



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

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 Moléculaire

Intitulé :

Génétique du syndrome des ovaires polykystiques

Présenté et soutenu par : BOUCHAIR Hala

Le : 03/07/2017

BOULBELOUT Amira

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr CHAOUI Naouel (MC.A - UFM Constantine I).

Rapporteur : Dr REZGOUNE Mohamed Larbi (MC.B - UFM Constantine I).

Co-rapporteur : Dr DAOUI Haoua (Maitre-Assistant - U Constantine III).

Examineur : Dr BENHYZIA Hayette (MC.B - UFM Constantine I).

**Année universitaire
2016 - 2017**

Remerciements

Nous tenons à remercier, en premier lieu, très sincèrement, **Professeur SATTI Dalila** qui, en tant que responsable de la formation Génétique Moléculaire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer malgré ses charges académiques et professionnelles.

Au **professeur ABADI Noureddine**, directeur du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire (CHU Ben-Badis Constantine) qui nous ont ouvert les portes des structures dont ils avaient la responsabilité et qui ont tous mis à notre disposition pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions.

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

Nous remercions l'honorable jury qui a consenti à juger notre modeste travail. Nous leurs témoignons notre profonde considération. **Docteur CHAOUI Naouel** et **Docteur BENHYZIA Hayette**, nous tenons à vous remercier chaleureusement d'avoir accepté de juger nos travaux et d'avoir dégagé du temps pour vous y consacrer. Jadis nos enseignants, espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigué.

Tous les vifs remerciements à **tous nos enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie**, de l'université des frères Mentouri Constantine 1, et qui ont pleinement assuré notre formation durant nos années d'études. Un spécial remerciement aux **membres de l'équipe de formation Génétique** (Licence et Master). Nous vous prions d'accepter, chers maitres, l'expression de notre profonde gratitude. Merci et mille mercis à vous.

De peur d'en avoir oublié, nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce formidable parcours universitaire.

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

Mes chers parents WAHIBA et FOUAD, dont le sacrifice et le dévouement furent pour moi un constant encouragement. Qu'ils trouvent ici le meilleur témoignage de mon amour et profonde reconnaissance.

Ma petite sœur HADIL et mon frère WAIL, en reconnaissance de leurs grandes tendresses et leurs immenses bontés. Qu'ils trouvent ici l'expression sincère de mon Fidel et profond respect.

Mes grands-parents maternels et paternels, mes tantes NADIA, BOUBA, SALIMA et HASSIBA pour le soutien la gentillesse et l'encouragement qui m'ont accordé.

... HALA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père.

À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la femme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères et mes sœurs, mes nièces et mes neveux et à mon petit BAHAA, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leur conseil, aides et encouragement.

À celles qui ont partagé mes maux et mon bonheur ; les fleurs de ma vie : SARA, RANDA et HALA.

À mes formidables amies. À ma cousine : NADIA

Enfin, j'espère que dieux garde ma grande mère NOUARA qui m'entoure avec son affection et sa "baraka", que j'aime et à qui je dédie ma réussite.

À tous ceux qui m'aime ... je les remercie tous.

... AMIRA

Abréviations

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone
AHR : Aryl Hydrocarbon Receptor
AR : Androgen Receptor
BBP : Bleu de Bromo-Phénol
BET : Bromure d'Éthidium
CAPN : calpaïnes
Cytochrome P450scc : cholesterol-mono-oxygenase side-chain-cleavage
DHEA : Dé-Hydro-Épi-Androstérone
DHTR : Di-Hydro-Testosterone Receptor
dNTP : deoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphate
DO : Densité Optique
EDTA : Ethylene Diamino Tetracetic Acid
FS : Folli-Statine
FSH : Follicle Stimulating Hormone
FSHR : FSH Receptor
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
IC : Intervalle de Confiance
IRS : Insulin Receptor Substrate
LH : Luteinizing Hormone
I'IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1
OR : Odds Ratio
PCR : Polymerase Chain Reaction
PPi : Préparation Pour injectable
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism
SDHEA : Sulfate de Dé-Hydro-Épi-Androstérone
SDS : Sodium Dodécyle Sulfate
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin),
SNPs : Single-Nucleotide Polymorphism
Taq : *Thermus aquaticus*
TBE : Tris-Borate-EDTA
TBE : Tris-Borate EDTA
TE : Tris- EDTA
TGFβ : Transforming Growth Factor β
UV : Ultra-Violet
VNTR : Variable Number of Tandem Repeat

Table des matières

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie et physiologie de l'ovaire

1-	Embryologie	03
2-	Anatomie	04
3-	Histologie fonctionnelle	05
3-1-	La fonction endocrine	07
3-2-	La fonction exocrine	07
3-3-	Le cycle ovarien	08

Chapitre II : Syndrome des ovaires polykystiques

1-	Définition	10
2-	Épidémiologie	10
3-	Étiologie	11
4-	Physiopathologie et classification	11
5-	Symptomatologie clinique et biologique	13
4-1-	Symptomatologie clinique	13
4-2-	Symptomatologie biologique	14
6-	Prise en charge du syndrome OPK	14

Chapitre III : Génétique du syndrome des ovaires polykystiques

1-	Études familiales	17
2-	Anomalies moléculaires impliquées dans le SPOK	18
2-1-	Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes	18
a-	Gène <i>CYP11A</i>	18
b-	Gène <i>CYP17</i>	18
c-	Gène <i>CYP21</i>	19
d-	Gène du récepteur aux androgènes	19
e-	Gène de la <i>SHBG</i>	20
2-2-	Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates	20
a-	Gène du récepteur de l'insuline	20
b-	Gène de l'insuline	21
c-	Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline	21
d-	Gène de la calpaïne 10	22
e-	Gène de la résistine	22
2-3-	Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines	23
a-	Gène de la <i>LH</i> et de son récepteur	23
b-	Gène de la <i>FSH</i> et de son récepteur	23
c-	Gène de la follistatine	23
d-	Gènes du récepteur de la dopamine	24
3-	Gène <i>CYP11A1</i> et syndrome OPK	25

Partie pratique

Patients et méthodes

I- Patients et témoins	28
1- Patients	28
2- Témoins	29
II- Étude moléculaire	29
1- Extraction d'ADN à partir de sang total	29
3-1- Le prélèvement sanguin	29
3-2- L'extraction de l'ADN	29
2- Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait	30
3- Génotypage du <i>CYP1A1</i>	31
3-1- Amplification de la région 3' non codante du <i>CYP1A1</i>	31
3-2- Digestion et migration sur gel d'agarose	33
a- Principe	33
b- Mode opératoire	34
3-3- Analyse statistique	35
 Résultats et discussions	 37
 Conclusion et perspectives	 53
 Références bibliographiques	 55
 Résumés	

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie détaillée de l’ovaire	04
02 : Histologie fonctionnelle de l’ovaire	06
03 : Caractéristiques du cycle ovarien	08
04 : Physiopathologie de l’ovaire polykystique	12
05 : Génétique du syndrome des ovaires polykystique	16
06 : Implication des CYPs dans le métabolisme des œstrogènes	25
07 : Polymorphisme du gène <i>CYP11A1</i>	26
08 : Représentation schématique du site de restriction de l’enzyme <i>HpaII</i>	33
09 : Représentation schématique du résultat de l’analyse par RFLP du polymorphisme du <i>CYP11A1</i> sur un fragment PCR digéré par <i>HpaII</i>	34
10 : Fréquences génotypiques du polymorphisme T3801C du <i>CYP11A1</i> dans notre étude	44
11 : Fréquences alléliques du polymorphisme T3801C du <i>CYP11A1</i> dans notre étude	44
12 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études de populations d’OPK et de témoins du polymorphisme T3801C	48
13 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études de populations d’OPK et de témoins du polymorphisme T3801C	49

Liste des photographies

Photographie 01 : Profil de restriction des produits de l’amplification partielle de la région 3’ non codante du gène <i>CYP11A1</i> après digestion par <i>HpaII</i>	43
--	-----------

Liste des tableaux

Tableau I : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région 3' non codante du gène <i>CYP1A1</i>	32
II : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région 3' non codante du gène <i>CYP1A1</i>	32
III : Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région 3' non codante du gène <i>CYP1A1</i>	32
IV : Tableau de contingence croisé type pour une étude cas-témoins	36
V : Modèles de comparaison utilisés pour notre étude cas-témoins	36
VI : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes avec un syndrome OPK	38
VII : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du <i>CYP1A1</i>	43
VIII : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme T3801C du <i>CYP1A1</i>	45
IX : Caractéristiques des différentes études rapportées dans la littérature des polymorphismes du gène <i>CYP1A1</i> en relation avec le syndrome OPK	47

Le syndrome de *Stein-Leventhal*, Ovaires Poly-Kystiques (OPK), aussi appelé polykystose ovarienne, est une maladie encore mal connue touchant les ovaires et dont les effets sont nombreux. Décrit initialement en 1935 par *Stein* et *Leventhal*, il est considéré comme est un trouble endocrinien et métabolique très fréquent : c'est l'endocrinopathie la plus commune de la femme en période d'activité génitale (6 à 8 %) et constitue la première cause d'infertilité par anovulation [Amato et Simpson, 2004].

Les ovaires sont deux glandes essentielles pour la reproduction. Ils produisent les ovules, ou ovocytes, et en libèrent un chaque mois. Au départ, l'ovule est un follicule, il doit mûrir et finir sa formation pour aboutir à un ovule mature. Il passe ensuite dans les trompes de Fallope où il est éventuellement fécondé par un spermatozoïde, s'il y a eu rapport sexuel. À l'époque, et sans échographie, *Stein* et *Leventhal* pensaient que le syndrome des ovaires polykystiques était une multitude de kystes autour des ovaires, empêchant l'ovulation. Grâce aux techniques d'imageries, on s'est en fait rendu compte qu'il ne s'agit pas de kystes mais de follicules qui n'arrivent pas à maturité et qui s'accumulent dans les ovaires [Torrea et Fernandez, 2007]. Le syndrome OPK est causé par un déséquilibre hormonal chez les femmes qui se traduit par des cycles menstruels irréguliers avec des règles peu abondantes (oligoménorrhée) ou absentes, une acné persistante et une pilosité importante (hirsutisme). Tous ces symptômes ne sont pas toujours présents, ce qui rend le diagnostic assez difficile [Lujan et al., 2008 ; Cheung, 2010]. Une femme sur dix est affectée par le syndrome des ovaires polykystiques. Beaucoup de femmes ignorent qu'elles en sont atteintes jusqu'à ce qu'elles essaient d'être mères. L'infécondité est un problème pour environ 75 % des femmes atteintes du syndrome OPK. Quand ces femmes deviennent enceintes, elles courent un risque plus grand de complications et de fausse couche. Environ la moitié des femmes atteintes d'un syndrome OPK souffrent d'*acanthosis nigricans* (une coloration gris-brun de la peau), ce qui signifie que le corps produit trop d'insuline. Jusqu'à 50 % des femmes souffrant du syndrome OPK sont obèses, et pour un bon nombre d'entre elles la surcharge pondérale se situe autour de l'abdomen. Une obésité centrale augmente le risque de survenue d'un grand nombre d'affections : problèmes cardiaque, hypercholestérolémie, hypertension artérielle et diabète [Simpson, 2001].

En fait, les femmes atteintes du syndrome OPK courent un plus grand risque de contracter ces affections, quel que soit leur poids corporel. L'acné constitue un autre symptôme dont souffrent certaines femmes atteintes d'un syndrome OPK ; on estime que 85 % des femmes âgées de plus de 20 ans qui ont de l'acné en sont probablement atteintes. Elles peuvent également perdre leurs cheveux [Amato et Simpson, 2004 ; Torrea et Fernandez, 2007].

L'étiologie sous-jacente de cette pathologie est inconnue, cependant, l'excès primaire d'androgènes est la plus probable et dont l'origine serait donc vraisemblablement génétique. Les preuves d'une composante génétique sont fondées sur des cas familiaux. La majorité de ces preuves convergent en faveur d'une forme de transmission autosomique dominante. Dans le syndrome OPK, la stéroïdogénèse est surrégulée dans les cellules de la thèque, ce qui suggère que l'anomalie génétique altère les voies de transduction des signaux contrôlant l'expression d'une famille de gènes. Bien que de nombreux gènes candidats aient pu être proposés, le(s) gène(s) du syndrome OPK n'a (ont) pas encore été clairement identifié(s) [Simpson, 2001 ; Amato et Simpson, 2004].

Dans ce mémoire de Master et à travers ce modeste travail de recherche nous avons essayé de :

- Faire une recherche bibliographique bien documentée et actualisée sur l'aspect physiopathologique et génétique du syndrome OPK en mettant l'accent sur les étiologies possibles de ce dysfonctionnement.
- Réaliser une enquête épidémiologique descriptive, rétrospective (étalée sur une année, d'Avril 2016 à Avril 2017) à partir des dossiers de patientes recrutés au niveau du Service de Gynécologie du CHU Ben Badis Constantine.
- Réaliser une enquête familiale auprès des patientes atteintes afin de prospector les éventuels modes de transmission possibles de ce dysfonctionnement.
- Réaliser une étude moléculaire sur l'éventuelle association du polymorphisme du gène *CYP11A1* comme facteur de risque possible de ce dysfonctionnement.
- Confronter les résultats obtenus avec les données de la littérature.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'OVAIRE

1- Embryologie :

L'appareil génital féminin a essentiellement pour origine le mésoblaste intermédiaire. À partir de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire débute 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 qui ont une origine épiblastique apparaissent à la fin de la gastrulation au niveau du mésenchyme extra-embryonnaire. 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. Une fois arrivées au niveau de la crête génitale elles perdent leur capacité de mobilité mais gardent leur activité de division et donneront des ovules. Une fois la migration achevée aux alentours 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. On différenciera deux régions : une région centrale appelée médullaire et une région périphérique appelée corticale [Le Moigne et Foucrier, 2009 ; Catala, 2006].

La différenciation dans le sens féminin est plus tardive que la différenciation du sexe masculin, qui est gouvernée par le gène *SRY*. En l'absence de ce gène, par défaut, la différenciation se fera dans le sens féminin (pas d'apparition des cellules de Sertoli). 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) ovarien. 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 ovogonies. Les ovogonies rentreront alors dans un processus de division méiotique avec un blocage très rapide au stade de prophase I de 1^{ière} division méiotique. Les cordons sexuels corticaux vont se fragmenter à leur tour et seront à l'origine des futurs follicules de l'ovaire. Les cellules folliculaires ont donc une origine épithéliale [Le Moigne et Foucrier, 2009 ; Catala, 2006 ; INSERM, 2011].

2- Anatomie :

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (organes génitaux internes). Le vagin se poursuit par la vulve qui comprend le vestibule, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris (organes génitaux externes) [Coussieu, 2004].

Les ovaires sont les glandes sexuelles féminines primaires qui produisent les ovules et des hormones sexuelles. Ils sont pairs et symétriques. Ils ont une forme ovoïde et sont situés dans la cavité péritonéale contre la paroi pelvienne. Son parenchyme est divisé en médulla riche en vaisseaux et en cortex où murissent les follicules ovariens. Il est maintenu par des replis péritonéaux qui forment le mésovarium, mais le péritoine ne recouvre pas la totalité de l’ovaire, de sorte qu’une partie de l’ovaire est en position intra-péritonéale. L’ovaire est vascularisé par le pédicule ovarique issu de l’aorte abdominale, de la veine cave inférieure (à droite) et de la veine rénale gauche, mais également par les branches terminales du pédicule utérin issu du pédicule iliaque interne [Garcier, 2005 ; Gougeon, 2008] (figure 1).

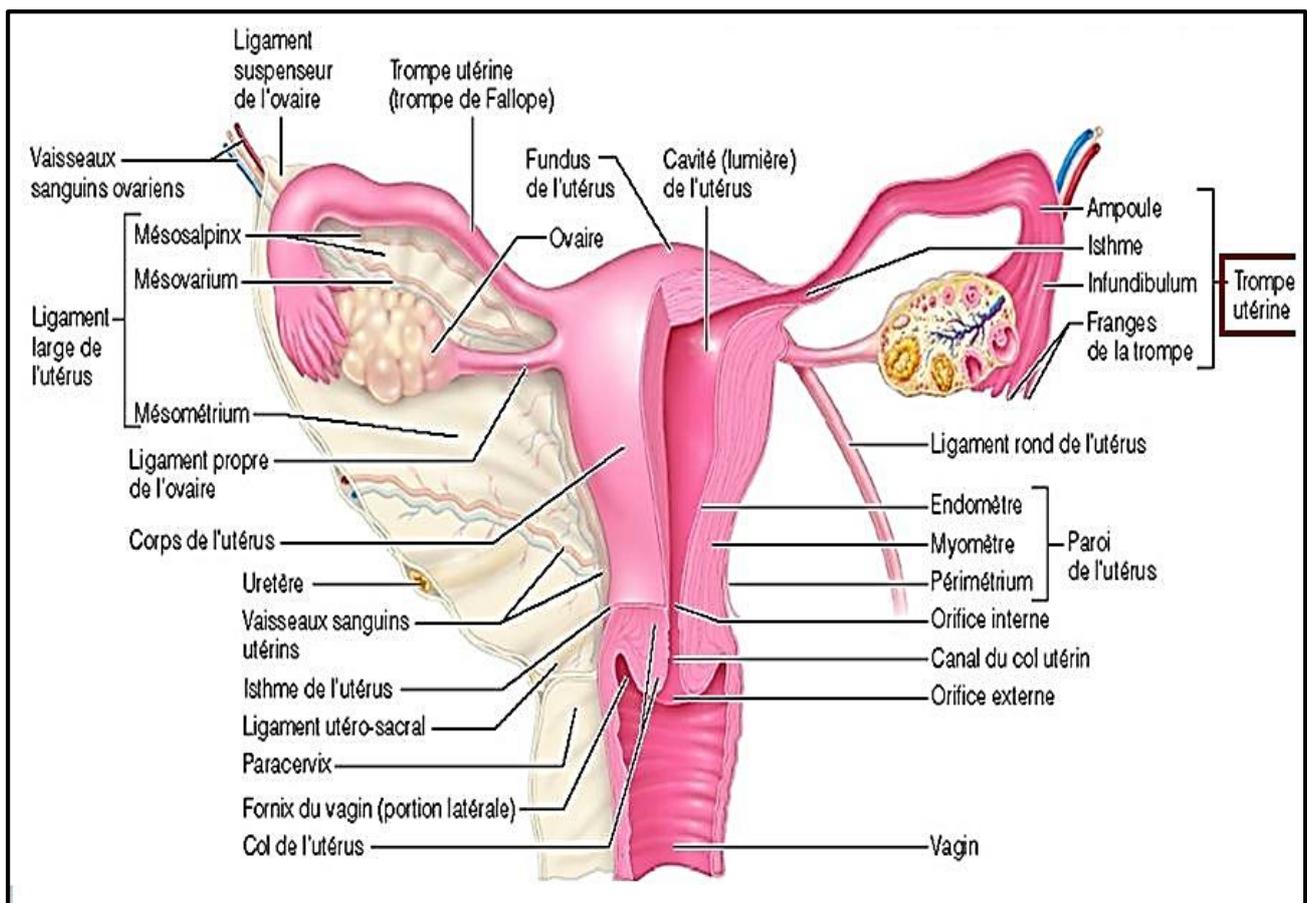


Figure 1 : Anatomie détaillée de l’ovaire [Coussieu, 2004].

3- Histologie fonctionnelle de l'ovaire :

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

Les follicules, contenus dans le stroma cortical, sont de deux types : les follicules évolutifs ou gamétogènes dont un seul par cycle atteindra la maturité et pondra un ovule et les follicules involutifs, les " non élus ", qui dégèneront. Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique et qui sont chronologiquement :

- **Le follicule primordial** : l'ovaire, qui commence à se former à partir de la huitième semaine de la vie embryonnaire, fait apparaitre les follicules primordiaux dès le troisième mois de la vie intra-utérine. Ainsi, un follicule primordial est une petite sphère avec pour contenu un ovocyte de petite taille entouré de quelques cellules folliculaires. Un grand nombre de ces follicules dégènerent avant la puberté.
- **Le follicule primaire apparait à la puberté** : ainsi, le follicule augmente de taille et l'ovocyte est entouré d'une couche régulière de cellules folliculaires.
- **Le follicule secondaire ou follicule plein** : les cellules folliculaires forment un massif de plus en plus dense : c'est la granulosa qui s'entoure d'une couche cellulaire contenant des vaisseaux sanguins ; ce sont les thèques qui se forment. En même temps, l'ovocyte s'entoure d'une petite couche de la zone pellucide.

- **Le follicule tertiaire ou follicule cavitaire** : la granulosa se creuse de cavités folliculaires qui se remplissent de liquide folliculaire et qui devient de plus en plus abondant et pousse petit à petit la granulosa à la périphérie du follicule. En même temps, les thèques interne et externe se différencient et sont fonctionnelles. La thèque interne est formée de cellules glandulaires et d’autres cellules aplatis et la thèque externe est formée de fibres contractiles.
- **Le follicule mure ou follicule DE GRAAF** : il est de 16 à 23 mm de diamètre. La grande partie de cette structure est occupée par le liquide folliculaire dans lequel baigne l’ovocyte qui reste attaché à la granulosa par une fine couche massive de cellules folliculaires. Ainsi, il est prêt à être expulsé.
- **Les follicules involutifs** : tous ceux qui subissent, à un moment quelconque un arrêt de développement, ils se classent en follicules atériques, dégénératifs ou kystique, les follicules atériques sont souvent des follicules cavitaires qui involuent, ils se caractérisent par une dégénérescence lente des parties épithéliales alors que les parties mésenchymateuses subsistent plus longtemps [Bagley et al, 2005 ; Edson et al., 2009] (figure 2).

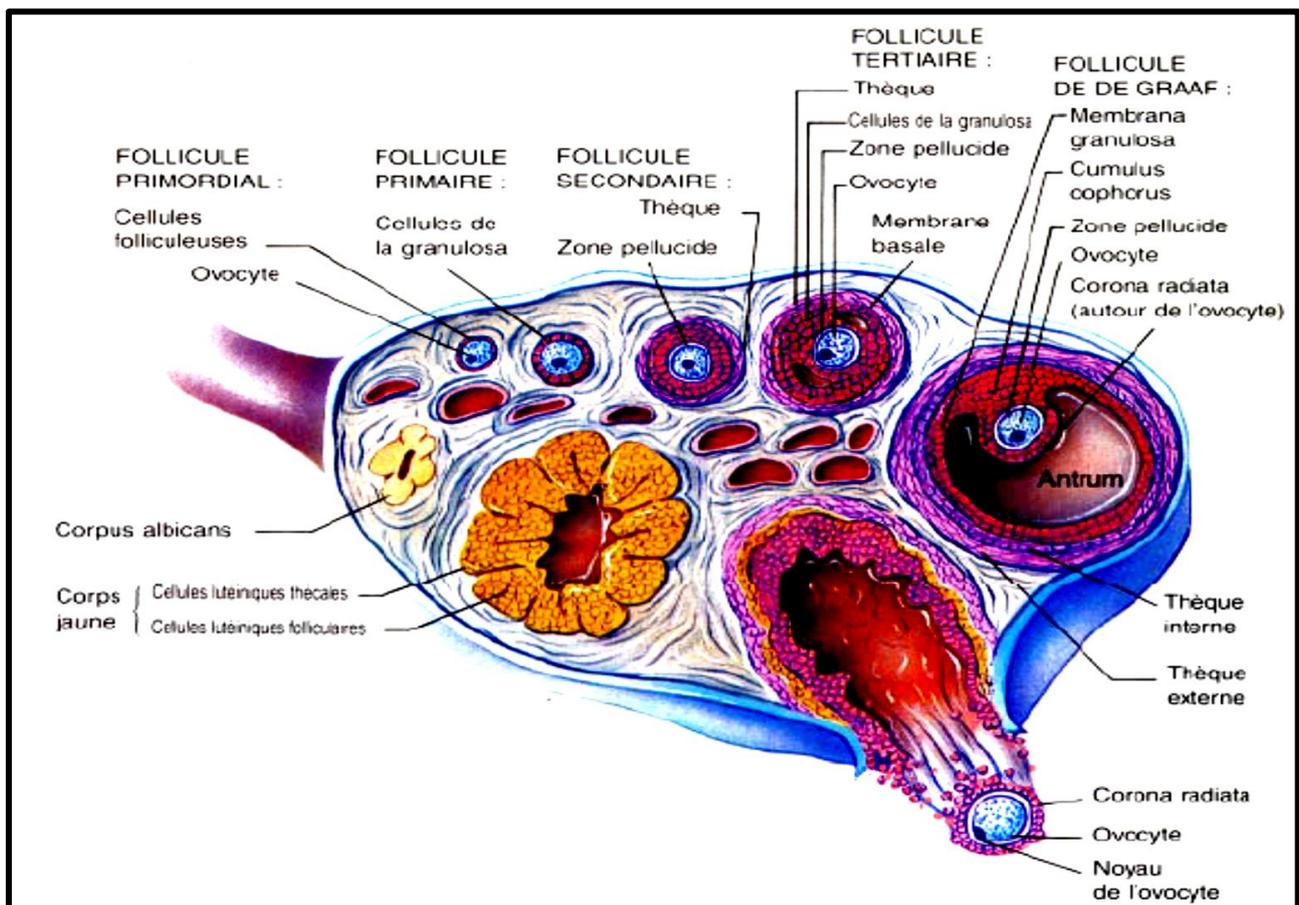


Figure 2 : Histologie fonctionnelle de l’ovaire [Coussieu, 2004].

Les fonctions de l'ovaire sont l'ovogenèse et la stéroïdogénèse [Idelman et Verdeti, 2000].

3-1- Fonction endocrine :

L'ovaire assure la sécrétion de trois types d'hormone sexuelle : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes [Payne et al., 2004].

- **Les œstrogènes :** ce sont des stéroïdes sécrétés par les ovaires. Ils interviennent lors de la puberté dans l'apparition des caractères sexuels féminins secondaires, et par la suite dans le cycle menstruel. Les trois types d'œstrogènes sécrétés par l'ovaire sont : l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) et l'œstriol (E3).
- **La progestérone :** il s'agit d'une autre hormone féminine qui sert à préparer l'utérus pour une grossesse. Elle est produite dans la seconde phase du cycle menstruel, après l'ovulation ; période durant laquelle ses taux augmentent pendant quelques jours puis diminuent en l'absence de fécondation. Elle permet la survenue des règles à la fin de chaque cycle menstruel. Son rôle consiste à préparer d'une part l'utérus à la nidation, d'autre part à préparer la glande mammaire à la lactation.
- **Les androgènes :** ces hormones sont produits chez la femme, durant la vie reproductive par les ovaires, les surrénales et la périphérique. Leur rôle est la substitution d'androgène chez la femme ménopausée et la synthèse des œstrogènes [Payne et al., 2004].

3-2- La fonction exocrine :

L'ovaire permet la production des gamètes femelles et qui a lieu au cours d'une maturation à partir de follicules. Ceux-ci, au nombre de 40000 environ, sont composés d'ovocytes entourées de quelques cellules particulières, 400 de ces follicules arrivèrent au stade mur de follicule de DE GRAFF. Sur sa paroi interne existe un petit monticule qui fait saillie dans la cavité et s'appelle le cumulus proligère, il contient l'ovocyte. Le tissu du cumulus s'étend sur le pourtour où il s'appelle granulosa, la zone interne de la paroi folliculaire où s'implante le cumulus s'appelle thèque interne, c'est elle qui secrète les œstrogènes. Arrivé à maturation, le follicule se rompt et l'ovule est projeté hors de l'ovaire pour être capté par la trompe : c'est l'ovulation. Le cycle ovarien ou cycle menstruel est défini comme étant l'ensemble des modifications de l'appareil génital féminin, du 1^{ier} jour des règles les jusqu'au 1^{ier} jour des règles à venir. Le cycle menstruel dure 28 jours : ce cycle débute et se termine par la menstruation et comporte 3 grandes phases : folliculaire, ovulatoire et lutéale [Thibault et Levasseur, 2001 ; Poncelet et Sifer, 2011] (figure 3).

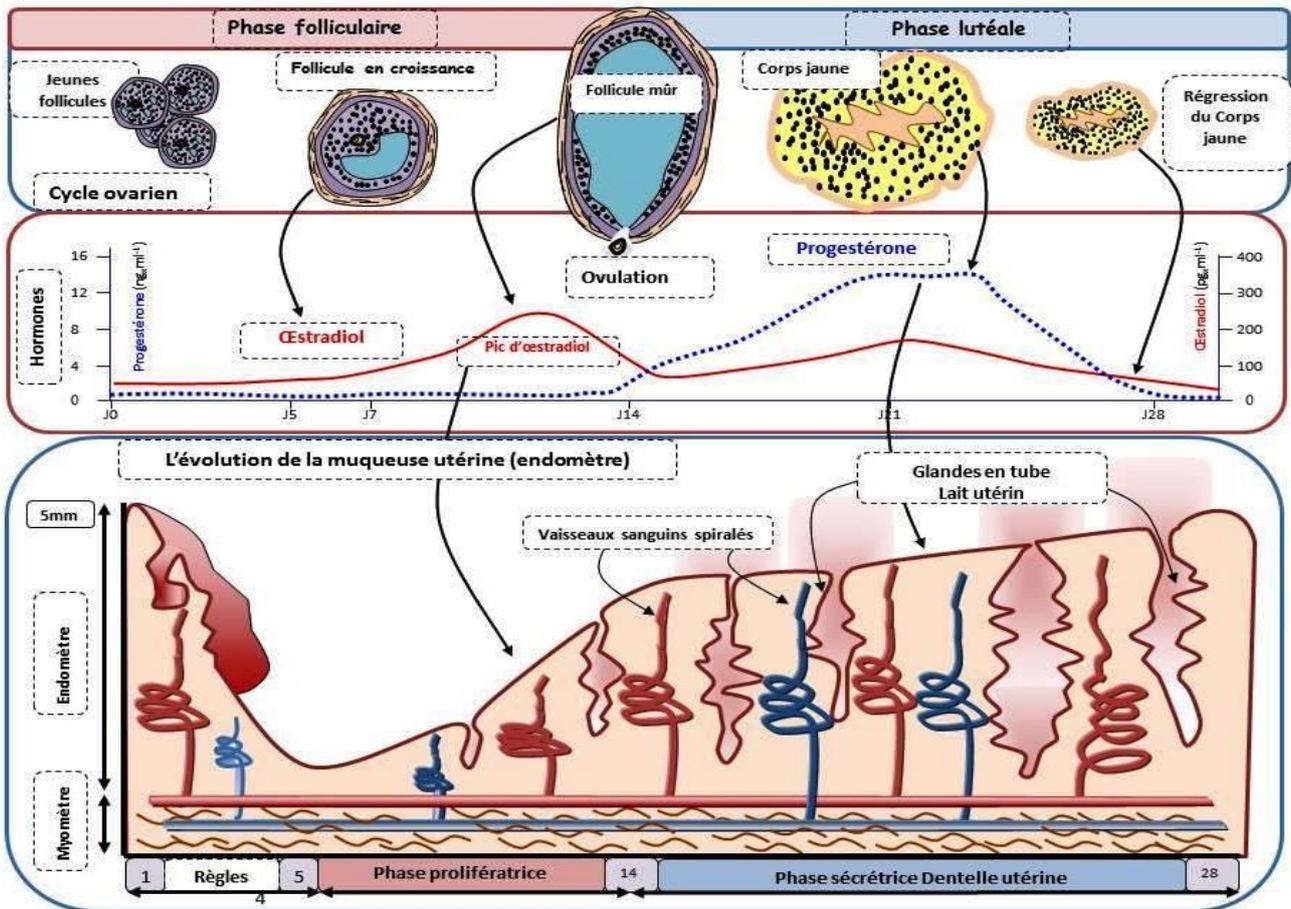


Figure 3 : Caractéristiques du cycle ovarien [Sèdes, 2014].

3-3- Le cycle ovarien :

a- **La phase folliculaire** : c'est la phase de croissance folliculaire qui s'étend du 1^{ier} jour du cycle jusqu'à l'ovulation qui a généralement lieu le 14^{ième} jour d'un cycle idéal de 28 jours. Cette phase dure en moyenne 14 jours, mais sa durée peut varier considérablement d'une femme à l'autre. Du 1^{ier} au 14^{ième} jour du cycle, la maturation folliculaire s'effectue sous l'influence de la FSH (Follicle Stimulating Hormone) hypophysaire qui est déclenchée par la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) hypothalamique. Dès que les follicules sont assez gros, ils commencent à sécréter des œstrogènes, dont le taux va commencer à augmenter dès le 15^{ième} jour du cycle. Ces œstrogènes vont alors diminuer la synthèse de la FSH par hypophyse, et la plupart des follicules qui ne sont plus stimulés par cette FSH vont commencer à dégénérer. Seul un follicule, en générale, le plus sensible à la FSH va poursuivre sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. C'est le follicule dominant qui, à maturité, portera le nom de follicule de DE GRAFF. Pendant ce temps, au niveau de l'utérus, sous l'influence des œstrogènes, l'endomètre qui avait été éliminé lors des règles commence à se régénérer ; c'est la phase proliférative [Mihm et al., 2011].

- b- Phase ovulatoire :** l'ovulation est une période de courte durée (en moyenne 48 heures) qui se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope. Dès que le taux d'œstrogènes atteint un seuil, il stimule la sécrétion de la LH (Luteinizing Hormone) par l'hypophyse. Le taux de cette hormone augmente alors rapidement pour atteindre un pic et déclenche l'ovulation proprement dite. Cette ovulation survient en moyenne 36 à 48 heures après le début de pic [Mihm *et al.*, 2011 ; Sèdes, 2014].
- c- La phase lutéale :** cette phase s'étend de l'ovulation à l'arrivée des règles. Sa durée est relativement constante et peu variable, de 12 à 16 jours. Elle est caractérisée par deux phénomènes : la formation et ensuite la dégénérescence du corps jaune. Le follicule de DE GRAFF qui a libéré l'ovocyte mature va se remplir de sang (follicule hémorragique) et ses cellules vont se modifier. Il va dès lors sécréter principalement de la progestérone (et aussi un peu d'œstrogène) qui atteint un pic maximal vers le 9^{ième} jour post-ovulatoire en l'absence de fécondation et nidation. Le corps jaune va commencer à régresser dès le 9^{ième} jour qui suit l'ovulation et les taux de progestérone et des œstrogènes vont diminuer. Le développement de l'endomètre qui se prépare à une éventuelle nidation s'est amorcé. Sous l'action de progestérone, la paroi de l'endomètre s'épaissit et se vascularise (phase sécrétoire). En absence de nidation suite à la chute de la progestérone, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche des saignements : les menstruations [Gougeon, 2008 ; Sèdes, 2014].

CHAPITRE II

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

1- Définition :

Le syndrome des OPK est une maladie endocrinienne qui se manifeste par un trouble hormonal. Les symptômes commencent souvent dès le début du cycle menstruel, mais parfois ils apparaissent une fois que la femme a atteint la vingtaine ou la trentaine. Ce syndrome s'annonce par une anovulation et des règles irrégulières. Il y'a également une hyperandrogénie (poussée d'hormones mâles) ce qui peut se traduire par de l'acné et une augmentation de la pilosité. Une morphologie polykystique des ovaires, la prise de poids, voire une obésité, est également fréquente. Si on connaît bien les symptômes, on ignore encore beaucoup de choses sur la maladie et ses causes. Un dérèglement des hormones sexuelles mâles, l'obésité ou une origine génétique seraient incriminés. Mais il y aurait bien d'autres facteurs [Clément et Benkhalifa, 2006].

Le syndrome OPK est également lié à une résistance à l'insuline (comme le diabète) et peut affecter de nombreux autres systèmes dans l'organisme et entraîner des conséquences sur la santé à long terme. Il ne s'agit pas d'une affection dans le sens habituel du terme ; il s'agit plutôt d'un ensemble de symptômes susceptibles d'influer sur la santé reproductive et cardiaque d'une femme et avoir des effets considérables sur son état de santé général et son mode de vie [Trimèche et al., 2004].

2- Épidémiologie :

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

D'autres études se sont intéressées aux variations d'expression du syndrome OPK lors des différentes étapes de la vie. Il est bien établi que ce syndrome des ovaires polykystiques devient habituellement évident peu après l'apparition des premières règles. Il a aussi été suggéré qu'une puberté précoce puisse être le premier signe identifiable de l'apparition du syndrome. Les jeunes filles atteintes présentent une hyper-insulinémie, des taux élevés de sulfate de déhydro-épi-androstérone (SDHEA) et deviennent oligo-ménorrhéiques peu après la ménarche. Plus tard, vers la fin de la trentaine, l'irrégularité menstruelle et l'hyperandrogénie tendent à se normaliser, supprimant ainsi les principaux symptômes amenant ces femmes à consulter [Torrea et Fernandez, 2007].

3- Étiologie :

Aucune cause de l'apparition des ovaires polykystiques n'est connue, mais on sait qu'il existe une certaine prédisposition génétique. Il a été prouvé que, aussi bien le père souffrant de diabète du type 2 que la mère souffrant d'ovaires polykystiques peuvent transmettre la maladie à leurs enfants. D'autre part, les facteurs environnementaux à l'intérieur de l'utérus ont une influence en raison de l'effet des hormones masculines produites par la mère pendant la grossesse, tout comme les facteurs environnementaux extérieurs, une fois que le bébé est déjà né, tels que l'obésité, l'alimentation et le stress [Amato et Simpson, 2004]. Cette pathologie semble être de cause hormonale puisqu'un déséquilibre hormonal du cerveau et des ovaires, une augmentation du taux de LH et un excès d'androgènes, hormones masculines, sont majoritairement retrouvés. L'échographie montre des ovaires de taille augmentée et parsemés de petites formations surnuméraires. Certains chercheurs pensent même qu'un taux élevé d'insuline dans l'organisme pourrait être en cause. S'il y a surproduction d'insuline, l'organisme libère des hormones mâles supplémentaires [Coussieu, 2004].

4- Physiopathologie et classification :

Bien que la physiopathologie sous-jacente au syndrome OPK demeure inconnue, l'attention a été focalisée sur des anomalies primaires au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la fonction ovarienne et de la sécrétion et de l'action de l'insuline. L'hyperandrogénémie, l'hyper-sécrétion de LH, la résistance à l'insuline et l'hyper-insulinémie compensatrice sont les signes biochimiques habituels d'un syndrome OPK classique. L'hyperandrogénémie peut se traduire par le développement d'ovaires polykystiques ou encore affecter la fonction hypothalamo-hypophysaire. L'hyper-sécrétion de LH est un signe habituel d'OPK. La LH jouerait un rôle permissif de production des androgènes ovariens. La résistance à l'insuline et l'hyper-insulinémie compensatrice associée pourraient être des facteurs clefs dans la physiopathologie de ce syndrome. Environ 50 % des femmes porteuses d'OPK ont une résistance à l'insuline, comparativement aux femmes de même âge et de même poids. L'insuline augmenterait la stimulation de la LH sur la biosynthèse des androgènes au niveau des cellules de la thèque par l'intermédiaire d'une surrégulation de gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse [Lujan et al., 2008 ; Sèdes, 2014]. L'hyper-insulinémie stimule directement la sécrétion d'androgènes par l'ovaire et diminue le taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), impliquant une augmentation des androgènes bio-disponibles. Les androgènes peuvent à leur tour affecter le contrôle hypothalamique de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires ; ils servent de précurseurs pour l'aromatisation périphérique en œstrogènes. Les médicaments de sensibilisation à l'insuline agissent en réduisant les taux d'insuline diminuant ainsi le taux des androgènes [Lecomte et Gervaise, 2001].

Des cellules de la thèque, fraîchement isolées à partir d'ovaires polykystiques, montrent une production accrue de Dé-Hydro-Épi-Androstérone (DHEA), de progestérone, de 17-hydroxy-progestérone et d'androstènedione. Cette activité stéroïdogénique accrue est due à des activités augmentées de la 3-hydroxystéroïde déshydrogénase et de la 17 α -hydroxylase / 17,20-lyase [Abbott et al., 2002 ; Amato et Simpson, 2004]. Des analyses ont révélé que les Acides Ribo-Nucléiques messagers (ARNm) du cytochrome P450, de la 17-hydroxylase / 17,20-desmolase (*CYP17*) et de l'enzyme de coupure de la chaîne latérale du cytochrome P450 (*CYP11A*) étaient plus abondants dans les cellules de la thèque en cas de syndrome OPK que dans les cellules de la thèque normale. De plus, des expérimentations de transfection indiquent que l'activité du promoteur du *CYP17* est augmentée dans les cellules de la thèque en cas d'OPK, par comparaison aux cellules de la thèque normale. La surrégulation de la stéroïdogénèse dans les cellules de la thèque en cas d'OPK pourrait être le résultat d'une anomalie génétique dans ces cellules ou d'un facteur métabolique reçu *in vivo*. Des cellules de la thèque maintenue en culture en cas d'OPK présentent une stéroïdogénèse augmentée, suggérant que la surrégulation de ce processus est le résultat d'une anomalie génétique, bien qu'un impact métabolique persistant, établi *in vivo*, ne puisse être exclu [Coussieu, 2004 ; Payne et al., 2004 ; Crand et Pugeat, 2008].

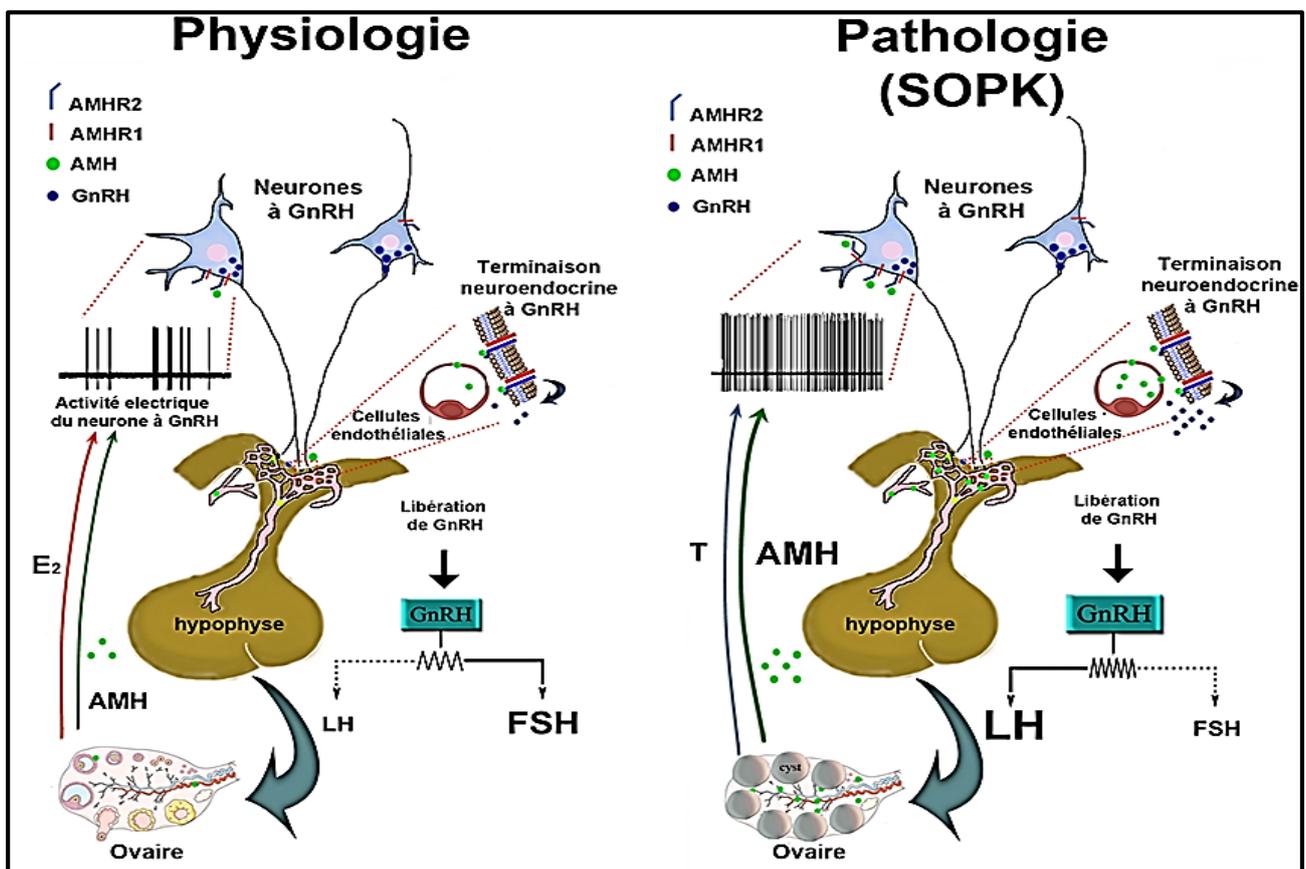


Figure 4 : Physiopathologie de l'ovaire polykystique [Coussieu, 2004].

5- Symptomatologie clinique et biologique :

5-1- Symptomatologie clinique :

Les différents signes cliniques et leur intensité varient d'une femme à l'autre. Par ordre de fréquence :

- **Aspect échographique :** à l'état physiologique normal, en début de cycle, il existe 5 à 10 petits follicules d'environ 5 mm dont chacun est visible à l'échographie sur chaque ovaire. Dans le syndrome des ovaires polykystiques, les ovaires contiennent plus de 12 petits follicules de 2 à 9 mm de diamètre. Ceci se traduit par une augmentation de la taille des ovaires (plus de 10 mL). Cet aspect est facilement repérable en échographie. La découverte de nombreux follicules à l'échographie ne suffit pas pour poser le diagnostic du syndrome OPK car environ 20 % des femmes en âge de procréer présentent ce même aspect sans pour autant présenter les autres signes de ce syndrome. L'échographie est réalisée habituellement par voie vaginale car les ovaires sont mieux visibles par cette voie.
- **Anovulation :** ces petits follicules décrits précédemment ont spontanément beaucoup de mal à grossir, il y a donc rarement ovulation. L'absence d'ovulation se traduit par des cycles menstruels longs de plus de 35 à 40 jours (oligoménorrhée), voire une absence totale de règles (aménorrhée). Ces troubles du cycle sont souvent présents dès la puberté. Pendant la période de la vie reproductive, l'absence d'ovulation ou sa rareté est responsable d'une baisse de la fécondité. Ces troubles provoquent une infertilité chez environ 50 % des femmes avec des OPK.
- **Hyperandrogénie :** de plus, ces petits follicules ont tendance à produire des androgènes en excès. Cette anomalie peut être mise en évidence par une prise de sang, mais peut également se traduire cliniquement par une pilosité excessive (hirsutisme) ou de l'acné.
- **Syndrome métabolique :** il existe, chez certaines patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, une résistance à l'action de l'insuline avec des taux élevés d'insuline dans le sang. On peut observer une augmentation de la circonférence de la taille, une tension artérielle limite, un bilan sanguin limite pour le sucre (glycémie) ou les graisses (triglycérides, HDL) : c'est ce qu'on appelle communément le syndrome métabolique. Ces anomalies sont plus fréquentes chez les patientes ayant un surpoids, mais peuvent également se voir chez les patientes minces. Après plusieurs dizaines d'années d'évolution, le syndrome métabolique conduit à des anomalies de la tolérance au sucre et à un risque de diabète, d'hypertension artérielle et de maladies cardio-vasculaires [Coussieu, 2004 ; Trimèche et al., 2004].

Le tableau complet avec les quatre signes précédemment décrits se retrouve chez environ 6 % des femmes, mais les formes incomplètes (de 1 à 3 signes) ne sont pas rares. Les formes échographiques pures sans autre signe associé pourraient toucher jusqu'à 25 % des femmes consultant pour infertilité. De plus, chez une même patiente, le tableau clinique peut évoluer dans le temps selon le poids (toute prise de poids aggrave les troubles) ou l'âge (les troubles de l'ovulation ont tendance à s'améliorer à l'approche de la quarantaine alors que les complications métaboliques vont se manifester plus tard) [Clément et Benkhalifa, 2006 ; Torrea et Fernandez, 2007].

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 androstènedione, SDHA, 17 bêta-œstradiol, 17 hydroxy Progestérone, TSH (Thyroid Stimulating Hormone), et parfois le dosage de la glycémie et de l'insulinémie [Cheung, 2010].

Ce bilan montre de façon variable :

- une inversion du rapport FSH / LH dans 40 % des cas (la LH est supérieure à la FSH) ;
- la prolactine peut être parfois légèrement augmentée mais < 50 ng/ml ;
- les androgènes sont parfois légèrement augmentés : testostérone totale entre 0,7 et 1,2 ng/ml ; Delta 4 androstènedione reste inférieur à 5 ng/ml ; SDHA parfois élevée ; 17 hydroxy Progestérone parfois élevé ;
- une tendance au diabète et une hyper-insulinémie [Coussieu, 2004].

6- Prise en charge du syndrome OPK :

Étant donné que l'on ignore l'origine des OPK, il n'existe pas de traitement curatif. Les traitements disponibles actuellement sont axés sur la gestion des symptômes gênants ou de ceux qui augmentent le risque d'autres maladies. Une alimentation saine et la pratique d'exercices physiques réguliers constituent des facteurs importants de la prise en charge des OPK quel que soit le poids des femmes touchées. On recommande aux femmes obèses de maigrir, car une perte de poids, sans guérir le syndrome OPK, entraînera une atténuation notable des symptômes [Vause et Cheung, 2010].

Les médicaments utilisés pour prendre en charge ce dysfonctionnement affectent souvent la façon dont le corps utilise l'insuline, ou rétablissent l'équilibre entre les hormones mâles et femelles. On utilise des contraceptifs oraux pour traiter plusieurs des symptômes associés à un OPK des femmes qui ne désirent pas concevoir au moment du traitement. Ces contraceptifs régulent les règles et peuvent réduire l'acné. Pour ces femmes, d'autres options affectant les taux d'hormones incluent l'utilisation de progestatifs et d'anti-androgènes peuvent être proposées. Les médicaments qui améliorent la capacité du corps à utiliser l'insuline aident à réguler le taux de sucre dans le sang. La metformine en est un exemple ; elle est souvent utilisée par de nombreuses femmes atteintes du syndrome OPK qui ne sont pas fécondes. Ce médicament peut également aider à réduire le poids, la pilosité excessive et l'acné. Si la metformine est inefficace pour le traitement de l'infertilité, il est possible de recommander d'autres options comme certains médicaments contre l'infertilité (clomiphène). La rosiglitazone ou la pioglitazone constituent deux exemples d'autres médicaments affectant le taux d'insuline que l'on peut utiliser pour les femmes atteintes du SOPK [Clément et Benkhalifa, 2006 ; Torrea et Fernandez, 2007].

CHAPITRE III

GÉNÉTIQUE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Le syndrome des ovaires polykystiques est une maladie hétérogène. Les preuves d'une composante génétique sont fondées sur des analyses des groupements de cas familiaux. L'hyperandrogénémie familiale semble être la caractéristique génétique héréditaire la plus forte. La majorité des éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une maladie multigénétique, influencée par des facteurs environnementaux, avec un mode de transmission qui semble être autosomique dominant. Dans le syndrome OPK, la stéroïdogénèse est surrégulée dans les cellules de la thèque, ce qui suggère que l'anomalie génétique y affecte les voies de transduction des signaux contrôlant l'expression d'une famille de gènes. De nombreux gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (*CYP11a*, *CYP17*, *CYP19*, *3sHSD*, *17sHSD* et *Star*), des facteurs paracrines (activine et ses récepteurs, inhibine A, s-A, s-B et C et follistatine), les gonadotrophines, la *POMC*, la *SHBG*, l'insuline, l'*IGF-1* et leurs récepteurs, *IRS-1* et des gènes impliqués dans le déterminisme de l'obésité (melanocortine, leptine et leurs récepteurs, *PPARγ*) ont été testés [Amato et Simpson, 2004 ; Crand et Pugeat, 2008].

Les données suggèrent que le syndrome OPK se développe comme la conséquence d'une anomalie génétique majeure dans la production des androgènes ovariens, conjointement à des facteurs environnementaux ou d'autres facteurs à l'origine d'une hyper-insulinémie. L'approche génétique des OPK est complexe, mais devrait nous livrer quelques secrets de sa physiopathologie de ce dysfonctionnement (figure 5) [Torrea et Fernandez, 2007].

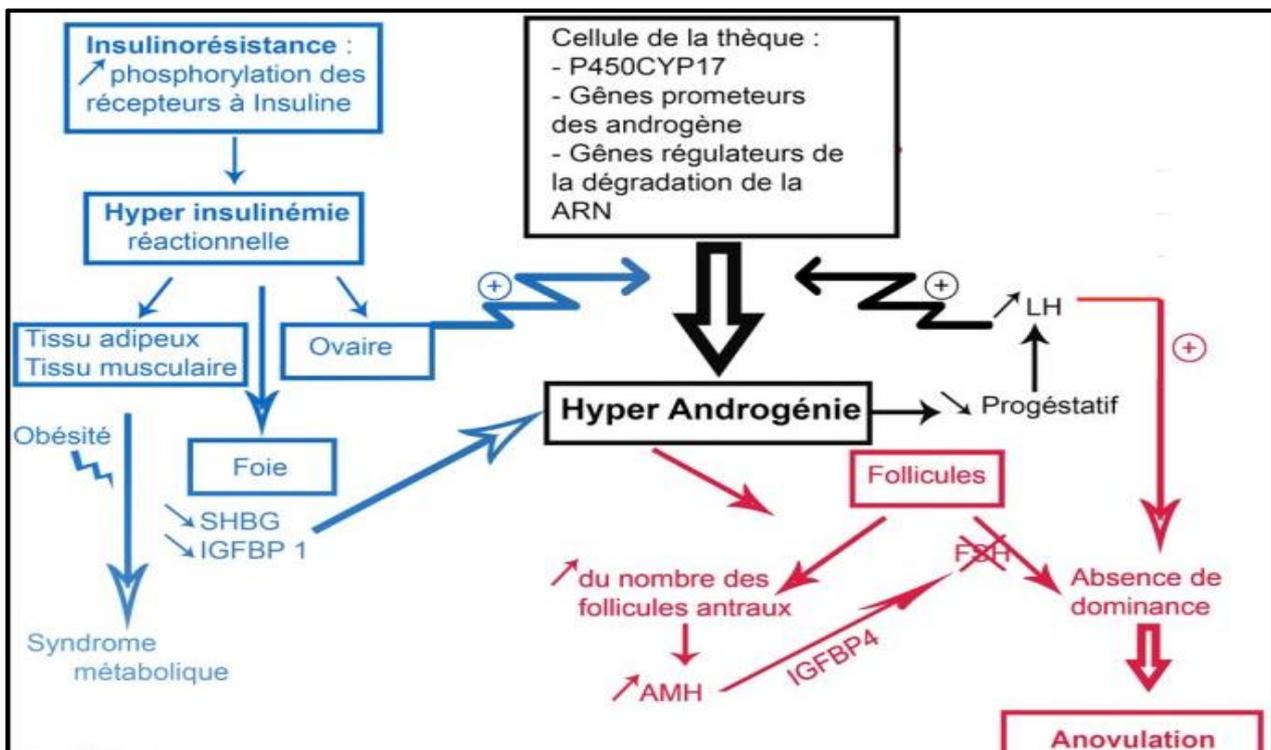


Figure 5 : Génétique du syndrome des ovaires polykystique [Sèdes, 2014].

1- Études familiales :

La base des études génétiques est la constatation que la maladie est regroupée au sein de familles : agrégats familiaux. La première étude génétique familiale réalisée en 1968 a étudié 18 patientes avec un syndrome OPK. L'oligoménorrhée, un hirsutisme et une augmentation du volume des ovaires étaient plus habituellement observés chez les sœurs des cas de syndrome OPK que chez les sœurs contrôles. De plus, l'hirsutisme ou la pilosité étaient plus importants chez les hommes de la même famille [Legro, 1995]. Dans les années 1970, une transmission dominante liée au chromosome X du syndrome OPK a été évoquée. Les critères diagnostiques étaient l'hirsutisme et des ovaires polykystiques ou bilatéralement augmentés de volume [Simpson, 2001]. Aucune des études familiales existantes concernant le syndrome des ovaires polykystiques n'établit de façon convaincante un mode de transmission car le nombre de familles étudié est trop faible et leur puissance statistique est insuffisante. De plus, les critères diagnostiques utilisés diffèrent selon les études, de même que les méthodes avec lesquelles les relations de premier et de deuxième degré sont établies. Les premières études ont tenté de regrouper les données à partir de questionnaires, alors que les études plus récentes se sont basées sur le phénotype. L'étude des arbres généalogiques suggère qu'il existe une incidence élevée de syndrome des ovaires polykystiques parmi les parents de premier degré des patientes atteintes. Lorsque l'on calcule le risque relatif de syndrome des ovaires polykystiques chez des sœurs d'une même famille, on constate que l'augmentation du risque est de 6 à 9 quand l'une des sœurs présente ce syndrome, et ce par rapport au risque dans la population générale [Trimèche et al., 2004].

Malgré l'hétérogénéité des études, la littérature existante suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant. Près de 50 % des sœurs de femmes diagnostiquées porteuses du syndrome des ovaires polykystiques auraient des taux élevés de testostérone totale et biodisponible, suggérant, là encore, que l'hyperandrogénie est un trait dominant. La contribution des facteurs génétiques dans l'élévation des taux d'androgènes plasmatiques a été récemment mise en évidence sur une large population d'étude non atteinte du syndrome des ovaires polykystiques. La transmission apparaît néanmoins complexe et non expliquée complètement par un modèle purement autosomique dominant. Il pourrait en effet être liée à l'X ou être polygénique. On peut regretter qu'il y ait eu peu d'études de jumelles monozygotes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, étant donné leur puissance potentielle pour mettre à jour les bases génétiques de la maladie. Essentiellement des case-reports ont été publiés, et actuellement, la plus grande étude de jumelles disponible n'apporte que peu d'éléments dans la description des facteurs génétiques du syndrome des ovaires polykystiques [Clément et Benkhalifa, 2006 ; Crand et Pugeat, 2008 ; Jesintha et al., 2015].

2- Anomalies moléculaires impliquées dans le syndrome OPK :

À cette date, les gènes candidats qui ont été explorés sont ceux impliqués dans la synthèse et l'action des hormones stéroïdes, ceux impliqués dans le métabolisme des glucides, et ceux impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines. Ces gènes candidats avaient été sélectionnés car ils pouvaient rendre compte de certaines caractéristiques du syndrome des ovaires polykystiques [Torrea et Fernandez, 2007].

Le syndrome OPK affectant de multiples types cellulaires, des gènes largement exprimés sembleraient être les candidats les plus adaptés. Il y a eu un intérêt important porté à la régulation du gène codant pour l'enzyme initiateur de la synthèse d'androgènes : la 17 alpha-hydroxylase / 17, 20-lyase, codée par le gène C17. Cependant, les études sur les cellules thécales d'ovaires de femmes ayant syndrome des ovaires polykystiques ont révélé des altérations de la stéroïdogénèse, ne concernant pas uniquement l'activité de la 17 alpha-hydroxylase / 17, 20-lyase car on retrouve également une production augmentée de la progestérone [Simpson, 2000].

2-1- Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes :

a- Gène *CYP11A* :

CYP11A code pour le cytochrome P450_{sc} ou (cholesterol-mono-oxygénase side-chain-cleavage) ; l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cytochrome P450 qui assure la première étape de synthèse des hormones stéroïdes par la conversion du cholestérol en Δ^5 -prégnénolone. Dans le promoteur du gène *CYP11A*, un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TTTTA) existe. L'allèle 4 (pour 4 répétitions du motif) est associé à une élévation de la concentration circulante de testostérone dans des familles d'OPK. L'association de ce polymorphisme et du syndrome OPK a été confirmée par des auteurs dans une étude sur une population grecque. Cependant, une étude espagnole, réalisée par la suite, n'a pas montré d'influence de ce polymorphisme sur l'hyperandrogénie. Ces différences observées sont peut-être dues à l'influence ethnique des populations étudiées. Il a été également démontré que l'association allélique 4/6 est associée aux concentrations les plus élevées d'androstènedione dans une population de femmes hirsutes [San Millan et al., 2001].

b- Gène *CYP17* :

Le gène *CYP17A1* localisé en 10q24.3 contient 8 exons et dont l'ADNc s'étend sur une longueur de 1527 pb. La synthèse des androgènes est assurée par une enzyme, le cytochrome P450_{c17}, qui assure la double activité 17 α -hydroxylase et 17,20-lyase.

Un polymorphisme particulier du promoteur du gène *CYP17* qui crée un site additionnel de transcription pour le facteur SP1 et qui augmenterait l'expression de *CYP17* et donc la synthèse d'androgènes a été décrit et dont l'association avec le phénotype OPK n'a pas été démontrée. Il a été également démontré que l'activité 17,20-lyase et donc la sécrétion d'androgènes pourraient être augmentées après phosphorylation d'une sérine, mais ce résidu sérine et la protéine kinase responsable de cette phosphorylation ne sont pas identifiés [**Diamanti-Kandarakis et al., 1999**].

c- Gène *CYP21* :

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

d- Gène du récepteur aux androgènes :

Le gène du AR (Androgen Receptor) aussi appelé *DHTR* (Di-Hydro-Testosterone Receptor) est localisé en Xq11-q12. Il s'étend sur environ 90 kb et comporte 8 exons. Plus de 600 mutations ont été décrites sur ce récepteur entraînant le plus souvent un syndrome d'insensibilité aux androgènes ; ces mutations sont responsables d'environ la moitié des cas de pseudo-hermaphrodisme masculin. Le gène AR contient un polymorphisme de répétition du nucléotide CAG dans l'exon 1, qui code pour une chaîne poly-glutaminique 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 [**Crand et Pugeat, 2008**]. Une association entre la diminution du nombre de CAG et un hirsutisme a été montrée dans une population de femmes hispaniques ayant des taux normaux de testostérone, une association entre la diminution du nombre de CAG et des patientes anovulatoires ayant des taux normaux de testostérone a également été montrée et très récemment dans une population de femmes OPK. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette association, ces différences pourraient être expliquées par le fait que ce gène, étant situé sur le chromosome X, est soumis au phénomène aléatoire d'inactivation d'un des chromosomes X [**Rajender et al., 2013**].

e- Gène de la SHBG :

Le gène *SHBG* s'étendant sur 3,2 kb est situé sur le bras court du chromosome 17 dans la région p12-p13 et est organisé en 8 exons séparés par 7 introns courts. Ce gène code pour la globuline liant les hormones sexuelles et en particulier à la testostérone et à l'estradiol [Amato et Simpson, 2004]. Les hormones sexuelles circulent dans le sang, liées principalement à la SHBG et dans une moindre mesure à l'albumine sérique. Seule une petite fraction n'est pas liée, elle est dite libre, donc biologiquement active et en mesure d'entrer dans une cellule réceptrice et de l'activer. La SHBG inhibe donc la fonction de ces hormones en régulant leur biodisponibilité. Un taux anormalement bas de SHBG est fréquemment retrouvé chez les patientes OPK et contribue à aggraver l'hyperandrogénie. L'association entre un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TAAAA)_n situé dans le promoteur du gène *SHBG* a été démontrée avec le taux circulant de SHBG chez les patientes présentant un hirsutisme. Cette observation, confirmée par plusieurs groupes d'étude, situe le gène de la *SHBG* comme un gène de susceptibilité pour le risque de développer un syndrome OPK [Xita et al., 2002].

2-2- Gènes impliqués dans le métabolisme des carbohydrates :

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

a- Gène du récepteur de l'insuline :

Les mutations du gène du récepteur à l'insuline entraînent une insulino-résistance sévère associée à un *acanthosis nigricans* et un syndrome des ovaires polykystiques. Quelques études ont examiné la séquence du gène du récepteur de l'insuline chez des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques, avec ou sans insulino-résistance. Aucune donnée pertinente n'a été mise en évidence. Cependant, des gènes proches du récepteur de l'insuline peuvent contribuer au syndrome des OPK. Deux travaux indépendants ont trouvé une association entre un marqueur (D19S884 sur le chromosome 19p13.3), situé à 2 méga-bases du récepteur de l'insuline, proche du centromère, et le syndrome des ovaires polykystiques. Il existe une corrélation marquée entre le taux de testostérone et cette région chromosomique comportant 100 000 nucléotides. Il s'agit d'un locus *à priori* indépendant du gène du récepteur de l'insuline [Jin et al., 2005].

Cette région a été séquencée, avec identification de 7 nouveaux gènes qu'il reste à caractériser. Le potentiel de cette région est particulièrement intéressant car elle pourrait posséder un gène influençant la production de testostérone. Des femmes présentant des variants de ce gène avec une production de testostérone excessive, auraient un risque plus élevé de développer un syndrome des ovaires polykystiques, particulièrement en cas d'obésité ou de diabète de type II associé. Il existerait ainsi une prédisposition à une sécrétion excessive d'androgènes. Ce locus apparaît comme une région candidate majeur dans l'identification des gènes du syndrome des ovaires polykystiques, requérant une étude plus approfondie [Kashima et al., 2013].

b- Gène de l'insuline :

Un variant allélique (classe III) de la partie hypervariable VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) situé en 5' en amont du gène de l'insuline (11p15.5) est associé à une grande capacité à sécréter de l'insuline. Ce polymorphisme de classe III a été retrouvé plus fréquemment associé au phénotype OPK, particulièrement chez les femmes avec cycles anovulatoires. Ces femmes avec un ou deux allèles classe III avaient un hyperinsulinisme et un indice de masse corporelle plus élevés que celles avec un génotype I/I. De plus, les homozygotes III/III étaient plus fréquemment retrouvés chez les femmes OPK symptomatiques que chez les femmes OPK non symptomatiques. Si on retient également l'association de ce variant allélique avec le diabète de type 2, ce polymorphisme de classe III pourrait prédisposer au syndrome OPK avec anovulation et au risque de développer un diabète de type 2 [Ong et al., 1999].

c- Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline :

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline ou IRS (Insulin Receptor Substrate : IRS-1 et IRS-2) sont indispensables à la transduction du signal de l'insuline dans les cellules. Il a été montré, sur des fibroblastes en culture de patientes OPK, que l'augmentation de la phosphorylation 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, ce qui expliquerait l'insulino-résistance dans 50 % des cas. Cependant, une autre étude n'a pas montré d'association entre le syndrome OPK et le gène *IRS*. Des variants alléliques de *IRS-1* et *IRS-2* ont été retrouvés de façon prédominante chez 53 patientes ayant un syndrome OPK, ces variants étaient, par ailleurs, plus fréquents chez les patientes avec insulino-résistance [Ehrmann et al., 2002].

d- Gène de la calpaïne 10 :

Les protéines de la famille des calpaïnes (CAPN) sont des protéases, enzymes capables de digérer des protéines. L'un des membres de cette famille multigénique semble lier au diabète de type II : il s'agit de la calpaïne 10 (CAPN-10). Ce n'est pas la première fois qu'une protéase est reliée au diabète : parmi les gènes soupçonnés de prédisposition au diabète, on retrouve déjà deux autres protéases (la carboxypeptidase E et la pro-hormone convertase 1). Le gène *capn-10* est un gène complexe, formé de 13 exons et 15 introns, porté sur le bras long du chromosome 2. Ce gène s'exprime, par épissage alternatif, en 8 protéines différentes : CAPN-10a, b, c, d, e, f, g, et h. Ce grand nombre d'isoformes, ainsi que l'expression ubiquitaire de *CAPN-10*, suggère un grand nombre de rôles cellulaires différents pour les produits de ce gène. La calpaïne est une cystéine protéase qui semble augmenter la susceptibilité au diabète de type 2 en majorant le risque d'insulino-résistance. Il a été montré que l'haplotype 112/121 était significativement associé à l'insulino-résistance et à un risque deux fois plus important de syndrome OPK. Par ailleurs, l'allèle C du locus *UCSNP45* de ce gène serait associé à un hirsutisme idiopathique [Dasgupta et al., 2012].

e- Gène de la résistine :

La résistine est une hormone protéique sécrétée par le tissu adipeux. Les concentrations sériques de résistine sont augmentées chez la souris obèse. Chez ces animaux, l'administration d'un anticorps anti-résistine corrige les niveaux de glucose circulant et améliore la sensibilité à l'insuline. Mais l'administration de résistine recombinante n'entraîne qu'une intolérance au glucose. À l'inverse, la diminution de l'expression de la résistine est associée à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline chez la souris. Chez l'homme sain, l'expression du gène de la résistine est très faible. Ainsi, le concept de "résistine" : hormone principalement inductrice d'insulino-résistance, reste à confirmer. Les premiers résultats d'études génétiques réalisées au sein de plusieurs populations sont contradictoires et ne vont pas dans le sens d'une contribution forte du gène de la résistine au syndrome métabolique humain. Du fait de l'action de l'hormone, il était plausible que le gène de la résistine soit un gène de susceptibilité à ce syndrome. Cependant, l'étude du polymorphisme chez trois groupes de femmes de phénotypes différents incluant les OPK n'a pas mis en évidence d'association significative [Urbanek et al., 2003].

2-3- Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines :**a- Gène de la LH et de son récepteur**

La LH joue un rôle déterminant, potentialisé par l'hyperinsulinisme, dans la production thécale des androgènes. L'analyse structurale du gène de la sous-unité b de la LH révèle l'existence de polymorphismes Trp8Arg et Ile15Thr responsables de variants structuraux de la LH. Ces anomalies ont été retrouvées avec la même fréquence chez les femmes avec un syndrome OPK et chez les sujets normaux. En revanche, aucune étude n'a été réalisée chez les adolescentes. Des mutations inactivatrices du récepteur de la LH ont été identifiées chez des filles de caryotype normal (XX), ayant une aménorrhée primo-secondaire avec un taux élevé de LH et des ovaires polykystiques à l'échographie. À ce jour, aucune étude génétique n'a intéressé le gène du récepteur de la LH chez des adolescentes présentant un authentique syndrome OPK [Kurioka *et al.*, 1999].

b- Gène de la FSH et de son récepteur :

La FSH joue un rôle déterminant dans la maturation folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa. Chez les patientes ayant des OPK, il existe un arrêt de la maturation folliculaire, ce qui suggère de probables anomalies du gène de la FSH et/ou de son récepteur. Le gène *FSHR* (FSH Receptor), localisé en 2p16.3, s'étend sur 54 Kb et contient 10 exons codant pour une protéine de 695 acides aminés. Des SNPs (Single-Nucleotide Polymorphism) ont été décrits dans ce gène entraînent différents haplotypes qui modifient l'action de l'hormone. Chez l'humain, l'impact de tous ces variants est encore mal connu [Mohiyiddeen *et al.*, 2012]. Le séquençage du gène de la sous-unité b de la FSH chez 135 femmes ayant un syndrome OPK et 105 sujets contrôles a été réalisé. On n'a 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 syndrome OPK et son caractère homozygote était retrouvé chez les patientes avec des OPK plutôt que chez les sujets contrôles. De même, les études du gène du récepteur de la FSH n'ont pas mis en évidence d'association avec ce dysfonctionnement. Le variant allélique Thr307/Ser680 a été retrouvé à égale fréquence chez les patients et les sujets normaux [Fu *et al.*, 2013].

c- Gène de la follistatine :

Les follistatines sont des protéines impliquées dans la régulation fine de l'action des facteurs de croissance de la famille du TGF β (Transforming Growth Factor β), modulant notamment l'action des activines et des inhibines. Elles sont codées par le gène de la follistatine (*FS*) mesurant 5,49 kb et localisé sur le chromosome 5 humain [Crand et Pugeat, 2008].

Les follistatines existent sous trois isoformes qui se distinguent sur la base du nombre d'acides aminés qui les constituent (315, 303 et 288). Deux de ces isoformes sont obtenus par épissage alternatif (FS-315 et FS-288), le dernier (FS-303) est obtenu par excision d'un peptide de 12 acides aminés dans la partie C-terminale de l'isoforme FS-315. Les follistatines sont synthétisées au niveau des cellules gonadotropes mais aussi au niveau des cellules folliculostellate dans l'hypophyse antérieure, et par les cellules de la granulosa dans l'ovaire. Mais elle est produite par bien d'autres types cellulaires dans d'autres organes. Les follistatines inactivent les facteurs de croissance membres de la famille du TGF β en se liant sur eux affectant la quantité de ces protéines pouvant se fixer sur leurs récepteurs. Elles ont la propriété d'agir à proximité de leur lieu de production. Dans le cas de l'activine / inhibine, la follistatine se lie aux sous-unités β de ces protéines. De ce fait, il faut deux follistatines pour inactiver une activine et une pour une inhibine. Dans une vaste étude portant sur 37 gènes candidats du syndrome des OPK au sein d'une population hétérogène de patientes avec un syndrome OPK dont des adolescentes, il a été noté que la plus forte liaison était observée pour le gène de la follistatine [Urbanek et al., 2000]. On dénombre aujourd'hui 20 variants du gène de la follistatine, le plus fréquent étant le variant A78T sur l'exon 6 du gène. Les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme n'ont pas été bien établies puisqu'on n'a pas noté de différences d'expression de l'ARNm dans les fibroblastes des sujets avec des OPK comparés aux sujets sains. Ces résultats remettent en question le rôle de la follistatine dans la physiopathologie du syndrome OPK [Jesintha et al., 2015].

d- Gènes du récepteur de la dopamine :

On connaît actuellement cinq types de récepteurs de la dopamine, codés par cinq gènes différents. Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), formés par des protéines comportant sept hélices transmembranaires. La dopamine inhibe la sécrétion de la GnRH et de la prolactine. Des polymorphismes ont été identifiés au niveau des gènes des récepteurs D2 et D3 de la dopamine. L'homozygotie pour l'allèle rare (allèle 2) du récepteur D3 a été associée à la résistance au citrate de clomifène chez les femmes d'origine espagnole [Legro et al., 1995]. Une étude cas-témoins, réalisée chez des femmes d'origine ethnique différente, n'a pas montré d'association significative entre les différents allèles du récepteur D3 de la dopamine et le SOPK [Kahsar-Miller et al., 1999].

3- Gène *CYP1A1* et syndrome OPK :

Les cytochromes P450 (CYP) forment une superfamille multigénique d'enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif de molécules très diverses, comprenant aussi bien des xénobiotiques que des substances endogènes comme les hormones stéroïdiennes. Les cytochromes P450 ont tous en commun un thiolate comme ligand axial du fer au centre de l'hème. Chez l'humain, les cytochromes P450 sont présents dans presque tous les tissus, sauf le muscle, les os et les globules rouges. Les organes particulièrement riches en cytochromes P450 sont le foie et les glandes surrénales. Les réactions de bio-transformation des xénobiotiques catalysées par les cytochromes P450 s'inscrivent dans un processus de détoxification évitant l'accumulation de substances potentiellement toxiques dans l'organisme. La grande diversité des molécules rencontrées a conduit au cours de l'évolution à une importante variabilité inter- et intra-espèce en termes de profil métabolique. Une des caractéristiques de ces enzymes est leur inductibilité, en particulier par certaines hormones, médicaments ou polluants chimiques. Paradoxalement, ces enzymes peuvent parfois catalyser l'activation chimique de certains composés et produire des métabolites toxiques, mutagènes voire cancérogènes (figure 6) [Ortiz de Montellano, 2004].

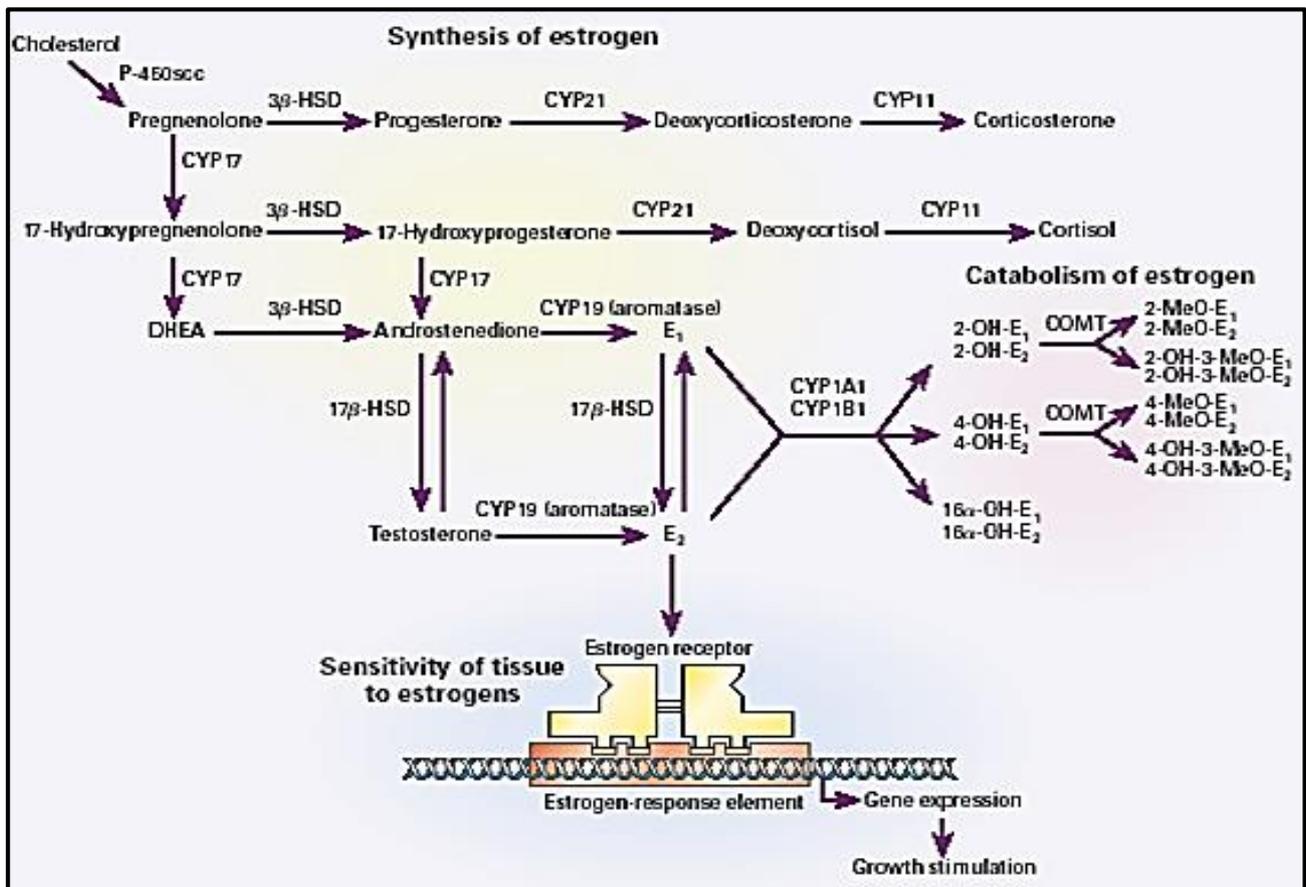


Figure 6 : Implication des CYPs dans le métabolisme des œstrogènes [Coumoul et Barouki, 2002]

Chez l'homme, les formes quantitativement prépondérantes de cytochromes P450 sont représentées par les sous-familles CYP1, CYP2C et CYP3A. On dénombre actuellement 17 familles de cytochromes P450 chez l'homme, comportant 49 gènes et 15 pseudogènes. Les formes prépondérantes de P450s sont représentées par les sous-familles *CYP1A*, *CYP2C* et *CYP3A*. Le *CYP1A2* est essentiellement exprimé au niveau du foie. À l'inverse, les *CYP1A1* et *CYP1B1* sont surtout des iso-enzymes retrouvées dans des tissus extra-hépatiques. De plus, les CYPs humains sont très polymorphes (<http://www.cypalleles.ki.se/>). Ceci peut modifier la susceptibilité à certaines pathologies ou modifier la réponse à certains traitements médicamenteux. Un polymorphisme génétique important pour plusieurs *CYP* conduisant à des niveaux d'expression enzymatiques très différents selon les individus traduisant des différences interindividuelles a été mis en exergue [Williams et al., 2000].

Le gène *CYP1A1* code pour une mono-oxygénase ; enzyme de détoxification inductible par les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques et dans celui du cholestérol, des stéroïdes et autres lipides. Ce gène est localisé en 15q22-q24. Il contient 7 exons et 6 introns. Il comprend 5987 pb. Il est localisé à 25 kb du *CYP1A2* et code pour une protéine de 512 acides aminés. Le gène *CYP1A1* est sous le contrôle d'un facteur de transcription ; le récepteur des hydrocarbures aromatiques AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor). L'expression de *CYP1A1* est à prédominance extra-hépatique. Plusieurs polymorphismes de *CYP1A1* ont été décrits dans la littérature (figure 7) [Masson et al., 2005].

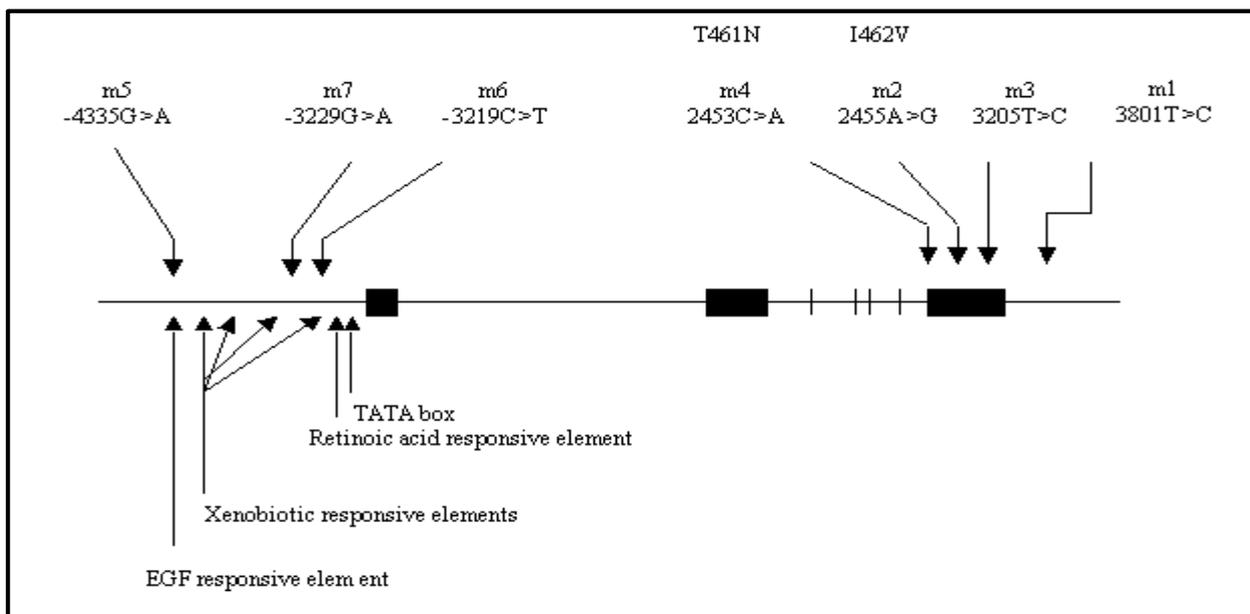


Figure 7 : Polymorphisme du gène *CYP1A1* [Williams et al., 2000].

Il existe quatre polymorphismes qui sont les plus étudiés pour leur implication dans plusieurs pathologies :

- **m1 (CYPIAI*2 ou CYPIAI*2A)** : sujet de notre étude, identifié en 1987, le polymorphisme T3801C (rs4646903) situé dans la région 3' non codante en aval du site de poly-adénylation a pour conséquence l'apparition d'un nouveau site de restriction *MspI*. Ce polymorphisme altère la stabilité de l'ARNm codé et le niveau d'expression du gène générant ainsi une protéine fortement inductible par les hydrocarbures et une activité enzymatique augmentée.
- **m2 (CYPIAI*2C)** : identifié en 1991, le polymorphisme A2455G (rs1048943) localisé dans l'exon 7 (codon 462) conduit à la substitution Ile462Val avec pour conséquence la disparition d'un site de restriction *BsrDI*.
- **m3 (CYPIAI*3)** : identifié en 1993, le polymorphisme T3205C dans la région 3' non codante en amont du site de poly-adénylation a pour conséquence l'apparition d'un nouveau site de restriction *MspI*.
- **m4 (CYPIAI*4)** : identifié en 1996, le polymorphisme C2453A (rs1799814) dans l'exon 7 (codon 461) conduisant à la substitution Thr461Asn avec pour conséquence la disparition d'un site de restriction *BsaI* [Bartsch et Nair, 2000].

Des preuves suggèrent que les polymorphismes fonctionnels communs dans le gène *CYPIAI* augmentent la susceptibilité d'un individu à un syndrome des ovaires polykystiques, mais les résultats publiés individuellement ne sont pas concluants [Clément et Benkhalifa, 2006].

Partie pratique

Patients et méthodes

I- Patients et témoins :

1- Patients :

Les personnes incluses dans notre étude sont des femmes diagnostiquées avec un authentique syndrome des ovaires polykystiques par des médecins cliniciens, recrutées au niveau de la maternité Sidi-Mabrouk de la ville de Constantine. Tous ces individus, après lecture et explications, ont signé un consentement éclairé nous autorisant à l'utilisation de leurs données clinico-biologiques et de leur matériel génétique (ADN) dans la réalisation de cette étude (**annexe I**). Ces patients ont répondu également un questionnaire (**annexe I**) visant à recueillir les données cliniques et biologiques en rapport avec le dysfonctionnement étudié. Le recrutement des patients en vue de l'analyse génétique s'est étendu de Mars 2017 à Mai 2017. Dans cette étude, nous avons inclus cinq patientes dont le diagnostic a été confirmé en se référant aux critères de Rotterdam (**Consensus ESHRE/ASRM, 2003**). Selon ces critères d'inclusion, nous avons sélectionné toute patiente se présentant en consultation pendant la période citée ci-dessus et qui présente au moins 2 des 3 caractéristiques clinico-biologiques suivantes : une oligo et/ou anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et enfin un aspect échographique d'ovaires polykystiques (d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire).

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

2- Témoins :

Un total de 84 personnes en bonne santé apparente, et ce après la réalisation d'un questionnaire dûment renseigné, ont été recrutés comme témoins dans cette étude. Le matériel génétique de ces témoins a été recueilli dans le cadre d'études précédentes ayant prospectées d'autres dysfonctionnement et ce au niveau du laboratoire de recherche Biologie et Génétique Moléculaire du CHU Ben Badis, Constantine.

II- Étude moléculaire :

1- Extraction d'ADN à partir de sang total :

a- Le prélèvement sanguin : le prélèvement sanguin est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) comme anticoagulant, en quantité de 5 à 10 ml. L'EDTA est un chélateur de cations bivalents (Mg^{++} , Ca^{++}) nécessaires au fonctionnement des ADNase. Il est donc utilisé également comme inhibiteur indirect des nucléases. L'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou, si les conditions ne le permettent pas, dans les 3 à 5 jours qui suivent le prélèvement conservé à $+4^{\circ}C$.

b- L'extraction de l'ADN : les leucocytes représentent la source d'ADN la plus facilement exploitable. Plusieurs techniques d'extraction peuvent être utilisées (au chlorure de guanidine, au phénol-chloroforme). Celle employée dans le laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire du CHU Ben Badis est une approche qui se fait sur un prélèvement de sang total et en utilisant un solvant inorganique, le NaCl. L'extraction se fait en trois étapes : préparation des leucocytes, extraction de l'ADN proprement dite et solubilisation.

- **Préparation des leucocytes :** les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique des érythrocytes dans un tampon Tris-EDTA (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace (**annexe II**). Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN :** se fait par ajout d'un tampon de lyse (**annexe II**), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10 % (détergent à action lytique sur les membranes cellulaires qui dénature les protéines et inhibe l'action des nucléases) et de la protéinase K à 10 milligramme (mg)/ millilitre (ml) (enzyme qui dénature et dégrade les protéines).

Les tubes tournent sur une roue à 27°C une nuit et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec le NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur[®], elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70 % et mise dans un tube Nunc[®] de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse en ajoutant 300 à 1000 microlitre (µl) d'eau Préparation Pour injectable (PPI) selon la grosseur de la pelote d'ADN formée. On laisse 2 à 3 jours sur agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

2- Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait :

La pureté ainsi que la concentration de l'ADN sont déterminées par spectrophotométrie à Ultra-Violet (UV) avec un Nanodrop[®] : spectrophotomètre qui ne nécessite pas l'utilisation de cuvette. Un volume de 2 µl de l'échantillon est déposé directement à l'extrémité d'un câble de fibre optique. Lorsque celui-ci est mis en contact avec un second câble par fermeture de l'appareil, l'échantillon est maintenu par une tension de surface et traversé par un signal lumineux. Il est possible ainsi de mesurer et de quantifier l'ADN double ou simple brin. L'un des inconvénients majeurs de ce type de mesure réside dans le fait que toute molécule parasite qui absorbe la lumière est prise en compte dans la mesure de la concentration. L'analyse de l'absorbance se fait par un logiciel (Nanodrop[®] 1000 v3.7) installé sur un ordinateur relié à l'appareil. L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm. L'absorption, absorbance ou Densité Optique (DO) est mesurée à 2 longueurs d'ondes différentes (260 et 280) et un rapport est établi (260 / 280) automatiquement par le logiciel. En interprétant le rapport de DO 260 nm / DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en vérifiant une éventuelle contamination par les protéines ou par les ARN.

On considère que : l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$), l'ADN est contaminé par les protéines si $R < 1,6$ et que l'ADN est contaminé par les ARN si $R > 2$. La concentration de l'ADN est donnée directement en nanogramme (ng) par µl et doit être idéalement supérieure à 50 ng/µl pour optimiser la réalisation d'une PCR.

3- Génotypage du *CYP1A1* :

Afin de génotyper notre population pour le polymorphisme d'intérêt du gène *CYP1A1*, nous avons été amené à réaliser une technique de PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction / Restriction Fragment Length Polymorphism) ou PCR/digestion. Cette technique est basée sur le fait que la présence de l'allèle muté crée ou entraîne la disparition d'un site de coupure pour une enzyme de restriction donnée. On amplifie d'abord, par PCR, un segment d'ADN spécifique de la région d'intérêt contenant la mutation ponctuelle étudiée. Le produit d'amplification est ensuite digéré par une enzyme de restriction adéquate et les produits de digestion sont séparés par électrophorèse. Le profil électrophorétique de digestion ainsi obtenu permet de constater la présence ou l'absence d'une coupure enzymatique du produit amplifié, révélant la présence ou l'absence du polymorphisme.

3-1- Amplification de la région 3' non codante du *CYP1A1* :

Pour prospecter le polymorphisme T3801C (rs4646903) de la région 3' non codante, connu également sous la désignation de l'allèle m1, du gène *CYP1A1*, nous avons amplifié par PCR une partie de cette région 3' non codante en utilisant une paire d'amorces spécifiques.

Matériel :

- Micropipettes et pointes,
- Eppendorfs[®],
- Vortex,
- Petite centrifugeuse,
- Tubes de PCR,
- Thermocycleur (Techne[®] iCycler).

Réactifs :

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

Tableau I : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région 3' non codante du gène *CYP1A1*.

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN (~50ng)	1
Tampon 10X (Sans MgCl ₂)	5
deoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphate (dNTP) 2Mm	5
MgCl ₂ 50Mm	3
<i>Thermus aquaticus</i> (Taq) Polymerase (Bioline® 250U)	0,4
H ₂ O distillée (PPi)	35,2
Amorces (F : Forward)	0,2
Amorces (R : Reverse)	0,2
	50

Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région 3' non codante du gène *CYP1A1*.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
<i>CYP1A1</i> (F)	CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT	340
<i>CYP1A1</i> (R)	TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT	

Tableau III : Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région 3' non codante du gène *CYP1A1* (durée : 108 minutes).

Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95	4 minutes	1
Dénaturation	95	30 secondes	40
Hybridation	61	30 secondes	
Élongation	72	30 secondes	
Élongation finale	72	4 minutes	1

3-2- Digestion et migration sur gel d'agarose :

a- Principe :

Pour la mise en évidence du polymorphisme recherché, les produits de PCR sont soumis à une digestion enzymatique en clivant les molécules à des points précis appelés sites de restriction. Une modification par mutation dans la séquence du site de restriction pourrait entraîner ou empêcher l'action de l'enzyme ; autrement dit : faire disparaître ou apparaître un site de restriction spécifique. Ces modifications de l'ADN sont détectées par des variations du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion enzymatique. Pour cette technique connue sous l'appellation RFLP, le profil électrophorétique ainsi obtenu est appelé profil de restriction.

Le polymorphisme T3801C fait apparaître un site de restriction supplémentaire pour *HpaII* (**figure 8**) enzyme extraite de la bactérie *Haemophilus parainfluenzae* (American Type Culture Collection (ATCC) 49669) ou celui de son isoschizomère *MspI* extraite de bactéries du genre *Moraxella* (ATCC 49670).

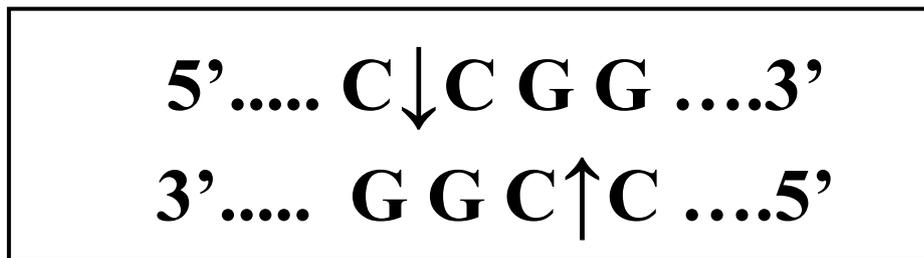


Figure 8 : Représentation schématique du site de restriction de l'enzyme *HpaII*.

Matériel :

- Support pour le moulage,
- Étuve,
- Erlenmeyer[®],
- Micro-onde,
- Cuve d'électrophorèse et peigne,
- Plaques pour coloration,
- Pipette,
- Générateur de courant,
- Chambre avec lampe UV munie d'un système de photographie-impression.

Réactifs :

- Enzyme de restriction *Hpa*II (Kit BioLabs®),
- Tampon de digestion 1X (CutSmart® Buffer) (Kit BioLabs®),
- Gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) (3 %),
- Tris-Borate EDTA (TBE) 1X (100 ml par gel),
- BET (Bromure d'Éthidium),
- BBP (Bleu de Bromo-Phénol) (dilué au ½ dans le TBE1X),
- Marqueur de taille (100 à 600 pb) (**annexe III**).

b- Mode opératoire :

Après préparation du milieu réactionnel de la digestion (**annexe II**), les produits de PCR sont mis en incubation pendant 5 heures à 37°C dans l'étuve. La digestion est stoppée par immersion dans un bain marie à 80°C pendant 20 minutes. La migration se fait à 100V et pendant 2 heures. Cette migration génère des profils permettant la distinction entre les homozygotes et l'hétérozygote.

Pour le génotype TT on observe une seule bande qui correspond au fragment de 340 pb. Pour le génotype TC on obtient 3 bandes qui correspondent aux fragments de 140, 200 et 340 pb. Enfin, pour le génotype CC, on observe deux bandes correspondantes à deux fragments de 140 et 200 pb (**figure 9**).

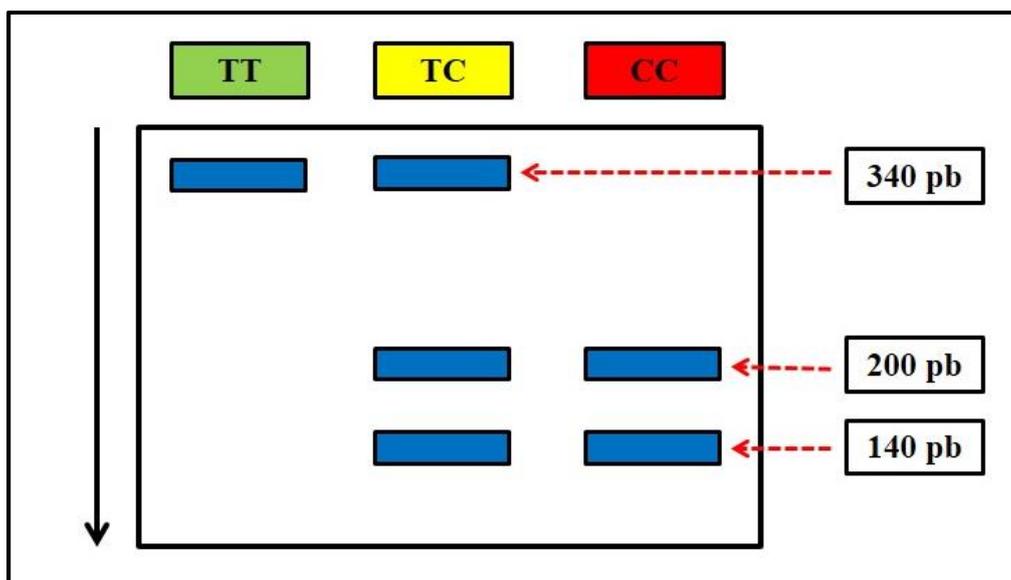


Figure 9 : Représentation schématique du résultat de l'analyse par RFLP du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* sur un fragment de PCR digéré par *Hpa*II.

3-3- Analyse statistique :

Dans ce travail de recherche nous avons effectué une étude statistique visant à prospecter l'association entre le polymorphisme T3801C du gène *CYP11A1* et la survenue du syndrome des ovaires polykystiques. Nous avons procédé à une étude transversale de type cas-témoins pour chercher à déceler une différence de distribution d'un variant génétique entre une population de cas (femmes OPK), constituée d'individus diagnostiqués avec le trouble d'intérêt, et une population composée de témoins, supposés sains, sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du dysfonctionnement étudié. L'objectif de cette étude était de vérifier, sur un « échantillon aussi représentatif que possible » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent ou non le polymorphisme étudié, supposé délétère, à un risque accru de développer un syndrome des ovaires polykystiques.

Préalablement à toute analyse statistique de type cas-témoins, il est nécessaire de réaliser une évaluation de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* pour éviter de possibles erreurs dues à un biais de génotypage ou de sélection. Pour vérifier qu'une population est en équilibre d'*Hardy-Weinberg*, l'utilisation du test du χ^2 standard est préconisée. Cependant, cette évaluation classique du χ^2 est possible uniquement lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser le χ^2 corrigé avec la correction de *Fisher*, valable lorsque la représentativité d'un génotype est inférieure à 3. Cela a été fait en utilisant une macro Excel (Microsoft Office® 2010) téléchargées sur le site : <http://www.anastats.fr/outils.php>. Si le degré de significativité (*p-value*) indiqué est $< 0,05$, cela permet de conclure que notre population d'étude n'est pas en équilibre d'*Hardy-Weinberg*. Cette valeur a été déterminée pour les cohortes de témoins et de celle des femmes OPK enrôlées dans cette étude.

L'analyse statistique réalisée par l'utilisation du test du χ^2 , aussi appelé test de *Pearson*, est basée sur le calcul de l'Odds Ratio (OR) et la valeur *p* dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme et le dysfonctionnement étudié. Les calculs ont été faits en utilisant le logiciel EPI-info 7.0™ ; logiciel de statistiques appliquées à l'épidémiologie disponible en accès et téléchargement gratuit à l'adresse : <http://www.epiconcept.fr>.

Pour le calcul de l'OR nous avons établi un tableau de contingence. Il est présenté sous la forme d'un tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne. $L'OR = (a/b)/(c/d)$. L'Intervalle de Confiance (IC) fixé est de 95 % (ou 0,95) (**tableau IV**).

Tableau IV : Tableau de contingence croisé type pour une étude cas-témoins.

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

Pour la valeur p , le seuil critique que nous avons fixé est de 0,05 (vu que la valeur de l'IC pour l'OR est de 95 %). Si la valeur de p calculée est inférieure à ce seuil fixé, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

Afin d'évaluer toutes les contributions possibles de l'allèle muté C dans la survenue du syndrome des OPK, nous avons analysé différents effets possibles de l'allèle muté sur notre population de femmes OPK en comparaison avec nos témoins (**tableau V**).

Tableau V : Modèles de comparaison utilisés pour notre étude cas-témoins.

Modèle de comparaison	Fréquences comparées
Modèle dominant	TT <i>versus</i> TC+CC
Modèle récessif	CC <i>versus</i> TC+TT
Modèle homozygote	CC <i>versus</i> TT
Modèle hétérozygote	CC <i>versus</i> TC
Modèle allélique	C <i>versus</i> T

Résultats
et
discussions

I- Description clinique et biologique des cas :

Dans ce travail de mémoire de Master en Génétique Moléculaire, nous avons essayé de réaliser une enquête épidémiologique descriptive afin d'avoir des éléments de réponse concernant la prévalence du syndrome OPK dans la région de Constantine. Après avoir pris contact avec les services de santé publique de la région en charge de ce dysfonctionnement, il nous a paru clair qu'il nous est impossible de mettre en place cette enquête épidémiologique et ce pour plusieurs raisons : d'une part, les femmes qui présentent un syndrome OPK, dysfonctionnement ne nécessitant pas une hospitalisation, sont prises en charge en consultation externe et les données relatives à ces patientes ne sont pas enregistrées, d'autre part, l'essentiel des femmes de la région de Constantine qui présentent ce syndrome sont prises en charge, en consultation externe, par des médecins gynécologues travaillant dans des cabinets privés qui ne tiennent pas de registres informatifs des cas d'OPK recensés.

Dans ce sens, nous nous sommes orientés vers la maternité Sidi-Mabrouk Constantine pour suivre, en consultation externe, en concertation avec les médecins gynécologues, les femmes qui se présentent avec un syndrome OPK. En marge de cette consultation, nous avons pu recueillir des données clinico-biologiques relatives à ces patientes. Un prélèvement sanguin, destiné à l'analyse moléculaire réalisée ultérieurement, a été également effectué.

Durant la période de notre stage allant de Mars 2017 à Mai 2017, nous avons recensé, au niveau de la structure de santé susmentionnée, 5 femmes qui présentaient un syndrome OPK. Après la réalisation d'un questionnaire et d'un examen clinique approfondi par les médecins cliniciens affiliés à cette structure, après la réalisation d'un bilan biologique standard pour une infertilité féminine et interprétation des résultats, le diagnostic d'OPK a été confirmé. Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients sont résumés dans le tableau ci-après (**tableau VI**).

Tableau VI : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes avec un syndrome OPK.

Patientes	Âge	situation familiale	Nombre d'enfants	Taille (m)	Poids (kg)	IMC (Kg/m ²)	Motifs de consultation	N° annuel de menstruations	Hirsutisme	Taux de LH	Taux de FSH	Rapport LH/FSH	Taux de testostérone	Taux de prolactine	Aspect échographique
P1	27 ans	Mariée	0	1,62	80	30,48	Infertilité primaire	06	***	7,05	6,02	1,17	0,16	16,20	Typique
P2	24 ans	Mariée	0	1,50	109	48,44	Infertilité primaire	08	**	5,89	5,61	1,04	0,9	18,41	Typique
P3	23 ans	Mariée	0	1,60	60	23,44	Infertilité primaire	09	**	27	25,1	1,07	0,19	27	Typique
P4	37 ans	Mariée	2	1,60	78	30,47	Infertilité secondaire	08	/	7,28	7,98	0,91	0,12	22	Typique
P5	30 ans	Mariée	1	1,62	65	24,77	Infertilité secondaire	05	**	23	5,10	4,63	0,18	7,26	Typique

L'analyse des données recueillies permet d'avoir des éléments de réponse quant aux caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome OPK. Plusieurs paramètres ont été explorés.

Pour une période de 3 mois, nous avons recensé 5 cas de femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques. Malheureusement, ces renseignements ne nous permettent pas d'avoir une idée réelle sur la prévalence de ce dysfonctionnement dans la région de Constantine. De plus, une part importante de femmes avec ce syndrome préfère une prise en charge dans le privé ce qui complique encore la détermination réelle de l'incidence. Après une recherche bibliographique rigoureuse, à notre connaissance, aucune étude épidémiologique en Algérie n'a analysé la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques. Des études qui ont été réalisées en Europe ont dévoilé un taux de 4,6 à 8 % de prévalence, d'autres aux États Unis ont révélé une prévalence de 5 à 10 % avec une prédominance mexicanos-américaine par rapport aux blondes et aux afro-américaines. Le syndrome des ovaires polykystiques a été estimé affectant 3,4 % des femmes dans le monde par l'OMS. Malheureusement, les études concernant la prévalence dans les pays en voie de développement sont très rares ; une étude au Sri-Lanka utilisant les critères de Rotterdam et impliquant 2915 femmes a estimé un taux de prévalence de 6,3 %, une autre en chine utilisant les critères de NIH (National Institut of Health) et impliquant 915 femmes a révélé un taux de prévalence de 2,2 % [**Chan et al., 2017; Bahri, 2017**].

La moyenne d'âge de découverte de la pathologie dans notre population d'étude est de 28,2 ans avec des extrêmes de 23 et de 37 ans. En fait, habituellement, les symptômes du syndrome OPK commencent à la ménarche. En effet, une étude réalisée deux à quatre ans après la ménarche sur de jeunes filles avec oligoménorrhée, a retrouvé les critères de l'OPK chez 95 % d'entre elles [**Fernandes et al., 2005**]. Un début plus tardif peut également se produire, à l'occasion d'une prise de poids, par exemple. La pubarche prématurée, par sécrétion prématurée de stéroïdes surrénaliens, peut également être prémonitoire de la maladie [**Ibanez et al., 2001**]. L'âge relativement avancé de nos patientes s'explique par le fait que pour une partie des femmes algériennes, avant le mariage, les troubles des règles et l'hirsutisme, généralement caractéristiques d'un OPK, poussent rarement ces patientes à consulter. En effet, dans notre cohorte, le désir d'avoir un enfant constitue le motif principal de consultation. Nous avons constaté sur nos patientes une infertilité primaire pour 60 % des femmes et secondaire pour 40 %. En effet, le syndrome OPK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas et qui s'associe le plus souvent à une irrégularité menstruelle [**ESHRE/ASRM, 2012**].

Le bilan hormonal des femmes incluses dans cette étude a comporté un dosage de FSH, LH, testostérone totale et prolactine réalisé entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du cycle. Le dosage de l'estradiol, $\Delta 4$ androstènedione, testostérone totale et 17OH progestérone n'a pas eu lieu. Ce bilan permet de rechercher une hyperandrogénie biologique, et d'éliminer les autres causes de troubles du cycle [Couzinet *et al.*, 1993].

Le taux de la testostérone relevé dans notre cohorte est en moyenne de 0,31. Toutes les valeurs étaient inférieures à 1. Un taux supérieur à 1 ng/ml doit faire éliminer une autre cause d'hyperandrogénie que le syndrome OPK, en particulier une cause tumorale. Une augmentation de la LH en début de cycle fait penser à la présence d'un syndrome OPK, cette augmentation s'accompagne généralement d'une augmentation de la testostérone. Cependant, l'interprétation des fluctuations de la LH doit se faire en comparaison avec celle de la FSH et ce en établissant le rapport FSH / LH [Pigny, 2006].

Nous avons constaté, chez quatre patientes (80 %), un taux de LH supérieur à celui de la FSH et donc une inversion du rapport FSH / LH. Les données de la bibliographie rapportent, cependant, une inversion de ce rapport, dans 40 % des cas. L'augmentation de la sécrétion pulsatile de LH et son élévation préférentielle par rapport à la FSH avaient suggéré un profil particulier des gonadotrophines, avec une augmentation du rapport LH/FSH. Ce critère est inconstant et n'a pas été retenu comme critère essentiel au diagnostic biologique du syndrome OPK. En revanche, il est important de rappeler que la testostérone n'exerce pas ou peu d'effet de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH chez la femme. Ainsi, une augmentation de la biodisponibilité de la testostérone par la simple diminution de sa protéine de transport n'est pas compensée par une diminution de la sécrétion des gonadotrophines [Bahri, 2017].

L'IMC est, en moyenne, dans notre population d'étude, de 31,52 kg/m² avec des extrêmes allant de 23,44 à 48,44. Selon les règles de l'interprétation de l'IMC : deux patientes (40 %) présentent une corpulence normale, deux (40 %) avec une obésité modérée et une patiente (20 %) est en obésité morbide (massive) avec un IMC de 48,44. Selon les données de la littérature, 50 à 70 % des femmes atteintes du syndrome OPK ont un excès pondéral. Beaucoup sont obèses, bien que l'obésité n'ait pas de rôle causal dans le développement du syndrome, mais soit plutôt la conséquence de l'insulino-résistance. L'excès d'adiposité pourrait d'ailleurs aggraver les troubles reproductifs et métaboliques associés à ce dysfonctionnement [Torrea et Fernandez, 2007].

L'hirsutisme, manifestation cutanée la plus visible du syndrome des ovaires polykystique, permet de quantifier l'imprégnation androgénique et ce selon le score de Ferriman et Gallwey. Ce signe est présent chez quatre patientes de notre cohorte (80 %). Il est intéressant de remarquer que la patiente OPK de notre cohorte qui n'arbore pas de signe, présente le taux de testostérone (0,12) le plus bas de notre série [Aziz et al., 2001 ; Aziz, 2006].

Le syndrome OPK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas, vraisemblablement par arrêt de maturation folliculaire. L'anovulation liée à ce dysfonctionnement s'accompagne le plus souvent, mais pas constamment, d'irrégularité menstruelle de type oligoménorrhée et aménorrhée [Hamilton-Fairley et al., 1992 ; Fedorcsak et al., 2000]. Dans notre cohorte, l'oligoménorrhée, définie par un nombre annuel de menstruations inférieur à 8 est retrouvée chez quatre (80 %) de nos patientes OPK.

Un aspect typique d'ovaire polykystique à l'échographie avec plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires est présent chez la totalité des patientes recrutées dans cette étude. Cependant, il est en effet possible d'avoir un syndrome OPK sans ovaire polykystique échographique et inversement : leur présence ne signe pas le diagnostic [Franks, 2006].

La première partie de cette étude met l'accent sur l'importance des troubles fonctionnels dans le diagnostic de ce dysfonctionnement. Cependant, certains spécialistes critiquent la définition actuelle du syndrome OPK (critères de Rotterdam) qui, à leurs yeux, ne met pas suffisamment l'accent sur l'hyperandrogénie, élément physiopathologique essentiel mais actuellement non nécessaire au diagnostic. D'autres déplorent le manque de données sur l'infertilité et le risque métabolique des patientes répondant à cette définition. Ces critères diagnostiques de syndrome OPK semblent d'ailleurs artificiels, sans preuves statistiques [Azziz et al., 2006].

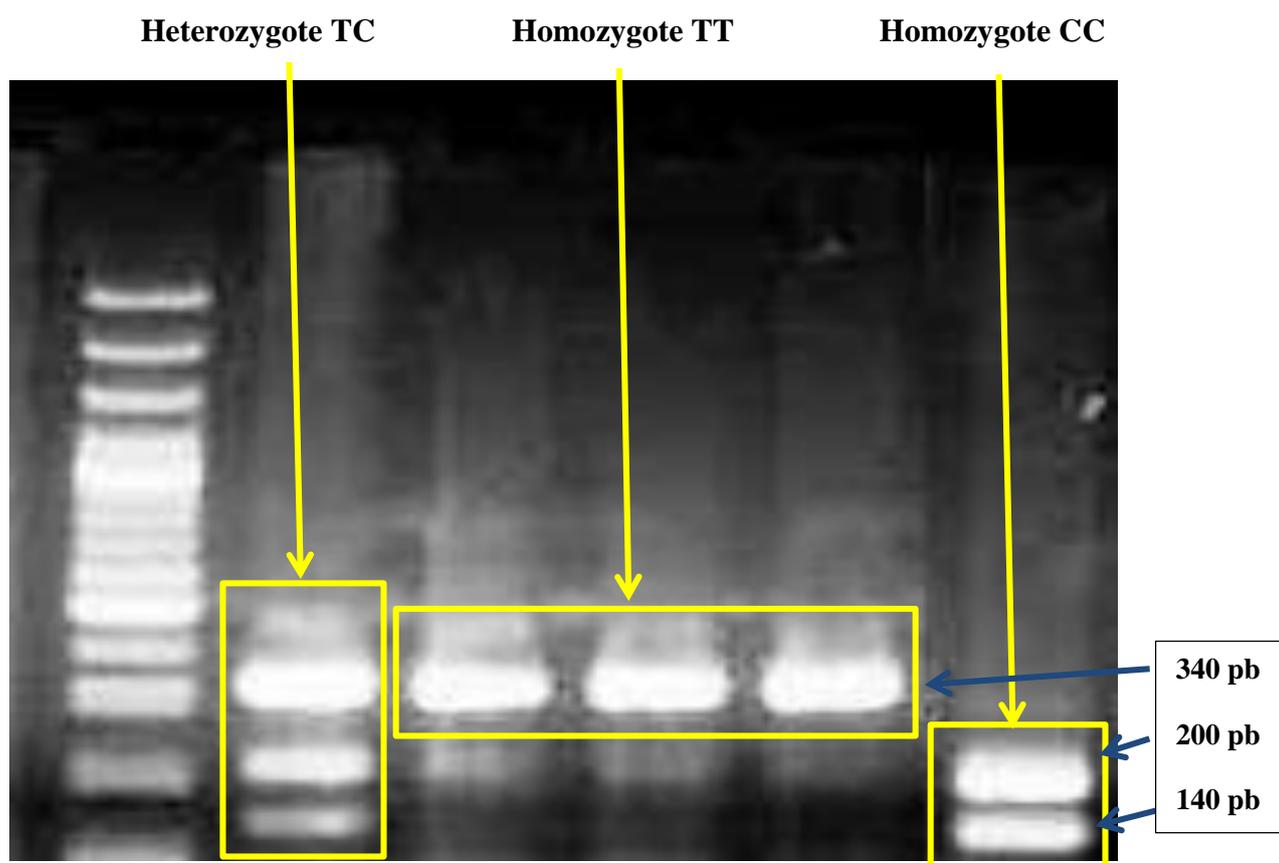
Il est important de constater également que l'amélioration des performances des machines d'échographie a conduit, artificiellement et de plus en plus fréquemment, au diagnostic d'ovaire polykystique [Franks, 2006]. Il est nécessaire, dans toute étude épidémiologique de tenir compte de ce paramètre qui peut induire une augmentation non réelle de la prévalence de ce syndrome dans une population donnée. La présence d'ovaires polykystiques échographiques est un critère important du diagnostic et contribue au caractère hétérogène du syndrome, avec notamment l'apparition de groupes de femmes atteintes de syndrome OPK sans hyperandrogénie ou sans irrégularité menstruelle présentant des traits symptomatologiques différents [Broekmans et al., 2006 ; Dewailly et al., 2006].

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques reste souvent un exercice difficile. En effet, la symptomatologie est hétérogène et variable avec le temps. Les signes cliniques de cette maladie chronique extrêmement fréquente peuvent être ressentis comme normaux par la patiente. Comparé aux femmes sans dystrophie ovarienne, les femmes atteintes du syndrome OPK ont presque toujours une perturbation de la sécrétion des gonadotrophines. Cependant, la concentration sanguine des gonadotrophines étant variable au cours du cycle menstruel, une simple mesure de la LH et de la FSH est peu sensible. Ainsi, dans la pratique clinique courante, un niveau élevé de LH ou un rapport élevé de LH/FSH n'est plus nécessaire au diagnostic de SOPK [Ehrmann, 2005]. L'anovulation chronique se manifeste le plus souvent par une oligoménorrhée ou par une aménorrhée. Les cycles anovulatoires peuvent entraîner des saignements utérins dysfonctionnels et une diminution de la fertilité. Parmi les manifestations cutanées d'hyperandrogénémie, on trouve l'hirsutisme, l'acné et l'alopecie androgénique, tandis que l'*acanthosis nigricans* est un marqueur cutané d'hyperinsulinisme [Charnvises et al., 2005].

Le syndrome des ovaires polykystiques est classiquement lié à un petit poids à la naissance, à des signes d'hyperandrogénémie à la puberté, à de l'obésité à l'adolescence, à de l'oligoménorrhée ou à de l'aménorrhée à l'âge adulte et à un risque de syndrome métabolique avec maladies cardiovasculaires possibles plus tard dans la vie. Par ailleurs, l'anovulation chronique augmente le risque de cancer de l'endomètre [Croteau et Bérubé, 2011]. Cette affection nécessite donc un traitement propre à chaque étape de la vie et un suivi à long terme. La modification du mode de vie constitue la pierre angulaire de la prise en charge. En effet, un cycle menstruel normal peut réapparaître chez plusieurs femmes après une perte de poids minime (de 5 % à 10 %). Toutefois, beaucoup de femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques peuvent avoir de la difficulté à maigrir [Vause et Cheung, 2010].

II- Analyse moléculaire :

Le génotypage du gène *CYP11A1* pour le polymorphisme T3801C a été fait par PCR/digestion. Après amplification partielle de la région 3' non-codante et digestion des amplicons par *HpaII*, le profil de restriction obtenu permet la distinction entre l'homozygote TT, l'hétérozygote TC et l'homozygote CC (voir photographies ci-après). À partir des résultats ainsi obtenus, les fréquences génotypiques et alléliques ont été calculées (tableau VII, figures 10 et 11).



Photographie 01 : Profil de restriction des produits de l'amplification partielle de la région 3' non codante du gène *CYP1A1* après digestion par *HpaII*.

Tableau VII : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* dans notre population d'étude.

Patients					Témoins				
TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C
03 60 %	01 20 %	01 20 %	07 70 %	03 30 %	71 84,52 %	11 13,10 %	02 02,38 %	153 91,07 %	15 08,93 %
05 100 %			10 100 %		84 100 %			168 100 %	

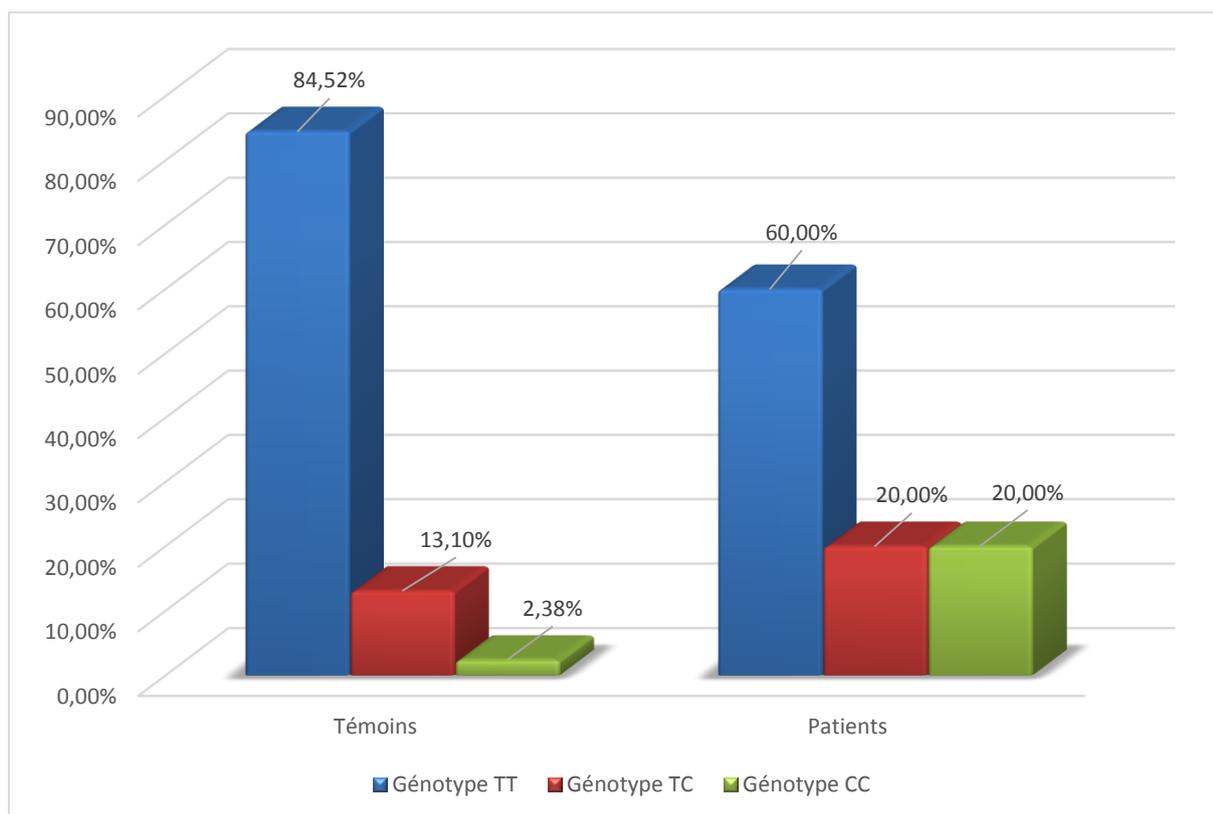


Figure 10 : Fréquences génotypiques du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* dans notre population d'étude.

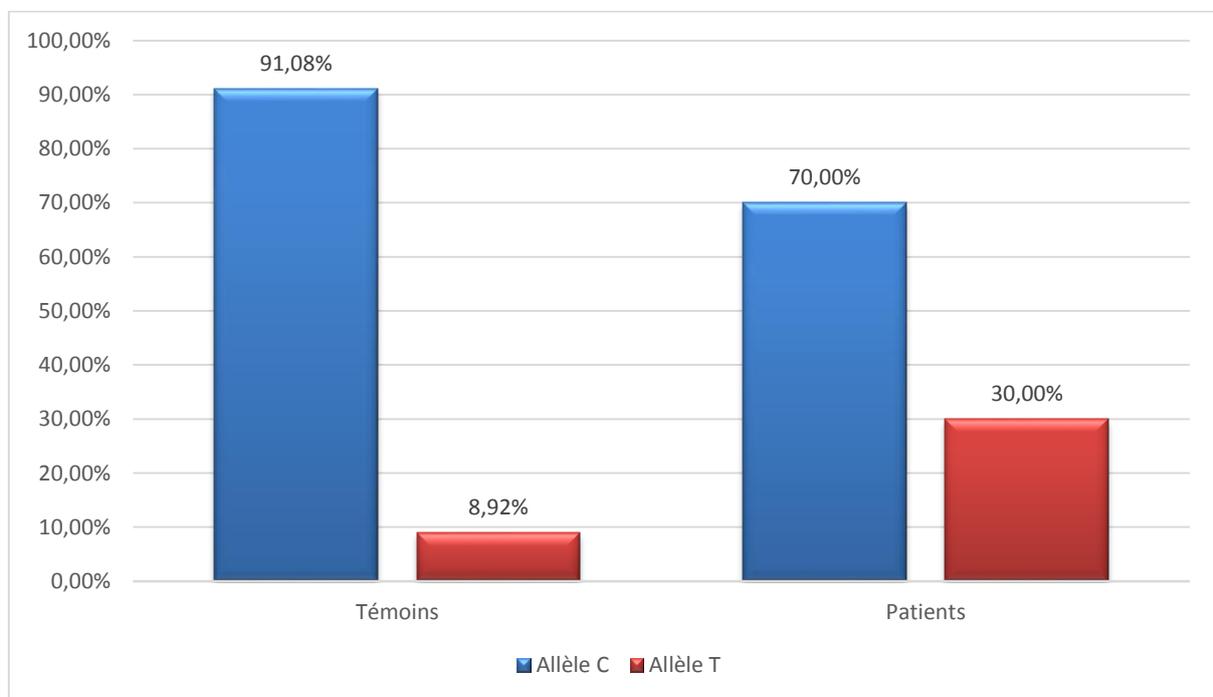


Figure 11 : Fréquences alléliques du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* dans notre population d'étude.

Tableau VIII : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme T3801C du *CYP1A1* dans notre population d'étude.

Modèle de comparaison	Modèle dominant	Modèle récessif	Modèle homozygote	Modèle hétérozygote	Modèle allélique
	TT vs TC+CC	CC vs TC+TT	CC vs TT	CC vs TC	C vs T
OR	3,64	10,25	11,83	0,18	4,37
Risque relatif	2,58	8,4	9,12	0,59	3,36
Valeur <i>p</i>	0,245	0,176	0,222	0,346	0,210

Nous avons évalué la valeur de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* pour nos deux cohortes (femmes OPK et témoins) pour le polymorphisme étudié, et obtenu une *p-value* de **0,241** pour les femmes OPK et de **0,074** pour les témoins ; toutes supérieures à 0,05 suggérant que l'équilibre de *Hardy-Weinberg* est respecté.

L'analyse des résultats du génotypage du *CYP1A1* pour le polymorphisme T3801C révèle une distribution des fréquences génotypiques et alléliques hétérogène entre femmes OPK et témoins. En effet, et ce dans les deux cohortes, le génotype sauvage TT est le plus fréquent (60 % pour les patientes et 84,52 % pour les témoins). Chez les femmes OPK, les deux génotypes ; l'hétérozygote TC et l'homozygote muté CC sont retrouvés avec la même fréquence (20 %). Au contraire, chez les témoins, le génotype hétérozygote TC (13,10 %) est beaucoup plus fréquent que l'homozygote muté CC (2,38 %).

De même que pour les fréquences génotypiques, les fréquences alléliques présentent une certaine disparité entre les deux groupes. En effet, même si l'allèle sauvage T est le plus fréquent, l'allèle morbide C est retrouvé à une fréquence relativement élevée chez les patientes OPK (30 %) et ce en comparaison avec les témoins (8,92 %)

Une fois les fréquences génotypiques et alléliques calculés, nous avons procédé à l'analyse statistique des données obtenues. Après calcul de l'OR et de la *p-value*, toutes les différences de distribution génotypiques et alléliques observées ne sont pas statistiquement significatives (**tableau VIII**). Ces résultats suggèrent que le polymorphisme T3801C du gène *CYP11A1* ne constitue pas un facteur de risque du dysfonctionnement étudié et ce, du moins, dans notre population d'étude.

À l'heure actuelle, la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques reste mal comprise. Les causes en sont probablement multifactorielles comprenant une part génétique et une part environnementale. La morphologie de l'ovaire polykystique est cependant bien établie avec une augmentation importante du nombre de petits follicules en croissance. Il semblerait que, d'une part, le recrutement folliculaire soit accru et d'autre part que la croissance terminale soit bloquée. Des taux anormalement élevés d'androgènes semblent être responsables de l'excès de petits follicules en croissance dans l'OPK. L'hyperandrogénie pourrait être expliquée par l'effet de plusieurs facteurs sur l'activité des cellules thécales. Chez les OPK, on observe une élévation de la concentration sérique de LH due à une augmentation de la pulsativité de la GnRH. En effet, chez les femmes OPK, les pulses de LH sont plus nombreux et plus longs. La LH étant impliquée dans la stimulation de la stéroïdogénèse des cellules thécales, ceci explique l'augmentation de la production d'androgènes [**Dewailly et al., 2006**].

Une dérégulation de l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse chez les femmes OPK a été mise en évidence, principalement celle des CYP17 et CYP11A1. L'augmentation de certaines enzymes de la stéroïdogénèse dans les cellules de la thèque des femmes avec un OPK explique l'augmentation de la production des androgènes [**Poncelet et Sifer, 2011**].

Partant de cette hypothèse, nous avons étudié le polymorphisme T3801 du gène *CYP11A1* comme facteur de risque potentiel de ce dysfonctionnement. Rappelons que ce polymorphisme confère une activité accrue à l'enzyme par augmentation du niveau d'expression due à la stabilité de l'ARNm. Cette augmentation pourrait, en partie, contribuer à la genèse d'un syndrome OPK. À notre connaissance, cette étude est réalisée pour la première fois en Algérie. De par le monde, des études menées dans diverses populations ont essayé d'évaluer le rôle de ce polymorphisme dans la formation d'un OPK [**Shen et al., 2013**]. Les détails relatives aux études publiés sur cette problématique sont exposés ci-après (**tableau IX, figures 12 et 13**).

Tableau IX : Caractéristiques des différentes études rapportées dans la littérature ayant prospecté l'implication des polymorphismes du gène *CYP11A1* en relation avec le syndrome OPK.

N°	Auteur	Pays	Polymorphisme étudié	Technique utilisée	Femmes OPK						Témoins						Conclusion
					Cohorte	TT (%)	TC (%)	CC (%)	T (%)	C (%)	Cohorte	TT (%)	TC (%)	CC (%)	T (%)	C (%)	
1	Babu et al., 2004	Inde	T3801C	PCR-RFLP	180	26,11	65,00	8,89	58,61	41,38	72	30,56	51,39	18,06	56,25	43,75	Association
2	Esinler et al., 2008	Turquie	Ile462Val	AS-PCR	48	/	/	/	/	/	96	/	/	/	/	/	Pas d'association
3	Unsal et al., 2009	Turquie	T3801C	PCR-RFLP	44	59,00	41,00	0,00	79,54	20,45	50	70,00	28,00	0,00	86,00	14,00	Pas d'association
4	Wang et al., 2009	Chine	Ile462Val	AS-PCR	205	/	/	/	/	/	177	/	/	/	/	/	Pas d'association
5	Akgul et al., 2011	Turquie	Ile462Val	AS-PCR	44	/	/	/	/	/	120	/	/	/	/	/	Pas d'association
7	Suguna et al., 2016	Inde	T3801C	PCR-RFLP	55	10,89	80,00	9,11	50,90	49,10	100	21,00	72,00	7,00	57,00	43,00	Association
8	La présente étude	Algérie	T3801C	PCR-RFLP	5	60,00	20,00	20,00	70,00	30,00	84	84,52	13,10	2,38	91,07	8,93	Pas d'association

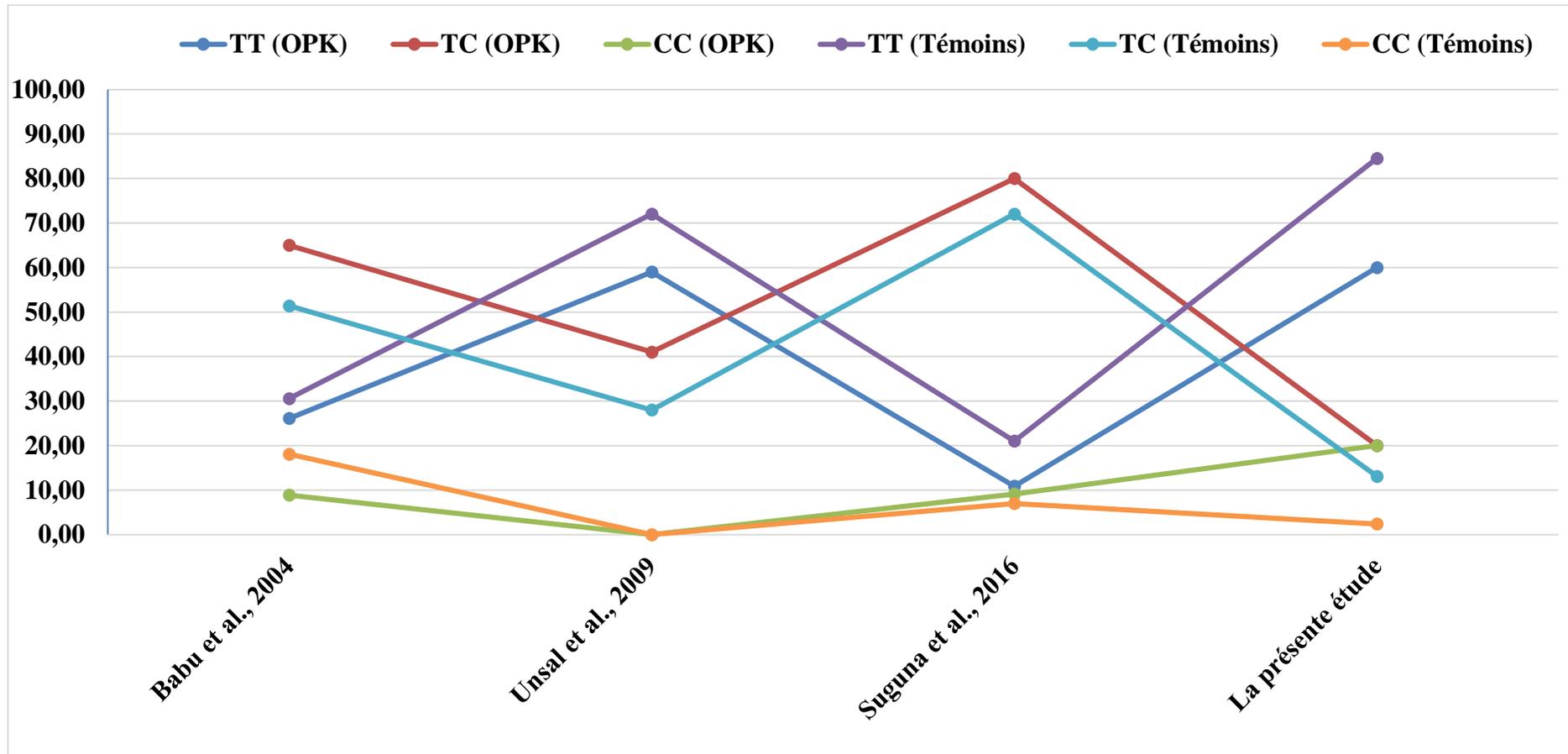


Figure 12 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études de populations d'OPK et de témoins du polymorphisme T3801C du *CYP1A1*.

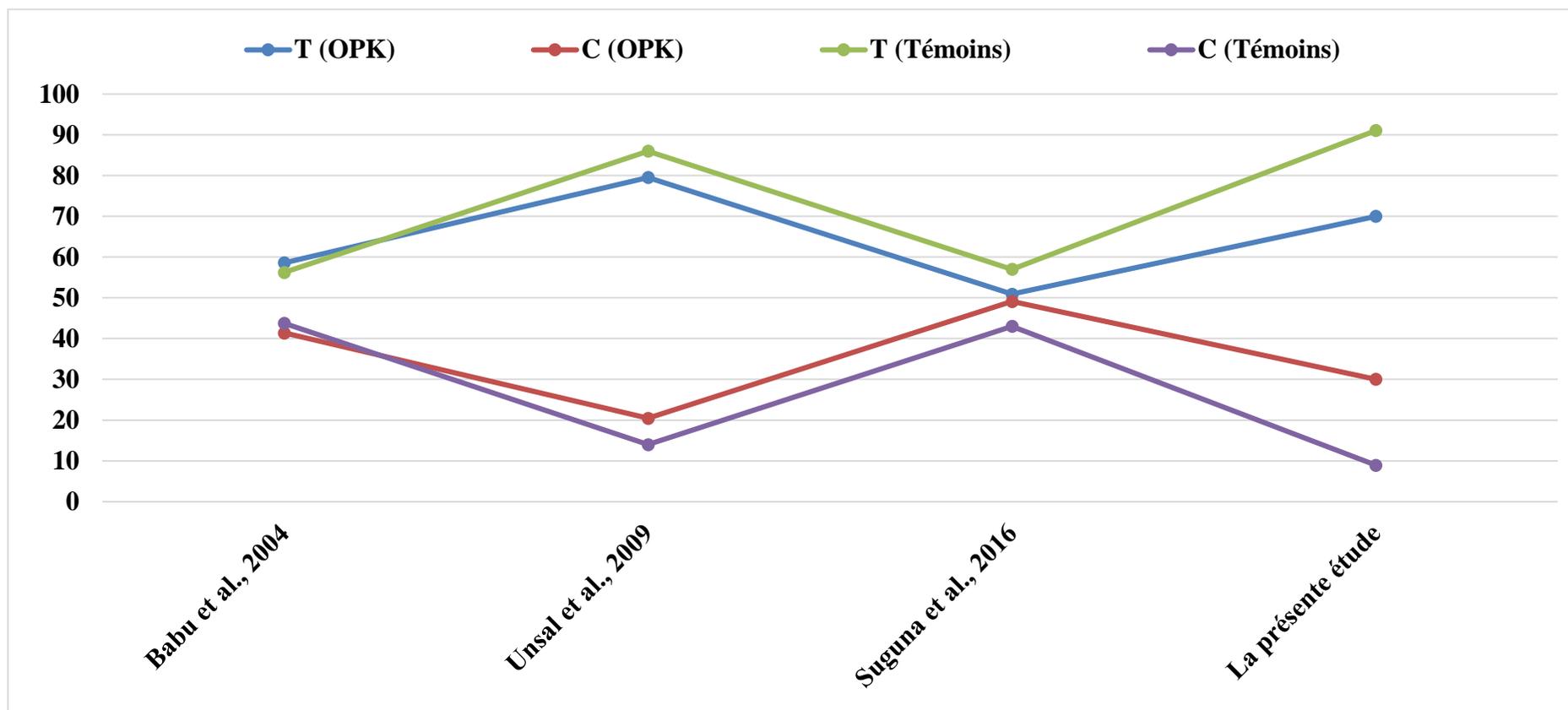


Figure 13 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études de populations d’OPK et de témoins du polymorphisme T3801C du *CYP1A1*.

Après une recherche bibliographique rigoureuse menée sur les bases de données (*PubMed*) nous avons recensé 7 études de type cas-témoins et une méta-analyse ayant prospectés l'implication des polymorphismes du gène *CYP11A1* dans la survenue du syndrome des ovaires polykystiques.

La première étude avec des données exploitables pour une possible comparaison des résultats a été publiée en 2004, menée sur la population indienne et rapporte une association significative entre le polymorphisme m1 et le syndrome OPK. Dans cette étude ont été recruté 180 femmes OPK et 72 témoins sains. La technique utilisée pour le génotypage, similaire à la nôtre, est une PCR/digestion. Il est intéressant de remarquer que les fréquences génotypiques obtenu dans la population des OPK, respectivement de 26,11 % pour l'homozygote TT, de 65 % pour l'hétérozygote TC et de 8,89 % pour l'homozygote CC sont très différentes des nôtres, alors que les fréquences alléliques, respectivement de 58,61 % pour l'allèle T et 41,38 % pour l'allèle C sont très proche que celles que nous avons trouvé dans notre étude. En parallèle, les fréquences génotypiques et alléliques dans le groupe des témoins sont complètement différentes de ce que nous avons trouvé [**Babu et al., 2004**]. Cela traduit probablement une structure génétique, différente de la nôtre, de la population Indienne.

Une étude réalisée par la suite sur un échantillon de la population Turque n'a pas reproduit ce résultat et montre que les polymorphismes du *CYP11A1* n'ont aucun effet sur la susceptibilité génétique à ce dysfonctionnement [**Unsal et al., 2009**]. Toujours en utilisant la même technique pour révéler le polymorphisme prospecté, il est intéressant de noter que la taille de la population d'étude (44 femmes OPK et 50 témoins) est inférieure à celle prospectée par **Babu et al., 2004**.

Enfin, la dernière étude en date ayant prospecté l'implication du polymorphisme d'intérêt avec ce dysfonctionnement est celle menée en 2016 sur une population indienne de 55 femmes OPK et 100 témoins [**Suguna et al., 2016**]. Les résultats de cette étude, en contradiction avec les nôtres, conclus à l'absence d'association. Les fréquences génotypiques et alléliques obtenus diffèrent de ceux rapportées par l'étude Turque de **Unsal et al., 2009** et également des nôtres. Cependant, ces fréquences sont relativement proches de celles publiées par **Babu et al., 2004** sur la population indienne. Ceci confirme la construction génétique particulière de cette population pour le polymorphisme étudié.

Une méta-analyse de synthèse réalisée par une équipe chinoise en 2013 démontre que le polymorphisme T3801C est associé à un risque accru de développement d'OPK chez les Caucasiens mais pas chez les asiatiques et fourni une preuve d'une association significative entre le polymorphisme T3801C avec ce dysfonctionnement [Shen *et al.*, 2013]. Les résultats de cette méta-analyse, contradictoires aux nôtres quant à l'association chez les Caucasiens, pourraient être dues à de nombreux facteurs, y compris les diverses procédures de recrutement des populations. Malheureusement, aucune étude du genre n'a été menée sur des populations dont les origines géographiques et/ou ethniques sont proches de celles de la population Algérienne. De ce fait, toute comparaison avec les études précédemment citées peut être fortement biaisée par ce facteur de confusion.

D'autres études, au nombre de trois, réalisées celle-ci sur l'impact du polymorphisme Ile462Val (m2) du même gène dans la susceptibilité au syndrome OPK, démontrent que ce polymorphisme ne constitue pas un facteur de risque [Esinler *et al.*, 2008 ; Wang *et al.*, 2009 ; Akgul *et al.*, 2011].

L'absence d'association dans notre étude peut découler de la taille relativement restreinte de l'échantillon étudié comme elle peut indiquer l'absence d'exposition de notre population à des produits pouvant potentiellement exacerber l'effet d'un polymorphisme activateur du gène *CYP1A1*. Plus important encore, les effets génétiques de faible pénétrance du polymorphisme d'intérêt peuvent dépendre en grande partie de l'interaction avec d'autres polymorphismes et/ou d'une exposition environnementale particulière, y compris les facteurs environnementaux liés à des professions et/ou des habitats particuliers. Il faut prendre en considération que, à l'heure actuelle, l'Algérie n'est pas un pays où la pollution industrielle peut être considérée comme facteur de risque prépondérant.

Depuis l'identification des polymorphismes du *CYP1A1*, de nombreuses études ont prospecté son implication dans la pathogenèse de nombreuses maladies. Les premières d'entre-elles sont les pathologies cancéreuses (Adali *et al.*, 2011). Les mécanismes biologiques par lesquels la variation d'activité du *CYP1A1* exerce ses effets sur la genèse de l'OPK ne sont pas clairement élucidés. L'enzyme CYP1A1 joue un rôle essentiel dans le métabolisme de phase I de HAP et dans le métabolisme des œstrogènes, la dysfonction du CYP1A1, même au niveau régulation, peut causer des dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines (Adali *et al.*, 2011).

Les résultats obtenus sont difficilement interprétables car la fréquence des polymorphismes du gène *CYP1A1* dans la population générale montre des différences indéniables. La fréquence de distribution du polymorphisme T3801C de ce gène n'est pas étudiée de manière aussi étendue que celle des polymorphismes m2 (*CYP1A1**2C, Ile462Val) et m4 (*CYP1A1**4, Thr461Asn) du même gène et qui induisent des changements dans la séquence protéique de l'enzyme. Les données actuelles suggèrent que l'allèle muté C est rarement retrouvé chez les africains, les asiatiques et les hispaniques et que le génotype 3801CC est essentiellement rencontré chez les Caucasiens plus que dans d'autres ethnies. En effet, un gradient descendant Nord-Sud a été observé pour ce polymorphisme. De ce fait, sa fréquence est très faible dans les populations africaines sub-sahariennes en comparaison avec les populations du Nord contient.

L'écart entre les fréquences génotypiques et alléliques des différents rapports est fréquemment observé pour les études génétiques d'association de type cas-témoins, la diversité réelle ainsi que le biais d'échantillonnage de la population d'étude peut expliquer la sous-estimation de la prédisposition conférée par un polymorphisme génétique supposé délétère. Dans le cas du polymorphisme T3801 du gène *CYP1A1*, les deux conditions peuvent contribuer à cet écart observé. Une explication possible pourrait être que les polymorphismes avec des effets fonctionnels légers ne seraient d'une importance pathogène qu'en présence de facteurs environnementaux spécifiques qui s'ajoutent à un certain bagage génétique. Outre la différence de l'origine ethnique et géographique, d'autres facteurs liés à la population d'étude peuvent donner une autre explication plausible de la discordance.

La bibliographie regorge aujourd'hui de plusieurs milliers études d'association construites sur le modèle cas-témoins. Cependant, contrairement à des études fonctionnelles, les résultats rapportés ne sont pas toujours reproductibles et souvent discordants. Différents effets pourraient être incriminés : la taille et la composition des populations malades/témoins étudiées, les techniques de biologie moléculaire utilisées pour mettre en évidence le polymorphisme d'intérêt, l'hétérogénéité phénotypique du dysfonctionnement étudié, la variabilité interindividuelle des effets phénotypiques ainsi que les différences ethniques et géographiques. Tous ces éléments doivent nous faire prendre conscience qu'il est nécessaire de prendre en considération les résultats de ces études avec prudence.

**Conclusion
et
Perspectives**

Dans le syndrome des ovaires polykystiques, l'existence d'une composante génétique est fondée sur des analyses de groupements de cas familiaux. L'hyperandrogénémie familiale semble être la caractéristique génétique héréditaire la plus forte. L'étude génétique de ce dysfonctionnement est rendue difficile par plusieurs facteurs. D'une part, ce syndrome est associé à une infertilité, limitant la disponibilité de grands arbres généalogiques pour une analyse de liaison, d'autre part, le syndrome OPK étant une maladie hétérogène, les études familiales ne peuvent pas être facilement comparées en raison de l'utilisation de critères de diagnostics différents. Enfin, un phénotype masculin OPK n'a pas encore été clairement identifié. Malgré ces problèmes, la majorité des études suggère un trait héréditaire dominant de faible pénétrance et d'expressivité variable. Ce mode d'hérédité serait en accord avec les signes cliniques variables de ce syndrome. Cependant, une hérédité polygénique multifactorielle ne peut pas être exclue.

Dans la démarche de recherche d'une étiologie génétique évidente, plusieurs gènes candidats ont été explorés : ceux impliqués dans la synthèse et l'action des hormones stéroïdes, ceux impliqués dans le métabolisme des glucides et ceux impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines peuvent donner une explication cohérente à cette pathologie. Explorés historiquement en premier, les gènes du cytochrome P450 semblent être les plus prometteurs. Dans ce sens, le polymorphisme du gène *CYP11A1* semble être un bon candidat et pourrait expliquer une origine génétique commune aux anomalies ovulatoires et métaboliques chez les femmes OPK. Des études ultérieures utilisant des approches de génétique moléculaire paraissent très prometteuses afin d'élucider la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques. Les enjeux en termes de politique de santé sont de taille. On peut penser que la découverte de nouveaux gènes de susceptibilité ouvrira la voie à de nouvelles thérapeutiques et à la mise en place d'études de prévention, qui viseront à préserver la fécondité, à atténuer les conséquences préjudiciables de l'hyperandrogénie et à contrôler l'évolution du syndrome métabolique.

Au final, après la réalisation ce modeste travail de recherche, il nous a paru évident que le syndrome OPK est une pathologie extrêmement fréquente, particulièrement dangereuse à long terme et malheureusement trop souvent ignorée par les patientes comme par les médecins. Pourtant une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette maladie et l'introduction de nouveaux traitements comme les agents sensibilisants à l'insuline ont fait progresser la thérapeutique et tous les risques potentiels de ce syndrome. Une meilleure connaissance dans le mécanisme physiopathologique devrait permettre, enfin, d'en percer les secrets et de lui proposer des approches thérapeutiques novatrices et plus efficaces.

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

- La mise en place, en premier temps, de registres spécialisés des femmes consultant pour un syndrome des ovaires polykystiques, dûment renseignés, au niveau des structures de santé publiques. Dans un deuxième temps, une enquête épidémiologique à l'échelle nationale doit être menée pour avoir une idée sur la prévalence de ce dysfonctionnement en Algérie. Une telle enquête pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques relatifs à la population algérienne.
- Mettre en place, au niveau des cabinets médicaux privés de gynécologie, des registres permettant de recueillir les données des consultations pour un OPK. Malheureusement, dans la région de Constantine, l'essentiel des femmes qui présentent ce dysfonctionnement préfèrent un suivi dans ces structures, qui, souvent, ne tiennent pas d'archives avec les données clinico-biologiques correspondants aux demandeurs à ces patientes.
- En Algérie et dans certaines régions, l'endogamie et la consanguinité au sein de certaines communautés constituent presque une norme. Il serait intéressant de procéder à des études génétiques familiales sur le syndrome des ovaires polykystiques au niveau de ces régions.
- La résistance à l'insuline et l'obésité qui y est souvent associée augmentent le risque de syndrome métabolique chez les femmes atteintes du syndrome OPK. De plus, comme l'excès de poids s'accroît habituellement avec l'âge, ces femmes sont susceptibles de souffrir de diabète de type 2, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle, ce qui accroît leur risque de maladies cardiovasculaires. Il serait très important d'instaurer une politique de surveillance du syndrome métabolique réalisée d'une manière systématique et périodique chez toutes les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, même chez celles dont le poids est normal. On se doit, en même temps, recommander aux femmes avec un syndrome OPK, une régulation du poids (régime alimentaire et activité physique) qui pourrait atténuer de manière assez significative les complications liées à ce dysfonctionnement.

Références bibliographiques

1. **ABBOTT DH, DUMESIC DA et FRANKS S.** 2002. Developmental origin of polycystic ovary syndrome: a hypothesis. *Journal of Endocrinology*. 174 : 1-5.
2. **ADALI A C.** 2011. Analysis of cytochrome P4501A1 genetic polymorphisms in patients with ischemic stroke. *Thèse en ligne : Université technique du Moyen-Orient, Ankara-Turquie*. Pagination multiple.
3. **AKGUL S, DERMAN O, ALIKASIFOGLU M et al.** 2011. *CYP1A1* polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 112(1) : 8-10.
4. **AMATO P et SIMPSON J L.** 2004. Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 18 : 707-18.
5. **AZZIZ R, NICOLAS M H, BERNARD S et al.** 2001. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86(4) : 1626-32.
6. **AZZIZ R.** 2006. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(3) : 781-5.
7. **BABU K A, RAO K L, KANAKAVALLI M K et al.** 2004. *CYP1A1*, *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. *Reproductive BioMedicine Online*. 9(2) : 194-200.
8. **BARTSCH H et NAIR U.** 2000. Genetic polymorphisms of *CYP* genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 9 : 3-28.
9. **BROEKMANS F J, KNAUFF E A, VALKENBURG O et al.** 2006. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 113(10) : 1210-7.
10. **CATALA M.** 2006. Embryologie : Développement précoce chez l'humain. 3^{ième} édition. Elsevier/Masson. Pagination multiple. ISBN : 2-2940-1109-0.
11. **CHAN J L, KAR S, VANKY S et al.** 2017. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.007>.
12. **CHARNWISES K, WEERAKIET S, TINGTHANATIKUL Y et al.** 2005. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 21(3) : 161-4.
13. **CHEUNG AP.** 2010. Syndrome des ovaires polykystiques : Point de vue contemporain. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 32 (5) : 426-8.

14. **CLÉMENT P et BENKHALIFA M.** 2006. Génétique et physiopathologie du syndrome d'ovaire polykystique : minirevue. *La Lettre du Gynécologue*. N°311.
15. **COUMOUL X et BAROUKI R.** 2002. Génotoxicité des métabolites des oestrogènes et cancers. *Medecine/Sciences*. 18 : 86-90.
16. **COUSSIEU C.** 2004. Exploration de la fonction de reproduction versant féminin. Cahier de formation Biologie Médicale N°30. *Bioforma*. ISBN : 2-913-633-41-2.
17. **COUZINET B, PHOLSENA M, YOUNG J et al.** 1993. The impact of a pure anti-androgen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol*, 39 : 157-62.
18. **CRAND A et PUGEAT M.** Génétique et syndrome des ovaires polykystiques. *La Lettre du Gynécologue*. N°332.
19. **CROTEAU M et BÉRUBÉ J.** 2011. Diagnostic et traitement des ovaires polykystiques êtes-vous polyvalent ?. *Le Médecin du Québec*. Volume 46, numéro 3, mars 2011.
20. **DASGUPTA S, SIRISHA P V, NEELAVENI K et al.** 2012. Association of *CAPN10* SNPs and haplotypes with polycystic ovary syndrome among South Indian Women. *PLoS One*. 7(2) : e32192.
21. **DIAMANTI-KANDARAKIS E, BARTZIS M I, ZAPANTI E D et al.** 1999. Polymorphism T-->C (-34 bp) of gene *CYP17* promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 71(3) : 431-5.
22. **DEWAILLY D, CATTEAU-JONARD S, REYSS A C et al.** 2006. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(10) : 3922-7.
23. **EDSON M A, NAGARAJA A K et MATZUK M M.** 2009. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocrine Reviews*. 30(6) : 624-712.
24. **ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 81 : 19-25.
25. **ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertility and Sterility*. 97 : 28-38.
26. **EHRMANN D A, TANG X, YOSHIUCHI I et al.** 2002. Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87(9) : 4297-300.
27. **EHRMANN D A.** 2005. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 352(12) : 1223-36.

28. **ESINLER I, AKTAS D, OTEGEN U et al.** 2008. *CYP11A1* gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Reproductive BioMedicine Online*. 16(3) : 356-360.
29. **FEDORCSAK P, STORENG R, DALE P O et al.** 2000. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstetrica & Gynecologica Scandinavica*. 79(1) : 43-8.
30. **FERNANDES A R, SILVA A C, ROMAO G S et al.** 2005. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*. 18(4) : 269-74.
31. **FRANKS S.** 2006. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(3) : 786-9.
32. **FU L, ZHANG Z, ZHANG A et al.** 2013. Association study between *FSHR* Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese han women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 30(5) : 717-21.
33. **GARCIER J M.** 2005. Anatomie des appareils urinaire, genital masculin et genital feminin. *Cours en ligne : Faculté de médecine Clermont-Ferrand*. Consulté le 03/05/2017.
34. **GOUGEON A.** 2008. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. *EMC Endocrinologie-Nutrition*. 10-026-A-10.
35. **HAMILTON-FAIRLEY D, KIDDY D, WATSON H et al.** 1992. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 99(2) : 128-31.
36. **IBANEZ L, VALLS C, POTAU N et al.** 2001. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clinical Endocrinology*. 55(5) : 667-72.
37. **IDELMAN S et VERDETTI J.** 2000. Endocrinologie et communications cellulaires (Collection Grenoble Sciences). *EDP Sciences, Paris*. 584 p. ISBN : 2-8688-3476-0.
38. **INSERM.** 2011. Reproduction et environnement (rapport d'expertise collective). *Les éditions Inserm-Paris*. 713 p. ISBN : 978-2-85598-890.
39. **JESINTHA M, DEECARAMAN M, VIJAYALAKSHMI M et al.** 2015. Genetic variations in polycystic ovarian syndrome disease. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(5) : 1-6.
40. **JIN L, HUANG H F, JIN F et al.** 2005. Polymorphism in insulin receptor gene exon 17 in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 40(5) : 323-6.
41. **JOHNSON J, BAGLEY J, SKAZNIK-WIKIEL M et al.** 2005. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell*. 122(2) : 303-15.

42. **KAHSAR-MILLER M, BOOTS L R et AZZIZ R.** 1999. Dopamine D3 receptor polymorphism is not associated with the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 71(3) : 436-438.
43. **KASHIMA K, YAHATA T, FUJITA K et al.** 2013. Polycystic ovary syndrome : Association of a C/T single nucleotide polymorphism at tyrosine kinase domain of insulin receptor gene with pathogenesis among lean Japanese women. *The Journal of Reproductive Medicine*. 58(11-12) : 491-6.
44. **KURIOKA H, TAKAHASHI K, IRIKOMA M et al.** 1999. Diagnostic difficulty in polycystic ovary syndrome due to an LH-betasubunit variant. *European Journal of Endocrinology*. 140(3) : 235-8.
45. **LE MOIGNE A et FOUCRIER J.** 2009. Biologie du développement. 7^{ième} édition. Collection Sciences-Sup. *Dunod, Paris*. Pagination multiple. ISBN : 978-2-10-054127-0.
46. **LECOMTE P et GERVAISE N.** 2001. Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. *Endocrinologie-Nutrition ; Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 10-030-A-10.
47. **LEGRO R S, MUHLEMAN D R, COMINGS D E et al.** 1995. Dopamine D3 receptor genotype is associated with hyper-androgenic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female Hispanics. *Fertility and Sterility*. 63(4) : 779-784.
48. **LEGRO R S.** 1995. The genetics of polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Medicine*. 98 : 9S-16S.
49. **LUJAN M E, CHIZEN D R et PIERSON R A.** 2008. Diagnosis criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 30 (8) : 671-9.
50. **MASSON L F, SHARP L, COTTON S C et al.** 2005. Cytochrome P-4501A1 gene polymorphisms and risk of breast cancer: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*. 161 : 901- 915.
51. **MIHM M, GANGOOLY S et MUTTUKRISHNA S.** 2011. The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*. 124(3-4) : 229-36.
52. **MOHIYIDDEEN L, SALIM S, MULUGETA B et al.** 2012. PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms. *Gynecological Endocrinology*. 28(5) : 375-7.
53. **ONG K K, PHILLIPS D I, FALL C et al.** 1999. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nature Genetics*. 21 : 262-3.
54. **ORTIZ DE MONTELLANO P R.** 2004. Human Cytochrome P450 Enzymes : Cytochrome P450 Structure, Mechanism and Biochemistry. 3^{ième} édition. *Springer-Verlag, New York*. 689p. ISBN: 0-3064-8324-6.

55. **PAYNE A H, HALES D B et MATZUK M M.** 2004. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*. 25(6) : 947-70.
56. **PIGNY P.** 2006. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91 : 941-5.
57. **PONCELET C et SIFER C.** 2011. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Springer-Verlag France*. 693p. ISBN : 2-8178-0060-5.
58. **RAJENDER S, CARLUS S J, BANSAL S K et al.** 2013. Androgen receptor CAG repeats length polymorphism and the risk of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *PLoS One*. 8(10) : e75709.
59. **SAN MILLAN JL, SANCHO J, CALVO RM et al.** 2001. Role of the pentanucleotide (TTTTA)(n) polymorphism in the promoter of the *CYP11a* gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertility and Sterility*. 75 : 797-802.
60. **SÈEDES L.** 2014. Voie de signalisation et genes cibles de l'AMH dans le tractus genital femelle. *Thèse en ligne : Université Paris Sud*. Pagination multiple.
61. **SHEN W, LI T, HU L et al.** 2013. Common polymorphisms in the *CYP11A1* and *CYP11A1* genes and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis and meta-regression. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 289(1) : 107-18.
62. **SIMPSON J L.** 2001. Genetic factors in common disorders of female infertility. *Reproductive Medicine Review*. 8 : 173-202.
63. **THIBAUT C et LEVASSEUR M C.** 2001. La reproduction chez les mammiferes et l'homme. Nouvelle edition entierement refondue et mise à jour. *Ellipses Marketing Editions*. ISBN : 9-7827-2980417-6.
64. **TORREA A et FERNANDEZA H.** 2007. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : état des connaissances. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 36 : 423-446.
65. **TRIMÈCHE S, THUAN J F et JEANDEL C.** 2004. Syndrome des ovaires polykystiques en période péripubertaire : polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 802-A-18.
66. **UNSAI T, KONAC E, YESILKAYA E et al.** 2009. Genetic polymorphisms of *FSHR*, *CYP17*, *CYP11A1*, *CAPN10*, *INSR*, *SERPINE1* genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 26(4) : 205-216.
67. **URBANEK M, DU Y, SILANDER K et al.** 2003. Variation in resistin gene promoter not associated with polycystic ovarysyndrome. *Diabetes*. 52(1) : 214-217.

- 68. URBANEK M, WU X, VICKERY K R et al.** 2000. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85(12) : 4455-4461.
- 69. VAUSE T D et CHEUNG A P.** 2010. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 32 (5) : 503-11.
- 70. WANG B, WANG J, LIU J et al.** 2009. Lack of an association between *CYP11A1* gene Ile462Val polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese. *Endocrine*. 36(1) : 16-19.
- 71. WHEATER Y H.** 2004. Histologie fonctionnelle. 4^{ième} Édition. *Edition De Boeck Université, Bruxelles*. ISBN : 2-7445-0126-3.
- 72. WILLIAMS J A, MARTIN F L, MUIR G H et al.** 2000. Metabolic activation of carcinogens and expression of various cytochromes P450 in human prostate tissue. *Carcinogenesis*. 21(9) : 1683-9.
- 73. WITCHEL S F, ASTON C E et al.** 2000. The role of heterozygosity for *cyp21* in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 13(suppl5) : 1315-7.
- 74. XITA N, GEORGIU I et TSATSOU LIS A.** 2002. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 147 : 717-25.

Annexes



Questionnaire dans le cadre de réalisation d'un mémoire de Master en Génétique Moléculaire au titre de l'année universitaire 2016-2017 et intitulé : Génétique des ovaires polykystique.

Nom : **Prénom :** **Age :**

Situation familiale : **Nombre d'enfant :** **Taille :** **Poids :** ... **IMC :** ...

Motif de consultation :

Durée du cycle menstruel : **Nombre annuel de menstruations :**

Hirsutisme : **Acné :**

Aspect échographique :

.....
.....
.....

Bilan hormonal :

FSH : **LH :** **LH/FSH :** **Testostérone :** **Prolactine :**

Syndrome métabolique :

Glycémie à jeun : **Glycémie post prandial :** **Hémoglobine glyquée (HbA1c) :** ...

LDL : **HDL :** **Triglycérides :** **Tension artérielle :**/.....

Traitement :

.....
.....
.....

Pathologies associées :

.....
.....
.....

Antécédents familiaux d'OPK :

.....
.....

Antécédents familiaux (Autres) :

.....
.....
.....

Consentement pour utilisation de données biologiques.

BOUCHAIR Hala et BOULBELOUT Amira

Étudiants en Master 2 Génétique Moléculaire

Département de Biologie Animale - Faculté SNV

Université des frères Mentouri - Constantine I

Tel : 031 81 82 49 / Courriel : rezgoune.mohamed.jarbi@umc.edu.dz

Je soussignée : née le / / à

Certifie avoir reçu de **Melle BOUCHAIR Hala et BOULBELOUT Amira** une information exhaustive et compréhensible concernant mon problème de santé et le but de cette étude.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai compris qu'une analyse génétique m'est proposée à partir d'un prélèvement sanguin duquel mon ADN sera extrait. Cette analyse a pour but de déterminer si mon génome présente une anomalie ou une variation en rapport avec mon problème de santé. J'ai bien compris les implications possibles de cette étude et je pourrai obtenir, si je le souhaitais, toute information complémentaire. Les résultats de ces analyses me seront transmis si je le désire. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'avec mon autorisation exclusive. Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande.

J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et/ou biologique sans restriction sous couvert d'anonymat.

Fait à le / /

Signature de l'intéressée

Signature du chercheur

Consentement établi selon la déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964.

En accord avec les recommandations du conseil national de l'éthique des sciences de la santé Algérien.

Annexe II

Composition des solutions tampons utilisées pour l'extraction d'ADN

1- Réparation des solutions utilisées pour l'extraction d'ADN.

TE 20:5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) auto clavé :

- Tris : 2,422 g/l
- EDTA : 1,86 g/l
- Ajuster le pH avec HCL 1 N

Tampon de lyse :

- NaCl 400 mM
- EDTA 2 mM
- Tris 10 mM
- pH 8,2

2- Préparation du TBE 10X et 1X.

TBE 10X :

- Tris 108 g
- Acide borique 55 g
- Ajuster le PH à 8,3 avec l'acide acétique glacial
- EDTA 9.3 g
- QSP H₂O pour 1L

TBE 1X :

- 100 ml de TBE 10X
- 900 ml H₂O

Composition du mélange de la digestion

Mix	Vol (µl)/tube de digestion
Produit de PCR	30
H ₂ O	4
Tampon Enzyme 10X	5
Enzyme de restriction <i>Hpa</i> II	1
BSA	0,2

Annexe III

Caractéristiques des marqueurs de taille utilisés pour visualiser les fragments d'amplification et/ou de restriction des gènes étudiés

(<https://lifescience.roche.com>) (Mise à jour Novembre 2015) (Consulté le 08-06-2017).

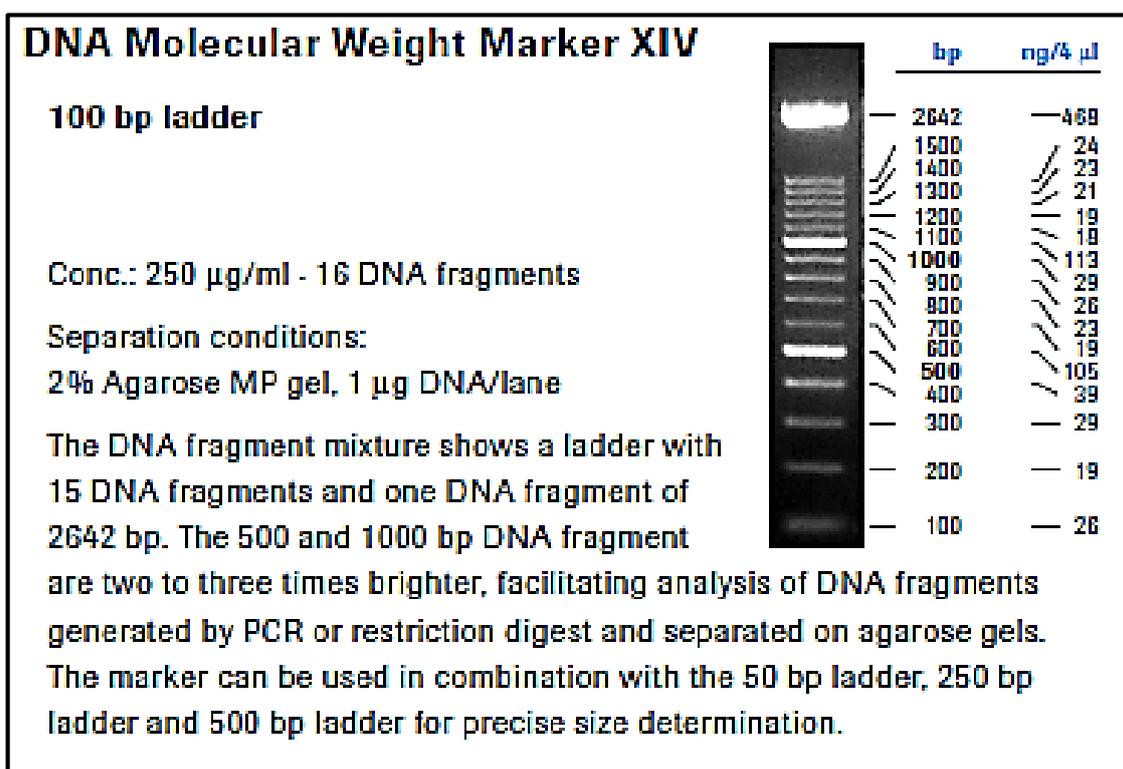


Figure : Caractéristiques du marqueur de taille (Mar XIV de 100pb) utilisé pour visualiser les produits de digestion de la région 3' non codante du *CYP11A1*.

Résumés

Genetics of Polycystic Ovary Syndrome

Abstract:

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common female hormonal disorders. Its multiple components, reproductive, metabolic, neoplastic and cardiovascular, have a major impact on public health. Excess androgen and insulin resistance, probably of genetic origin, are the basis of much of the clinical symptomatology. Insulin resistance in PCOS appears to be accompanied by a greater risk of glucose intolerance, type 2 diabetes, lipid abnormalities and may lead to the development of cardiovascular disease.

Infertility, menstrual disorders and hirsutism often prompt these patients to consult. A better understanding of pathophysiological mechanisms has led to the emergence of new therapeutic options that increase insulin sensitivity. The pathological hypothesis of the PCOS syndrome seems to be an anomaly intrinsic to the steroidogenesis in the thecal cells, influenced by the environment, insulin and overweight. It would be a polygenic and environmental disease. The etiology of PCOS is not yet identified but the observation of familial cases suggests a dominant autosomal genetic origin. However, if a number of candidate genes has been explored, none has been labeled responsible. Knowledge of the genes involved would allow us to propose new therapeutic strategies and possible prevention in predisposed women.

In this sense, we undertook a research with a case-control study to investigate the involvement of one of the most common polymorphisms (T3801) in the *CYP11A1* gene in the genesis of this dysfunction. Our results suggest that the m1 allele is not a risk factor for this dysfunction studied in our sample. However, larger-scale molecular studies must be conducted to clarify the impact of this polymorphism as well as those of other genes in the development of PCO syndrome in Algerian women.

This pathology, which is often trivialized, should not omit us the need for global medical management of these patients who, due to obesity and associated metabolic disorders, have cardiovascular risk factors, type 2 diabetes and endometrium neoplasia.

Keywords: polycystic ovary syndrome, genetic, molecular biology

علم الوراثة لمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات

الملخص:

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) هو واحد من الاضطرابات الهرمونية الأكثر شيوعا للنساء. مكوناته المتعددة، التناسلي، الأيضي، الأورام والقلب والأوعية الدموية، ولها تأثير كبير على الصحة العامة. الاندروجين الزائد ومقاومة الانسولين، وراثية على الأرجح، هي أساس الكثير من الأعراض السريرية. يبدو أن مقاومة PCOS للأنسولين تترافق مع زيادة خطر الحساسية المفرطة تجاه الجلوكوز ومرض السكري من النوع 2، شذوذ الدهون، ويمكن أن تتسبب في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

العقم والشعرانية غالبا ما يدفع هؤلاء المرضى للتباحث. وقد أسفر فهم أفضل للآليات الفيزيولوجية المرضية إلى ظهور خيارات لعلاج جديدة وزيادة الحساسية للأنسولين. ويبدو أن الفرضية المرضية لمتلازمة PCOS أن يكون خلل جوهري في توليد الستيرويد في الخلايا، وتتأثر البيئة، والانسولين وزيادة الوزن وسيكون هذا المرض متعدد الجينات. لا يزال قلب يحيط سبب متلازمة تكيس المبايض ولكن الملاحظة من الحالات الأسرية تشير جسمية مهيمنة وراثية. ومع ذلك، إذا تم استكشاف عدد من الجينات المرشحة وستكون معرفة الجينات تقدم استراتيجيات علاجية جديدة والوقاية ممكنة في النساء عرضة .

في هذا المعنى، بدأنا إجراء البحوث مع دراسة الحالات والشواهد لاستكشاف تورط أحد الأشكال (T3801) الأكثر شيوعا من الجين *CYP11A1* في نشأة هذا الضعف. نتائجنا تشير إلى أن أليل M1 ليس عامل خطر لهذا الخلل درس في عينة لدينا. ومع ذلك، إجراء دراسات جزيئية على نطاق أوسع، ينبغي لتوضيح تأثير هذا التعدد وكذلك من الجينات الأخرى في تطوير متلازمة تكيس المبايض للمرأة الجزائرية .

تقليل هذه الحالة المرضية، في كثير من الأحيان لا يجب ألا تسهي الحاجة إلى وجود إدارة طبية شاملة لهؤلاء المرضى الذين يقدمون، بسبب البدانة والاضطرابات الأيضية المرتبطة بها، عوامل خطر قلبية وعائية والسكري من النوع 2 وأورام بطانة الرحم.

الكلمات المفتاحية: متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، علم الوراثة، البيولوجيا الجزيئية.

Année universitaire : 2016 - 2017

Présenté par :
BOUCHAIR Hala et BOULBELOUT Amira

Génétique du syndrome des ovaires polykystique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire

Le syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (OPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus communs. Ses composants multiples, reproductifs, métaboliques, néoplasiques et cardiovasculaires, ont un impact majeur sur la santé publique. L'excès d'androgène et la résistance à l'insuline, probablement d'origine génétique, sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique. La résistance à l'insuline du SOPK semble s'accompagner d'un plus grand risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut entraîner le développement de maladies cardiovasculaires.

L'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme poussent souvent ces patientes à consulter. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a conduit à l'émergence de nouvelles options thérapeutiques augmentant la sensibilité à l'insuline. L'hypothèse physiopathologique du syndrome OPK semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline et le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. L'étiologie des OPK n'est toujours pas cernée mais l'observation de cas familiaux suggère une origine génétique autosomique dominante. Cependant, si un certain nombre de gènes candidats ont été explorés, aucun n'a été étiqueté responsable. La connaissance des gènes impliqués permettrait de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques et une éventuelle prévention chez les femmes prédisposées.

Dans ce sens, nous avons entrepris la réalisation d'un travail de recherche avec une enquête de type cas-témoins visant à prospecter l'implication de l'un des polymorphismes (T3801) les plus communs du gène *CYP11A1* dans la genèse de ce dysfonctionnement. Nos résultats suggèrent que l'allèle m1 n'est pas un facteur de risque pour ce dysfonctionnement étudié dans notre échantillon. Cependant, des études moléculaires à plus grande échelle, doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme ainsi que ceux d'autres gènes dans le développement du syndrome OPK chez la femme algérienne.

Cette pathologie, souvent banalisée, ne doit pas faire omettre la nécessité d'une prise en charge médicale globale de ces patientes qui présentent, en raison de l'obésité et des troubles métaboliques associés, des facteurs de risque cardiovasculaires, de diabète de type 2 et de néoplasie de l'endomètre.

Mots-clefs : syndrome des ovaires polykystique, génétique, biologie moléculaire.

Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (BMC).

Président du jury : Dr CHAOUI Naouel (MC.A - UFM Constantine I).

Rapporteur : Dr REZGOUNE Mohamed Larbi (MC.B - UFM Constantine I).

Co-rapporteur : Dr DAOUI Haoua (Maitre-Assistant - U Constantine III).

Examineur : Dr BENHYZIA Hayette (MC.B - UFM Constantine I).