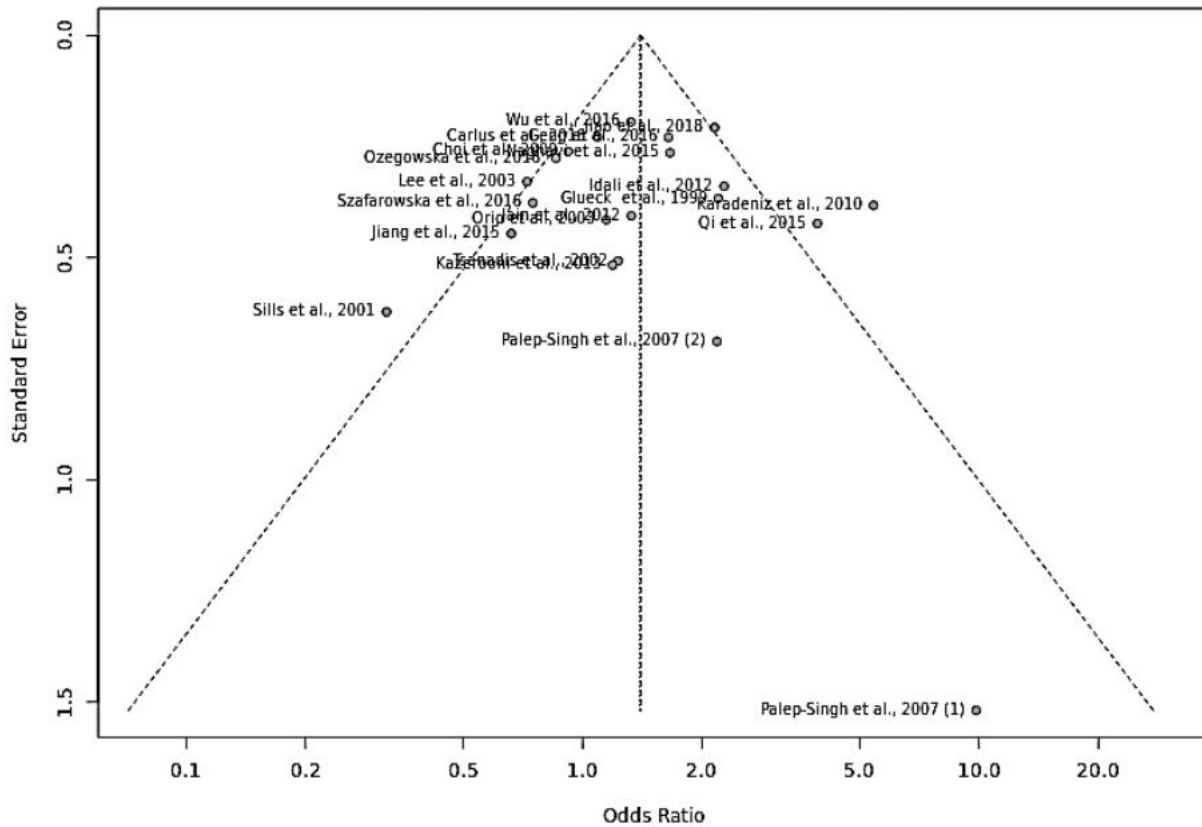


Figure 26 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CT vs. CC.

Les études incluses dans notre méta-analyse, qui examine l'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* sur le risque de survenue du SOPK, présentent des résultats divergents. Parmi les 21 études incluses dans cette revue systématique, 12 ont trouvé une association entre ce polymorphisme et le risque de SOPK, tandis que 9 n'ont pas observé de lien significatif. Ces conclusions contradictoires reflètent les variations et les incertitudes dans les études individuelles, ce qui souligne l'importance d'une approche globale comme la méta-analyse pour obtenir une meilleure estimation de l'effet réel du polymorphisme C677T sur le SOPK. Étant donné les conclusions hétérogènes, en particulier dans ce cas de figure, et conformément aux recommandations du guide PRISMA pour la réalisation d'une revue systématique, il est essentiel de mener une recherche de biais de publication. À l'instar de ce qui a été mentionné précédemment, les présentations graphiques en entonnoir ont permis de mettre en exergue des biais de publications plus ou moins importants dans plusieurs études incluses dans notre méta-analyse (Sills *et al.*, 2001 et Lee *et al.*, 2003). Comme mentionné précédemment, les graphiques en entonnoir sont des outils visuels utilisés pour évaluer d'éventuels biais de publication dans une méta-analyse.

Dans notre étude, l'examen de ces graphiques en entonnoir a révélé la présence de biais de publication plus ou moins significatifs dans plusieurs études incluses, notamment celles de Sills *et al.* (2001) et Lee *et al.* (2003). Ces biais de publication peuvent indiquer une tendance à publier davantage les études qui présentent des résultats positifs ou significatifs, tandis que les études avec des résultats négatifs ou non significatifs peuvent être moins susceptibles d'être publiées. Cette situation peut fausser les conclusions de la méta-analyse, car les résultats positifs peuvent être surreprésentés, ce qui peut conduire à une surestimation de l'association entre le polymorphisme C677T et le SOPK.

En ce qui concerne le test d'egger appliqué selon les sept modèles génétiques de comparaison, que ce soit en tenant compte de l'hétérogénéité qui peut être due à l'origine ethnique (caucasiens ou asiatiques), toutes les valeurs de p relatives à ce test de biais étaient supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05 ce qui nous permet de conclure à l'absence d'un potentiel biais de publication qui peut être dû à ce facteur de confusion, et qui peut fausser les résultats de notre méta-analyse.

2. Méta-analyse A1298C et SOPK

De même que pour le C677T illustré précédemment, nous avons entrepris une méta-analyse pour préciser l'effet d'un autre polymorphisme du gène *MTHFR*, le A1298C, dans la survenue du SOPK, et ce selon la méthodologie PRISMA en plusieurs étapes.

2.1. Sélection des études

Une recherche dans les bases de données en utilisant des mots-clefs spécifiques tels que « *Polycystic Ovary Syndrome* » ou « *PCOS* », « *MTHFR* », « A1298C » et « rs1801131 » a été réalisée. Cette recherche nous a permis d'identifier 68 articles dans Google Scholar et 35 articles dans PubMed. Après avoir éliminé les doublons, nous avons obtenu un total de 42 articles. Nous avons ensuite exclu les articles non pertinents, pour arriver à un total de 42 articles à lire. Sur la base du titre de la publication, nous avons rejeté 23 articles, ne laissant finalement que 19 articles conformes à nos critères d'éligibilité. Nous avons exclu 10 études pour diverses raisons. Parmi ces raisons : certaines études n'étaient pas construites sur le modèle cas-témoins (n = 05), les données étaient répétées ou superposées (n = 02), étude liée à la thérapie (n = 03). Au final, nous avons inclus un total de 09 études dans notre méta-analyse (figure 27).

Il est tout à fait normal de constater que le nombre d'études ayant exploré la relation polymorphisme A1298C-SOPK est beaucoup plus faible que ceux ayant exploré l'effet de l'autre variant C677T dans la genèse de ce dysfonctionnement. En effet, sachant que les conséquences du polymorphisme C677T (thermolabilité accrue de l'enzyme) sont plus notables que celles du A1298C (activité réduite de la *MTHFR in vitro*, mais pas à la thermolabilité), le nombre des études consacrées à l'effet du C677T est plus important que ceux consacrés au deuxième variant. Dans notre étude, 21 articles sur la relation C677T-SOPK ont été retenus, alors que pour le A1298C-SOPK le nombre de publications incluses dans notre prospection est de 9.

Il est important de préciser qu'il est courant de rencontrer des études cas-témoins sur l'effet des variations du gène *MTHFR* en rapport avec une pathologie ou un dysfonctionnement donné qui explore à la fois l'effet des deux polymorphismes les plus communs (C677T et A1298C) de ce gène. Dans cette méta-analyse, toutes les études sélectionnées pour le A1298C ont examiné également l'effet du variant C677T dans la survenue du SOPK.

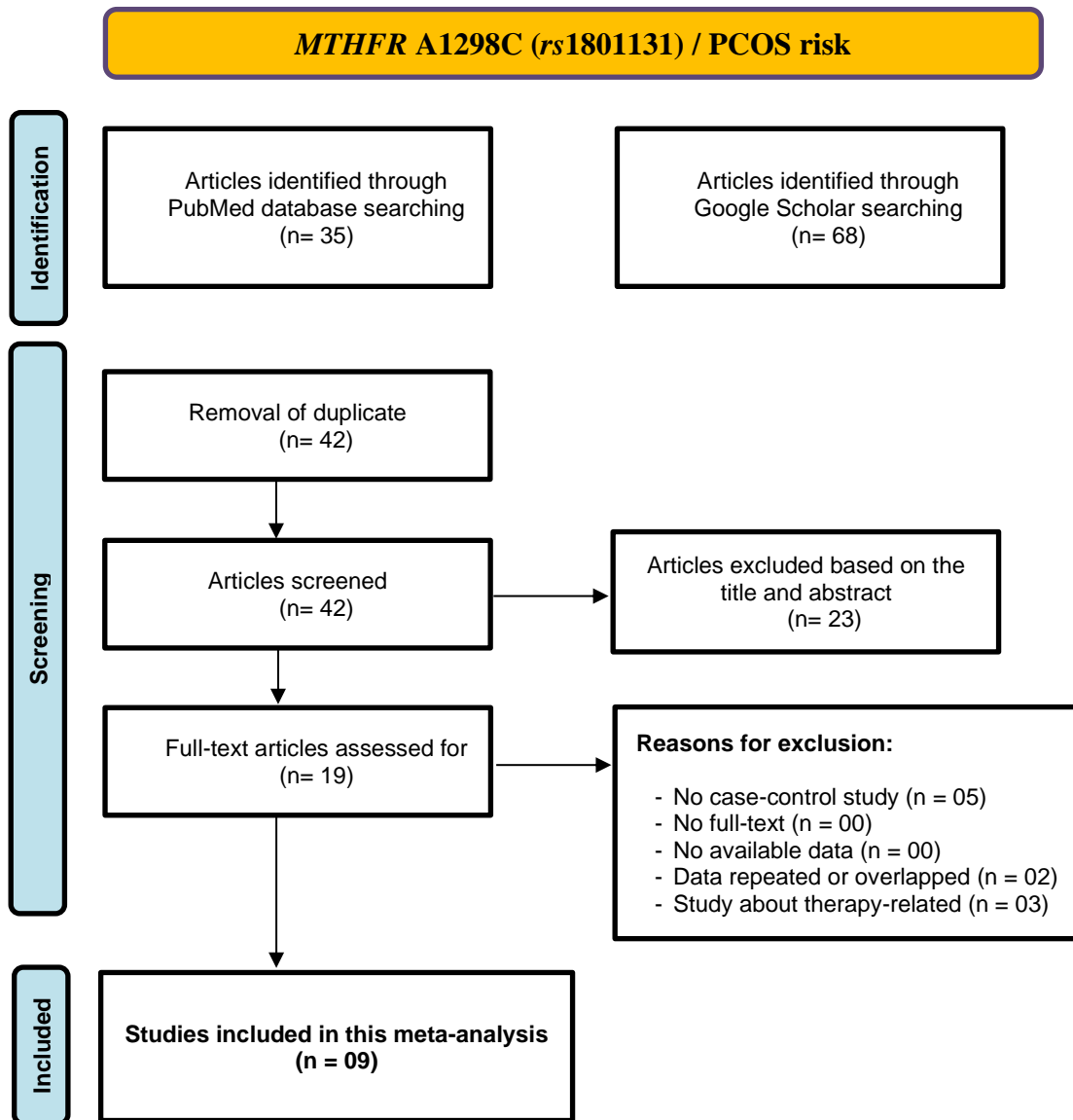


Figure 27 : diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études du polymorphisme A1298C incluses dans la méta-analyse.

2.2. Caractéristique des études incluses

Suite à notre recherche bibliographique, nous avons sélectionné 9 études répondant à nos critères d'éligibilité. Par la suite, l'extraction de toutes les informations essentielles pour les deux cohortes de patientes avec SOPK et de témoins a été réalisée (tableau VI). De même que pour la méta-analyse de l'effet du C677T, les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par ces études sur le rôle prétendu du variant A1298C comme facteur de risque potentiel du SOPK sont représentées graphiquement dans les figures ci-après (figures 28 et 29).

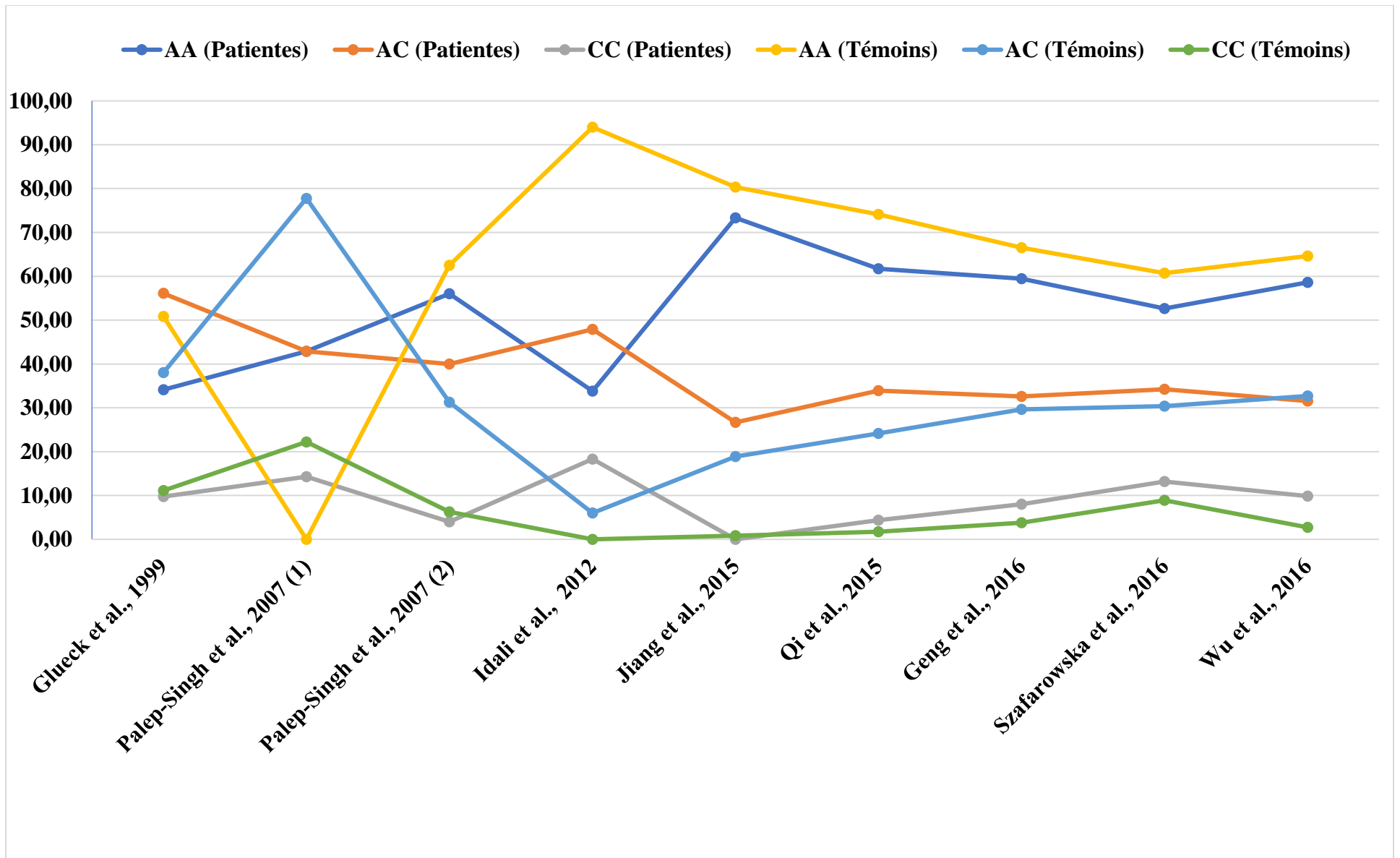


Figure 28 : représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme A1298C des études incluses dans la méta-analyse.

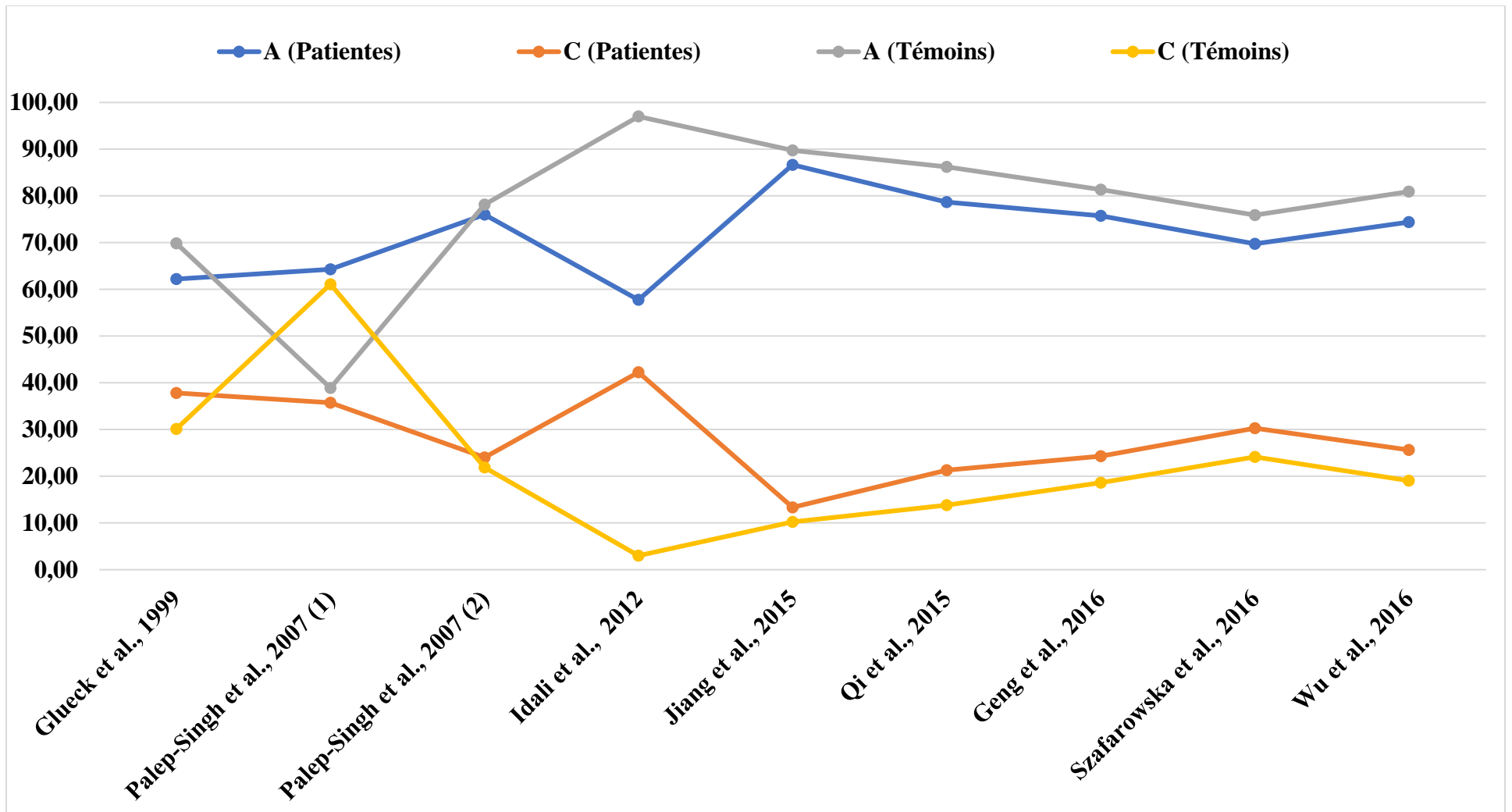


Figure 29 : représentation graphique des fréquences alléliques du polymorphisme A1298C indiquées dans les études incluses dans la méta-analyse.

Les 09 études incluses dans notre méta-analyse ont toutes utilisé une méthode de cas-témoins et ont examiné le rôle du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* en tant que facteur de risque suspecté comme étant associé au développement du SOPK. Ces études ont été classées dans l'ordre chronologique, de la plus ancienne (1999) à la plus récente (2016) : Glueck *et al.*, 1999 ; Palep-Singh *et al.*, 2007 (1) ; Palep-Singh *et al.*, 2007 (2) ; Idali *et al.*, 2012 ; Jiang *et al.*, 2015 ; Qi *et al.*, 2015 ; Geng *et al.*, 2016 ; Szafarowska *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2016. De même que pour le C677T, il est à noter que l'équipe de Palep-Singh *et al.*, ont réalisé deux études sur la thématique (A1298C-SOPK) de la même année (2007), et dans le même pays (Royaume-Uni), mais avec deux cohortes différentes de patientes et de témoins (caucasiennes et asiatiques).

Les études incluses dans notre méta-analyse ont été menées dans différents pays tels que les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Iran, la Chine et la Pologne. Elles ont également porté sur différentes ethnies, notamment les Caucasiennes et Asiatiques. Il convient de noter que l'étude de Wu *et al.*, 2016, qui est l'une des plus grandes en termes de taille de cohorte dans notre méta-analyse, a été réalisée en Chine et a inclus 244 patientes atteintes du SOPK ainsi que 257 témoins présumés en bonne santé. De plus, il convient de préciser que plusieurs études ont été réalisées dans le même pays, mais sur des cohortes différentes : 4 études en Chine, 2 au Royaume-Uni, 1 en Pologne, 1 en Iran et 1 aux États-Unis.

Il est également pertinent de mentionner que tous les auteurs des études incluses ont utilisé la même technique de biologie moléculaire, à savoir la PCR-RFLP, pour mettre en évidence le polymorphisme d'intérêt. Cette méthode a été employée dans les 09 études. Les auteurs de ces études ont utilisé différents critères de diagnostic, la plupart d'entre eux ont utilisé les critères de Rotterdam (08 études), tandis qu'un seul auteur a opté pour NIH (Glueck *et al.*, 1999).

Les 09 études examinant l'association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque de syndrome des ovaires polykystiques ont présenté des résultats contradictoires. Parmi ces études, 05 d'entre elles (56%) ont rapporté une association positive, suggérant que l'allèle C, présent en une copie chez les hétérozygotes AC et en deux copies chez les homozygotes mutés CC, pourrait être un facteur de risque pour la pathologie étudiée (Glueck *et al.*, 1999, Palep-Singh *et al.*, 2007 (1), Palep-Singh *et al.*, 2007 (2), Idali *et al.*, 2012, Wu *et al.*, 2016). En revanche, quatre études (44%) ont réfuté cette association et ont rapporté l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences génétiques et alléliques entre les patientes et les témoins sains (Jiang *et al.*, 2015, Qi *et al.*, 2015, Geng *et al.*, 2016, Szafarowska *et al.*, 2016) (figure 30).

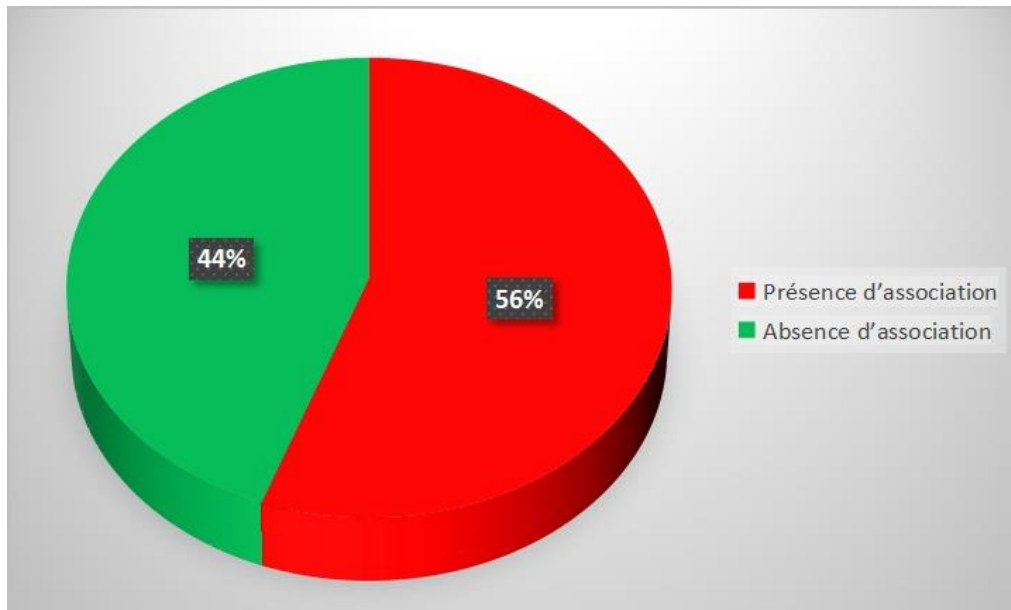


Figure 30 : conclusions rapportées par les études pour le polymorphisme A1298C.

2.3. Fréquences génotypiques et alléliques

Dans notre méta-analyse, nous avons inclus un total de 858 patientes avec un SOPK ainsi que 1088 témoins considérés comme étant en bonne santé apparente. La taille plus ou moins substantielle de ces deux groupes, à la fois pour les patientes et les témoins, garantit la fiabilité des résultats obtenus à partir de cette méta-analyse. Dans la population des patientes, les résultats combinés des 9 études incluses dans notre méta-analyse indiquent les fréquences suivantes pour les génotypes du polymorphisme A1298C : 56,53% pour le génotype AA, 34,85% pour le génotype AC et 8,62% pour le génotype CC. En ce qui concerne les fréquences alléliques, elles sont de 73,95% pour l'allèle A et 26,05% pour l'allèle C. Pour les populations témoins, les fréquences génotypiques obtenues après combinaison des données étaient de 66,27% pour le génotype AA, 28,95% pour le génotype AC et 4,78% pour le génotype CC. En ce qui concerne les fréquences alléliques, elles sont de 80,74% pour l'allèle A et 19,26% pour l'allèle C. Les figures ci-dessous résument et donnent une illustration graphique des fréquences génotypiques et alléliques combinées des études incluses dans notre méta-analyse (figure 31 et 32).

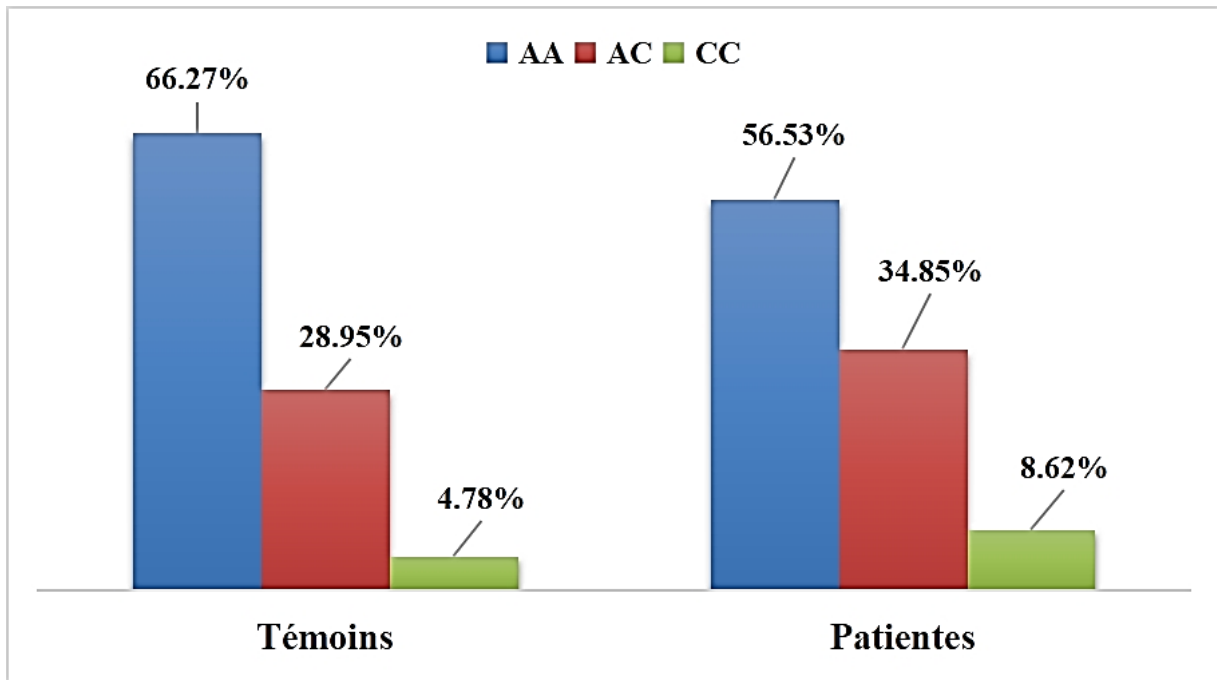


Figure 31 : fréquences génotypiques additionnées des études incluses dans la méta-analyse pour le polymorphisme A1298C.

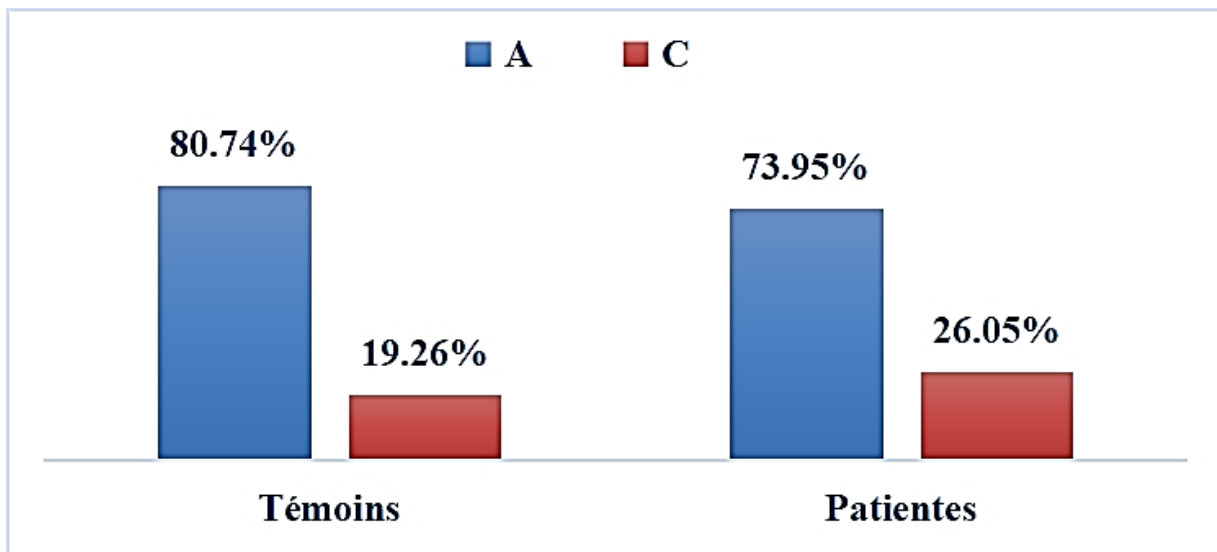


Figure 32 : fréquences alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse pour le polymorphisme A1298C.

L'analyse des fréquences génotypiques et alléliques, calculées à partir des données des études incluses dans notre méta-analyse, révèlent des différences significatives, en particulier dans les fréquences des génotypes homozygotes sauvages (AA) et hétérozygotes (AC). Dans la cohorte des patientes, le génotype homozygote AA était le plus fréquent (56,53%), suivi du génotype hétérozygote AC (34,85%). Dans la cohorte des témoins sains, le génotype homozygote AA était également le plus fréquent (66,27%), suivi du génotype AC (28,95%). Il convient de noter un écart très notable entre les fréquences des génotypes AA et AC dans les deux séries de patientes et de témoins. Pour le génotype homozygote muté CC, il était le moins fréquent dans les deux groupes : 8,62% chez les patientes et 4,78% chez les témoins ; une différence de l'ordre du double pratiquement.

En ce qui concerne les fréquences alléliques, dans la cohorte des témoins sains, l'allèle A était présent à une fréquence de 80,74%, tandis que l'allèle C était présent à une fréquence de 19,26%. Dans la cohorte des patientes, les fréquences alléliques étaient de 73,95% pour l'allèle A et de 26,05% pour l'allèle C.

Afin d'obtenir des conclusions claires sur l'implication potentielle du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* dans le SOPK, nous avons opté là également pour une approche méta-analytique. Étant donné la disponibilité de données contradictoires pour ce variant A1298C, nous avons entrepris cette méta-analyse en sélectionnant les études conformément aux critères du guide PRISMA. De même que pour le C677T, les données correspondantes de ces études ont été intégrées dans le logiciel CMA 3.1, afin de nous permettre de faire une analyse approfondie.

1.4. Vérification et ajustement de l'équilibre de Hardy-Weinberg

Avant de procéder cette méta-analyse regroupant 09 études construites selon le modèle cas-témoins, nous avons vérifié et ajusté automatiquement les valeurs de l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE). Les résultats de cette vérification sont présentés dans le tableau ci-après (tableau VII). Il est important de souligner que toutes les études incluses dans notre méta-analyse ont rapporté un équilibre de HWE pour les fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins dans leurs populations respectives. En effet, la valeur p pour l'équilibre de HWE était supérieure au seuil de signification de 0,05 choisi. Ces résultats indiquent que les fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins dans les études incluses sont en accord avec les attentes de l'équilibre de Hardy-Weinberg, ce qui renforce la fiabilité des conclusions tirées des résultats de cette méta-analyse.

Tableau VII : calcul de l'équilibre de Hardy-Weinberg ajusté pour les études du polymorphisme A1298C incluses dans la méta-analyse.

Auteur	Ethnicité	CC Cas	AC Cas	AA Cas	CC Témoins	AC Témoins	AA Témoins	HW <i>p-value</i>	HW <i>p-value</i> Ajustée
Glueck <i>et al.</i> , 1999	États-Unis (Caucasienne)	4	23	14	26	89	119	0,139	0,606
Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (1)	Royaume-Uni (Asiatique)	3	9	9	2	7	0	0,056	0,506
Palep-Singh <i>et al.</i> , 2007 (2)	Royaume-Uni (Caucasienne)	1	10	14	1	5	10	0,731	0,880
Idali <i>et al.</i> , 2012	Iran (Asiatique)	13	34	24	0	6	94	0,757	0,880
Jiang <i>et al.</i> , 2015	Chine (Asiatique)	0	24	66	1	23	98	0,782	0,880
Qi <i>et al.</i> , 2015	Chine (Asiatique)	5	39	71	1	14	43	0,909	0,909
Geng <i>et al.</i> , 2016	Chine (Asiatique)	14	57	104	9	70	157	0,732	0,880
Szafarowska <i>et al.</i> , 2016	Pologne (Caucasienne)	10	26	40	5	17	34	0,202	0,606
Wu <i>et al.</i> , 2016	Chine (Asiatique)	24	77	143	7	84	166	0,343	0,773

2.5. Analyse quantitative

Les données de cette méta-analyse sont rassemblées dans le tableau VIII, qui dévoile les résultats des tests d'association selon les 7 modèles de comparaison prospectés. Les diagrammes en forêt (*forest plots*) de tous les modèles de comparaisons utilisés dans notre méta-analyse sont présentés dans les figures correspondantes (figures 33, 34, 35, 36, 37, 38 et 39).

Tableau VIII : résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison pour l'effet du polymorphisme A1298C.

Modèle de comparaison		OR	95%-CI	<i>p-value</i>
Modèle allélique (A vs. C)	Fixed effect	1,532	[1,296; 1,810]	< 0,001
	Random effect	1,651	[1,067; 2,555]	0,0243
Modèle récessif (CC vs. AC+AA)	Fixed effect	1,994	[1,280; 3,106]	0,0022
	Random effect	1,875	[1,011; 3,475]	0,0458
Modèle dominant (CC+AC vs. AA)	Fixed effect	1,617	[1,319; 1,982]	< 0,001
	Random effect	1,885	[1,104; 3,219]	0,0201
Modèle hétérozygote (AC vs. AA+CC)	Fixed effect	1,357	[1,102; 1,671]	0,0040
	Random effect	1,573	[0,975; 2,537]	0,0630
CC vs. AA	Fixed effect	2,321	[1,464; 3,679]	0,0003
	Random effect	2,130	[1,019; 4,450]	0,0443
CC vs. AC	Fixed effect	1,665	[1,046; 2,649]	0,0313
	Random effect	1,621	[0,981; 2,681]	0,0593
AC vs. AA	Fixed effect	1,486	[1,201; 1,840]	0,0002
	Random effect	1,767	[1,042; 2,996]	0,0346

Les résultats des tests d'association en utilisant différents modèles de comparaison, tels que l'estimation à effet fixe et l'estimation des effets aléatoires, ont révélé des associations significatives avec des valeurs inférieures au seuil de significativité établi à 0,05. Cela indique que les associations observées sont statistiquement significatives selon plusieurs modèles d'analyse. Tous les modèles de comparaison présentent des valeurs de p inférieures au seuil de significativité de 0,05, à l'exception des modèles hétérozygote (AC vs. AA+CC) et CC vs. AC, pour lesquels les valeurs de p étaient respectivement de 0,063 et 0,059. Cela signifie que ces deux modèles ont montré des associations qui n'ont pas atteint la signification statistique au seuil de 0,05.

Les résultats suggèrent que l'allèle C du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*, qui est récessif, pourrait être un facteur de risque probable dans le développement du SOPK chez les individus porteurs de cet allèle. En particulier, les individus ayant le génotype CC semblent présenter un risque plus élevé de SOPK, suivi des individus ayant le génotype AC, bien que dans une moindre mesure. Ces associations sont statistiquement significatives, mais il est important de préciser l'ampleur exacte de l'implication de cet allèle dans la survenue du SOPK. Des études supplémentaires pourraient être nécessaires afin de mieux comprendre le mécanisme sous-jacent et l'impact précis de l'allèle C sur le risque de SOPK. L'analyse des représentations graphiques en forêt confirme cette observation.

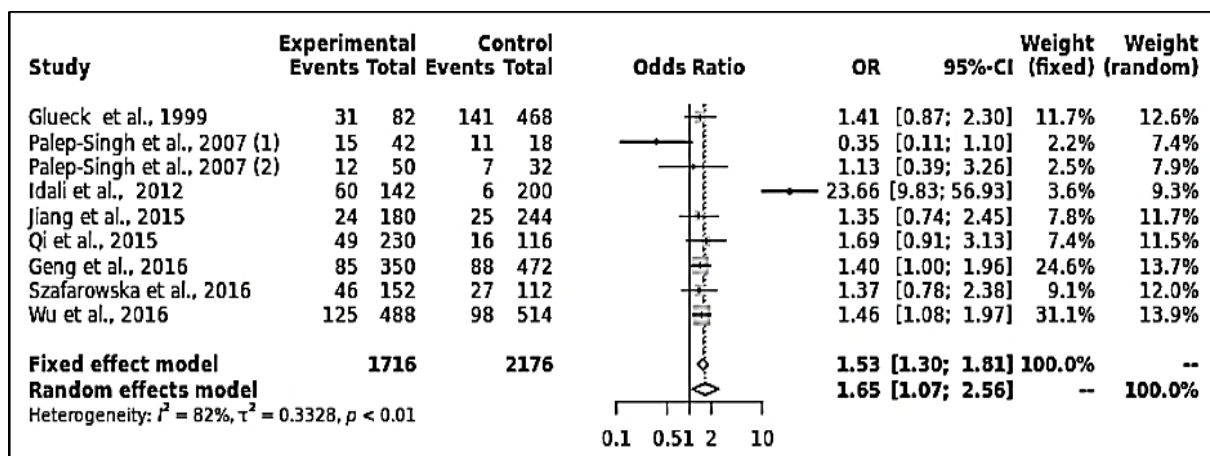


Figure 33 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (A vs. C).

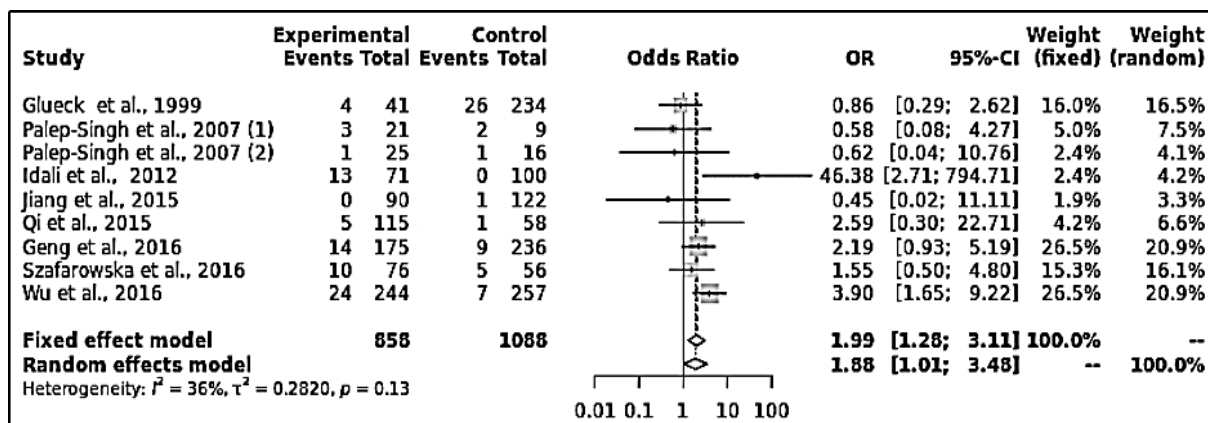


Figure 34 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. AC+AA).

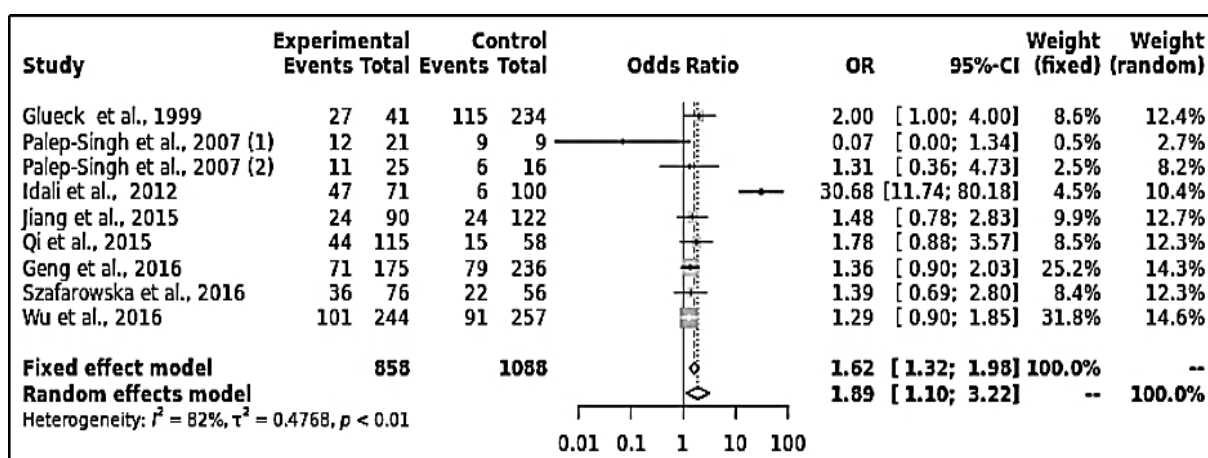


Figure 35 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (CC+AC vs. AA).

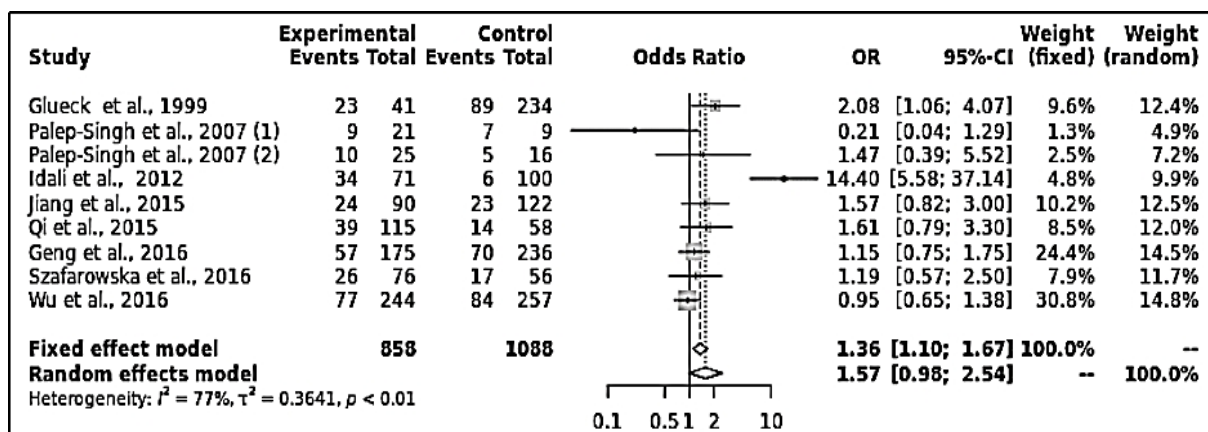


Figure 36 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (AC vs. AA+CC).

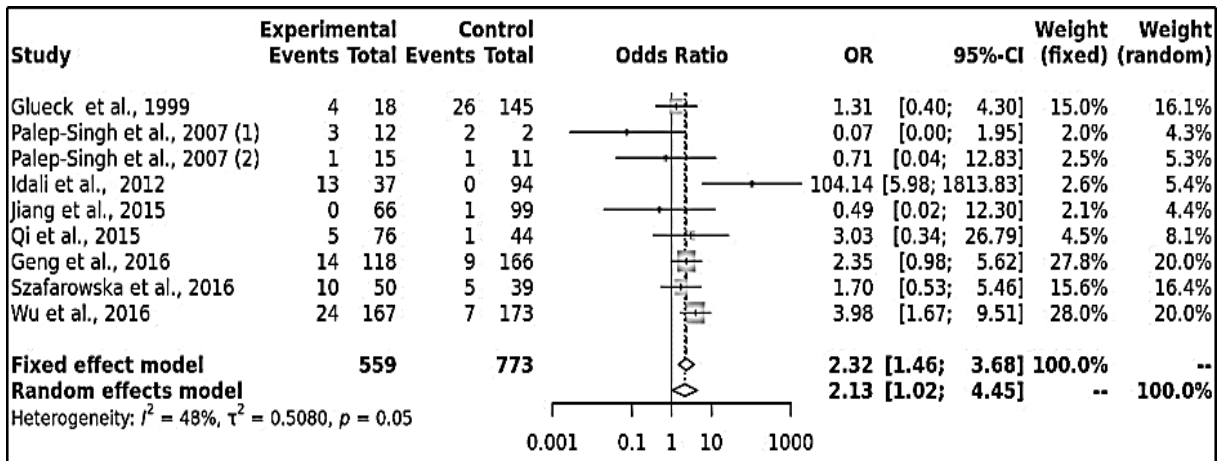


Figure 37 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. AA.

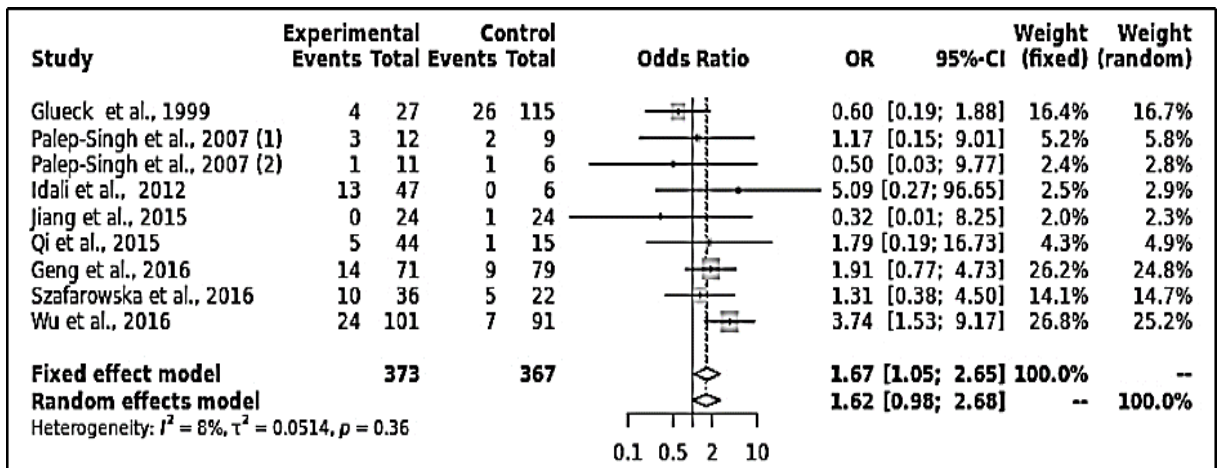


Figure 38 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison CC vs. AC.

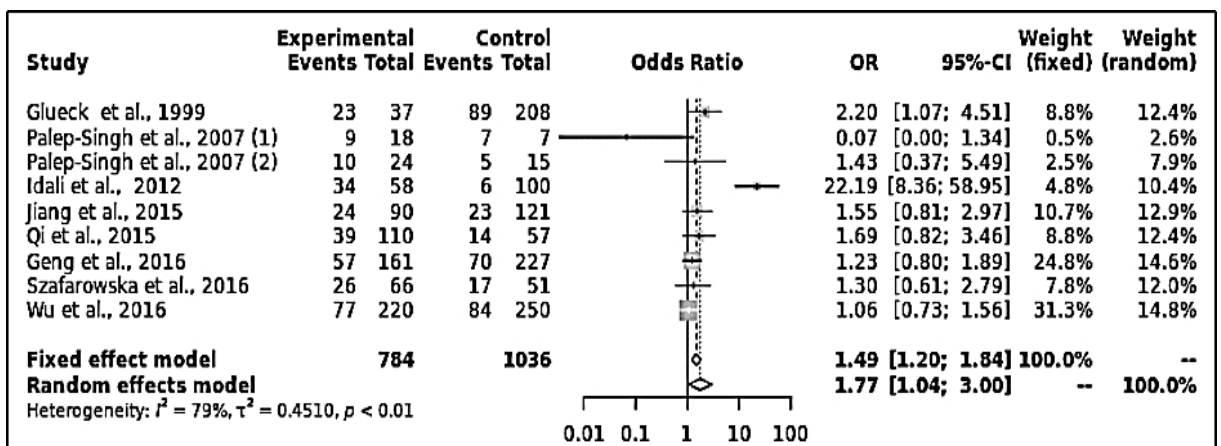


Figure 39 : graphique en forêt selon le modèle de comparaison AC vs. AA.

Nous avons effectué une analyse approfondie de l'effet de l'origine ethnique sur l'association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque de SOPK. Il a été observé une grande variabilité dans la distribution de ce polymorphisme au sein de la population mondiale, suggérant un possible impact de l'origine ethnique. Ainsi, nous avons réalisé une analyse statistique en séparant les populations asiatiques et caucasiennes pour évaluer l'effet spécifique de chaque groupe ethnique. Les résultats de cette analyse sont résumés dans le tableau VI, qui présente l'association entre le polymorphisme A1298C et le SOPK pour chaque groupe ethnique. Cette approche nous permet de mieux comprendre l'impact de l'origine ethnique sur cette association et de tenir compte de ce facteur dans les études cas-témoins.

Tableau IX : Analyse statistique par sous-groupe ethnique sur l'effet du polymorphisme A1298C.

Modèle de comparaison	Ethnicité	Nombre d' études	Test d'association			Test d'hétérogénéité			Biais de publication
			OR	95% CI	p-value	Model	p-value	I ²	
Modèle allélique (A vs. C)	Global	09	1,651	[1,067; 2,555]	0,024	Random	0	0,822	0,6727
	Asiatique	06	1,850	[0,977; 3,505]	0,058	Random	0	0,886	0,6147
	Caucasienne	03	1,359	[0,961; 1,922]	0,081	Fixed	0,932	0	0,0258
Modèle récessif (CC vs. AC+AA)	Global	09	1,994	[1,280; 3,106]	0,002	Fixed	0,132	0,357	0,7021
	Asiatique	06	2,697	[1,566; 4,646]	0,000	Fixed	0,143	0,393	0,862
	Caucasienne	03	1,099	[0,512; 2,360]	0,807	Fixed	0,712	0	0,6906
Modèle dominant (CC+AC vs. AA)	Global	09	1,885	[1,104; 3,219]	0,020	Random	0	0,815	0,6157
	Asiatique	06	2,044	[0,947; 4,411]	0,068	Random	0	0,883	0,6314
	Caucasienne	03	1,617	[1,020; 2,562]	0,040	Fixed	0,728	0	0,7058
Over-dominant model (AC vs. AA+CC)	Global	09	1,573	[0,975; 2,537]	0,063	Random	0	0,765	0,4304
	Asiatique	06	1,578	[0,809; 3,077]	0,180	Random	0	0,845	0,5256
	Caucasienne	03	1,600	[1,004; 2,549]	0,047	Fixed	0,545	0	0,8196
CC vs. AA	Global	09	2,130	[1,019; 4,450]	0,044	Random	0,053	0,477	0,5736
	Asiatique	06	2,716	[0,873; 8,453]	0,084	Random	0,025	0,608	0,7654
	Caucasienne	03	1,412	[0,634; 3,144]	0,397	Fixed	0,849	0	0,3477
CC vs. AC	Global	09	1,665	[1,046; 2,649]	0,031	Fixed	0,364	0,084	0,3375
	Asiatique	06	2,353	[1,334; 4,150]	0,003	Fixed	0,631	0	0,333
	Caucasienne	03	0,823	[0,366; 1,850]	0,638	Fixed	0,620	0	0,829
AC vs. AA	Global	09	1,767	[1,042; 2,996]	0,034	Random	0	0,792	0,5328
	Asiatique	06	1,827	[0,865; 3,856]	0,113	Random	0	0,866	0,608
	Caucasienne	03	1,675	[1,028; 2,729]	0,038	Fixed	0,599	0	0,7774

Les résultats obtenus sont assez contradictoires ;

- Dans le modèle allélique (A vs. C), l'association globale est significative avec une valeur de p inférieure au seuil ($p = 0,024$). Cependant, lorsqu'on examine les deux ethnies, asiatique et caucasienne, les associations ne sont pas significatives au seuil choisi, avec des valeurs de p supérieures au seuil, soit 0,058 pour les populations asiatiques et 0,081 pour les populations caucasiennes.
- Dans le modèle récessif (CC vs. AC+AA), l'association est significative à la fois globalement et pour les populations asiatiques, avec des valeurs de p inférieures au seuil établi, soit 0,002 pour l'association globale et 0,000 pour les populations asiatiques. En revanche, pour la population caucasienne, l'association n'est pas significative, avec une valeur de p de 0,807, dépassant le seuil de significativité.
- Dans le modèle dominant (CC+AC vs. AA), l'association est significative à la fois globalement ($p = 0,020$) et pour la population caucasienne ($p = 0,040$), car les valeurs de p sont inférieures au seuil de signification. Cependant, pour la population asiatique, l'association n'est pas significative ($p = 0,068$), car la valeur de p est supérieure au seuil établi.
- La différence observée dans le modèle hétérozygote (AC vs. AA+CC) est statistiquement significative pour l'ethnie caucasienne ($p = 0,047$), ce qui indique une association. En revanche, les résultats ne sont pas significatifs pour le global et pour l'ethnie asiatique, avec des p -values de ($p = 0,063$) et ($p = 0,180$) respectivement.
- Le modèle de comparaison CC vs. AA ; le global est significative ($p = 0,044$), tandis que les deux ethnies sont non significatives dont le p -value étaient respectivement ($p = 0,084$) et ($p = 0,397$) pour les sous-groupes des caucasiennes et asiatiques.
- Dans le modèle de comparaison CC vs. AC, l'association est significative à la fois globalement ($p = 0,031$) et pour la population asiatique ($p = 0,003$), car les valeurs de p sont inférieures au seuil de signification. En revanche, pour la population caucasienne, l'association n'est pas significative ($p = 0,638$), car la valeur statistique de p est supérieure au seuil établi.
- Le modèle de comparaison AC vs. AA révèle une significativité statistique à la fois pour l'ensemble de la population ($p = 0,034$) et pour l'ethnie caucasienne ($p = 0,038$), en dessous du seuil de signification. En revanche, aucune significativité n'a été observée pour l'ethnie asiatique, avec un p -value de 0,113, dépassant le seuil de signification.

2.6. Test d'hétérogénéité

Les résultats des tests d'hétérogénéité pour les cinq modèles génétiques de comparaison sont tous très significatifs, avec des valeurs inférieures au seuil de 0,05, à l'exception des modèles récessif (CC vs. AC+AA) ($p = 0,13$) et CC vs. AC ($p = 0,36$) qui dépassent ce seuil. Pour les quatre autres modèles, les valeurs de p sont même inférieures à 0,01, indiquant une grande hétérogénéité dans les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte cette hétérogénéité lors de l'interprétation des résultats de l'analyse et mettent en évidence la diversité des populations étudiées dans leur réponse au polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*. Les observations des valeurs de p sont confirmées par les valeurs du I^2 du test d'Higgins qui indiquent des valeurs supérieures à 0,50 (hétérogénéité importante) pour quatre modèles de comparaison (allélique, dominant, hétérozygote et AC vs. AA), ainsi que des valeurs comprises entre 0,25 et 0,50 (hétérogénéité modérée) pour deux modèles comparaisons restant (récessif et CC vs. AA). Il est à signaler que le test d'hétérogénéité d'Higgins, selon le modèle CC vs. AC, indique une faible hétérogénéité avec une valeur du I^2 de 0,08 (tableau X)

Tableau X : résultats du test d'hétérogénéité pour l'effet du polymorphisme A1298C.

Modèle de comparaison	tau ²	H	I ²	Q	p-value
Modèle allélique (A vs. C)	0,33	2,37	0,82	44,95	0,00
Modèle récessif (CC vs. AC+AA)	0,28	1,25	0,36	12,45	0,13
Modèle dominant (CC+AC vs. AA)	0,48	2,33	0,82	43,40	0,00
Modèle hétérozygote (AC vs. AA+CC)	0,36	2,07	0,77	34,13	0,00
CC vs. AA	0,51	1,38	0,48	15,30	0,05
CC vs. AC	0,05	1,05	0,08	8,74	0,36
AC vs. AA	0,45	2,20	0,79	38,63	0,00

- tau² : écart-type estimé des effets sous-jacents entre les études,
- H : Hétérogénéité,
- I² : la mesure d'Higgins de l'hétérogénéité indique le pourcentage de variation entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard,
- Q : la mesure de Cochran de l'hétérogénéité est, qui est calculée comme la somme pondérée des différences au carré entre les effets des études individuelles et l'effet groupé entre les études, les pondérations étant celles utilisées dans la méthode de regroupement.

En raison de l'hétérogénéité importante observée, nous avons mené une méta-régression logistique et une analyse de sous-groupes afin d'identifier les sources potentielles de cette hétérogénéité. Nous avons pris en compte les covariables suivantes : l'origine ethnique et les différentes méthodes de génotypage utilisées. Suite à la méta-régression logistique visant à évaluer la contribution potentielle de chaque covariable à l'hétérogénéité, nous avons constaté que toutes les valeurs de p étaient significativement inférieures au seuil de 0,05. Cela suggère que l'hétérogénéité observée pourrait être attribuée à une ou plusieurs des covariables mentionnées. Cependant, pour les modèles récessifs (CC vs. AC+AA) et CC vs. AC, la valeur de p était supérieure au seuil de 0,05, probablement en raison du nombre réduit d'études incluses pour ces modèles. En outre, l'analyse des sous-groupes a montré une réduction significative de l'hétérogénéité dans les deux sous-groupes des populations asiatiques et caucasiennes. Cela suggère que l'origine ethnique pourrait être la principale source de l'hétérogénéité élevée observée, indiquant une réelle différence dans la distribution de ce polymorphisme entre les populations asiatiques et caucasiennes.

2.7. Analyse de sensibilité et biais de publication

Les figures représentant les graphiques en entonnoir de Begg, également connus sous le nom de « funnel plot », ont été générées à l'aide du logiciel utilisé (figures 40, 41, 42, 43, 44, 45 et 46). De plus, conformément aux recommandations de l'approche PRISMA, le test d'egger a été réalisé pour évaluer l'effet du biais de publication sur le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque global de survenue d'un SOPK inclus dans la méta-analyse. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux IX et X, fournissant une évaluation de l'impact potentiel du biais de publication dans la littérature étudiée. Un graphique en entonnoir inversé, également connu sous le nom de funnel plot, est utilisé pour représenter visuellement la relation entre la précision des études ou la taille de l'échantillon (axe des ordonnées) et la taille de l'effet du facteur de risque étudié (*effect size*) (axe des abscisses). Dans un funnel plot sans biais de publication, où toutes les publications sont incluses, les points devraient être répartis de manière homogène autour de la véritable valeur, formant une image en entonnoir inversé. Cependant, si certaines publications sont manquantes en raison d'un biais de publication, le graphique en entonnoir ne présentera pas une répartition homogène des points autour de la véritable valeur. Cela peut suggérer la présence d'un biais dans la littérature étudiée, où les études avec des résultats moins significatifs ou négatifs ont moins de chances d'être publiées, ce qui peut fausser la représentation globale de l'effet du facteur de risque étudié.

L'analyse des graphiques en entonnoir générés par le logiciel de méta-analyse utilisé a mis en évidence la présence d'un biais statistique dans plusieurs publications incluses dans cette étude, dans un ou plusieurs modèles de comparaison. Cette observation révèle une asymétrie dans la distribution des résultats, suggérant ainsi la possibilité d'un biais de publication ou d'autres biais systématiques présents dans les études incluses. Ces résultats soulignent l'importance de tenir compte de ces biais potentiels lors de l'interprétation des résultats de la méta-analyse. En effet, l'étude de Idali *et al.*, 2012, menée sur une population de l'Iran, et celle de Palep-Singh *et al.*, 2007 (1) réalisée sur une population de Royaume-Uni, ont démontré un biais statistique important par rapport aux autres études incluses dans la méta-analyse, et ce selon les sept modèles génétiques de comparaison. Cela peut être expliqué par la taille assez faible de la cohorte des femmes atteintes de SOPK qui était respectivement de 71 et 21 patientes, et ce en comparaison avec les autres études. Il est intéressant de noter que ces études statistiquement biaisées selon notre méta-analyse ont conclu que l'effet probable du polymorphisme étudié comme facteur de risque de SOPK est contradictoire. En effet, pour les l'étude de Idali *et al.*, 2012, et pour Palep-Singh *et al.*, 2007 (1) qui ont conclu à la présence de l'effet du polymorphisme d'intérêt dans cette pathologie sur la population étudiée. pour étude de Idali *et al.*, 2012, nous avons noté un biais selon les modèles de comparaison allélique, récessif, dominant, co-dominant, CC vs. AA, CC vs. AC et le modèle de comparaison AC vs. AA, et concernant l'étude de Palep-Singh *et al.*, 2007 nous avons noté un biais selon les modèles de comparaison allélique, dominant, co-dominant, modèle de comparaison CC vs. AA et AC vs. AA.

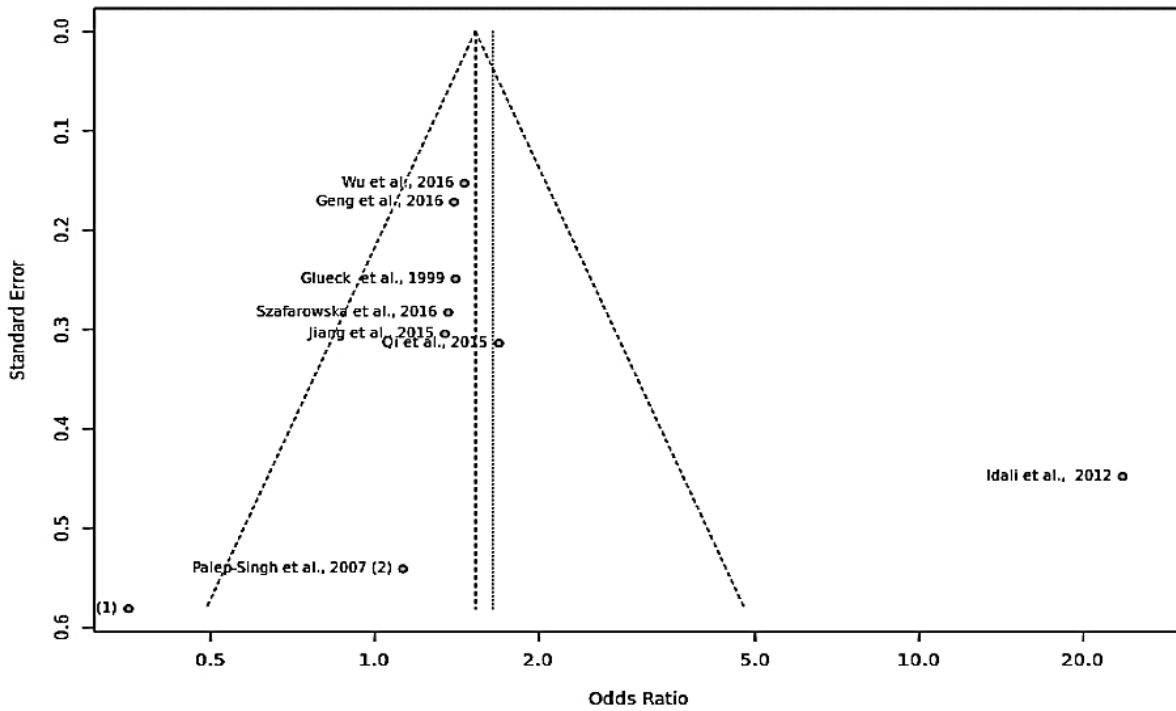


Figure 40 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (A vs. C).

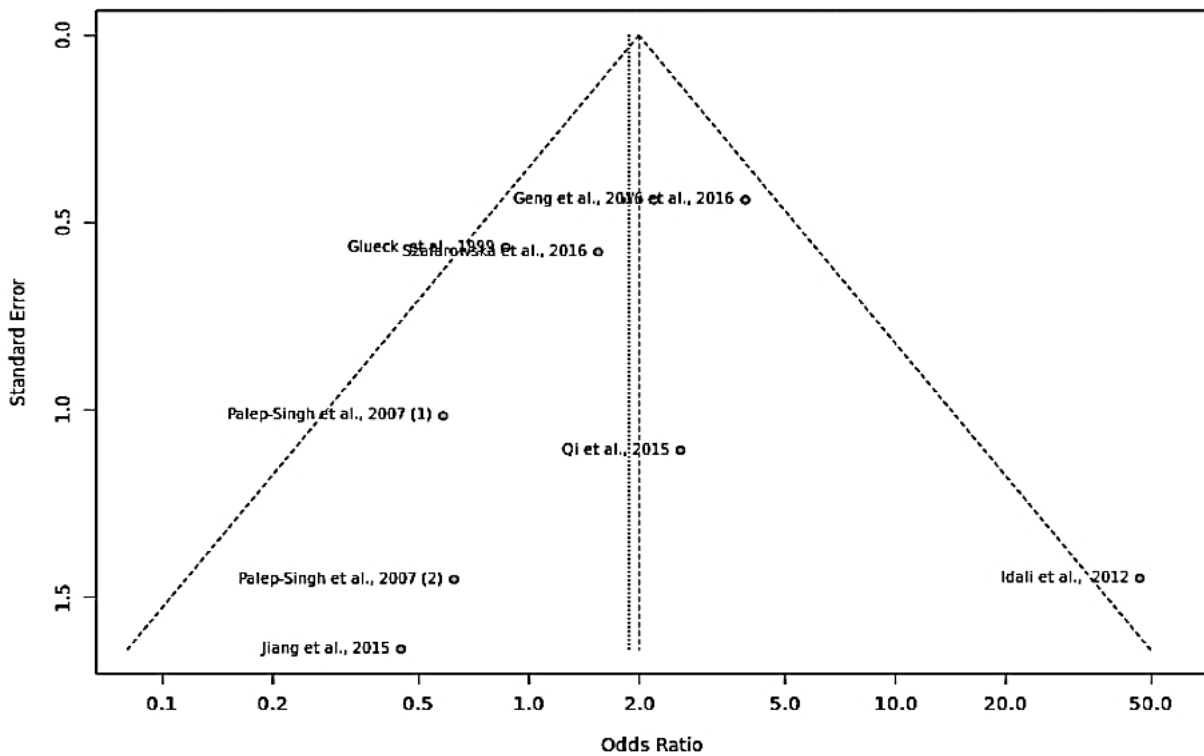


Figure 41 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (CC vs. AC+AA).

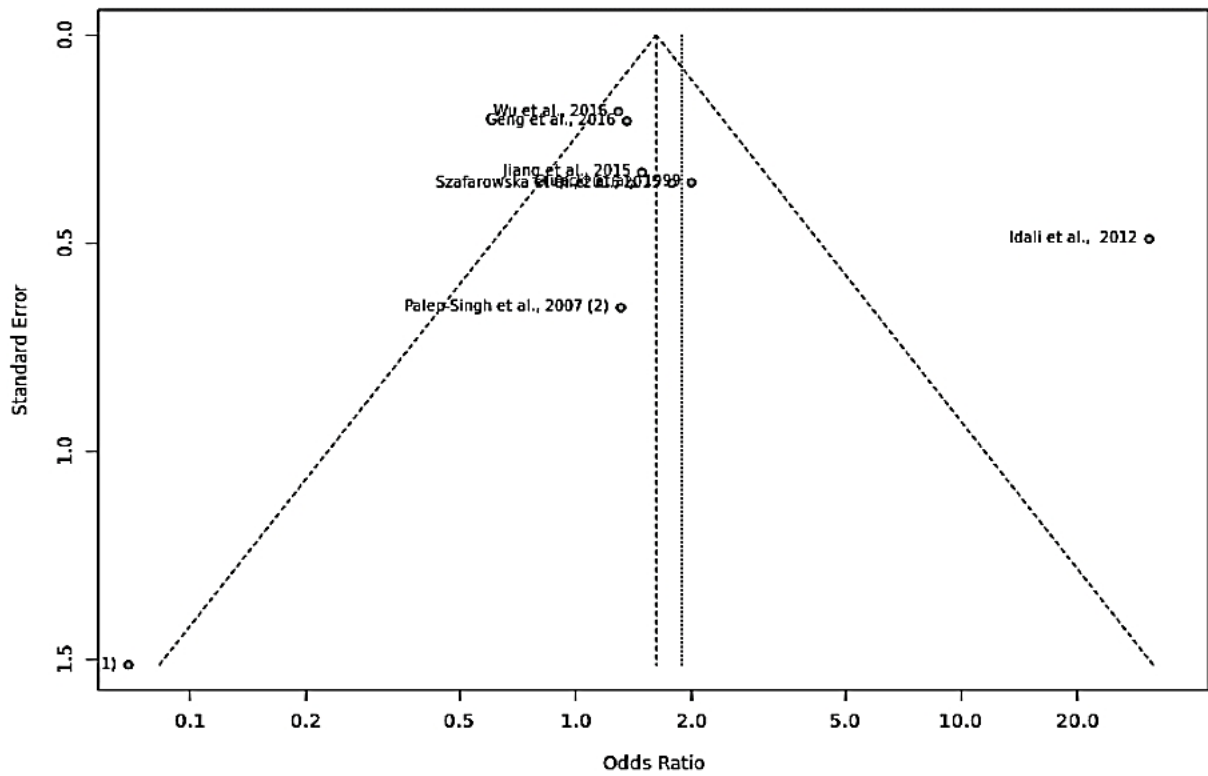


Figure 42 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (CC+AC vs. AA).

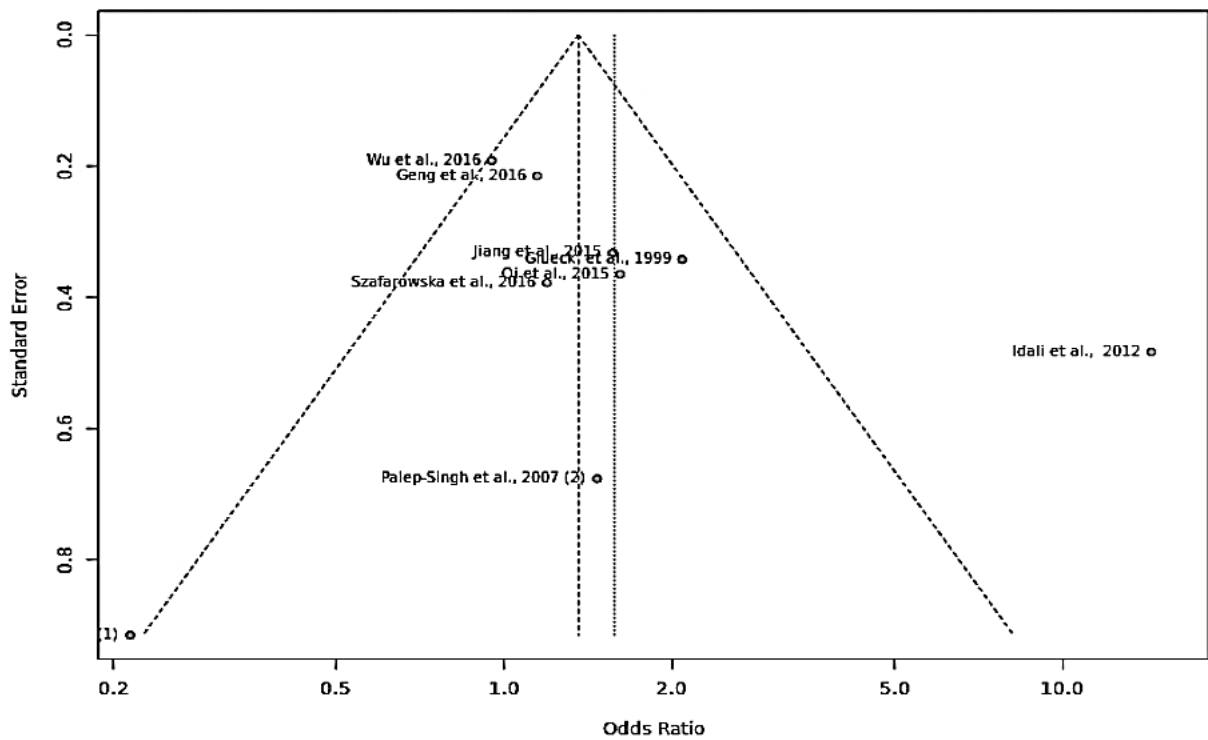


Figure 43 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (AC vs. AA+CC).

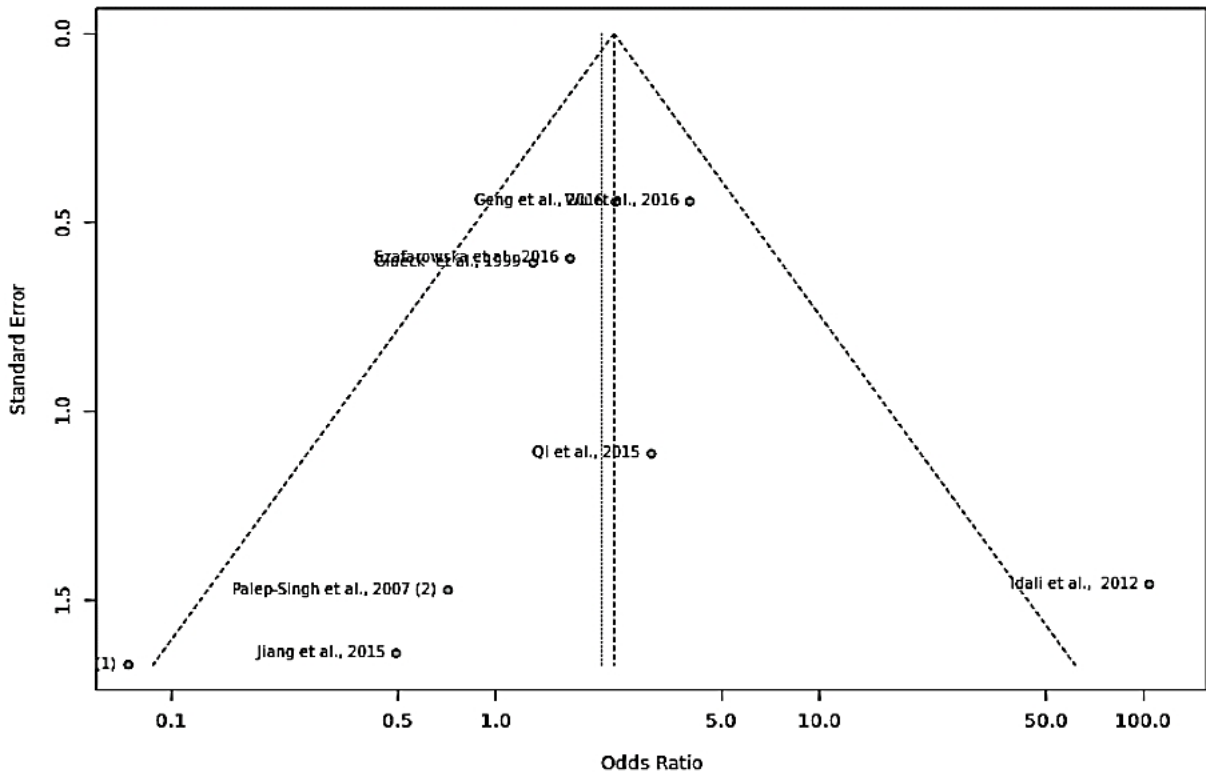


Figure 44 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. AA.

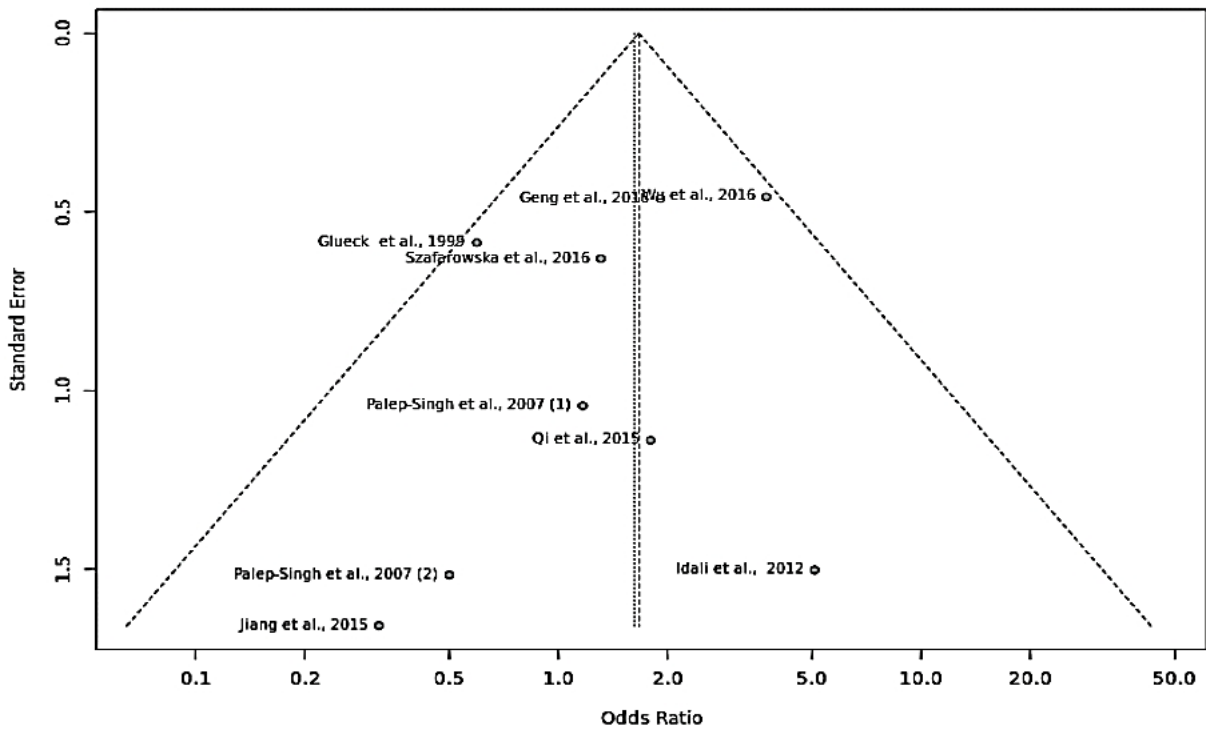


Figure 45 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison CC vs. AC.

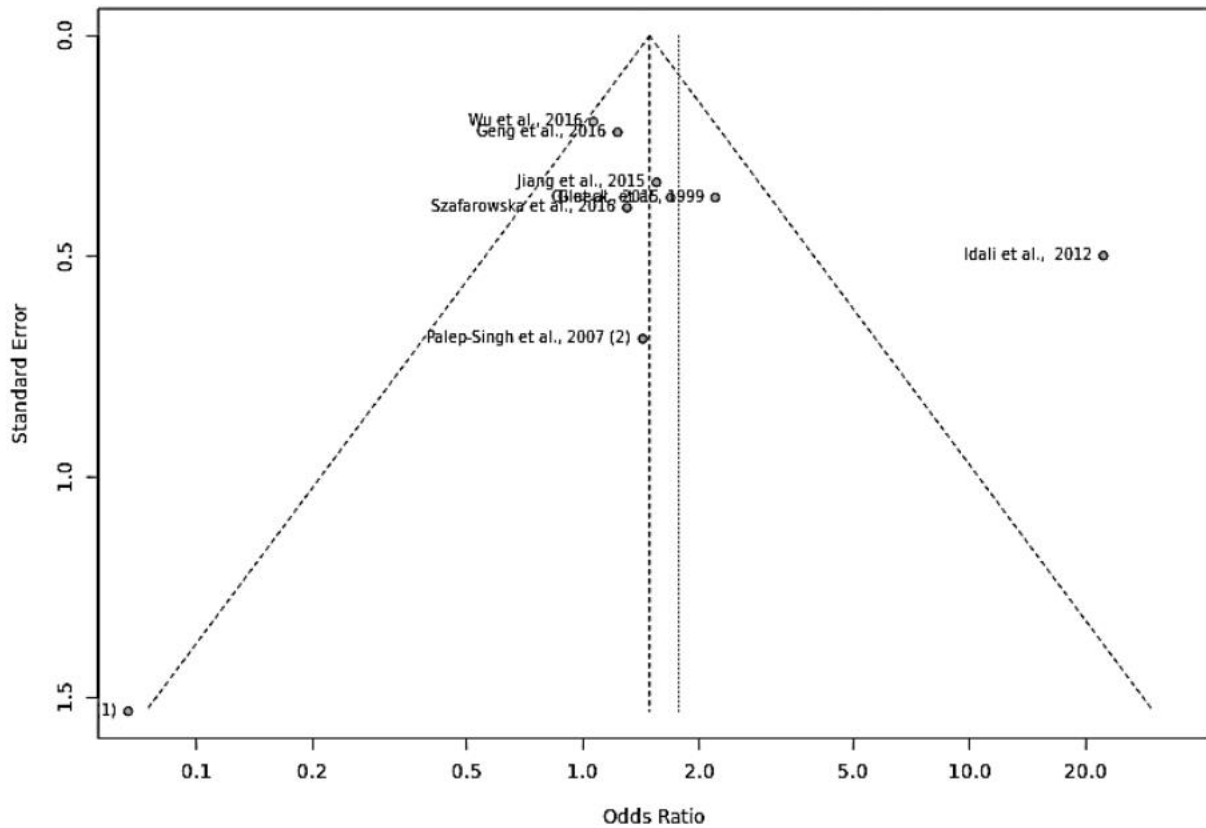


Figure 46 : graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison AC vs. AA.

Dans notre méta-analyse portant sur l'effet du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* sur le risque de survenue du SOPK, les études incluses ont fourni des résultats divergents. Parmi les 9 études incluses dans cette revue systématique, 5 ont identifié une association entre ce polymorphisme et le risque de SOPK, tandis que 4 n'ont pas observé de lien significatif. Ces conclusions contradictoires reflètent les variations et les incertitudes présentes dans les études individuelles, soulignant ainsi l'importance d'une approche globale telle que la méta-analyse pour obtenir une estimation plus précise de l'effet du polymorphisme A1298C sur le SOPK. Étant donné les résultats divergents, surtout dans ce contexte particulier, et en accord avec les recommandations du guide PRISMA pour mener une revue systématique, il est crucial d'effectuer une recherche de biais de publication. Comme mentionné précédemment, les graphiques en entonnoir sont des outils visuels utilisés pour évaluer d'éventuels biais de publication dans une méta-analyse. Dans notre étude, l'examen de ces graphiques en entonnoir a révélé la présence de biais de publication plus ou moins significatifs dans plusieurs études incluses, notamment celles réalisées par Idali *et al.*, 2012, et Palep-Singh *et al.*, 2007 (1).

Ces biais de publication peuvent indiquer une préférence pour la publication des études présentant des résultats positifs ou significatifs, tandis que les études avec des résultats négatifs ou non significatifs sont potentiellement moins susceptibles d'être publiées. Cette situation peut fausser les conclusions de la méta-analyse, car les résultats positifs peuvent être surreprésentés, ce qui peut conduire à une surestimation de l'association entre le polymorphisme A1298C et le SOPK. Lors de l'application du test d' Egger selon les sept modèles génétiques de comparaison, en prenant en compte l'hétérogénéité qui peut être attribuée à l'origine ethnique (caucasiens ou asiatiques), toutes les valeurs de p relatives à ce test de biais étaient supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05. Cela nous permet de conclure qu'il n'y a pas de potentiel biais de publication lié à ce facteur de confusion, ce qui pourrait fausser les résultats de notre méta-analyse.

Discussion générale

Le syndrome des ovaires polykystiques, caractérisé par des causes hétérogènes, une pathogenèse complexe et des manifestations cliniques variées, est l'un des troubles endocriniens les plus courants chez les femmes en âge de procréer (Azziz, 2016 ; McLuskie et Newth, 2017). Les symptômes du SOPK comprennent l'hyperandrogénisme, l'aménorrhée, le dysfonctionnement ovulatoire, la morphologie ovarienne polykystique et les anomalies gonadotropes. Des preuves convaincantes suggèrent que les femmes atteintes de SOPK présentent potentiellement un risque accru de plusieurs maladies et troubles, tels que l'infertilité, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, les maladies coronariennes, la dyslipidémie athérogène et les troubles psychologiques (Lizneva *et al.*, 2016). Actuellement, le SOPK touche environ 5 à 15% des femmes dans le monde, selon la définition utilisée (Azziz, 2016). Malgré sa prévalence élevée et son impact important sur la santé publique, l'étiologie du SOPK n'est pas entièrement comprise. Des études épidémiologiques suggèrent que l'exposition prénatale aux androgènes, le mode de vie, l'alimentation, la prédisposition génétique, ainsi que d'autres facteurs étiologiques pourraient contribuer à son développement (Jones et Goodarzi, 2016 ; Kuijper *et al.*, 2009). Parmi ces éléments causaux, le facteur génétique est démontré comme étant de nature héréditaire et est considéré comme l'un des éléments majeurs dans l'étiologie (Goodarzi et Azziz, 2006). Le SOPK est considéré aujourd'hui comme une condition complexe résultante de l'interaction combinée de multiples déterminants, notamment environnementaux (mode de vie, alimentation, facteurs socio-économiques, géographie et toxicologie) et génétiques (variants génétiques, épigénétique et ethnicité) (Azziz, 2016).

À l'heure actuelle, plusieurs gènes candidats ont été impliqués en tant que loci de susceptibilité pour le SOPK. De manière remarquable, plusieurs études ont indiqué que les polymorphismes du gène *MTHFR* étaient plus ou moins compromis dans le SOPK (Palep-Singh *et al.*, 2007 ; Choi *et al.*, 2009). Le gène *MTHFR* situé sur le chromosome 1p36.3 chez l'Homme code pour une enzyme qui joue un rôle central dans les processus métaboliques de l'homocystéine, ce dernier est un acide aminé contenant du soufre dérivé du métabolisme de la méthionine et il a été démontré qu'il était associé à la résistance à l'insuline et à un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patientes atteintes de SOPK. Une hyperhomocystéinémie est causée par une transformation déficiente, notamment sa transméthylation en méthionine, qui est régulée par l'enzyme *MTHFR* (Xiong *et al.*, 2020) qui réduit de manière irréversible le 5,10-méthylènetétrahydrofolate (5,10-méthylène-THF) en 5-méthyl-THF, qui est aussi une enzyme clef du métabolisme de l'acide folique de l'Homocystéine (Weisberget *et al.*, 1998 ; Mtiraoui *et al.*, 2007).

De par son rôle central dans le métabolisme des folates, les mutations du gène *MTHFR* entraînant une activité réduite de l'enzyme conduisent à une augmentation des niveaux d'Hcy totale dans le plasma (Muslumanoglu *et al.*, 2009). Il a été démontré que l'Hcy pourrait être un marqueur biologique de la maladie vasculaire et de la thrombo-embolie, et des niveaux élevés d'homocystéine pourraient être associés au SOPK (Sills *et al.*, 2001 ; Orio *et al.*, 2003). Les concentrations réduites de folates ont également tendance à être corrélées à des niveaux élevés d'Hcy plasmatique, car les folates sont des cofacteurs dans la reméthylation de l'Hcy (Goyette *et al.*, 1995). Une activité réduite de la *MTHFR* est la cause la plus courante de l'hyperhomocystéinémie. Cela fait de la *MTHFR* un gène important à étudier dans le SOPK, car une efficacité réduite de la voie folate/Hcy pourrait augmenter le risque. Les polymorphismes du gène *MTHFR* peuvent modifier l'expression et l'activité de la protéine qu'il code (Jacques *et al.*, 1996). Plusieurs variants génétiques de la *MTHFR* ont été étudiées et deux d'entre eux s'avèrent potentiellement intéressants : l'un se trouve à la position de base 677 (*rs1801133*), une transition C-T (une substitution d'une alanine par une valine), l'autre, à la position de base 1298 (*rs1801131*), consiste en une transition A-C (une substitution de la glutamate par une alanine) (Xiong *et al.*, 2020).

À l'heure actuelle, la littérature épidémiologique concernant l'effet de ces deux SNP comme facteur de risque génétique pour la survenue du SOPK regorge de publications dont les conclusions restent contradictoires. Une recherche bibliographique exhaustive nous a permis l'identification d'une cinquantaine d'études, cas témoins et méta-analyses, ayant étudié cette corrélation. À notre connaissance, cinq méta-analyses ont exploré cette association. Bagos *et al.*, 2009 et Lee *et al.*, 2014 ont conclu à un résultat négatif basé respectivement sur 6 et 9 études éligibles. De même, Carlus *et al.*, 2016 dans une méta-analyse ayant inclus 13 études ont suggéré que le variant C677T de la *MTHFR* n'était pas corrélé au risque de SOPK. Cependant, dans la méta-analyse la plus récente, celle de Li *et al.*, 2020, basée sur 10 études, ont indiqué que l'allèle 677T augmentait la susceptibilité au SOPK, et cela semblait être plus marqué chez les Européens que chez les Asiatiques, ce qui suggère un effet probablement différent de l'allèle T supposé délétère entre les différentes ethnies.

La signification statistique du polymorphisme *MTHFR* C677T avec le risque de SOPK suggère que ce polymorphisme pourrait être un biomarqueur potentiel permettant de poser un diagnostic précoce, de prédire le pronostic ou de guider une thérapie optimale pour le patient individuel (Li *et al.*, 2020).

Il existe cependant encore quelques limitations dans l'interprétation des résultats actuels. Premièrement, les interactions entre gènes, gène-environnement et même différents loci polymorphiques du même gène peuvent moduler le risque de SOPK. Comme nous ne disposons pas de données originales pour une analyse approfondie dans les études incluses, cela limite notre évaluation des interactions potentielles. Deuxièmement, dans l'analyse stratifiée par ethnicité et méthode de génotypage, une seule étude a été incluse dans la population turque, utilisant la méthode Bio-Rad Variant et PCR-LDR. Aussi, les tailles d'échantillons limitées pourraient affaiblir les résultats de la méta-analyse. Enfin, il existe un potentiel de biais de publication, car aucune tentative n'a été faite pour identifier les articles non publiés et seules les études en anglais ou en chinois ont été incluses dans cette analyse (Li *et al.*, 2020).

En 2019, Zhu *et al.* ont réalisé une méta-analyse de deux polymorphismes, 21 études comprenant 2383 cas et 2492 témoins ont été incluses pour explorer l'association du polymorphisme MTHFR C677T avec la susceptibilité au SOPK dans différentes origines ethniques (Zhu *et al.*, 2019). Par ailleurs, il s'agit de la première méta-analyse étudiant le polymorphisme MTHFR A1298C dans le SOPK. Leurs méta-analyse indique que le C677T est associé au SOPK et une association significative a également été observée chez les asiatiques, mais il n'y avait pas suffisamment de preuves pour soutenir cette association chez les Caucasiens (Zhu *et al.*, 2019). À l'inverse, une méta-analyse publiée en 2017 a obtenu des résultats contradictoires, suggérant que le C677T n'était pas associé au risque de SOPK et que l'allèle T avait un effet protecteur chez les Caucasiens (Wang *et al.*, 2017). Cependant, les preuves de cette étude précédente étaient limitées et les résultats peuvent ne pas être fiables, car des erreurs ont été commises dans l'extraction des données et le calcul de l'HWE (Zhu *et al.*, 2019). De plus, Fu et ses collègues ont combiné des études originales uniquement avec des critères diagnostiques spécifiques et des groupes témoins en équilibre HWE, et ont rapporté que le C677T était un facteur de risque pour le SOPK (Fu *et al.*, 2014). Zhu et ses collègues ont démontré que le variant MTHFR A1298C est associé au SOPK (Zhu *et al.*, 2019). Pour le génotype homozygote CC, une différence statistiquement significative a été observée dans la population asiatique, ce qui suggère que l'influence du polymorphisme A1298C du gène MTHFR est conditionnée par le groupe ethnique. Il est à signaler que cette étude n'a rapporté aucune association positive avec le génotype hétérozygote AC et ce dans toutes les ethnies (Zhu *et al.*, 2019).

Bien que Zhu et ses collègues indiquent une association entre les polymorphismes *MTHFR* C677T et A1298C et le SOPK, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence pour les raisons suivantes : premièrement, l'hétérogénéité peut fausser les résultats de la méta-analyse. Le test d'hétérogénéité dans différents types de populations a révélé une signification statistique, suggérant une hétérogénéité génétique potentielle entre les différentes populations (Zhu *et al.*, 2019). Deuxièmement, l'interaction entre les allèles et les facteurs environnementaux n'a pas pu être testée en raison du manque d'informations sur les éléments de risques environnementaux dans les données d'origine (Zhu *et al.*, 2019). L'étude de Zhu *et al.* suggère que l'allèle T du polymorphisme C677T est un facteur de risque pour le SOPK, notamment dans la population asiatique, et l'allèle C du A1298C peut augmenter le risque de SOPK. Mais n'ont pas démontré d'association statistique chez les Caucasiens (Zhu *et al.*, 2019). Cependant, l'effet sur le SOPK reste équivoque et peu clair. Depuis que l'association entre le *MTHFR* C677T et le SOPK a été rapportée pour la première fois en 1999 par Gleuck *et al.* qui a été le premier à signaler l'association entre le polymorphisme C677T et le SOPK, depuis lors plusieurs recherches similaires ont été menées (Glueck *et al.*, 1999 ; Zhu *et al.*, 2019). De nombreuses études de population sur l'association entre les polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* et le SOPK ont été menées de manière continue, mais ces résultats sont controversés et obscurs (Palep-Singh *et al.*, 2007 ; Idali *et al.*, 2012 ; Jiao *et al.*, 2018). L'effet du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'a pas été confirmé chez les Polonais (Ozegowska *et al.*, 2016), tandis que l'allèle T a été signalé comme facteur de risque pour le SOPK dans la population coréenne (Choi *et al.*, 2009). De plus, aucune preuve n'a été observée pour l'association du génotype et du polymorphisme des allèles A1298C du *MTHFR* dans le SOPK (Geng *et al.*, 2016). Néanmoins, une association significative a été détectée dans une étude récente cas-témoins (Jiao *et al.*, 2018). Récemment, cinq méta-analyses basées sur différentes stratégies ont présenté des résultats contradictoires (Bagos, 2009 ; Fu *et al.*, 2014 ; Lee et Song, 2014 ; Carlus *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2017).

Les polymorphismes C677T et A1298C étaient corrélés à un risque accru de SOPK. Bien que le polymorphisme A1298C semble être moins fréquent que C677T, les résultats actuels suggèrent que toute altération de la méthylation de l'acide folique pourrait influencer le développement du SOPK, indépendamment de sa fréquence (Yang *et al.*, 2013). En tant que telles, de nouvelles anomalies génétiques dans les voies du métabolisme de l'acide folique ont un grand potentiel pour révéler le facteur pathogène critique du SOPK (Xiong *et al.*, 2020).

La bibliographie regorge de plusieurs arguments qui permettent aujourd'hui de considérer l'implication du métabolisme des folates dans la stéroïdogénèse et l'ovogénèse, éléments clefs dans la physiopathologie du SOPK, comme certaine. Cependant, la contribution réelle des variations de ce métabolisme ainsi que leurs effets sur la fonction reproductive de la femme demeurent discutés. De nombreuses études de type cas-témoins ont été réalisées pour tenter de mettre en évidence le rôle éventuel des deux polymorphismes les plus communs du gène *MTHFR* 677CT et 1298AC dans la genèse du SOPK. Les données rapportées jusqu'à aujourd'hui indiquent une vraisemblable implication du premier polymorphisme comme facteur de risque chez les Asiatiques. Cependant, les données concernant l'implication du second, A1298C, restent à confirmer. Les résultats concernant les effets des deux polymorphismes étudiés de la *MTHFR* sont difficilement interprétables car la fréquence de ces variants dans la population générale montre des différences indéniables. La fréquence de distribution de ces deux polymorphismes n'est pas étudiée de manière aussi étendue dans toutes les populations et ethnies des quatre coins du globe. Néanmoins, les données actuelles suggèrent que les allèles mutés T (C677T) et C (A1298C) sont rarement retrouvés chez les africains, les asiatiques et les hispaniques et que les génotypes homozygotes mutés 677TT et 1298CC sont essentiellement rencontrés chez les Caucasiens plus que dans d'autres ethnies. En effet, un gradient descendant Nord-Sud a été observé pour ces deux SNP. De fait, leurs fréquences est très faible dans les populations africaines sub-sahariennes en comparaison avec les populations du Nord contient. Une des hypothèses expliquant cette discordance selon les populations étudiées pourrait être un régime particulièrement riche en folates dans les populations européennes, due à une meilleure hygiène de vie, ce qui pourrait annuler ou du moins minimiser l'effet de ces polymorphismes.

Au final, les polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* étudiés comme facteur de risque potentiel du SOPK paraissent être des éléments qui doivent être considérés à l'heure actuelle comme des cofacteurs présents également chez les femmes saines plutôt que de possibles acteurs spécifiques d'un mécanisme physiopathologique quelconque conduisant au développement d'un SOPK. Ces deux variants génétiques par eux-mêmes seraient probablement capables d'induire des dommages relativement mineurs sur le(s) processus de stéroïdogénèse et/ou ovogénèse, mais les effets de ces variants alléliques peuvent être aggravés par la présence d'autres cofacteurs génétiques ou environnementaux, particulièrement pour l'expression du syndrome métabolique souvent associé à cette condition.

Conclusion
et
Perspectives

Le SOPK est le désordre endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer, souvent associé à des troubles de fertilité et des maladies chroniques, telles que le diabète de type 2, les cancers hormono-dépendants ou encore les maladies cardio-vasculaires. Les enjeux entourant le SOPK sont d'importance capitale. D'abord, ce dysfonctionnement « de la santé reproductive » concerne un nombre très important de femmes. De plus, c'est une entité nosologique pauvrement définie en médecine (sous-diagnostiquée), alors qu'il s'agit d'une barrière importante, si ce n'est la plus importante, à la fertilité féminine. Bien qu'il soit assez fréquent et qu'il ait de sérieuses conséquences, il y'a un manque général et flagrant d'attention à cette condition : absence de sensibilisation et d'information, délais de diagnostic assez long, et banalisation. Il est souvent même relégué au simple rang de « problème esthétique ». Historiquement, le SOPK était aperçu comme un dysfonctionnement spécialement « reproducteur » s'installant au niveau des ovaires.

À l'heure actuelle, les données scientifiques s'orientent vers une autre considération du SOPK : non pas comme une atteinte exclusive du système reproducteur, mais comme un trouble systémique où les symptômes traduisent un état de santé révélateur de plusieurs déséquilibres métaboliques qui doivent être pris en charge. En effet, le SOPK représente un facteur favorisant de nombreuses problématiques de santé chroniques qui affectent très largement les femmes. Enfin, le SOPK représente une cause de souffrance psychosociale majeure pour les femmes et il entraîne des coûts de santé significatifs. L'ensemble de ces considérations force à se pencher sur une telle condition de santé. Malgré son incidence et ses impacts importants, le SOPK reste une problématique de santé qui peine à être reconnue, que ce soit au sein de la médecine ou bien socialement. Sa compréhension du SOPK reste un défi d'autant plus complexe qu'il fait l'objet de nombreuses controverses.

Le SOPK présente une très forte hétérogénéité clinique et biologique, il semble donc peu probable qu'il ait une cause unique. Toutefois, les causes multifactorielles exactes du syndrome restent à ce jour inconnues. Vraisemblablement, autant des facteurs génétiques, environnementaux que comportementaux peuvent être en jeu. Au niveau génétique, même si nous avons trouvé une prévalence augmentée du SOPK dans certaines familles, une étiologie classique basée sur un gène responsable unique a été rejetée par la communauté scientifique depuis plusieurs années de cela, et le SOPK semble plutôt considéré comme une affection polygénique complexe où l'on retrouve une association de plusieurs allèles avec un faible degré de risque (faible pénétrance). Des facteurs épigénétiques et des facteurs environnementaux, tels que l'obésité, peuvent également jouer un rôle dans l'exacerbation de ces prédispositions génétiques.

Plusieurs études ayant exploré ces facteurs de risque génétiques impliqués dans le développement du SOPK se sont focalisés sur des gènes de la stéroïdogénèse (*CYP17*, *CYP11A*, *CYP21*, récepteur aux androgènes, *SHBG*, etc.), la voie de signalisation de l'insuline (gène de l'insuline, gène du récepteur de l'insuline, *IRS*, gène de la calpaïne 10, etc.), ainsi que les gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines (gène de la LH et de son récepteur, gène de La FSH et son récepteur, gène de la follistatine gènes du récepteur de la dopamine, etc.). Néanmoins, les études d'association pangénomique de type GWAS (Genome Wide Association Study) ont incriminé d'autres voies métaboliques parmi lesquelles celle de la méthylation de l'ADN. Des mécanismes épigénétiques impliquant des anomalies de méthylation de l'ADN pourraient être impliquées dans l'expression gonadique et extra-gonadique du SOPK.

Dans ce sens, et à la lumière de ces données récentes, nous avons sélectionné les variations du gène *MTHFR*, codant pour une enzyme clef du métabolisme de méthylation dans l'organisme, comme sujet de notre étude. À travers cette méta-analyse, nous avons cherché à apporter notre contribution modeste à la compréhension des aspects génétiques du SOPK, en précisant les effets potentiels des polymorphismes C677T et A1298C, les plus communs du gène *MTHFR*, sur le risque de survenue de ce dysfonctionnement. Les résultats de nos deux méta-analyses ont permis de mettre en évidence des associations significatives entre les deux variations génétiques et le risque de développer le SOPK. Néanmoins, cette association paraît plus marquée pour le C677T que pour le A1298C. Aussi, l'effet du variant C677T semble être plus prononcé chez les femmes asiatiques que chez les caucasiennes. Il est probable que la présence des allèles récessifs, supposés délétères, chez les homozygotes (TT-C677T et CC-A1298C) et à moindre degré chez les homozygotes (CT-677T et AC-A1298C) semble perturber le métabolisme des folates, ce qui peut influencer la régulation hormonale et la fonction ovarienne.

Les résultats obtenus démontrent que ces polymorphismes jouent un rôle probable dans la pathogénèse de cette affection complexe. Cependant, il convient de noter que des variations importantes ont été observées entre les différentes études incluses dans notre analyse, ce qui souligne la nécessité de considérer ces résultats avec prudence. De plus, d'autres facteurs tels que l'environnement et d'autres gènes potentiellement impliqués dans le SOPK peuvent également influencer le risque de développer cette condition.

Des études supplémentaires et approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de ces polymorphismes génétiques et leur contribution réelle dans le développement du SOPK. En outre, il est important d'inclure des populations diverses et de considérer les interactions avec d'autres facteurs génétiques et environnementaux, particulièrement le statut nutritionnel, pour obtenir une image plus complète. Néanmoins, notre méta-analyse souligne l'importance des polymorphismes génétiques C677T et A1298C dans le SOPK et fournit une base solide pour de futures investigations. Ces connaissances pourraient éventuellement ouvrir la voie à de nouvelles approches préventives diagnostiques et thérapeutiques personnalisées pour le SOPK, améliorant ainsi la prise en charge de cette condition complexe.

Au cours des dernières années, de nombreuses études cas-témoins ont été menées à l'échelle mondiale, visant à identifier les facteurs de risque génétiques potentiellement impliqués dans le développement du SOPK. Les résultats obtenus quant à l'implication de certains gènes, codant pour des enzymes intervenant dans différentes voies métaboliques, sont encourageants. La connaissance des causes génétiques et la découverte de nouveaux gènes associés à l'apparition du SOPK revêtent une importance capitale pour une meilleure compréhension de son étiologie. Ces avancées pourraient ouvrir la voie à une prise en charge améliorée, plus adaptée et plus efficace de cette maladie.

À la lumière de ce modeste travail de recherche, deux perspectives d'avenir peuvent être proposées :

- Réaliser des études génétiques de type cas-témoins en Algérie sur de grandes cohortes de femmes atteintes du SOPK, afin de mieux comprendre l'impact réel des polymorphismes génétiques du gène *MTHFR* (C677T et A1298C), ainsi que d'autres polymorphismes potentiellement impliqués dans la genèse de ce dysfonctionnement, ainsi que l'expression phénotypique de sa symptomatologie clinique et biologique (hyperandrogénie, résistance à l'insuline, etc.).
- Il est important de mener des études approfondies pour examiner précisément l'interaction entre le métabolisme des folates et d'autres facteurs environnementaux et génétique impliqués dans le développement du SOPK. Cette approche nous permettra de préciser la pertinence d'une supplémentation en folates pour les femmes avec un SOPK.

Références bibliographiques

1. Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, X, 3, 100060.
2. Amato, P., & Simpson, J.-L. (2006). Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. *EMC - Gynécologie*, 1(1), 1–7.
3. Asemi, Z., Karamali, M., & Esmailzadeh, A. (2014). Metabolic response to folate supplementation in overweight women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Molecular nutrition & food research*, 58(7), 1465-1473.
4. Azgaou, I., El Mghari, G., & El Ansari, N. (2016). Syndrome des ovaires polykystiques: Physiopathologie complexe et intriquée. *Journal Marocain des Sciences Médicales*, 20(2).
5. Azziz, R. (2016). Introduction: determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 106(1), 4-5.
6. Bachelot, A. (2016). Le syndrome des ovaires polykystiques: diagnostic clinique et biologique. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 74, No. 6, pp. 661-667).
7. Bagos, P. G. (2009). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Molecular human reproduction*, 15(1), 19-26.
8. Bai, J. L., Zheng, M. H., Xia, X., Ter-Minassian, M., Chen, Y. P., & Chen, F. (2009). MTHFR C677T polymorphism contributes to prostate cancer risk among Caucasians: A meta-analysis of 3511 cases and 2762 controls. *European Journal of Cancer*, 45(8), 1443-1449.
9. Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S. (1995). Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction*, 10(8), 2107-2111.
10. Barbotin, A. L. (2019). Plasticité neuro-structurale de l'hypothalamus dans le syndrome des ovaires polykystiques (Doctoral dissertation, Université de Lille).
11. Barbotin, A. L. (2019). *Plasticité neuro-structurale de l'hypothalamus dans le syndrome des ovaires polykystiques* (Doctoral dissertation, Université de Lille).
12. Baribeau, S. (2014). *Le resvératrol, un inhibiteur de la transition épithéliale-mésenchymale induite par le cisplatine* (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
13. Barillier, H. (2007). *La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France* (Doctoral dissertation, Université de CAEN).
14. Boinet, A. (2017). *Le syndrome des ovaires polykystiques: prise en charge à l'officine et place/intérêt du myo-inositol* (Doctoral dissertation).
15. Boissel, J. P. (2007). La méta-analyse des essais cliniques: son utilité et ses pièges. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 191(4-5), 759-770.
16. Borenstein, M. (2022). Comprehensive meta-analysis software. *Systematic reviews in health research: meta-analysis in context*, 535-548.
17. Bourgneuf, C. (2020). *Hormone anti-müllérienne, métabolisme et ovaires polykystiques* (Doctoral dissertation, Sorbonne université).

18. Bourgneuf, C., Bailbe, D., Lamazière, A., Dupont, C., Moldes, M., Farabos, D., ... & Racine, C. (2021). Découverte du premier modèle pré-clinique développant spontanément un syndrome des ovaires polykystiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(7), 681-683.
19. Bouthors, T., Elowe-Gruau, É., Antoniou, M. C., Hryciuk, J., Stoppa-Vaucher, S., IL, R. A., ... & Hauschild, M. (2020). Polycystic ovary syndrome in obese or type 1 diabetic (T1D) adolescent girls. *Revue Medicale Suisse*, 16(710), 1941-1944.
20. Brzakowski, M., Lourdel, E., Cabry, R., Oliéric, M. F., Claeys, C., Devaux, A., ... & Merviel, P. (2009). Épidémiologie du couple infertile. *Journal de gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction*, 38, F3-F7.
21. Carlus, S. J., Sarkar, S., Bansal, S. K., Singh, V., Singh, K., Jha, R. K., ... & Rajender, S. (2016). Is MTHFR 677 C> T polymorphism clinically important in polycystic ovarian syndrome (PCOS)? A case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One*, 11(3), e0151510.
22. Carmina, E. (2012). PCOS: metabolic impact and long-term management. *Minerva ginecologica*, 64(6), 501-505.
23. Catteau-Jonard, S., & Dewailly, D. (2009). Physiopathologie des perturbations de la folliculogénèse dans le SOPK. *Médecine de la Reproduction*, 11(3), 191-197.
24. Cauchie, C. (2017). *Proposition d'un programme d'éducation thérapeutique pour le syndrome des ovaires polykystiques* (Doctoral dissertation).
25. Chang, W. Y., Knochenhauer, E. S., Bartolucci, A. A., & Azziz, R. (2005). Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*, 83(6), 1717-1723.
26. Chaudhary, H., Patel, J., Jain, N. K., & Joshi, R. (2021). The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *Journal of ovarian research*, 14, 1-21.
27. Choi, S. W., Gu, B. H., Ramakrishna, S., Park, J. M., & Baek, K. H. (2009). Association between a single nucleotide polymorphism in MTHFR gene and polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 145(1), 85-88.
28. Clément, P., & Benkhalifa, M. (2006). Génétique et physiopathologie du syndrome d'ovaire polykystique: minirevue. *La Lettre du gynécologue*, 311, 38-40.
29. Crand, A., & Pugeat, M. (2008). Génétique et syndrome des ovaires polykystiques: Les ovaires polykystiques. *La Lettre du gynécologue*, (332), 14-17.
30. Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *Journal of human reproductive sciences*, 13(4), 261.
31. DJAARA, H. (2019). *Étude du Polymorphisme Génétique C677T et A1298C du gène MTHFR chez les patients ayant une Athérosclérose Coronarienne, dans une partie de la population des Aurès (Algérie)* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).
32. Doudenkova, V. (2021). Médicalisation et autonomie des femmes affectées par le syndrome des ovaires polykystiques. *Canadian Journal of Bioethics*, 4(1), 137-151.

33. Dumesic, D. A., Hoyos, L. R., Chazenbalk, G. D., Naik, R., Padmanabhan, V., & Abbott, D. H. (2020). Mechanisms of intergenerational transmission of polycystic ovary syndrome. *Reproduction (Cambridge, England)*, 159(1), R1.
34. El Mkaem, S. A., Lautier, C., Macari, F., Molinari, N., Lefebvre, P., Renard, E., ... & Grigorescu, F. (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(9), 2164-2168.
35. Elter, K., Erel, C. T., Cine, N., Ozbek, U., Hacıhanefioğlu, B., & Ertunçalp, E. (1999). Role of the mutations Trp8⇒ Arg and Ile15⇒ Thr of the human luteinizing hormone β-subunit in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 71(3), 425-430.
36. Ermawati, E., Santoso, B., Widjiati, W., & Aryani, H. P. (2020). An IGF-1 Levels Decrease in SOPK-RI Model Mice After A Low-Carb Diet. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 9(2), 325-331.
37. Farquhar, C., Brown, J., & Marjoribanks, J. (2012). Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*, (6).
38. Froese, D. S., Huemer, M., Suormala, T., Burda, P., Coelho, D., Guéant, J. L., ... & Baumgartner, M. R. (2016). Mutation update and review of severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Human mutation*, 37(5), 427-438.
39. Fu, L. Y., Dai, L. M., Li, X. G., Zhang, K., & Bai, Y. (2014). Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 172, 56-61.
40. Geng, J., Zhang, C., Hu, S., Zhang, Y., Zhang, S., Lu, J., ... & Zhao, H. (2016). Role of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms in polycystic ovary syndrome risk. *Int J Clin Exp Pathol*, 9(8), 8532-8537.
41. Glueck, C. J., Wang, P., Fontaine, R. N., Sieve-Smith, L., Tracy, T., & Moore, S. K. (1999). Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 48(12), 1589-1595.
42. Gnath, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction*, 20(5), 1144-1147.
43. Goodarzi, M. O., & Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 20(2), 193-205.
44. Gourbesville, C., Kerlan, V., & Reznik, Y. (2019, September). Le syndrome des ovaires polykystiques: quelles nouveautés en 2019?: Keeping up with PCOS in 2019. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 80, pp. S29-S37). Elsevier Masson.
45. Goyette, P., Frosst, P., Rosenblatt, D. S., & Rozen, R. (1995). Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *American journal of human genetics*, 56(5), 1052.

46. Grynberg, M. (2011). *Régulation de la croissance folliculaire et de la production d'hormone anti-Müllérienne chez la femme* (Doctoral dissertation, Paris 11).
47. Hiraoka, M., & Kagawa, Y. (2017). Genetic polymorphisms and folate status. *Congenital anomalies*, 57(5), 142-149.
48. Hodoğlugil, U., & Mahley, R. W. (2012). Turkish population structure and genetic ancestry reveal relatedness among Eurasian populations. *Annals of human genetics*, 76(2), 128-141.
49. Huang, Y., & Wang, K. K. (2001). The calpain family and human disease. *Trends in molecular medicine*, 7(8), 355-362.
50. Idali, F., Zareii, S., Mohammad-Zadeh, A., Reihany-Sabet, F., Akbarzadeh-Pasha, Z., Khorram-Khorshid, H. R., ... & Jeddi-Tehrani, M. (2012). Plasminogen activator inhibitor 1 and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations in iranian women with polycystic ovary syndrome. *American journal of reproductive immunology*, 68(5), 400-407.
51. Jacques, V., & Desreux, J. F. (1996). Complexation of thorium (IV) and uranium (IV) by a hexaacetic hexaaza macrocycle: kinetic and thermodynamic topomers of actinide chelates with a large cavity ligand. *Inorganic chemistry*, 35(25), 7205-7210.
52. Jain, M., Pandey, P., Tiwary, N. K., & Jain, S. (2012). MTHFR C677T polymorphism is associated with hyperlipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of human reproductive sciences*, 5(1), 52.
53. Jamal, M., Gunay, Y., Capper, A., Eid, A., Heitshusen, D., & Samuel, I. (2012). Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 8(4), 440-444.
54. Jiang, Y., & Lu, Y. (2015). Study on the correlation between methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Maternal and Child Health Care of China*, 30(22), 3831-3833.
55. Jiao, X., Chen, W., Zhang, J., Wang, W., Song, J., Chen, D., ... & Yu, X. (2018). Variant alleles of the ESR1, PPARG, HMGA2, and MTHFR genes are associated with polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population: a case-control study. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 504.
56. Jonard, S., & Dewailly, D. (2002). Syndrome des ovaires polykystiques: apports récents de la génétique. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(7-8), 603-609.
57. Jones, M. R., & Goodarzi, M. O. (2016). Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertility and sterility*, 106(1), 25-32.
58. Jones, M. R., Wilson, S. G., Mullin, B. H., Mead, R., Watts, G. F., & Stuckey, B. G. A. (2007). Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 13(4), 237-241.
59. Kambale, T., Sawaimul, K. D., & Prakash, S. (2023). A study of hormonal and anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome. *Annals of African Medicine*, 22(1), 112.
60. Karadeniz, M., Erdogan, M., Zengi, A., Eroglu, Z., Tamsel, S., Olukman, M., ... & Yilmaz, C. (2010). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 38, 127-133.

61. Kazerooni, T., Ghaffarpassand, F., Asadi, N., Dehkhoda, Z., Dehghankhalili, M., & Kazerooni, Y. (2013). Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 76(5), 282-288.
62. Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *The application of clinical genetics*, 249-260.
63. Kiddy, D. S., Hamilton-Fairley, D., Bush, A., Short, F., Anyaoku, V., Reed, M. J., & Franks, S. (1992). Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 36(1), 105-111.
64. Kim, J. J., & Choi, Y. M. (2019). Phenotype and genotype of polycystic ovary syndrome in Asia: ethnic differences. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(12), 2330-2337.
65. Kohler, C. (2011). Appareil génital féminin. *Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)*.
66. Kuijper, E. A., Vink, J. M., Lambalk, C. B., & Boomsma, D. I. (2009). Prevalence of polycystic ovary syndrome in women from opposite-sex twin pairs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 1987-1990.
67. Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., & Francis-West, P. (2017). *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur.
68. Latronico, A. C., & Segaloff, D. L. (1999). Naturally occurring mutations of the luteinizing-hormone receptor: lessons learned about reproductive physiology and G protein-coupled receptors. *The American Journal of Human Genetics*, 65(4), 949-958.
69. Laurent-Issartel, C. (2021). *Etude de l'implantation péritonéale de sphéroïdes tumoraux ovariens dans un modèle in vitro de co-culture tridimensionnel en ascites* (Doctoral dissertation, CY Cergy Paris Université).
70. Le Goff, S., Lédée, N., & Bader, G. (2008). Obésité et reproduction: revue de la littérature. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 36(5), 543-550.
71. Leclerc, D., & Rozen, R. (2007). Génétique moléculaire de MTHFR-Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *médecine/sciences*, 23(3), 297-302.
72. Lee, Y. H., & Song, G. G. (2014). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and the MTHFR 677C/T polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 175, 8-14.
73. Legro, R. S., Muhleman, D. R., Comings, D. E., Lobo, R. A., & Kovacs, B. W. (1995). A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female Hispanics. *Fertility and sterility*, 63(4), 779-784.
74. Leibel, N. I., Baumann, E. E., Kocherginsky, M., & Rosenfield, R. L. (2006). Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1275-1283.
75. Li, Y., Fang, L., Yan, Y., Wang, Z., Wu, Z., Jia, Q., ... Sun, Y.-P. (2021). Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 42(1), 227-236

76. Li, Y., Zhu, H., Liu, M., Zeng, Z., Zeng, Y., Xu, X., & Ye, M. (2020). Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis update. *Medicine*, 99(4).
77. Liao, B., Qiao, J., & Pang, Y. (2021). Central regulation of PCOS: abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 667422.
78. Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 106(1), 6-15.
79. Maison, P. (2010). La méta-analyse sur données résumées. *Recherches en soins infirmiers*, (2), 18-24.
80. McLuskie, I., & Newth, A. (2017). New diagnosis of polycystic ovary syndrome. *BMJ: British Medical Journal*, 356.
81. Michelmore, K., Ong, K., Mason, S., Bennett, S., Perry, L., Vessey, M., ... & Dunger, D. (2001). Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clinical endocrinology*, 55(4), 439-446.
82. Mimouni, N. E. H., Paiva, I., Barbotin, A. L., Timzoura, F. E., Plassard, D., Le Gras, S., ... & Giacobini, P. (2021). Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell metabolism*, 33(3), 513-530.
83. Moliner, V. (2018). Causes du Syndromes des Ovaires Polykystiques (SOPK).
84. Moran, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
85. Morel, Y., Tardy, V., Costa, J. M., Forest, M. G., & David, M. (2003, December). 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies. In *Annales D'endocrinologie* (Vol. 64, No. 6, pp. 456-470).
86. Mtiraoui, N., Ezzidi, I., Chaieb, M., Marmouche, H., Aouni, Z., Chaieb, A., ... & Almawi, W. Y. (2007). MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*, 75(1), 99-106.
87. Munafo, M. R., & Flint, J. (2004). Meta-analysis of genetic association studies. *TRENDS in Genetics*, 20(9), 439-444.
88. Munawar Lone, N., Babar, S., Sultan, S., Malik, S., Nazeer, K., & Riaz, S. (2021). Association of the CYP17 and CYP19 gene polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome from Punjab, Pakistan. *Gynecological Endocrinology*, 37(5), 456-461.
89. Muslumanoglu, M. H., Tepeli, E., Demir, S., Uludag, A., Uzun, D., Atlı, E., ... & Turgut, M. (2009). The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 13(5), 641-645.
90. Naghavi, A., Mozdarani, H., Garshasbi, M., & Yaghmaei, M. (2015). Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in women with polycystic ovary syndrome in southeast of Iran. *Journal of Medicine and Life*, 8(Spec Iss 3), 229.

91. Nestler, J. E., & Jakubowicz, D. J. (1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*, 335(9), 617–623.
92. Netter, F. H., & SCOTT, J. (2019). Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences.
93. Orio Jr, F., Palomba, S., Di Biase, S., Colao, A., Tauchmanova, L., Savastano, S., ... & Lombardi, G. (2003). Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 673-679.
94. Ożegowska, K., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., & Pawelczyk, L. (2016). Is there an association between the development of metabolic syndrome in PCOS patients and the C677T MTHFR gene polymorphism?. *Ginekologia Polska*, 87(4), 246-253.
95. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906.
96. Palep-Singh, M., Picton, H. M., Yates, Z. R., Barth, J., & Balen, A. H. (2007). Polycystic ovary syndrome and the single nucleotide polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase: a pilot observational study. *Human Fertility*, 10(1), 33-41.
97. Puder, J., & Pralong, F. (2009). Syndromes des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline. *Rev Med Suisse*, 5, 779-82.
98. Qi, Q., Zhang, H., Yu, M., Wang, X., Wang, Z., Xu, L., Wang, J., & Mu, H. (2015). Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = *Chinese journal of medical genetics*, 32(3), 400–404.
99. Rakach, I. (2016). Etude Prospective Rétrospective Et Comparative De L'hyperandrogénie Dans Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques. [Mémoire de Master, Université Saad Dahleb - Blida].
100. Robin, G., Catteau-Jonard, S., Dewailly, D., & Decanter, C. (2010). Polycystic ovary syndrome: a model of follicular excess. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 38(6), 405-408.
101. Robin, G., Richard-Proust, C., Jonard-Catteau, S., & Dewailly, D. (2007). Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 4(3), 1–15.
102. Sarkis-Onofre, R., Catalá-López, F., Aromataris, E., & Lockwood, C. (2021). How to properly use the PRISMA Statement. *Systematic Reviews*, 10(1), 1-3.
103. Sharp, L., Cardy, A. H., Cotton, S. C., & Little, J. (2004). CYP17 gene polymorphisms: prevalence and associations with hormone levels and related factors. a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 160(8), 729-740.
104. Sills, E. S., Genton, M. G., Perloe, M., Schattman, G. L., Bralley, J. A., & Tucker, M. J. (2001). Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 27(3), 163-168.
105. Silva, M. S., & Giacobini, P. (2021). New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and neuroendocrine development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(1), 1-16.

106. Skubleny, D., Switzer, N. J., Gill, R. S., Dykstra, M., Shi, X., Sagle, M. A., ... & Karmali, S. (2016). The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 26, 169-176.
107. Smirnov, V. V., Beeraka, N. M., Butko, D. Y., Nikolenko, V. N., Bondarev, S. A., Achkasov, E. E., ... & Vikram, P. H. (2023). Updates on Molecular Targets and Epigenetic-Based Therapies for PCOS. *Reproductive Sciences*, 30(3), 772-786.
108. Smithson, D. S., Vause, T. D., & Cheung, A. P. (2018). No 362-Déclenchement de l'ovulation en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(7), 988-998.
109. Szafarowska, M., Segiet, A., & Jerzak, M. M. (2016). Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C and C677T polymorphisms and adverse pregnancy outcome in women with PCOS. *Neuro Endocrinol Lett*, 37(2).
110. Tardy, V., & Morel, Y. (2004). Conseil génétique et conduite à tenir avant, pendant et après la grossesse en cas de bloc surrénalien en 21-hydroxylase. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 6(5), 281-286.
111. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., ... & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618.
112. Théron-Gérard, L., Pasquier, M., Czernichow, C., Cédric-Durnerin, I., & Hugues, J. N. (2007). Polymorphisme du gène du récepteur de la FSH et fonction ovarienne. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 35(2), 135-141.
113. Tong, Y., Liao, W. X., Roy, A. C., & Ng, S. C. (2000). Association of AccI polymorphism in the follicle-stimulating hormone β gene with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 74(6), 1233-1236.
114. Torre, A., & Fernandez, H. (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 36(5), 423-446.
115. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). Anatomie et physiologie. De Boeck supérieur.
116. Trimèche, S., Thuan Dit Dieudonne, J. F., Jeandel, C., Paris, F., Simoni-Brum, I., Orio, F., & Sultan, C. (2004). Le syndrome des ovaires polykystiques en période péri-pubertaire : polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique [Polycystic ovary syndrome in pubertal period: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 32(1), 3-17.
117. Tsanadis, G., Vartholomatos, G., Korkontzelos, I., Avgoustatos, F., Kakosimos, G., Sotiriadis, A., ... & Lolis, D. (2002). Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Human reproduction*, 17(2), 314-319.
118. Urbanek, M. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 3(2), 103-111.
119. Urbanek, M., Legro, R. S., Driscoll, D. A., Azziz, R., Ehrmann, D. A., Norman, R. J., ... & Dunaif, A. (1999). Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proceedings of the national academy of sciences*, 96(15), 8573-8578.

120. Vidmar Golja, M., Šmid, A., Karas Kuželički, N., Trontelj, J., Geršak, K., & Mlinarič-Raščan, I. (2020). Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-methyltetrahydrofolate. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2836.
121. Wang, L., Xu, W., Wang, C., Tang, M., & Zhou, Y. (2017). Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risks of polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis of 14 studies. *Oncotarget*, 8(35), 59509.
122. Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., Sibani, S., & Rozen, R. (1998). A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular genetics and metabolism*, 64(3), 169-172.
123. White, P. C., Tusie-Luna, M. T., New, M. I., & Speiser, P. W. (1994). Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Human mutation*, 3(4), 373-378.
124. Wu, J. B., Zhai, J. F., & Yang, J. (2016). Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in polycystic ovary syndrome risk. *Genet Mol Res*, 15(4).
125. Xiong, Y., Bian, C., Lin, X., Wang, X., Xu, K., & Zhao, X. (2020). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer. *Bioscience Reports*, 40(7).
126. Yang, B., Liu, Y., Li, Y., Fan, S., Zhi, X., Lu, X., ... & Sun, G. (2013). Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality. *PloS one*, 8(3), e57917.
127. Zhu, X., Hong, X., Chen, L., Xuan, Y., Huang, K., & Wang, B. (2019). Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms with genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Gene*, 719, 144079.

Annexes



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Résumés

Study of genetic risk factors involved in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS): prospecting by meta-analysis the effect of polymorphisms C677T and A1298C gene *MTHFR*.

Abstract:

Context: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. It has significant metabolic, reproductive, and psychosocial implications. Stated as such, the presentation of PCOS may seem simple; however, its understanding remains a major scientific challenge, particularly due to the numerous controversies surrounding it. It is a complex multifactorial dysfunction characterized by high clinical and biological heterogeneity, which makes its diagnosis and management complex. Considering this heterogeneity, it appears unlikely that PCOS has a single cause. The precise etiology remains largely unknown, which severely limits the development of curative and preventive treatments. The origin of PCOS is complex and involves genetic, epigenetic, and environmental factors. PCOS has a significant genetic component, but it is not caused by a single gene. Alterations in multiple genes combined with environmental factors such as lifestyle and diet contribute to its development. The C677T and A1298C variations are two polymorphisms of the *MTHFR* gene, which plays an essential role in folate metabolism. Additionally, it is involved in multiple functions such as DNA synthesis, repair, and methylation, making it an ideal candidate for studying the link between genetic variants like single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and the risk of developing PCOS. Numerous studies have been conducted on this subject, but the results obtained are often contradictory.

Objective: To explore the association between the most common polymorphisms of the *MTHFR* gene (OMIM: 607093), specifically C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131), and the risk of developing PCOS, a systematic study using meta-analysis was undertaken.

Results: Our findings demonstrate a significant association between the two investigated polymorphisms and an increased risk of developing PCOS. However, this association appears to be more pronounced for C677T than for A1298C. Furthermore, the effect of the C677T variant seems to be more prominent in Asian women compared to Caucasian women. The presence of recessive alleles, assumed to be deleterious, in homozygotes (TT-C677T and CC-A1298C), and to a lesser extent in heterozygotes (CT-677T and AC-A1298C), appears to disrupt folate metabolism, which can influence hormonal regulation and ovarian function. It is important to note that the associations between these polymorphisms and PCOS are generally modest and may vary among different populations studied. Other genetic, environmental (nutritional), and hormonal factors may also interact.

Conclusion: Studying the genes that influence the risk of PCOS and gaining a better understanding of gene-gene and gene-environment interactions are crucial elements for advancing the field of preventive medicine. These advancements will help in identifying more precisely measurable genetic factors, thereby paving the way for more effective therapeutic approaches.

Keywords: polycystic ovary syndrome, genetic polymorphism, *MTHFR*, meta-analysis.

دراسة عوامل الخطر الوراثية المشاركة في تطور متلازمة تكيس المبايض (PCOS): البحث عن طريق التحليل البعدي لتأثير تعدد الأشكال C677T و A1298C لجين MTHFR

الملخص:

قياس الدراسة: متلازمة تكيس المبايض (SOPK) هي الاضطراب الهرموني الأكثر شيوعاً بين النساء في سن الإنجاب. له تأثيرات مهمة في الجوانب الايضية والتناسلية وكذلك النفسية والاجتماعية. يبدو (PCOS) مرضاً بسيطاً، الا ان فهمه قد اثار جدلاً علمياً كبيراً يزداد تعقيداً لأنه موضوع متعدد الخلافات . انه خلل وظيفي معقد متعدد العوامل يتميز بتنوع سريري وبيولوجي كبير، مما يجعل تشخيصه ومعالجته معقداً. نظراً لهذا التنوع الكبير، يبدو ان من غير المحتمل ان يكون لمتلازمة تكيس المبايض سبب واحد. لا تزال المسببات الدقيقة غير معروفة الى حد كبير، مما يحد من تطور اساليب الوقاية والعلاج. ان أصل (PCOS) معقد ويتضمن عوامل وراثية وجينية وبيئية. يحتوي (PCOS) على عامل وراثي مهم ولكن لا ينتج عن جين واحد فقط. يسبب التغيير في عدة جينات المرتبطة بعدة عوامل بيئية مثل نمط الحياة والتغذية في تطور هذا المرض. تعدد الأشكال الجيني C677T و A1298C من مورثة MTHFR يلعب دوراً أساسياً في عملية التمثيل الغذائي للفولات، بحكم وظائفه المتعددة في تخليق الحمض النووي و اصلاحه و هو بمثابة المنافس المثالي لدراسة تعدد الأشكال الجينية المرتبطة بخطر تطور (PCOS). تم إجراء العديد من الدراسات حول هذا الموضوع مع نتائج متناقضة في كثير من الأحيان.

الهدف: من خلال إجراء عملية التحليل البعدي، قمنا بتحديد مساهمة أكثر تعدد الأشكال شيوعاً (C677T و A1298C) من المورثة MTHFR كعامل خطر محتمل متورط في حدوث (PCOS).

النتائج: توضح نتائجنا ارتباطاً كبيراً بين المتغيرات المدروسة، كما تشكل عوامل خطر رئيسية لتطور (PCOS). ومع ذلك يبدو ان هذا الارتباط اكثر وضوحاً بالنسبة ل (C677T) مقارنة ب (A1298C) يبدو ان تأثير التغيير (C677T) أكثر وضوحاً لدى النساء الاسيويات بالمقارنة مع النساء القوقازيات. يبدو ان وجود الاليلات المتنحية عند متماثلي النمط (TT- C677T) و (CC-A1298C) اقل نسبة مقارنة مع متماثلي النمط (CT-C677T) و (AC-A1298) وهذا يؤثر على عملية التمثيل الغذائي للفولات، كما يؤثر أيضاً على التنظيم الهرموني ووظيفة المبيض. من المهم ان نلاحظ ان الارتباطات بين تعدد الأشكال الجيني و (PCOS) قد تختلف حسب السكان المدروسين، كما يمكن تفاعل بعدة عوامل منها الوراثة، البيئية وكذا الهرمونية.

الاستنتاج: تعد دراسة الجينات التي تؤثر على خطر الإصابة بمتلازمة تكيس المبايض والفهم الأفضل لتفاعلات الجينات والبيئة عناصر أساسية للتقدم في مجال الطب الوقائي. ستجعل هذه التطورات من الممكن على وجه الخصوص تحديد العوامل الوراثية القابلة للقياس بشكل أكثر دقة، وبالتالي فتح الطريق أمام علاج أكثر فعالية.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض، تعدد الأشكال الجيني، مورثة MTHFR، التحليل البعدي.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BOUCHOUKA Doria Ouidad Noudjoud
BOUMEZBEUR Youssra Rayen

Étude des facteurs de risque génétiques impliqués dans le développement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : prospection par méta-analyse de l'effet des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR*

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Contexte : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le désordre endocrinien le plus commun chez la femme en âge de procréer. Il a des implications métaboliques, reproductives de même que psychosociales importantes. Énoncée ainsi, la présentation du SOPK paraît simple, pourtant sa compréhension reste un défi scientifique majeur d'autant plus complexe qu'il fait l'objet de nombreuses controverses. C'est un dysfonctionnement multifactoriel complexe caractérisé par une forte hétérogénéité clinique et biologique, ce qui rend son diagnostic et prise en charge complexe. Considérant cette hétérogénéité, il semble peu probable que le SOPK ait une cause unique. L'étiologie précise reste largement méconnue, ce qui limite sérieusement le développement de traitements curatifs et préventifs. L'origine du SOPK est complexe et comprend des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Le SOPK a une composante génétique importante, mais il n'est pas causé par un seul gène. Les altérations de plusieurs gènes combinées à des facteurs environnementaux, tels que le mode de vie et l'alimentation, contribuent à son développement. Les variations C677T et A1298C sont deux polymorphismes du gène *MTHFR*, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des folates. Aussi, il est impliqué dans de multiples fonctions telles que la synthèse, la réparation et la méthylation de l'ADN, ce qui en fait un candidat idéal pour étudier le lien entre les variants géniques de type SNP et le risque de développer un SOPK. De nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet, mais les résultats obtenus sont souvent contradictoires.

Objectif : prospecter par la réalisation d'une étude systématique de type méta-analyse l'implication des polymorphismes les plus communs du gène *MTHFR* (OMIM : 607093) : C677T (*rs1801133*) et A1298C (*rs1801131*) dans le risque de survenue du SOPK.

Résultats : nos résultats démontrent une association significative entre les deux polymorphismes prospectés et le risque accru de développer un SOPK. Néanmoins, cette association paraît plus marquée pour le C677T que pour le A1298C. Aussi, l'effet du variant C677T semble être plus prononcé chez les femmes asiatiques que chez les caucasiennes. La présence des allèles récessifs, supposés délétères, chez les homozygotes (TT-C677T et CC-A1298C) et à moindre degré chez les homozygotes (CT-677T et AC-A1298C) semble perturber le métabolisme des folates, ce qui peut influencer la régulation hormonale et la fonction ovarienne. Il est important de noter que les associations entre ces polymorphismes et le SOPK sont généralement modestes et peuvent varier selon les populations étudiées. D'autres facteurs génétiques, environnementaux (nutritionnels) et hormonaux peuvent également interagir.

Conclusion : l'étude des gènes qui influencent le risque de SOPK et une meilleure compréhension des interactions de type gène-gène et gène-environnement sont des éléments essentiels pour progresser dans le domaine de la médecine préventive. Ces avancées permettront notamment d'identifier plus précisément les facteurs génétiques mesurables, ouvrant ainsi la voie à une thérapeutique plus efficace.

Mots-clefs : syndrome des ovaires polykystiques, polymorphisme génétique, *MTHFR*, méta-analyse.

Laboratoires de recherche : laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Constantine 1).

Président du jury : Pr CHAOUI Naouel (PROF- UFM Constantine 1).

Encadrant : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

Examineur : Pr CHELLAT Djalila (PROF- UFM Constantine 1).