

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  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Sciences Biologiques**  
**Spécialité : Génétique moléculaire**

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Association du polymorphisme Alu Ins/Del du gène *TPA* avec le syndrome des ovaires polykystiques**

---

**Présenté et soutenu par :** BOULARAK Amel  
MATIB Rima

**Le 11/07/2019**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** SATTAL DALILA (Professeur – UPMC1).  
**Encadreur :** CHELLAT DJALILA (Maître de conférences A - UPMC1).  
**Examineur :** CHAOUI NAOUEL (Maître de conférences A - UPMC1).

**Année universitaire**  
**2018 - 2019**

# Table des matières

**Remerciement et dédicaces**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

Introduction..... 1

## Etude bibliographique

### **I. Anatomie et physiologie des ovaires**

|       |   |   |
|-------|---|---|
| 1.    | Appareil génital féminin.....                   | 2 |
| 1.1   | Structure et fonction des ovaires.....          | 2 |
| 1.1.1 | Structure des ovaires.....                      | 2 |
| 1.1.2 | Fonction des ovaires.....                       | 3 |
| 2.    | Ovogénèse.....                                  | 5 |
| 3.    | Physiologie ovarienne de la femme cyclique..... | 7 |
| 3.1   | Cycle ovarien.....                              | 7 |
| 3.2   | Cycle menstruel.....                            | 8 |
| 4.    | Régulation hormonale du cycle menstruel.....    | 9 |

### **II. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | Définition du Syndrome OPK.....              | 11 |
| 2.  | Epidémiologie.....                           | 11 |
| 3.  | Histoire naturelle du syndrome.....          | 12 |
| 3.1 | Programmation fœtale.....                    | 12 |
| 3.2 | Evénement postnatal.....                     | 12 |
| 4.  | Répartition géographique.....                | 13 |
| 5.  | Diagnostic.....                              | 13 |
| 5.1 | Critères de diagnostic.....                  | 13 |
| 6.  | Symptomatologie du syndrome d'OPK.....       | 14 |
| 6.1 | Au niveau du corps.....                      | 14 |
| 6.2 | Au niveau des cycles menstruels.....         | 14 |
| 6.3 | Au niveau hormonal.....                      | 14 |
| 6.4 | Au niveau des ovaires (échographie).....     | 14 |
| 7.  | Physiopathologie du syndrome.....            | 15 |
| 7.1 | Biologie du SOPK.....                        | 16 |
| 7.2 | Production accrue d'androgènes ovariens..... | 17 |
| 7.3 | Insulino-résistance.....                     | 17 |
| 7.4 | Obésité.....                                 | 18 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 7.5 | Augmentation de l'activité nerveuse sympathique | 18 |
| 8.  | SOPK et infertilité.....                        | 18 |
| 9.  | Risques liés au syndrome d'OPK.....             | 19 |
| 9.1 | Risque métabolique.....                         | 19 |
| 9.2 | Risque cardiovasculaire.....                    | 19 |
| 9.3 | Risque de cancer.....                           | 19 |
| 10. | Traitement.....                                 | 19 |

### III. Génétique du syndrome d'OPK

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1.    | Etudes familiales.....  | 21 |
| 2.    | Etudes des jumelles.....  | 22 |
| 3.    | Génétique moléculaire.....  | 23 |
| 3.1   | Gènes candidats.....  | 23 |
| 3.1.1 | Gènes de la stéroïdogénèse.....   | 23 |
| 3.1.2 | Gènes de l'insuline et de la sensibilité à l'insuline.....              | 24 |
| 3.1.3 | Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines..... | 25 |
| 3.2   | Gène <i>TPA</i> et SOPK .....   | 27 |
| 3.2.1 | Protéine t-PA .....   | 27 |
| 3.2.2 | Polymorphisme Alu insertion/délétion du gène <i>TPA</i> .....           | 29 |
| 3.3   | Etude d'association pan génomique (GWAS) et le SOPK .....               | 29 |

### Méthodologie

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | Type d'étude .....                                   | 31 |
| 2.    | Recrutement des patientes et des témoins .....       | 31 |
| 2.1   | Critère d'inclusion-exclusion .....                  | 31 |
| 2.1.1 | Critères d'inclusion .....                           | 31 |
| 2.1.2 | Critères d'exclusion .....                           | 31 |
| 2.2   | Ethique .....  | 31 |
| 3.    | Méthodes.....  | 31 |
| 3.1   | Questionnaire .....                                  | 32 |
| 3.2   | Prélèvement sanguin .....                            | 32 |
| 3.3   | Extraction de l'ADN .....                            | 32 |
| 3.4   | Génotypage du polymorphisme du gène <i>TPA</i> ..... | 32 |
| 3.4.1 | PCR .....  | 32 |
| 3.5   | Analyse statistique des données.....                 | 34 |

### Résultats et discussions

|    |  |    |
|----|--|----|
| 1. | Caractéristiques épidémiologiques..... | 36 |
|----|--|----|

|        |   |           |
|--------|---|-----------|
| 1.1    | Paramètres cliniques.....   | 36        |
| 1.1.1  | Répartition des patientes et des témoins selon l'âge.....   | 36        |
| 1.1.2  | Répartition des patientes et des témoins selon le BMI.....  | 36        |
| 1.1.3  | Répartition des patientes et des témoins selon la durée d'infertilité   | 37        |
| 1.1.4  | Répartition des patientes et des témoins selon la durée et le<br>nombre de cycles menstruels annuels.....                                   | 38        |
| 1.1.5  | Répartition des patientes selon l'origine<br>géographique.....  | 39        |
| 1.1.6  | Répartition des patientes atteinte du SOPK selon le type<br>d'infertilité.....  | 40        |
| 1.1.7  | Répartition des patientes en fonction de la présence d'hirsutisme<br>et d'acné.....   | 40        |
| 1.1.8  | Répartition des patientes selon le tabagisme.....   | 42        |
| 1.1.9  | Répartition des patientes selon la présence ou l'absence<br>d'obstructions tubaire (SHG) .....  | 42        |
| 1.1.10 | Répartition des patientes selon les valeurs de pression artérielle....  | 43        |
| 1.1.11 | Répartition des patientes selon les pathologies associées.....  | 43        |
| 1.1.12 | Répartition des patientes selon les antécédents familiaux et<br>chirurgicaux .....  | 44        |
| 1.2    | Paramètres biologiques .....  | 45        |
| 2.     | Résultats de l'étude moléculaire.....   | 47        |
| 2.1    | Répartition des fréquences génotypique et alléliques du polymorphisme<br>ins/del du gène <i>TPA</i> chez les patientes et les témoins ..... | 47        |
|        | <b>Conclusion et perspective.....</b>   | <b>53</b> |
|        | <b>Références bibliographiques.....</b>   | <b>54</b> |
|        | <b>Annexes</b>  |           |
|        | <b>Résumés</b>  |           |

## *Remerciements*

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



Nous tenons à remercier infiniment notre encadreur Madame **REZGOUNE-CHELLAT .D**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, son aide, ses remarques avisées, ses encouragements qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port et nous avons énormément appris avec elle, autant sur le plan scientifique que personnel.

Nous tenons à remercier Madame **SATTA. D**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, responsable de la filière de génétique, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail.

Nous remercions Madame **CHAOUI. N**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté d'examiner notre travail et pour l'honneur qui nous a fait de siéger au jury de notre soutenance.

Nous tenons à remercier également mademoiselle **LAOUAR. R** doctorante à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour son aide précieuse lors de la réalisation de la partie pratique.

Nos remerciements s'adressent à Mme **DADCI. Y** laborantine au niveau du laboratoire de biochimie du CHU IBN BADIS de Constantine, pour son aide au cours de l'extraction de l'ADN.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du service de gynécologie obstétrique et de procréation médicale assistée (PMA) (service de maternité de Sidi Mabrouk Constantine), qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

Nous remercions chaleureusement **Dr. BENMACHICHE.A** et **Dr. KAHOUL. I**, Gynécologues Obstétriciens qui nous ont aidé pour le recrutement des malades, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Nos sincères remerciements à tous les enseignants de génétique moléculaire d'avoir partagé avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de Master.

*Je dédie cet humble travail à :*

*À la mémoire de **mon père Abdelhak « allah yarehmou » :***

*Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt. Je suis très fière d'être votre fille et ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mes études et ma formation.*

*Sans toi ce jour n'aurait pas existé ! Merci beaucoup..Je t'aime très fort papa.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde!*

*À ma mère **Rahima :***

*La plus belle chose dans ma vie. J'aimerai toujours te remercier pour tous ce que tu as fais jusqu'à ces jours là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. C'est grâce à toi que je dois toute ma réussite.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*À mon cher mari **Mouhamed :***

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Merci d'avoir été patients malgré toutes les difficultés rencontrées.*

*À mes deux enfants **Djadou et Dania:***

*Vous êtes ma vie, mon bonheur, ma force et mon courage. Sur toute la terre, il n'existe aucune richesse plus importante pour une mère comme ses enfants. Que Dieu vous protège et vous accorde longue vie et bonne santé.*

*À mes chères frères **Brahim, Chouaib et Nasro :***

*Votre soutien moral me restera toujours en mémoire. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de succès.*

À ma chère sœur **Meriem** et son mari **Fouzi** :

Depuis que j'ai ouvert les yeux sur le monde, tu as toujours été à mes côtés, à partager ma vie et mes problèmes de tous les jours. Je te souhaite tous le bonheur du monde  
...adorable SOEUR!

À ma chère petite sœur **Chaima** :

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi. Je prie dieu, le tout puissant de t'accorder santé, bonheur et réussite dans tes études.

À mon beau père **Abdelhamid** et ma belle mère **Fatiha**.

À ma belle sœur **Ghania**, son mari **Azeddine** et ses enfants **Yakoub** et **Iyad**.

À ma belle sœur **Amel**, son mari **Bilel** et sa fille **Arije**.

À mes beaux frères, **Reda**, **Fares** et **Saïd**.

À toutes mes tentes et tous mes oncles.

À mes cousines : **Zeinb**, **Lina** et **Sousou**.

À mes cousins: **Farouk** et **Mouhamed**.

À toute la famille **Matib** et **Mosli**.

À mes amies : **Soumia** , **Lamia**, **Amira**, **Roumayssa** , **Imen** et **Yulia**.

À mes intimes : **Rayen** et **Radja**

À toutes mes chères voisines surtout **Rachida**.

À mon binôme **Amel**.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail, et que j'aurais oublié de citer.







# Dédicaces

Je tiens à remercier très sincèrement madame le professeur **SATTA Dalila**, Mr **REZGOUNE Mohamed Larbi** et Mme **CHELLAT Djalila** pour l'occasion qu'ils m'ont donnée pour continuer ce master après 12 ans d'interruption de mes d'études.

Je remercie **DR BENDOUKHANE** pour son aide.

Je dédie ce travail qui n'aurait jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limites de :

Mon époux **Yousef** pour son soutien moral. Un grand merci pour ta patience, tes conseils et ta présence tout au long de ce travail. Que Dieu te procure bonne santé et longue vie.

A ma petite fille **Yasmine**. Que Dieu la garde et la protège.

Mes chers parents **Moussa** et **Yasmina** qui n'ont ménagé aucun effort pour me donner avec amour le nécessaire qui m'a permis d'arriver à ce que je suis aujourd'hui. Pour tous leurs sacrifices, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, je leur dis grand merci. Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.

A mes beaux-parents **Azzeddine** et **Yasmina** pour leurs encouragements.

À mon frère **Abderahmene** et sa femme,

À mes sœurs **Amira** et **Sara Manel**,

À mon petit frère **Ouassim**, pour son appui et ses encouragements,

A toute ma famille pour son soutien tout au long de mon parcours universitaire,

À mon binôme **Rima**

Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnée durant mon chemin d'études supérieures,

A mes aimables amies, collègues d'étude, et sœurs de cœur, à tous mes amies, un grand merci. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, Merci d'être toujours là pour moi.

*Amel*

## Liste des abréviations

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>ACTH :</b>    | Adreno Cortico Trophic Hormone                         |
| <b>AE :</b>      | Androgen Excess  |
| <b>AMH:</b>      | hormone anti-mullérienne                               |
| <b>ASRM :</b>    | American Society for Reproductive Medicine             |
| <b>BBP :</b>     | Bleu de BromoPhénol                                    |
| <b>BET :</b>     | Bromure d'ETHidium                                     |
| <b>BMI :</b>     | Body Mass Index  |
| <b>CAPN10 :</b>  | Calpaïne   |
| <b>CYP:</b>      | Cytochrome P 450                                       |
| <b>DENND1A :</b> | DENN domain containing 1A                              |
| <b>E2 :</b>      | œstradiol  |
| <b>EDTA :</b>    | Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid                     |
| <b>ERBB4 :</b>   | Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4                |
| <b>ESHRE :</b>   | European Society for Human Reproduction and Embryology |
| <b>FSH :</b>     | Follicle Stimulating Hormone                           |
| <b>FSHR :</b>    | FSH Récepteur  |
| <b>GATA4 :</b>   | GATA binding protein 4                                 |
| <b>GDM:</b>      | Gestational Diabetes Mellitus                          |
| <b>GH:</b>       | Growth Hormone   |
| <b>GnRH :</b>    | Gonadotropin-Releasing Hormone                         |
| <b>GP :</b>      | Globule Polaire  |
| <b>GWAS :</b>    | Genome Wide Association                                |
| <b>HA:</b>       | HyperAndrogenism                                       |
| <b>HDL :</b>     | High Density Lipoprotein                               |
| <b>HMGA2 :</b>   | High Mobility Group A2                                 |
| <b>HSG:</b>      | HystéroSalpingoGraphie                                 |
| <b>IC :</b>      | Intervalle de Confiance                                |
| <b>IGF :</b>     | Insulin-like Growth Factor                             |
| <b>INS :</b>     | Insuline   |
| <b>INSR :</b>    | Insuline Receptor                                      |
| <b>IR :</b>      | Insuffisance Rénale                                    |
| <b>IR :</b>      | Réponse Immunitaire                                    |
| <b>KRR 1 :</b>   | KRR1 small subunit processome component homolog        |
| <b>LDL:</b>      | Low Density Lipoprotein                                |
| <b>LGA:</b>      | Large for Gestational Age                              |
| <b>LH :</b>      | Luteizing Hormone                                      |
| <b>LHCGR :</b>   | Luteinizing Hormone/ChorioGonadotropin Receptor        |
| <b>LMNA :</b>    | Lamine   |
| <b>NIH :</b>     | National Institutes of Health                          |
| <b>OR:</b>       | Odds Ratio   |
| <b>PCOS :</b>    | PCOS Society   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>PDF :</b>          | Produits de Dégradation de la Fibrine       |
| <b>PLAT :</b>         | Plasminogen Activator, Tissue Type          |
| <b>PMA :</b>          | Procréation Médicalement Assistée           |
| <b>PRL :</b>          | Prolactine                                  |
| <b>Protéinase K :</b> | Protéinase Kératine                         |
| <b>RAB5B :</b>        | Ras-related protein Rab-5B                  |
| <b>RAD50 :</b>        | DNA repair protein RAD50                    |
| <b>RPL :</b>          | Recurrent Pregnancy Loss                    |
| <b>SDS :</b>          | Sodium Dodecyl Sulfate                      |
| <b>SGA :</b>          | Small for Gestational Age                   |
| <b>SHBG :</b>         | Sex Hormone-Binding Globulin                |
| <b>SNP :</b>          | Single Nucleotide Polymorphism              |
| <b>SOPK :</b>         | Syndrome des Ovaires Polykystiques          |
| <b>TBE :</b>          | Tris Borate EDTA                            |
| <b>TE :</b>           | Tris EDTA                                   |
| <b>THADA :</b>        | THyroid ADenoma Associated                  |
| <b>TOX3 :</b>         | TOX high mobility group box family member 3 |
| <b>TPA :</b>          | Activateur du Plasminogène Tissulaire       |
| <b>TSF :</b>          | Follistatine                                |
| <b>TSH :</b>          | Thyroid-Stimulating Hormone                 |
| <b>YAP1 :</b>         | Yes-Associated Protein 1                    |

## Liste des figures

|                    |   |           |
|--------------------|---|-----------|
| <b>Figure 1 :</b>  | L'appareil génital féminin.....   | <b>2</b>  |
| <b>Figure 2 :</b>  | Ovaire droit avec le ligament large.....  | <b>3</b>  |
| <b>Figure 3 :</b>  | Les différents types de follicules.....   | <b>5</b>  |
| <b>Figure 4 :</b>  | L'ovogenèse et la folliculogenèse.....  | <b>6</b>  |
| <b>Figure 5 :</b>  | Les phases du cycle ovarien et les modifications structurales dans les follicules ovariens.....   | <b>7</b>  |
| <b>Figure 6 :</b>  | Les phases du cycle menstruel et les changements dans l'utérus.....                               | <b>8</b>  |
| <b>Figure 7 :</b>  | Résumé des interactions hormonales dans les cycles ovarien et menstruel.....                      | <b>9</b>  |
| <b>Figure 8 :</b>  | Variation des concentrations des hormones de l'adénohypophyse et des hormones ovariennes. ....    | <b>10</b> |
| <b>Figure 9 :</b>  | Histoire naturelle proposée du SOPK de la vie fœtale à l'âge adulte.....                          | <b>12</b> |
| <b>Figure 10 :</b> | Echographie des ovaires au 13 <sup>ième</sup> jour du cycle menstruel. ....                       | <b>14</b> |
| <b>Figure 11 :</b> | Physiopathologie du SOPK. ....  | <b>15</b> |
| <b>Figure 12 :</b> | Stéroïdogénèse ovarienne.. ....   | <b>16</b> |
| <b>Figure 13 :</b> | Structure et fonctions du tPA, sous forme simple et double chaîne.....                            | <b>28</b> |
| <b>Figure 14 :</b> | Complexe ternaire plasminogène-tPA-fibrin permettant une thrombolyse localisée à la fibrine. .... | <b>28</b> |
| <b>Figure 15 :</b> | Répartition des patientes selon le BMI.....   | <b>37</b> |
| <b>Figure 16 :</b> | Répartition des patientes et des témoins selon la durée du cycle menstruel annuel. ....           | <b>38</b> |
| <b>Figure 17 :</b> | Répartition des patientes des témoins selon le nombre de cycles menstruels annuels. ....          | <b>38</b> |
| <b>Figure 18 :</b> | Répartition géographique des patientes et des témoins. ....                                       | <b>39</b> |
| <b>Figure 19 :</b> | Répartition des patientes atteintes du SOPK selon le type d'infertilité...                        | <b>40</b> |
| <b>Figure 20 :</b> | Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'hirsutisme...                          | <b>40</b> |
| <b>Figure 21 :</b> | Répartition des patientes atteintes d'OPK selon la présence ou l'absence d'acné.....              | <b>41</b> |
| <b>Figure 22 :</b> | Répartition des patientes selon la fumée de tabac.....  | <b>42</b> |
| <b>Figure 23 :</b> | Répartition des patientes selon l'absence ou la présence des obstructions tubaires. ....          | <b>42</b> |
| <b>Figure 24 :</b> | Répartition des patientes selon les antécédents médicaux personnels.....                          | <b>43</b> |
| <b>Figure 25 :</b> | Répartition des patientes selon les antécédents familiaux et chirurgicaux.....                    | <b>44</b> |

## Liste des photographies

|                         |  |           |
|-------------------------|--|-----------|
| <b>Photographie 1 :</b> | Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (2%) des fragments amplifiés par PCR ..... | <b>47</b> |
|-------------------------|--|-----------|

## Liste des tableaux

|                    |  |           |
|--------------------|--|-----------|
| <b>Tableau 1 :</b> | Évolution des critères retenus pour le diagnostic de SOPK.....   | <b>13</b> |
| <b>Tableau 2 :</b> | Options de gestion pour le syndrome des ovaires polykystiques... | <b>20</b> |
| <b>Tableau 3 :</b> | Propositions pour le mode de transmission génétique du syndrome  |           |

|                     |  |    |
|---------------------|--|----|
|                     | des ovaires polykystiques .....  | 22 |
| <b>Tableau 4 :</b>  | Gènes candidats pour le SOPK.....  | 30 |
| <b>Tableau 5 :</b>  | Composants du mélange réactionnel de PCR.....  | 33 |
| <b>Tableau 6 :</b>  | Programmation des cycles de la PCR.....  | 34 |
| <b>Tableau 7 :</b>  | Tableau de contingence.....  | 35 |
| <b>Tableau 8 :</b>  | Comparaison des données cliniques chez les femmes atteintes de SOPK et des témoins.....  | 36 |
| <b>Tableau 9 :</b>  | Répartition des patientes et des témoins selon le bilan hormonal.  | 45 |
| <b>Tableau 10 :</b> | Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme Alu I/D du gène <i>TPA</i> des patientes et des témoins..... | 48 |
| <b>Tableau 11 :</b> | Données cliniques et biologiques pour les génotypes du polymorphisme I/D du gène <i>TPA</i> .....                                    | 50 |



# ***Introduction***




Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal est l'un des désordres hormonaux les plus communs. Il est retrouvé chez environ 5 à 15% des femmes en âge de procréer. Il constitue l'une des principales causes de l'hyperandrogénie et de troubles menstruels, avec des implications cliniques importantes comme les troubles de fertilité, l'hirsutisme et les complications métaboliques associées. Les manifestations cliniques du SOPK apparaissent souvent pendant l'enfance ou au cours des années péri-pubères, ce qui suggère que le syndrome est influencé par la programmation fœtale et/ou les événements postnatals précoces (**Trimèche et al., 2005 ; Andrew, 2010 ; Jia et al., 2013 ; Mayromati et Philippe, 2015 ; Bachelot, 2016**).

Le diagnostic du SOPK, comme proposé par la société américaine d'endocrinologie dans ses recommandations de 2013, se base sur la présence d'au moins deux des trois critères de Rotterdam, à savoir l'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie androgénique) ou biologique, l'oligo-anovulation et l'aspect morphologique des ovaires à l'échographie par voie vaginale (**Mayromati et Philippe, 2015**).

La physiopathologie du SOPK est complexe et reflète les interactions entre les facteurs génétiques, métaboliques, fœtaux et environnementaux. L'importance relative de ces facteurs peut varier d'une femme à l'autre. Bien que la pathogenèse du SOPK ne soit pas bien élucidée, l'agrégation familiale suggère une forte contribution génétique au développement du SOPK. Jusqu'à présent, les variations de gènes impliqués dans de multiples mécanismes et voies moléculaires, telles que la sécrétion et l'action de l'insuline, le métabolisme énergétique, la biosynthèse des hormones stéroïdiennes et l'action des gonadotrophines ont été largement étudiées en tant que polymorphismes potentiels prédisposés au SOPK (**Jia et al., 2013 ; Daniel et al., 2015**).

Notre travail de recherche comporte deux études : une étude rétrospective qui a été réalisée à partir des dossiers des patientes atteintes du SOPK de l'Est algérien, en prenant en compte plusieurs paramètres (l'âge, le BMI, le taux des hormones, les antécédents médicaux personnels et familiaux, ...) et une étude moléculaire (cas-témoins). Il a pour principaux objectifs:

- l'actualisation des données de littérature, notamment en ce qui concerne l'aspect physiopathologique et génétique de la maladie.
- la recherche par PCR d'éventuelles associations entre le polymorphisme Alu insertion/délétion du gène *TPA* et le SOPK.



*Etude  
bibliographique*

## 1. Appareil génital féminin

L'appareil génital féminin, est à la fois le lieu de la production des gamètes, de la fécondation et du développement embryonnaire. Il se divise en deux parties :

- les organes génitaux internes qui comprennent : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin.
- les organes génitaux externes qui comprennent : la vulve, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris...(Figure 1) (Brooker, 2000; Gatti et al., 2018).

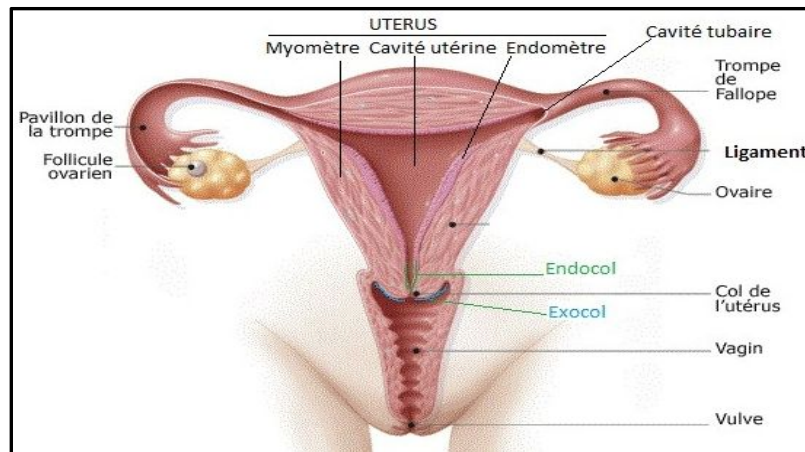


Figure 1 : L'appareil génital féminin (1).

### 1.1 Structure et fonctions des ovaires

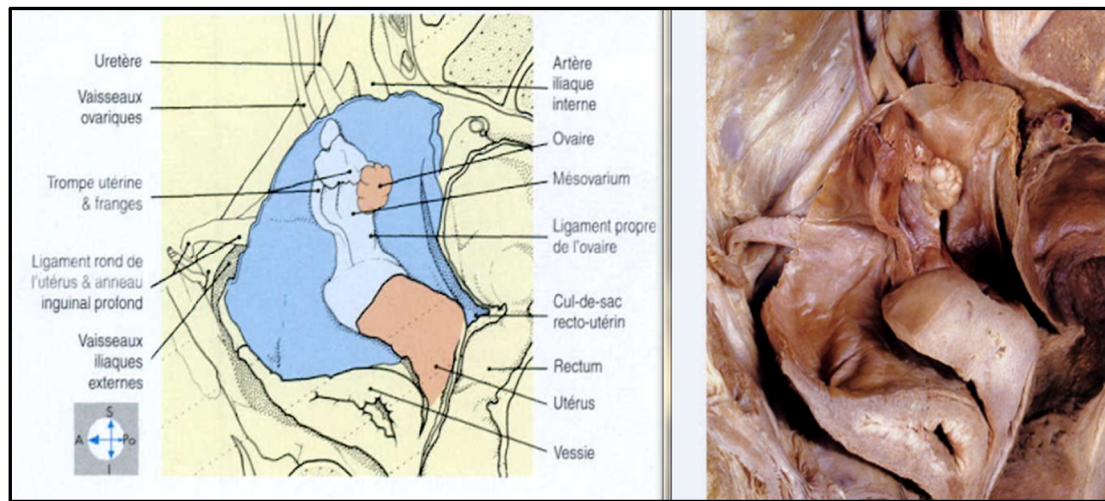
#### 1.1.1 Structure des ovaires

Les ovaires ou glandes femelles sont des organes pairs et symétriques, situés de part et d'autre de l'utérus dans la cavité pelvienne en arrière du ligament large, dans une dépression du péritoine : la fossette ovarienne. Suspendu dans la cavité abdominale, chaque ovaire est maintenu en place par une série de ligaments fixés à l'utérus d'une part et à la paroi du bassin d'autre part, il s'agit du ligament utéro-ovarien, du ligament suspenseur de l'ovaire et du mésovarium (Figure 2). Ils ont la forme d'une amande d'environ 4 cm de longueur et de 2 cm de largeur avec une surface appelée albuginée, blanc nacré plus ou moins bosselée suivant l'état physiologique.

Ils comportent deux régions distinctes :

- la zone corticale (la plus externe) est formée de tissu conjonctif dense dans lequel se répartissent les follicules ovariens ;
- et la zone médullaire (la plus interne) est très riche en vaisseaux sanguins enveloppés par du tissu conjonctif.

Pendant la vie fœtale, les ovaires se développent dans la partie haute de l'abdomen, puis ils descendent dans la cavité pelvienne où ils demeurent (**Coujard et Poirier, 1980; Brooker, 2000; Orsini et Pellet, 2005**).



**Figure 2 : Ovaire droit avec le ligament large (Gosling et al., 2003).**

### 1.1.2 Fonctions des ovaires

Les ovaires produisent les cellules destinées à devenir des ovules par sa fonction exocrine et se comportent comme des glandes endocrines en sécrétant des hormones femelles : œstrogène, progestérone et de petites quantités d'androgènes (**Brooker, 2000**).

- **Œstrogènes** : stimulent la croissance, le développement et le maintien des structures du système génital de la femme, le développement des caractères sexuels secondaires et la synthèse des protéines (**Tortora et Derrickson, 2017**).
- **Progestérone** : agit en synergie avec les œstrogènes afin de préparer l'endomètre à l'implantation d'un ovule (**Tortora et Derrickson, 2017**).
- **Androgènes** : sont produits chez la femme, durant la vie reproductive par les ovaires, les surrénales et la périphérique. Leur rôle est la substitution d'androgène chez la femme ménopausée et la synthèse des œstrogènes (**Cundy et Shin, 2017**).

Cette double fonction ovarienne exocrine et endocrine, s'exerce au sein d'une même entité morphologique : les follicules ovariens et les corps jaunes (**Orsini et Pellet, 2005 ;Lüllmann-Rauch, 2008**).

Les follicules ou ovisacs sont des complexes constitués d'une partie épithéliale comprenant une cellule sexuelle (ovocyte, qui deviendra ensuite l'ovule) entourée de cellules folliculeuses, et d'une partie conjonctive, séparées par une vitrée. La structure des follicules ovariens varie en fonction de leur stade de maturation (**Figure 3**) (**Coujard et Poirier, 1980**).

- **Follicule primordial** : petite masse sphérique avec un gros nucléole et un cytoplasme abondant et finement grenu. Ce type de follicule correspond au follicule que l'on retrouve majoritairement au sein de la zone corticale. Il désigne un follicule ovarien dont la maturation n'est pas encore déclenchée.
- **Follicule primaire** : il correspond au premier stade de maturation du follicule. Il est caractérisé à la fois par un accroissement de la taille de l'ovocyte, par une multiplication des cellules folliculeuses et par le développement de leur activité sécrétrice.
- **Follicule secondaire** : à ce stade, plusieurs couches de cellules folliculaires se forment autour de l'ovocyte. Ce dernier continue également de croître et l'ovocyte se dissocie de ces cellules auxquelles il adhère, et dans l'espace qui les sépare, se forme la membrane pellucide à partir de glycoprotéines synthétisées par l'ovocyte. Les cellules folliculaires prennent alors le nom de cellules granuleuses.
- **Follicule tertiaire (cavitaire ou antral)** : une couche de cellules se développe autour du follicule, formant la thèque folliculaire (interne et externe). A ce stade, un liquide translucide s'accumule également entre les cellules granuleuses et se regroupe pour former une cavité, l'**antrum folliculaire**.
- **Follicule ovarique mûr ou follicule de De Graaf** : en continuant de se remplir de liquide, la cavité grossit pour finalement isoler l'ovocyte entouré de sa capsule cellulaire, nommée corona radiata. Lorsque le follicule atteint ses dimensions maximales, il est prêt pour l'ovulation. Chez la femme, il n'existe le plus souvent qu'un seul follicule mûr, mais il peut arriver qu'il en existe plusieurs, jusqu'à 5, phénomène qui peut expliquer la survenue de grossesse multiple.
- **Corps jaune** : lors de l'ovulation, l'ovocyte est expulsé tandis que le follicule se détruit. Les cellules granuleuses se multiplient pour remplir l'espace laissé par l'ovocyte. Ces cellules se transforment et deviennent des cellules lutéales, donnant un follicule nommé corps jaune. Ce dernier a une fonction endocrinienne en synthétisant notamment la progestérone, hormone intervenant en cas de fécondation de l'ovule (**Coujard et Poirier, 1980; Thibault et Levasseur, 2001; Zorn et Savale, 2005**).

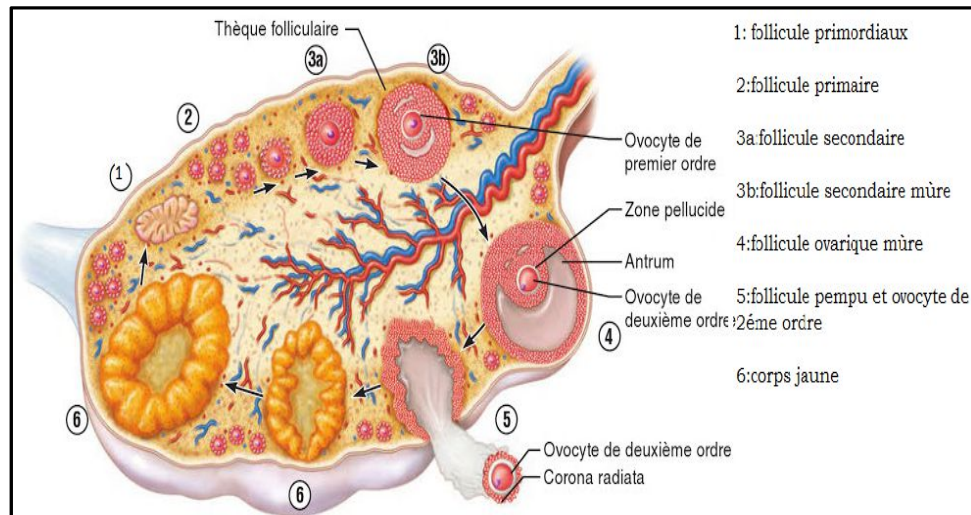


Figure 3 : Les différents types de follicules (Marieb et Hoehn, 2014).

## 2. Ovogénèse

À la différence de la spermatogénèse qui se déroule de manière continue, l'ovogénèse débute pendant la vie embryonnaire et s'achèvera avec l'ovulation après avoir bloquée pendant plusieurs années. L'ovogénèse est un phénomène cyclique qui est sous le contrôle des hormones ovariennes qui se déroule dans la partie corticale de l'ovaire. Le stock de gamètes femelles est totalement présent, à l'état immature, dans les ovaires du fœtus avant sa naissance. La persistance de cette immaturité peut durer jusqu'à 50 ans. La maturation survient seulement au cours des cycles, qui débutent à la puberté et se termine à la ménopause (Brooker, 2000; Orsini et Pellet, 2005).

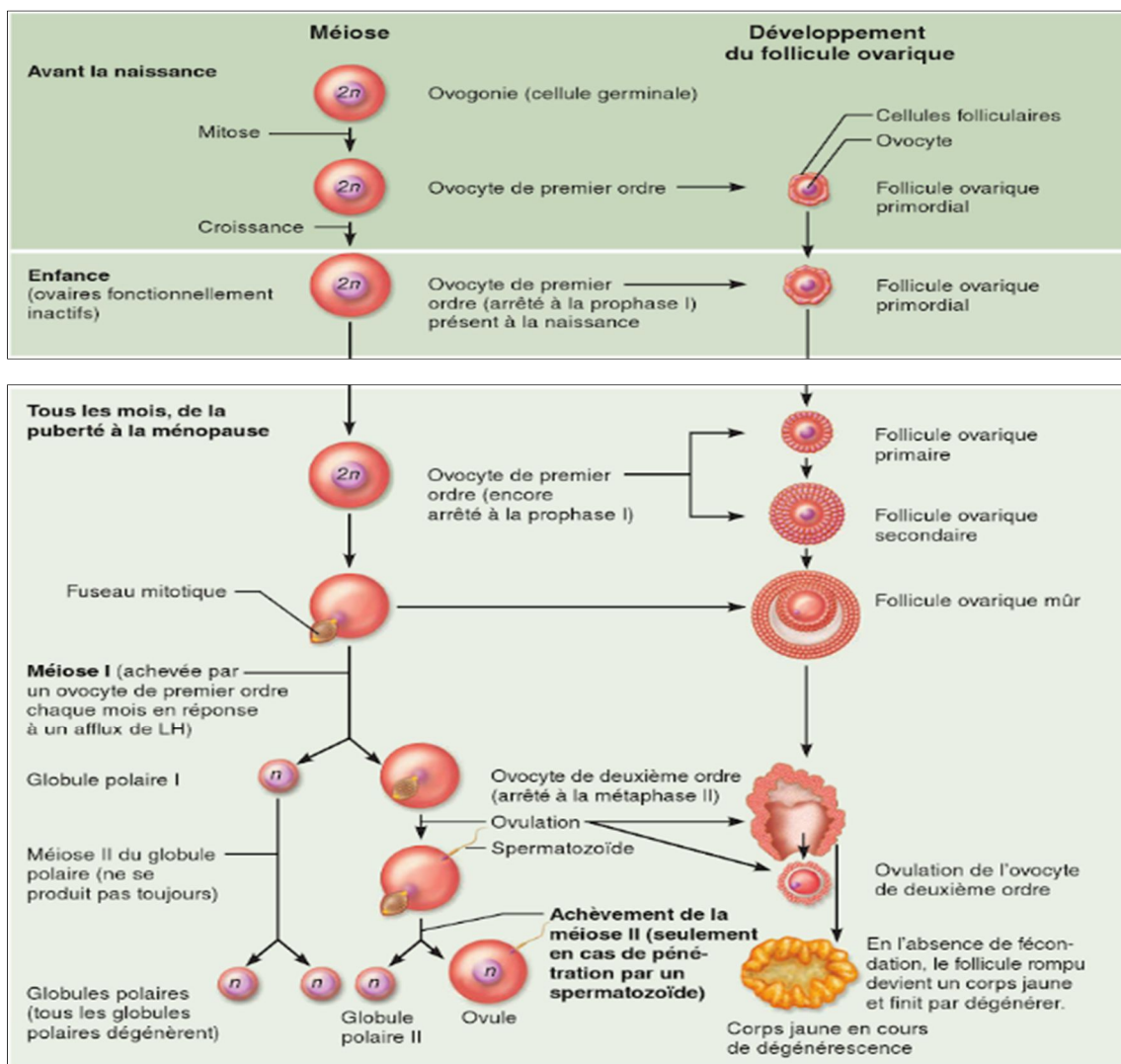
**Tout d'abord**, durant la période fœtale, les ovogonies (cellules germinales diploïdes des ovaires) se multiplient rapidement par mitose. Des follicules ovariens primordiaux commencent ensuite à se développer, à mesure que les ovogonies se transforment en ovocytes de premier ordre et s'entourent d'une couche unique de cellules folliculaires plates. Les ovocytes commencent leur première division méiotique, mais celle-ci se bloque vers la fin de la prophase I (stade diplotène).

**À la naissance**, chaque ovaire contient de 200 000 à 2 000 000 d'ovocytes de premier ordre et de ce fait, autant de follicules ovariens en puissance. À la puberté, il en reste encore 40 000 ; durant la période de procréation de la femme, seul 400 d'entre eux deviennent matures et parviennent à l'ovulation. Les autres subissent une atrophie (apoptose).

**Puis** chaque mois à partir de la puberté, un afflux de LH réveille un petit nombre de follicules en croissance. A chaque cycle, un des follicules rescapés est choisi pour devenir le follicule dominant et poursuit la méiose I. Ce follicule donnera finalement deux cellules

haploïdes (chacune possédant 23 chromosomes répliqués) de volume très inégal. La plus petite de ces cellules est appelée **globule polaire I** qui ne reçoit pratiquement pas d'organites ni de cytoplasme ; la plus grosse, qui contient tout le cytoplasme, est l'**ovocyte de deuxième ordre**. Le globule polaire I peut continuer sa maturation et passer à la méiose II, donnant ainsi deux globules polaires encore plus petits. Quant à l'ovocyte de deuxième ordre, il s'arrête en métaphase II ; c'est lui qui est expulsé au moment de l'ovulation. Si aucun spermatozoïde ne pénètre dans l'ovocyte de deuxième ordre, celui-ci dégénère. Par contre, en cas de pénétration par un spermatozoïde, il termine la méiose II, créant ainsi un minuscule **globule polaire II** (GP2) et donne naissance à un ovotide (**Figure 4**).

L'ovotide est considéré comme le véritable gamète femelle (haploïde), mais la fécondation entraînant la fusion des deux gamètes, cette cellule est en réalité diploïde. C'est la première cellule du futur individu, qu'on appelle zygote (**Marieb et Hoehn, 2014; Tortora et Derrickson, 2017**).



**Figure 4 : L'ovogenèse et la folliculogénèse (Marieb et Hoehn, 2014).**

### 3. Physiologie ovarienne de la femme cyclique

De la puberté à la ménopause, quand la femme est en âge de procréer et qu'elle n'est pas enceinte, la physiologie de reproduction de la femme présente une séquence cyclique de changements dans les ovaires (cycle ovarien) et l'utérus (cycle menstruel) qui est le résultat de multiples régulations hypothalamo-hypophysaires. Le cycle menstruel évolue silencieusement. L'hémorragie menstruelle qui achève ce cycle est la seule manifestation chez la femme en dehors de la grossesse. Chaque cycle, d'une durée d'environ un mois, permet l'ovogenèse et la préparation de l'utérus à recevoir un ovule fécondé (Kourat et al., 2012; Tortora et Derrickson, 2017).

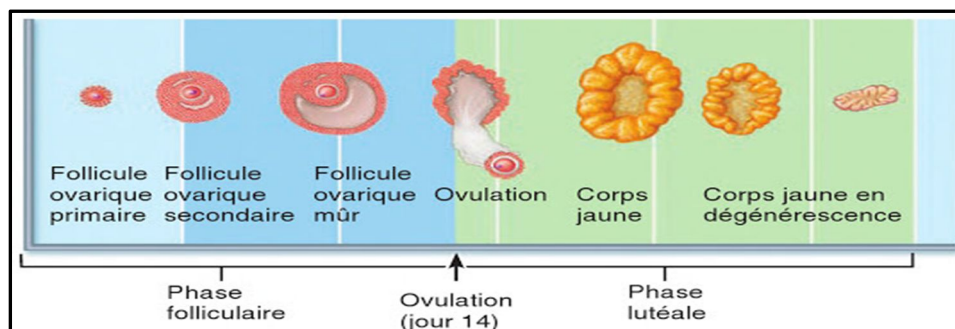
#### 3.1. Cycle ovarien

Le cycle ovarien est l'ensemble des modifications qui interviennent périodiquement dans les ovaires et leur permettent de produire des ovules et des hormones. Il se déroule parallèlement au cycle menstruel. Le cycle ovarien commence le premier jour des menstruations et dure environ 28 jours. Il se divise en trois phases successives (phase folliculaire, phase ovulatoire, phase lutéale) pendant lesquelles un follicule se développe, expulse un ovule puis se transforme en corps jaune (Figure 5).

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

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

- **Phase lutéale** : la phase lutéale est caractérisée par la transformation du follicule de De Graaf (les cellules de granulosa et de la thèque interne) en cellules lutéales, donnant le corps jaune, qui synthétise la progestérone, et du 17-béta-œstradiol (Renolleau et Sebban, 1996 ; Legault et Batigne, 2010 ).



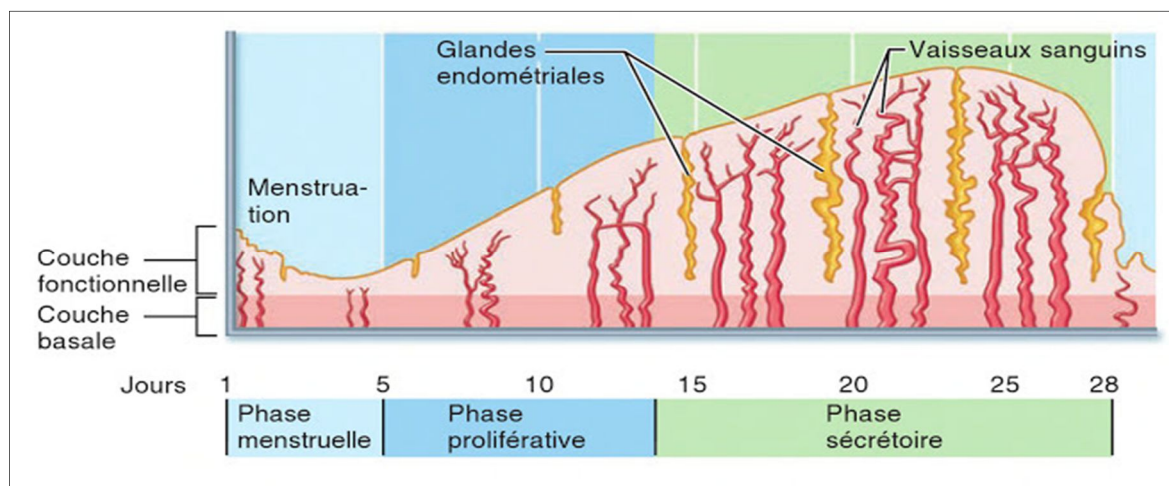
**Figure 5** : Les phases du cycle ovarien et les modifications structurales dans les follicules ovariens (Marieb et Hoehn, 2014).



### 3.2. Cycle menstruel

Le cycle menstruel apparaît au moment de la puberté et s'achève à la ménopause. Ce cycle menstruel est en réalité la conséquence d'un cycle ovarien : modifications de la muqueuse utérine sous l'effet des hormones sécrétées par l'ovaire qui se répètent environ tous les 28 jours (extrêmes entre 21 et 35 jours) pour préparer l'endomètre à l'implantation possible d'un embryon. Le premier jour de saignement est par convention compté comme le premier jour du cycle car il est facile à repérer. Il peut se diviser en trois phases : proliférative, sécrétoire, et menstruelle (**Figure 6**) (**Brooker, 2000; Coujard and Poirier, 1980; Tortora et Derrickson, 2017**).

- **Phase menstruelle (menstruation)** : jours 1 à 5. Au cours de cette phase, il y a desquamation de tout l'endomètre, sauf sa couche profonde (le flux menstruel est composé de sang et de fragments d'endomètre, il dure environ 3 à 6 jours).
- **Phase proliférative (pré-ovulatoire)** : jours 6 à 14. Correspond à la phase folliculaire du cycle ovarien, elle débute environ au 5<sup>ème</sup> jour soit à peu près à l'arrêt des règles. Au cours de cette phase, il y a reconstitution de la couche fonctionnelle de l'endomètre.
- **Phase sécrétoire (post-ovulatoire)** : jours 15 à 28. Cette phase, dont la durée est la plus constante, s'étale sur 14 jours, qui débute après l'ovulation, correspond à la phase lutéale du cycle ovarien. Cette phase commence immédiatement après l'ovulation, enrichit l'apport sanguin de l'endomètre et la sécrétion de nutriments par les glandes pour préparer l'endomètre à accueillir l'embryon (**Brooker, 2000; Marieb et Hoehn, 2014**).

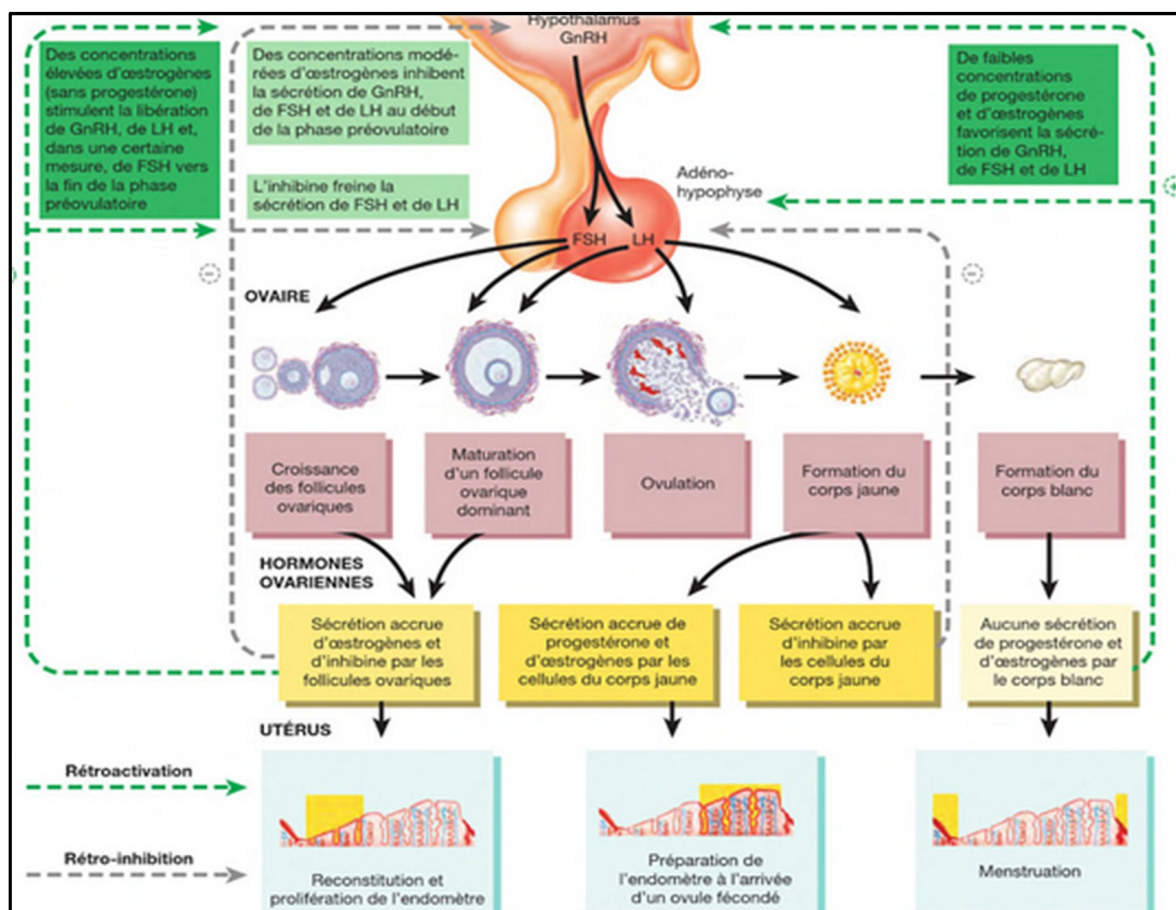


**Figure 6** : Les phases du cycle menstruel et les changements dans l'utérus (**Marieb et Hoehn, 2014**).

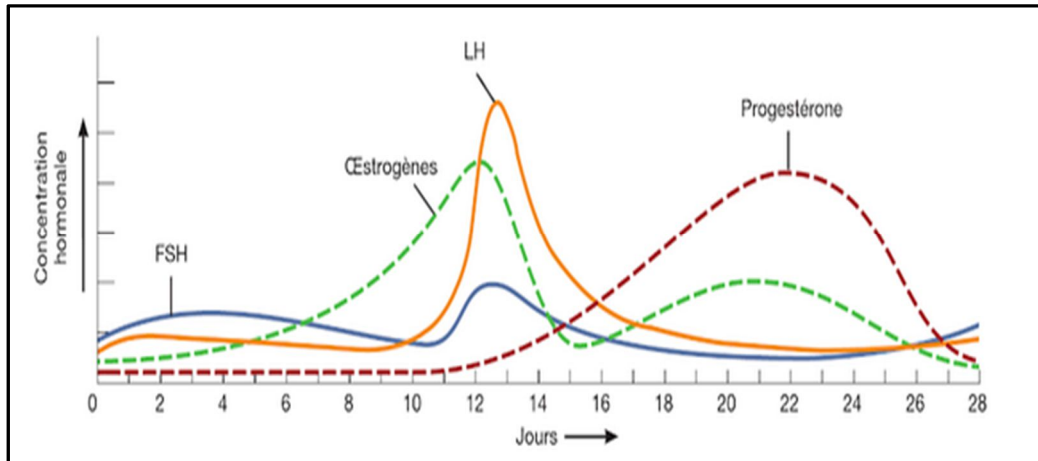
#### 4. Régulation hormonale du cycle menstruel

L'hypothalamus sécrète des pulses de GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) qui stimulent l'hypophyse induisant la sécrétion de FSH ( Follicle Stimulating Hormone ) et de LH (Luteizing Hormone) (**Figure 7**). La FSH principalement sécrétée en début de cycle, entraîne la croissance folliculaire et la sélection du follicule dominant par l'intermédiaire des cellules de la granulosa. Il induit également la synthèse d'œstrogènes. La LH agit sur l'ovaire en induisant la sécrétion d'œstradiol et de progestérone. De plus, aux alentours de j13-j14, son pic va induire l'ovulation qui se fera dans les 24 à 48 heures après. Ce pic de LH serait provoqué par un rétrocontrôle des œstrogènes sur l'hypophyse (**Figure 8**).

Une fois l'ovulation a lieu, le corps jaune sécrète de la progestérone en grande quantité qui inhibe l'hypothalamus. Ce phénomène se fait encore par rétrocontrôle négatif. Il aboutit à une chute de taux de GnRH à l'origine d'une chute de la FSH et de la LH (**Lamazou et Salama, 2012**).



**Figure 7** : Résumé des interactions hormonales dans les cycles ovarien et menstruel (**Tortora et Derrickson, 2017**).



**Figure 8 :** Variation des concentrations des hormones de l'adénohypophyse et des hormones ovariennes (Tortora and Derrickson, 2017).

## 1. Définition du SOPK

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie courante affectant entre 5 et 15% des femmes en période d'activité génitale. Il constitue la principale cause de troubles des règles et d'infertilité chez la femme.

Décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal, il s'agit d'un syndrome hétérogène qui doit son nom de « polykystique » à un aspect bosselé des ovaires, mais à présent l'appellation d'ovaires multifolliculaires est la plus propre (**Bachelot, 2016**).

## 2. Epidémiologie

Comprendre la prévalence et le phénotype global du SOPK est important, étant donné que des facteurs géographiques et des variations ethniques/raciales peuvent influencer sur la présentation clinique du syndrome (**Lizneva et al., 2016**).

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) (**Strauss, 2003**). Cette prévalence du SOPK varie selon les cas et les critères de diagnostic utilisés. L'organisation mondiale de la santé estime que cette maladie touche 116 millions de femmes dans le monde en 2010 (3,4% des femmes) (**Vos et al., 2012**). Une étude utilisant les critères de Rotterdam a révélé qu'environ 18% des femmes étaient atteintes du SOPK et que 70% d'entre elles n'étaient pas diagnostiquées auparavant (**Teede, Deeks, 2010**).

La prévalence du SOPK parmi différentes régions géographiques varie de 5% à 10% selon les critères du National Institutes of Health (NIH) 1990; de 10% à 15% selon les critères Androgen Excess & PCOS Society (AE-PCOS) 2006, et de 6% à 21% lorsque les critères d'American Society for Reproductive Medicine (ASRM)/ European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2003 sont appliqués. Des estimations plus élevées de la prévalence du SOPK avec les critères de Rotterdam 2003 et les critères d'Androgen Excess & PCOS Society (AE-PCOS) 2006 sont en grande partie attribuables à leur définition plus large et à l'inclusion de phénotypes supplémentaires, par rapport aux critères de diagnostic du NIH 1990 (**Lizneva et al., 2016**).

### 3. Histoire naturelle du SOPK

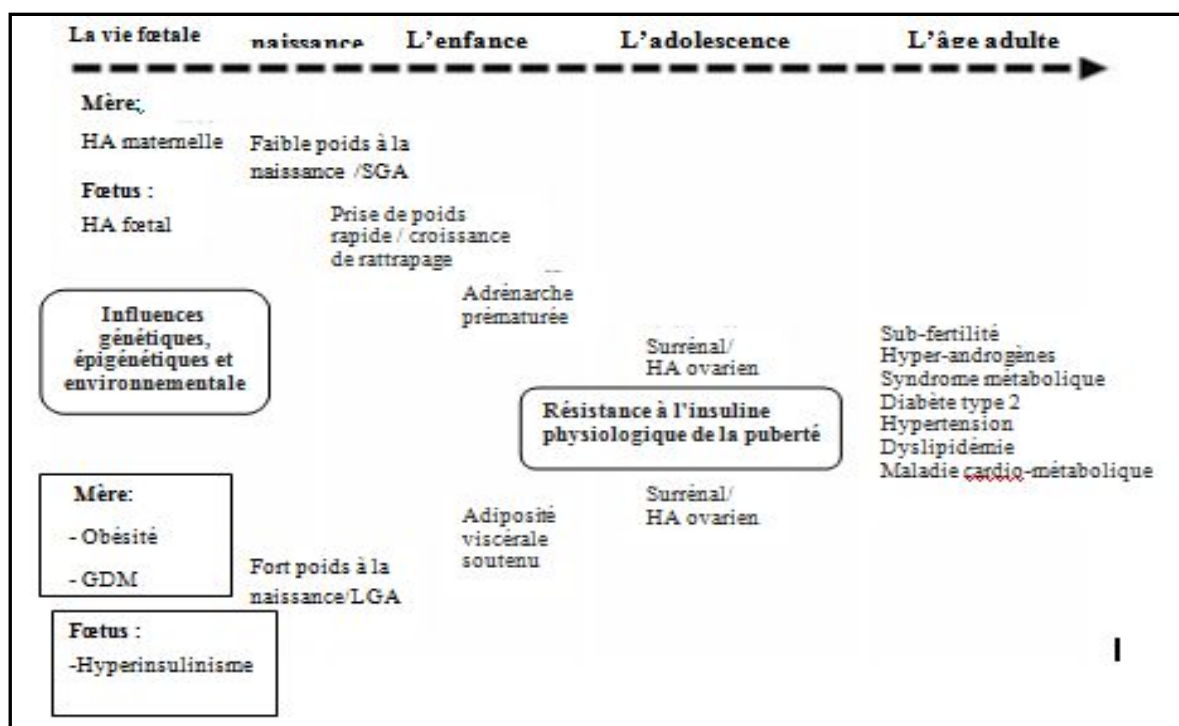
Les manifestations cliniques du SOPK apparaissent souvent pendant l'enfance ou au cours des années péri-pubères, ce qui suggère que le syndrome est influencé par la programmation fœtale et/ou les événements postnatals précoces. Cependant, la pleine de spectre clinique du SOPK n'apparaît généralement pas avant la puberté.

#### 3.1. Programmation fœtale

Des études chez des femmes enceintes avec une hyperandrogénie suggèrent que l'augmentation des androgènes maternels peut être une source d'androgénicité *in utero* et peut avoir un effet néfaste sur le système intra-utérin et retarder le développement fœtal.

#### 3.2. Événement postnatal

Malgré la prédisposition génétique du syndrome, la gravité du SOPK et de son expression phénotypique résultent de l'impact des influences environnementales sur les facteurs génétiques et épi génétiques (**Andrew, 2010**) (**Figure 9**).



**Figure 9** : Histoire naturelle proposée du SOPK de la vie fœtale à l'âge adulte (**Andrew, 2010**).

HA, Hyperandrogenism; GDM, gestational diabetes mellitus; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age (**Andrew, 2010**).

#### 4. Répartition géographique

La répartition géographique est mondiale, avec variation phénotypique dépendant de composantes ethniques et surtout nutritionnelles.

#### 5. Diagnostic

##### 5.1. Critères de diagnostic

Le SOPK reste un syndrome et aucun critère n'est suffisant à lui seul pour le diagnostic clinique. De même, le SOPK reste un diagnostic d'exclusion.

Les critères de diagnostic du SOPK ont évolué avec le temps (**Tableau 1**) ; ils ont fait l'objet d'une conférence de consensus internationale et repose sur les « critères de Rotterdam ».

La présence de 2 critères sur 3 suffit pour porter le diagnostic de SOPK, après exclusion d'autres affections ayant une présentation clinique similaire, tels que l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing ou les tumeurs virilisantes.

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

**Tableau 1** : Évolution des critères retenus pour le diagnostic de SOPK (**Bachelot, 2016**).

| NIH 1990                                     | Rotterdam 2003                                 | AE-PCOS 2006   |
|--|--|--|
| Présence de deux critères :                  | Présence de deux des trois critères suivants : | Présence de deux critères                            |
| - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique. | - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique    | - Hyperandrogénie clinique et/ou biologique          |
| - Oligo-anovulation                          | - Oligo-anovulation                            | - Dysfonction ovarienne (oligo-anovulation ou ovaire |
|  | - Ovaire polykystique à l'échographie          | poykystiques à l'échographie)                        |

## 6. Symptomatologie du SOPK

### 6.1. Au niveau du Corps

- Hirsutisme: excès de pilosité.
- Alopécie: chute de cheveux.
- Acné.
- Obésité.

### 6.2. Au niveau des cycles menstruels

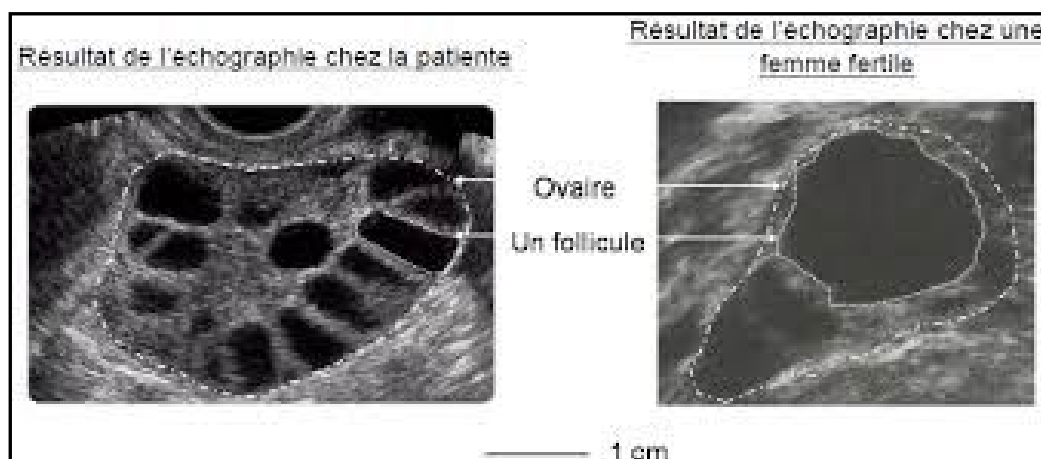
- Règles irrégulières : oligoménorrhée ou aménorrhée (absence de menstruation).
- Stérilité anovulatoire (**Marieta, Bosco, 2018**).

### 6.3. Au niveau hormonal

Sur le plan hormonal, les anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone. La FSH est normale. La concentration plasmatique d'E2 est normale pour une phase folliculaire précoce mais ne varie pas au cours du cycle. Des taux élevés de LH sont observés chez environ 60% des femmes avec SOPK, ainsi que le rapport LH/FSH. Cela est dû à l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH (**Bachelot, 2016**).

### 6.4. Au niveau des ovaires (échographie)

L'échographie pelvienne est un temps obligatoire de l'examen de ces femmes (**Figure 10**), elle montre souvent une augmentation du volume ovarien, le développement multifolliculaire caractéristique et éventuellement une hyperplasie du stroma ovarien, inconstant (**Bouchard, 2016**).



**Figure 10 :** Echographie des ovaires au 13<sup>ième</sup> jour du cycle menstruel (2).

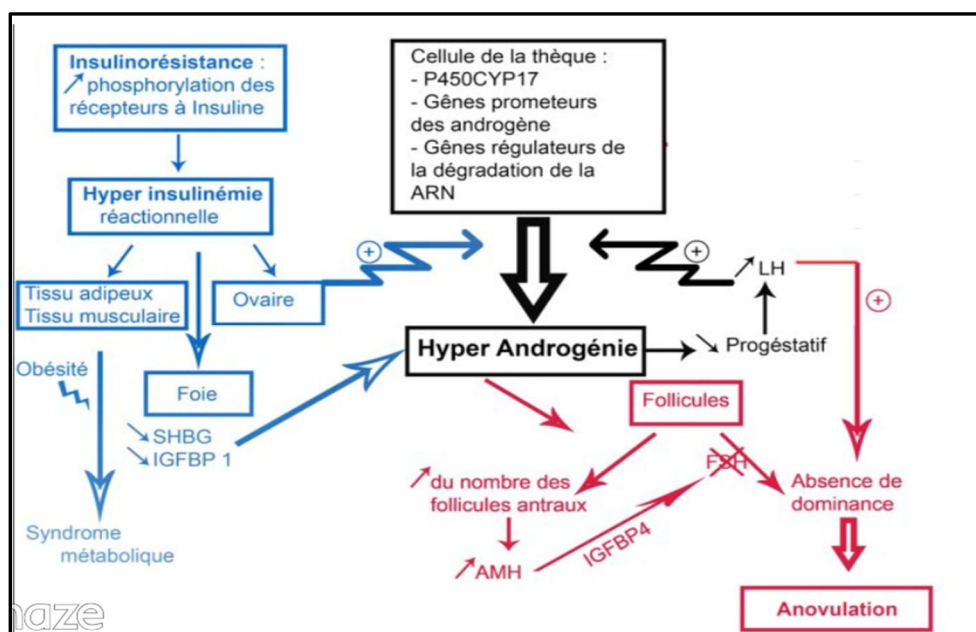
## 7. Physiopathologie du SOPK

La physiopathologie du SOPK est complexe et reflète les interactions entre les facteurs génétiques, métaboliques, fœtaux et environnementaux. L'importance relative de ces facteurs peut varier d'une femme à l'autre (**Figure 11**). Parmi ces facteurs, les troubles de la sécrétion de gonadotrophines, de l'AMH (hormone anti-mullérienne), de la résistance à l'insuline et de l'hyperinsulinémie, le dysfonctionnement ovarien et l'arrêt folliculaire sont prédominants.

Chez la femme normale, les glandes surrénales et les ovaires sécrètent des androgènes en réponse à l'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone) et à la LH, respectivement. Environ, la moitié de la production d'androgènes provient d'une sécrétion directe et l'autre moitié provient d'enzymes convertissant de manière périphérique les 17-cétostéroïdes en androstènedione (principalement) dans la peau, le foie et les tissus adipeux (**Daniel et al., 2015**).

L'axe hypothalamo-hypophysaire ne régule pas directement la production d'androgènes dans les glandes surrénales, et des facteurs intraglandulaires autocrines et paracrines agissent également sur la production d'androgènes dans tout le corps.

Chez les femmes atteintes du SOPK, l'ovaire est la principale source d'androgènes, mais la surrénale contribue à environ 30 à 50% des personnes qui manifestent une réponse 17-cétostéroïde améliorée à l'ACTH. Une caractéristique constante du SOPK est une sécrétion désordonnée de gonadotrophine avec une LH moyenne élevée, une FSH faible ou normale et une fréquence constamment rapide de la sécrétion de pouls de GnRH (**Daniel et al., 2015**).



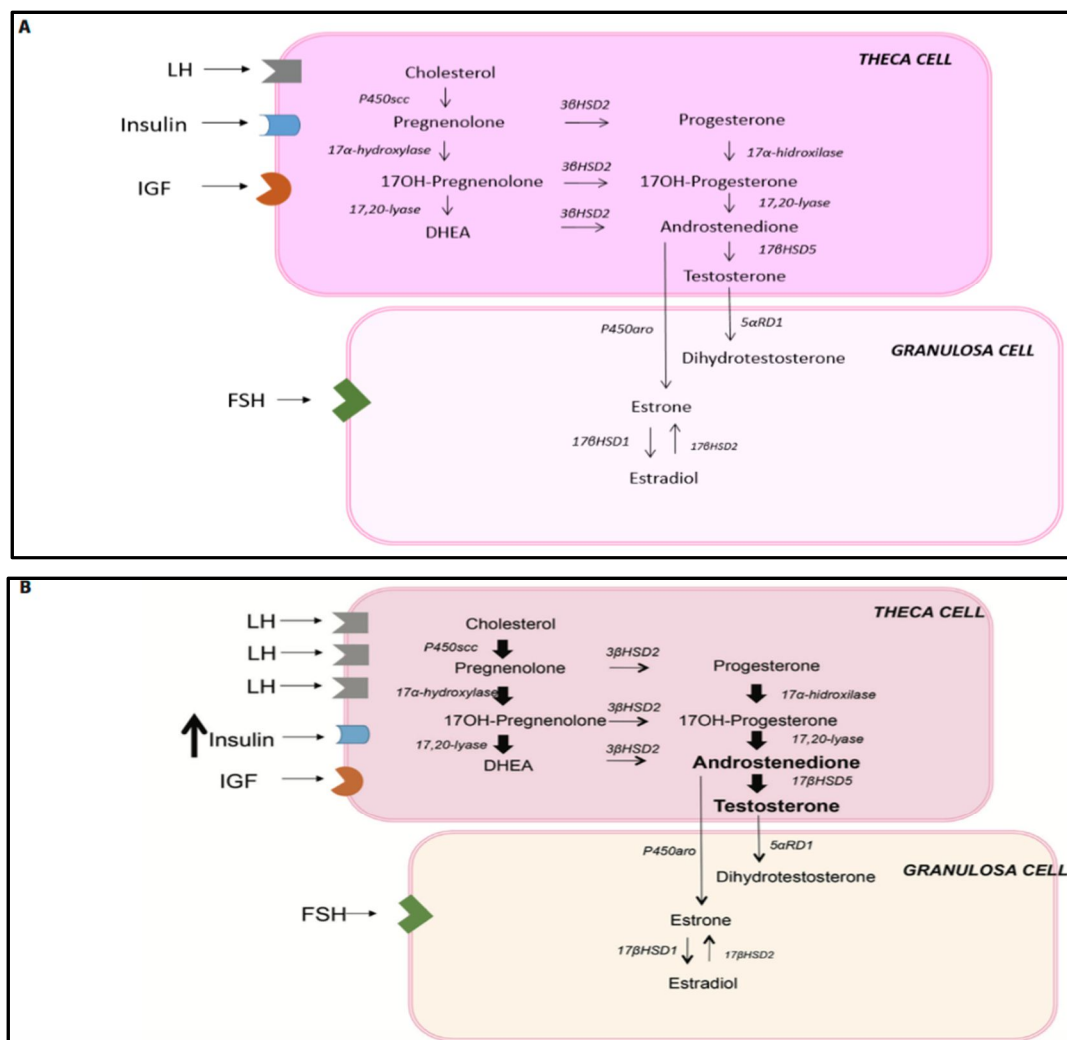
**Figure 11 : Physiopathologie du SOPK (3).**



### 7.1. Biologie du SOPK

Normalement, les cellules de la thèque ovariennes produisent des androgènes en réponse à la LH. Lorsque la LH augmente, une diminution des récepteurs de la LH se produit, ce qui minimise la production androgénique. Les œstrogènes et les androgènes inhibent l'activité de la 17 $\alpha$ -hydroxylase et de la 17,20-lyase dans une boucle de rétroaction négative paracrine et autocrine. En revanche, l'insuline et les IGF (insulin-like growth factor) stimulent l'enzyme P450c17 et régulent positivement les sites récepteurs de la LH.

Les ovaires du SOPK sont généralement hypersensibles à la LH, ce qui est causé par une fuite partielle de la régulation à la baisse du récepteur de la LH. Le déséquilibre du système de régulation intra-ovarien semble jouer un rôle dans cette sensibilité accrue à la LH (**Figure 12**) (**Rosen et Ehrmann, 2016**).



**Figure 12:** Stéroïdogénèse ovarienne. (A) synthèse normale de stéroïdes ovariens. (B) SOPK synthèse des stéroïdes ovariens (**Goodarzi et al. 2015**).

En comparaison avec les cellules de thèque normales, les cellules de thèque de SOPK présentent une expression accrue du récepteur de la LH et une expression accrue du gène CYP17A1, conduisant à une augmentation de l'activité de la 17 $\alpha$ -hydroxylase et de la 17,20-lyase et à une synthèse amplificatrice des androgènes. Les facteurs exogènes, tels que l'hyperinsulinémie et les IGF, sont des hormones modulatrices pouvant perturber la régulation intra-ovarienne normale de la stéroïdogenèse (Draper et al., 2003).

### 7.2. Production accrue d'androgènes ovariens

Elle est génétiquement programmée. Les taux élevés de testostérone entraînent un développement multifolliculaire. Il a été suggéré que l'exposition des ovaires pouvait être d'origine maternelle, pendant la grossesse. Cette hypothèse n'a jamais reçu de confirmation puisque les androgènes maternels sont métabolisés par le placenta et le dosage dans le sang du cordon de mère porteuse d'ovaires polykystiques n'a pas montré de taux élevés.

L'administration de testostérone, chez des primates pré pubères, a entraîné un développement multifolliculaire chez des animaux dépourvus de gonadotrophines. Ceci a été également démontré chez des femmes transgenres recevant des injections d'androgènes. De même, au cours des hyperandrogénies surrénaliennes, il existe un développement multifolliculaire. (Bouchard, 2016).

### 7.3. Insulino-résistance

Elle a été évoquée dès 1976 par Kahn, qui a décrit l'existence d'une hyperandrogénie chez des femmes présentant une insulino-résistance sévère avec des taux très élevés d'insuline. Chez ces femmes, il existe une altération de la signalisation de l'insuline et les taux élevés d'insuline agissent sur des récepteurs apparentés aux récepteurs de l'insuline : les récepteurs de l'IGF1, qui vont se comporter comme la LH au niveau de l'ovaire, où ces récepteurs sont exprimés.

Bouchard et al. (2016) a été démontré qu'un pourcentage élevé de femmes porteuses d'ovaires polykystiques présentait une résistance à l'insuline. Ceci est particulièrement évident en cas d'obésité ou de surpoids.

#### 7.4. Obésité

Il est bien établi que les femmes atteintes du SOPK sont souvent en surpoids ou obèses, et il est possible que la prévalence mondiale croissante de l'obésité joue un rôle clé dans la promotion du développement du SOPK chez les personnes sensibles. Ainsi, l'effet de l'obésité peut varier selon la race et l'appartenance ethnique.

L'obésité peut également exacerber des caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques préexistantes chez les femmes atteintes du SOPK **(Daniel et al., 2015)**.

#### 7.5. Augmentation de l'activité nerveuse sympathique

Les troubles métaboliques sont associées à une activité accrue dans le système nerveux sympathique. L'insuline augmente l'activité sympathique musculaire en augmentant le métabolisme du glucose dans les neurones hypothalamiques. Ceci supprime les voies inhibitrices entre l'hypothalamus et les centres nerveux sympathiques du tronc cérébral. Cependant, la relation entre l'hyperinsulinémie et l'activation du système nerveux sympathique est complexe et est affectée par l'obésité. L'obésité est associée à une activité nerveuse sympathique élevée, et l'activité viscérale est plus étroitement liée à une activité sympathique accrue que la graisse totale est sous-cutanée. Ainsi, une activité altérée dans le système nerveux sympathique peut jouer un rôle important dans la progression du SOPK **(Daniel et al., 2015)**.

En résumé, la physiopathologie du SOPK implique clairement à la fois des manifestations reproductives et métaboliques.

### 8. SOPK et infertilité

Le SOPK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74% des cas **(Hull, 1987; Hart et al., 2004)** vraisemblablement par arrêt de maturation folliculaire. L'anovulation liée au SOPK s'accompagne le plus souvent (mais pas constamment) d'irrégularité menstruelle (oligoménorrhée et aménorrhée).

## 9. Risques liés au syndrome des ovaires polykystiques

### 9.1. Risque métabolique

Ce risque est donc important et peut être associé à la dysovulation ou survenir plus tard et perdurer au-delà de la période de reproduction. Ce risque est d'autant plus important qu'il existe une obésité et une résistance à l'insuline significative. Un syndrome métabolique est observé dans plus de 20% des cas de syndrome des ovaires polykystiques. Le diabète gestationnel est observé chez 22% des SOPK dans une étude récente faite aux Pays-Bas. Récemment un fort pourcentage de stéatose hépatique a été mis en évidence notamment en cas de surpoids. Cette stéatose est objectivée par des anomalies des transaminases et par l'échographie hépatique. La stéatose doit inciter à une prise en charge médicale en raison du risque de cirrhose et de ses conséquences (**Bouchard, 2016**).

### 9.2. Risque cardiovasculaire

Il existe très peu de données sur le risque d'événements cardiovasculaires, et en particulier de mortalité, en cas de SOPK. Cependant, ses relations avec les facteurs classiques du risque vasculaire, l'insulinorésistance et les anomalies précoces des fonctions endothéliales font supposer un risque accru (**Tebeka, (2008)**).

### 9.3. Risque de cancer

Le risque de cancer est associé à la dysovulation, responsable d'une hyperplasie de l'endomètre, et éventuellement à l'insulino-résistance comme dans le diabète de type 2 (**Bouchard, 2016**).

## 10. Traitement

La prise en charge médicale du SOPK peut être divisée en quatre composantes, dont trois sont des problèmes «aigus» (contrôle des menstruations irrégulières, traitement de l'hirsutisme et traitement de la stérilité) et un autre plus «chronique», le plus important mais le moins retenu par les patients et les fournisseurs - gestion du syndrome d'insuffisance rénale (IR).

Les différentes options thérapeutiques sont résumées dans le (**tableau 2**).

**Tableau 2 :** Options de gestion pour le syndrome des ovaires polykystiques (**Michael et al., 2004**).

| <b>1. Contrôle des règles irrégulières</b>                                       |   |
|--|---|
|  | Contraceptifs par voie orale<br>Sevrage périodique de progestérone<br>Modification du mode de vie / perte de poids<br>Metformine                        |
| <b>2. Traitement de l'hirsutisme</b>   |   |
| <b>Biochimique</b>   |   |
| -  | <b>Diminution de la production de testostérone :</b><br>Contraceptif oral.<br>Modification du mode de vie / perte de poids.<br>Metformine.              |
| -  | <b>Diminution de l'action de la testostérone :</b><br>Spironolactone anti-androgénique.<br>Modification du mode de vie / perte de poids.<br>Metformine. |
| <b>Mécanique</b>   |   |
|  | Laser/ électrolyse,<br>crème (chlorhydrate d'éflornithine 13,9%).   |
| <b>3. Gestion de l'infertilité</b>   |   |
|  | Citrate de clomifène.<br>Modification du mode de vie / perte de poids.<br>Metformine.<br>Thiazolidinediones.  |
| <b>4. Gestion du risque de résistance à l'insuline / diabète sucré de type 2</b> |   |
|  | Modification du mode de vie / perte de poids.<br>Metformine.  |

Le SOPK est une maladie polygénique complexe pouvant impliquer une interaction subtile de facteurs environnementaux, de susceptibilité et des variants génomiques protecteurs.

## 1. Etudes familiales

Les enquêtes génétiques familiales des femmes présentant un SOPK suggéraient fortement l'existence d'une composante héréditaire avec transmission de type autosomique dominante avec une pénétrance variable. Les dernières données semblent incriminer une région chromosomique particulière, le locus 19p13.2. Une autre hypothèse physiopathologique d'ordre génétique est émise par certains auteurs: la « reprogrammation in utero », selon laquelle l'ovaire fœtal serait génétiquement programmé pour être spontanément hyperandrogénique. L'hyperandrogénie systémique influencerait secondairement le développement et les fonctions ultérieures du tissu adipeux et de l'hypothalamus avec comme conséquence, une insulino-résistance pathologique et une hypersécrétion de LH. Ces deux conséquences vont entretenir voire aggraver l'hyperandrogénie ovarienne ( **Azgaou, 2015**).

Les apparentés au premier degré des patientes atteintes du SOPK ont un risque plus élevé d'être atteints du syndrome par rapport à la population générale. Kahsar-Miller et al. (2001) ont étudié les apparentés au premier degré de 93 patientes atteintes du SOPK et ont constaté que 35% des mères non ménopausées et 40% des sœurs étaient également touchées.

L'étude des arbres généalogiques suggère qu'il existe une incidence élevée de SOPK parmi les parents de premier degré des patientes atteintes. Le risque d'atteinte par le SOPK est augmenté de 6 à 9 quand une des sœurs présente ce syndrome, et ce par rapport au risque dans la population générale.

Malgré l'hétérogénéité des études, la littérature existante suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant. Près de 50% de sœurs de femmes diagnostiquées porteuses du syndrome des OPK auraient des taux élevés de testostérone totale, suggérant là encore, que l'hyperandrogénie est un trait dominant. La transmission apparaît néanmoins complexe et non expliquée complètement par un modèle purement autosomique dominant. Il pourrait en effet être liée à l'X ou être polygénique (**Tableau 3**) (**Strauss, 2003**).

**Tableau 3 :** Propositions pour le mode de transmission génétique du syndrome des ovaires polykystiques (**Crand et Pugeat, 2008**).

| Critères de diagnostic  | Mode de transmission                         | Référence                   |
|---|--|-----------------------------|
| <b>Oligoménorrhée + hirsutisme + cœlioscopie</b>                      | Autosomique dominant à pénétrance incomplète | Cooper et al., 1968         |
| <b>Hirsutisme + chirurgie</b>   | Autosomique dominant (ou lié à l’X ?)        | Givens et al., 1971 et 1988 |
| <b>Oligoménorrhée + hirsutisme + imagerie (pneumopéritoine)</b>       | Autosomique dominant à pénétrance variable   | Ferriman et Purdie, 1979    |
| <b>Oligoménorrhée + hirsutisme + échographie</b>                      | Autosomique dominant                         | Hague et al., 1988          |
| <b>Oligoménorrhée + hirsutisme + chirurgie (résection cunéiforme)</b> | Autosomique dominant                         | Lunde et al., 1989          |
| <b>Échographie et chez les garçons alopecie précoce</b>               | Autosomique dominant 90% de pénétrance       | Carrey et al., 1993         |

## 2. Etudes des jumelles

Deux études ont évalué l'héritabilité du SOPK chez les jumeaux en comparant le degré de concordance entre des paires de jumeaux mono- et dizygotes (**Jahanfar et al., Vink et al., 2006**). Une petite étude suggère que le SOPK n'est pas le résultat d'un seul défaut génétique autosomal, mais que des facteurs environnementaux, peut-être intra-utérins et extra-utérins, sont impliqués dans la pathogenèse de ce trouble, ou que le SOPK peut être lié à l’X, ou le résultat de facteurs polygéniques.

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

### 3. Génétique moléculaire

#### 3.1. Gènes candidats

Les études familiales et jumelles ont démontré une composante génétique et héréditaire importante du SOPK. L'approche par gène candidat étudie les gènes sélectionnés en fonction de leur rôle hypothétique dans le SOPK. L'analyse des gènes candidats utilise des SNP (Single Nucleotide Polymorphism) ou des microsatellites dans un gène d'intérêt pour déterminer si le gène étudié est associé au SOPK, ou à certains traits ou phénotypes du SOPK, au sein de populations ou de familles. Les gènes candidats étudiés dans le SOPK ont généralement des régions ciblées (loci) régulant : la biosynthèse et l'action des stéroïdes; l'action de l'insuline ; sécrétion et action gonadotropes; folliculogénèse; et la régulation du poids et de l'énergie (Mykhalchenko et al., 2017).

##### 3.1.1. Gènes de la stéroïdogénèse

###### 3.1.1.1. Polymorphisme du promoteur du gène *CYP17*

Le gène *CYP17* est situé sur le chromosome 10 et code pour le cytochrome P450c17. Cette enzyme assure la synthèse des androgènes, et la double activité du 17 $\alpha$ -hydroxylase et du 17,20-lyase. Un polymorphisme particulier du promoteur du gène *CYP17* a été décrit. Ce dernier crée un site additionnel de transcription pour le facteur SP1 et qui augmenterait l'expression de *CYP17* et donc la synthèse d'androgènes (Crand et Pugeat, 2008).

###### 3.1.1.2. Polymorphisme du promoteur du gène *CYP11a*

Des études ont signalé une implication du locus *CYP11A*. Des variants alléliques de *CYP11A* peuvent avoir un rôle dans l'hyperandrogénie du SOPK (Strauss, 2003).

###### 3.1.1.3. Mutations du gène *CYP21*

Le gène *CYP21* est localisé en position 6p21.33 et constitué de 10 exons. 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 du SOPK. Des études ont montré qu'il existait une prévalence importante de mutations de *CYP21* dans la population des femmes ayant ce syndrome, y compris en cas de réponse normale de la 17 hydroxy-progesterone au test à l'ACTH (Strauss, 2003) (4).



#### 3.1.1.4 Polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes

Le gène du récepteur aux androgènes se situe sur le chromosome X et contient un polymorphisme de répétition du nucléotide CAG dans l'exon 1, qui code pour une chaîne polyglutamique de l'extrémité N du récepteur. L'allèle le plus fréquent contient 20 répétitions CAG et il semble que plus ce trinucéotide est répété, plus la transcription du récepteur est diminuée. 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 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 (Crand and Pugeat, 2008).

#### 3.1.1.5 Polymorphisme du gène de la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin)

Ce gène localisé en position 17p13.1 est constitué de 10 exons, code une protéine de liaison aux stéroïdes qui a été décrite pour la première fois comme une protéine plasmatique sécrétée par le foie. La protéine codée transporte des androgènes et des œstrogènes dans le sang. Les polymorphismes de ce gène ont été associés au SOPK et au diabète de type 2 (5).

### 3.1.2. Gènes de l'insuline et de la sensibilité à l'insuline

#### 3.1.2.1. Anomalie du gène du récepteur de l'insuline (INSR)

Le gène *INSR*, est localisé en position 19p13.2 et constitué de 22 exons. Ce gène code pour un membre de la famille de protéines de la tyrosine kinase réceptrice (6). Les mutations du gène du récepteur à l'insuline entraînent une insulino-résistance sévère associée au SOPK (Strauss, 2003).

#### 3.1.2.2. Anomalie du gène de l'insuline (INS)

Le gène *INS*, est localisé en position 11p15.5 et constitué de 3 exons. Ce gène code pour l'insuline, une hormone peptidique qui joue un rôle vital dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides (7). Des associations positives ont été observées entre des polymorphismes de ce gène et le SOPK.

### 3.1.2.3. Polymorphismes du Gène de la calpaïne 10 (*CAPN10*)

Le gène, *CAPN10* (*Calpain 10*) est localisé en position 2q37.3 et constitué de 12 exons. Il code pour la *calpaïne-10*. Cette protéine est une cystéine protéase associée à une susceptibilité pour le diabète de type 2 (8). Des polymorphismes au niveau de ce gène ont été associés à des taux d'insuline plus élevés chez les femmes et à un risque accru de SOPK (Amato et Simpson, 2004; Crand et Pugeat, 2008).

### 3.1.2.4. Polymorphismes du gène de la lamine (*LMNA*)

Le gène *LMNA* (*lamin A/C*), localisé en position 1q22 est constitué de 17 exons. Il code pour la lamine, une protéine fibreuse qui forme la lamina nucléaire (constitue la matrice) qui participent à la structure du noyau et aux liaisons chromatine/membrane nucléaire (9). Les mutations du gène de la lamine sont responsables de lipodystrophie associant une répartition anormale des graisses avec insulino-résistance majeure. Or, une nouvelle mutation du gène de la lamine a été mise en évidence chez une femme présentant un SOPK avec une hyperandrogénie et une insulino-résistance majeure sans lipodystrophie (Crand et Pugeat, 2008).

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

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

### 3.1.3.1. Gène de la sous-unité $\beta$ de LH

Des travaux ont identifié un variant de la sous unité  $\beta$  de LH (mutation ponctuelle créant un nouveau site de glycosylation) qui lui confère une demi-vie plus courte et une plus grande activité biologique. Cette anomalie a été retrouvée avec la même fréquence chez les femmes avec un SOPK et chez les sujets normaux (Crand et Pugeat, 2008; Trimèche *et al.*, 2004). Il existe une fréquence du variant LH $\beta$  allélique plus faible chez les femmes obèses avec syndrome des OPK suggérant un rôle protecteur de ce variant quant au développement du SOPK. Cependant, d'autres études n'ont montré aucune association entre ce variant et le SOPK ou l'hyperandrogénie (Crand et Pugeat, 2008).

### 3.1.3.2. Gène du récepteur de la LH (*LHCGR*)

Le gène *LHCGR* (Récepteur d'hormone lutropine-choriogonadotrope), localisé en position 2p16.3 est constitué de 14 exons. Il code pour le récepteur de l'hormone lutéinisante

(LH) (10). Une mutation activatrice du récepteur de la LH entraîne une hyperplasie des cellules de Leydig et une puberté précoce chez le garçon mais n'entraîne pas de SOPK chez la fille (Jonard et Dewailly, 2002).

### 3.1.3.3. Gène de la FSH

La FSH joue un rôle déterminant dans la maturation folliculaire et la sécrétion d'estrogènes par les cellules de la granulosa. Chez les patientes ayant un SOPK, il existe un arrêt de la maturation folliculaire, ce qui suggère de probables anomalies du gène de la FSH et/ou de son récepteur (Trimèche et al., 2004) (11).

### 3.1.3.4. Gène du récepteur de la FSH (*FSHR*)

Le gène *FSHR* (récepteur d'hormone stimulant le follicule), localisé en position 2p16.3, constitué de 14 exons et code pour le récepteur de l'hormone stimulant le follicule et il intervient dans le développement des gonades (12). Les études du gène du récepteur de la FSH n'ont pas mis en évidence d'association avec le SOPK. Le variant allélique Thr307/Ser680 a été retrouvé à égale fréquence chez les patients et les sujets normaux (Trimèche et al., 2004).

### 3.1.3.5. Gène de la follistatine (*TSF*)

Le gène *TSF*, localisé en position 5q11.2, est constitué de 9 exons et code pour la follistatine. C'est une protéine de liaison pour l'activine dont on connaît l'activité paracrine de stimulation de la sécrétion de FSH au niveau de l'hypophyse et d'inhibition de la production d'androgènes par les cellules de la thèque ovarienne. La surexpression de la follistatine pourrait, au niveau de l'hypophyse, diminuer la sécrétion de FSH et expliquer le défaut de maturation folliculaire, et au niveau de l'ovaire, atténuer les effets de l'activine en facilitant ceux de l'inhibine, notamment sur la production d'androgènes par les cellules de la thèque. Il a été mis en évidence des liens entre le SOPK et la follistatine (13).

### 3.1.3.6. Gène du récepteur de la GnRH

Le gène *GnRHR*, localisé en position 4q13.2, est constitué de 3 exons et code pour le récepteur de l'hormone libérant la gonadotrophine de type 1. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR), à sept cellules transmembranaires. Il est exprimé à la surface des cellules gonadotropes hypophysaires ainsi que des lymphocytes, du sein, des ovaires et de la prostate. Après la liaison de l'hormone libérant la gonadotrophine, le récepteur s'associe à des protéines G qui activent un système de second messager

phosphatidylinositol-calcium. L'activation du récepteur provoque finalement la libération de LH et de FSH (14).

### 3.1.3.7. Gènes du récepteur de la dopamine

La dopamine inhibe la sécrétion de GnRH et de prolactine. Des polymorphismes ont été identifiés au niveau des gènes des récepteurs D2 codé par le gène *DRD2*, localisé en position 11q23.2 et constitué de 9 exons ; et D3 codé par le gène *DRD3*, localisé en position 3q13.31 et constitué de 10 exon, de la dopamine. L'homozygotie pour l'allèle rare (allèle 2) du récepteur D3 a été associée à la résistance au citrate de clomifène chez les femmes d'origine espagnole. Une étude cas-témoins réalisée chez des femmes d'origine ethnique différente, n'a pas montré d'association significative entre les différents allèles du récepteur D3 de la dopamine et le SOPK (Trimèche et al., 2004 ) (15).

## 3.2. Gène *TPA* et SOPK

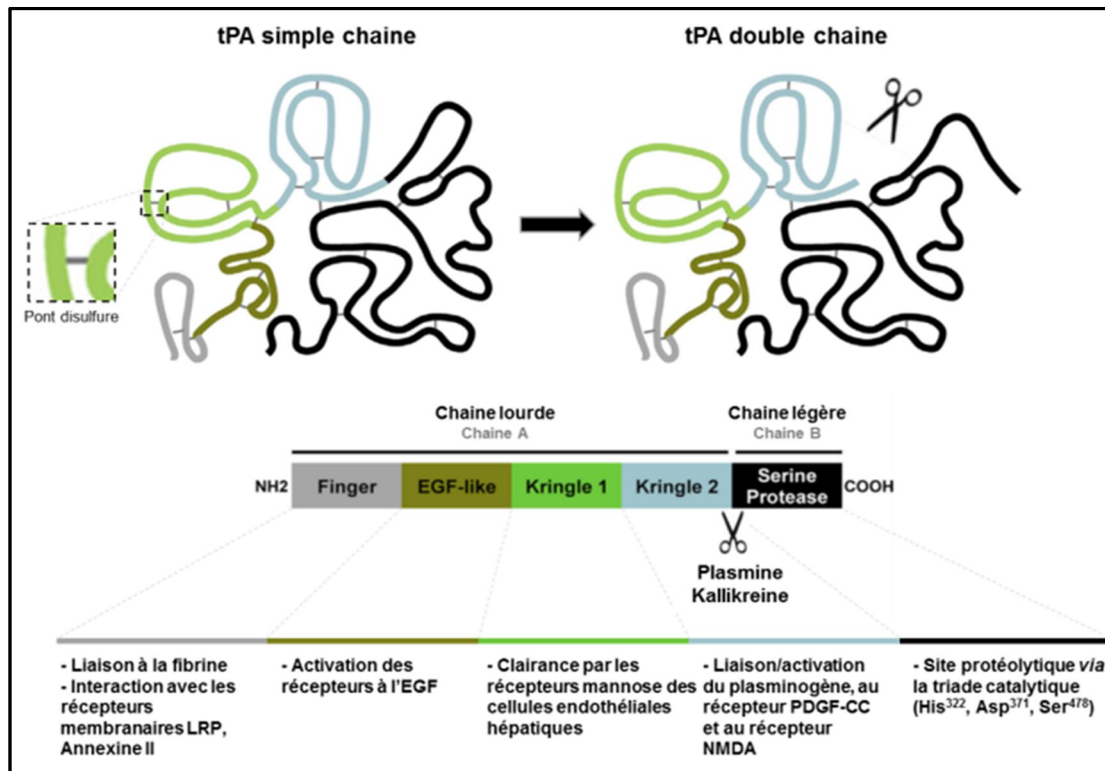
L'activateur du plasminogène tissulaire (*t-PA*) est l'activateur principal du système fibrinolytique. Il convertie le proenzyme plasminogène inactif en plasmine, qui participe au processus de fibrinolyse (une enzyme fibrinolytique), au remodelage tissulaire et à la migration cellulaire. Il existe deux formes distinctes de PA: l'urokinase (u-PA) et l'activateur du plasminogène de type tissulaire (t-PA) ( Yang-Feng et al., 1986; Chevilly et al., 2015).

### 3.2.1. Protéine t-PA

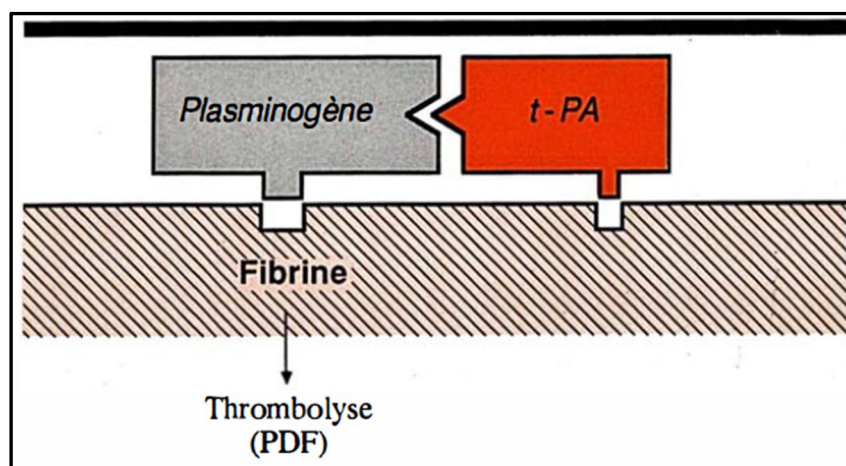
t-PA est une sérine protéase de 527 acides aminés ayant une masse moléculaire d'environ 69 kDa. Sa structure tridimensionnelle, maintenue par 17 ponts disulfures, permet de différencier cinq domaines, répartis sur deux chaînes A (lourde) et B (légère) (Figure 13) fonctionnels à travers lesquels il interagit avec différents substrats, protéines de liaison et récepteurs. Le t-PA a une plus grande affinité pour la fibrine ; une activité enzymatique accrue provoque une hyperfibrinolyse, qui se manifeste par un saignement excessif, tandis qu'une activité réduite entraîne une hypofibrinolyse, pouvant entraîner une thrombose ou une embolie (Figure 14).

Le syndrome dit « d'insulino-résistance » comprend, outre l'hyperinsulinémie et l'intolérance au glucose allant jusqu'au diabète avéré, l'hypertriglycémie, la baisse du HDL cholestérol (high density lipoprotein), l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne. L'augmentation de la fraction des particules LDL (low density lipoprotein) petites et denses athérogènes et un défaut d'activité fibrinolytique par hausse de l'inhibiteur d'activation du

plasminogène PAI-1 accompagnent le syndrome et rendent compte du risque athéro-thrombotique accru (Bringer et al., 2001).



**Figure 13 :** Structure et fonctions du tPA, sous forme simple et double chaîne. Schéma représentant le tPA sous forme simple (sc-tPA) et double chaîne (tc-tPA) mettant en évidence les cinq domaines, les 17 ponts disulfures, ainsi que le site de clivage par les protéases (Hébert et al., 2016).



**Figure 14 :** Complexe ternaire plasminogène-tPA-fibrin permettant une thromolyse localisée à la fibrine ; PDF = produits de dégradation de la fibrin (Desnoyers et al., 1988).

### 3.2.2. Polymorphisme Alu insertion/délétion du gène *TPA*

Le gène *TPA* (*PLAT*) est localisé en position 8p11.21 et constitué de 8 exons. Un polymorphisme intronique commun du gène *TPA* est généré par l'insertion d'une séquence de répétition Alu de 311 pb. Ce polymorphisme localisé dans l'intron 8 du gène *TPA* est similaire au polymorphisme Alu-repeat I/D présent dans le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et peut altérer la stabilité de l'ARNm et l'épissage (Ahmed et al., 2011 ; Abd el Aziz et Rezk, 2015).

Des différences génétiques dans la libération de t-PA peuvent altérer l'équilibre fibrinolytique prédisposant à la formation de thrombus local et à une probabilité accrue d'événements athérostrothotiques indésirables.

Le polymorphisme d'insertion/délétion Alu du gène *t-PA* serait associé à plusieurs maladies telles que : les maladies cardiovasculaires et le SOPK (Bang et al., 2001; Robinson et al., 2006; Karadeniz et al., 2007).

### 3.3. Etude d'association pangénomique (GWAS) et le SOPK

L'étude d'association pangénomique (GWAS) est une approche génomique plus récente pour comprendre la génétique de maladies complexes. Cette méthode de recherche dans le génome des variants mononucléotidiques les plus fréquents chez les personnes atteintes d'une maladie particulière que chez les personnes non atteintes.

Onze loci associés au syndrome ont été mis en évidence et ont apporté un nouveau éclairage en montrant une liaison forte avec des gènes du diabète de type 2, des gonadotrophines et de leurs récepteurs et de la synthèse des androgènes. Les loci impliqués sont *LHCGR* (luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor), *FSHR* (follicle stimulating hormone receptor), *DENND1A* (DENN domain containing 1A), *INSR*, *RAB5B* (Ras-related protein Rab-5B), et *THADA* (Thyroid adenoma associated), tous régulateurs de la production androgénique par les cellules de la thèque et/ou associés au diabète de type 2. Il apparaît ainsi clairement que le SOPK est une maladie génétique incluant les gènes impliqués dans la folliculogénèse, la synthèse des androgènes et le diabète de type 2 (Kahsar-Miller et al., 2001 ; Vink et al., 2006 ; Chen et al., 2011 ; Shi et al., 2012) (Tableau 4). Ces données ont été validées chez les caucasiens, confirmant la présence de 12 des 17 variants présentant le même effet de risque, indiquant un profil de risque génétique similaire dans différentes populations (Louwers et al., 2013 ; Day et al., 2015). Cependant, la fréquence des allèles à risque diffère considérablement d'une population à l'autre (Louwers et al., 2006).

**Tableau 4 : Gènes candidats pour le SOPK (Chen et al, 2011 ; Shi et al., 2012 ; Day et al.,2015).**

| Han Chinese: 2011 | 2012 | European 1( 2015 ) | European 2 (2015 ) |
|-------------------|------|--------------------|--------------------|
| <i>LHCGR</i>      |      | <i>GATA4/NEIL2</i> | <i>ERBB4</i>       |
| <i>FSHR</i>       |      | <i>FSHB</i>        | <i>FSHB</i>        |
| <i>C9orf3</i>     |      | <i>C9orf3</i>      | <i>RAD50</i>       |
| <i>THADA</i>      |      |                    | <i>THADA</i>       |
| <i>DENND1A</i>    |      |                    | <i>KRR1</i>        |
| <i>YAPI</i>       |      |                    | <i>YAPI</i>        |
| <i>RAB5B5</i>     |      |                    |                    |
| <i>HMGA2</i>      |      |                    |                    |
| <i>TOX3</i>       |      |                    |                    |
| <i>INSR</i>       |      |                    |                    |

Les résultats de GWAS ont donné de nouvelles informations sur les voies biologiques pouvant être impliquées dans la pathogenèse du SOPK. Certains autres gènes (*LHCGR*, *FSHR*, *ERBB4* (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4), *IR* (réponse immunitaire), *DENND1A*, *RAB5B*, *KRR1* (small subunit processome component homolog), *THADA*, *HMGA2* (High Mobility Group A2), *GATA4* (Transcription factor GATA-4), *YAPI* (yes-associated protein 1), *TOX3* (TOX high mobility group box family member 3), *RAD50* (DNA repair protein RAD50) situés dans les loci de susceptibilité indiqués par GWAS étaient liés à l'axe régulateur gonadotrope, au métabolisme du glucose et des lipides et à la régulation du cycle cellulaire (**Annexe 1**).

Les vastes possibilités génétiques indiquées par GWAS pourraient être liées à l'hétérogénéité phénotypique. Cependant, ces loci identifiés dans GWAS expliquent jusqu'à présent moins de 10% de l'héritabilité du SOPK. Les variantes avec une fréquence plus basse et une taille d'effet plus grande qui ne sont pas capturées par GWAS peuvent expliquer le déficit d'héritabilité constaté en utilisant cette méthode (**Manolio et al., 2009**). De plus, les associations entre les variants de risque du SOPK et certaines caractéristiques du SOPK, telles que les taux de testostérone, l'hyperinsulinémie et la morphologie ovarienne, n'ont pas pu être clairement établies (**Jones et al., 2016**).







***Patientes et  
méthodes***

## 1. Type d'étude

Nous avons réalisé deux types d'études :

- Une étude rétrospective réalisée sur les dossiers de patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques diagnostiqués entre 2014 et 2015 (nous avons choisi cette période car les dossiers renferment tous les renseignements nécessaires à notre étude).
- Et une étude moléculaire (cas-témoins).

Elle a duré 3 mois : du mois de février 2019 au mois d'avril 2019.

## 2. Recrutement des patientes et des témoins

L'étude rétrospective a concernée 100 patientes atteintes du SOPK et 100 témoins présumées en bonne santé. Le recrutement de ces sujets a été fait au niveau du centre de procréation médicalement assistée (PMA) d'Ibn Roch. Pour l'étude prospective, 46 femmes présentant un SOPK (40 ont été recrutées au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) de Sidi Mabrouk, Constantine, et 6 femmes ont été recrutées au niveau des cabinets de gynécologie privés).

Par ailleurs, l'étude moléculaire a été accomplie au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine 3 (extraction de l'ADN) et au niveau du laboratoire de biologie moléculaire - Faculté SNV - Constantine 1 (PCR).

### 2.1 Critères d'inclusion-exclusion

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

Toutes les patientes présentant plus de 2 critères de Rotterdam (**Annexe 2**), non transfusées ont été incluses dans notre étude.

#### 2.1.2 Critères d'exclusion

Toutes les femmes qui présentent moins de 2 critères de Rotterdam ou transfusées ont été exclues de notre étude.

### 2.2 Ethique

Toutes les patientes ont donné leur consentement oral ou écrit avant d'être incluses dans cette étude (**Annexe 4**).

## 3. Méthodes

Nous avons enregistré toutes les données nécessaires à notre étude y compris : les paramètres biologiques et les antécédents familiaux. L'étude moléculaire du polymorphisme

insertion-délétion du gène *TPA* a été réalisée par une PCR (polymerase chain reaction) conventionnelle.

### 3.1 Questionnaire

Un recueil de données a été effectué au niveau des services de PMA ; à partir des dossiers de patientes, complété par nos enquêtes personnelles (**Annexe 3**). La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

### 3.2 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a été procédé pour chaque patiente à partir du sang veineux au pli du coude, sous des conditions stériles. Le sang est recueilli dans des tubes vacutainer contenant l'anticoagulant EDTA (Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid) (en quantité de 4 ml) qui est un inhibiteur de l'action des enzymes ADNase ou nucléases, préservant ainsi l'intégrité moléculaire. Tous les prélèvements ont été stockés à +4°C pendant une semaine au maximum. Notons que ce prélèvement est réalisé par un laborantin du service.

### 3.3 Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolation de l'ADN pur des leucocytes sanguins de chaque patiente. Au cours de cette étude, la méthode d'extraction au NaCl (chlorure de sodium) a été entreprise (**Annexe 5**). L'extraction de l'ADN leucocytaire se résume en 3 étapes :

- Préparation des leucocytes ;
- Extraction de l'ADN proprement dite ;
- Solubilisation.

### 3.4 Génotypage du polymorphisme du gène *TPA*

Le génotypage du gène *TPA* a été procédé par une PCR classique, suivi par un control des produits de PCR sur un gel d'agarose et enfin une visualisation de ces derniers par trans-illumination sous UV.

#### 3.4.1 PCR

La PCR permet l'amplification exponentielle d'une faible quantité d'ADN connue en utilisant un mélange réactionnel contenant tous les réactifs indispensables. L'ensemble est soumis à une succession de réactions appelées cycles d'amplification. Chaque cycle est composé de 3 étapes : une dénaturation des brins d'ADN, une hybridation des amorces et une élongation.

### 3.4.1.1 Dilution de l'ADN

Pour procéder à la PCR, les ADN fortement concentrés, doivent être dilués (10µL d'ADN dans 30µL d'eau distillée).

### 3.4.1.2 Préparation du milieu réactionnel

Les réactifs utilisés dans cette étape de PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :  $C1 \times V1 = C2 \times V2$  Où :

**C1:** Concentration initiale de chaque réactif.

**V1:** Volume initial nécessaire à la dilution (inconnu).

**C2:** Concentration finale.

**V2:** Volume final.

Une fois que le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$\text{Veau distillée} = V2 - V1$$

La composition du mélange réactionnel est mentionnée dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Composants du mélange réactionnel de PCR.

| Réactifs          | Quantité en (µL) |
|-------------------|------------------|
| dNTP              | 1,6              |
| Tampon 10X        | 1                |
| ADN               | 1                |
| Oligo F           | 1                |
| Oligo R           | 1                |
| MgCl <sub>2</sub> | 0,3              |
| Taq Polymérase    | 0,08             |
| Eau distillée     | 4,02             |
| Volume final      | 10               |

La séquence des amorces utilisées est :

**Amorce sens:** 5'- TCCGTAACAGGACAGCTCA- 3'

**Amorce anti sens:** 5-ACCGTGGCTTCAGTCAT GGA-3'

### 3.4.1.3 Déroulement de la PCR

Nous avons programmé le thermocycleur pour 30 cycles. Les conditions pour le déroulement de l'amplification par PCR sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Programmation des cycles de la PCR.

| Étapes                | Température (°C) | Durée |           |
|-----------------------|------------------|-------|-----------|
| Dénaturation initiale | 95               | 6 min | 1 cycle   |
| Dénaturation          | 95               | 30 s  | 30 cycles |
| Hybridation           | 61               | 30 s  |           |
| Elongation            | 72               | 30 s  |           |

#### 3.4.1.4 Electrophorèse des produits de la PCR

Une électrophorèse est nécessaire pour le contrôle de la taille des fragments amplifiés par PCR et la détection d'une éventuelle contamination de l'ADN (grâce au témoin négatif).

La migration d'une molécule d'ADN dépend de sa taille et de la concentration du gel d'agarose, mais le voltage et la force ionique du tampon interviennent également. Dans notre étude, nous avons assuré ce contrôle dans une cuve horizontale sur un gel d'agarose à 2% dans du TBE « Tris Borate EDTA » à 1X, dans lequel ont été incorporés 10µl de BET (bromure d'éthidium) (un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques, rendant l'ADN fluorescent sous UV pour visualiser les bandes résultantes).

Dans chaque puits du gel et du côté cathode (-), nous avons déposé un mélange de 10µl du produit d'amplification et 2µl du marqueur de mobilité « Bleu de bromophénol : BBP » qui permet de suivre le front de migration, en réservant 2 puits, un pour le dépôt du marqueur de taille (100pb) et le deuxième pour le dépôt du blanc (témoin négatif). Ensuite, le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 min. Après migration, la visualisation des produits amplifiés est réalisée sous UV.

### 3.5 Analyse statistique des données

Nous avons utilisé le logiciel Epi info version 3.5.4 pour le calcul des moyennes des paramètres quantitatifs étudiés et également pour le calcul des OR et des *p-value* afin de déterminer s'il existe une relation entre le polymorphisme Alu Insertion / Délétion du gène *TPA* et le SOPK.

Pour le calcul de l'OR, nous avons établi un tableau de contingence (**Tableau 7**). Il est présenté sous forme de 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'IC est de 95 % (ou 0,95).

**Tableau 7:** Tableau de contingence

|                   | <b>Patientes</b> | <b>Témoins</b> | <b>Total</b> |
|-------------------|------------------|----------------|--------------|
| <b>Exposé</b>     | a                | b              | a + b        |
| <b>Non exposé</b> | c                | d              | c + d        |
| <b>Total</b>      | a + c            | b + d          | a + b+ c+ d  |

L'OR est calculé comme suit: **OR = a\*b / c\*d**. Si :

**OR = 1** : pas d'association entre l'exposition et la maladie.

**OR < 1** : association négative.

**OR > 1** : association positive.

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



***Résultats et  
discussion***

## 1. Caractéristiques épidémiologiques

L'étude statistique des paramètres sociodémographiques et cliniques des patientes et des témoins a concerné 100 patientes et 100 témoins.

### 1.1 Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques des patientes atteintes du SOPK et des témoins sont présentés dans le tableau 8 et les figures 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,24 et 25.

**Tableau 8 :** Comparaison des données cliniques chez les femmes atteintes de SOPK et des témoins.

|   | OPK(100)<br>Moy± ecartype | Témoins (100)<br>Moy± ecartype | P                |
|---|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>Âge</b><br><b>(années)</b>                 | 31,45±4,74<br>(16-44)     | 33,07±3,85<br>(23-39)          | <b>0,009 (S)</b> |
| <b>BMI</b><br><b>(kg/m<sup>2</sup>)</b>       | 29,06±5,84<br>(18,4-50)   | 28,09±4,75<br>(18,4-43,4)      | 0,199 (NS)       |
| <b>Durée d'infertilité</b><br><b>(années)</b> | 6,14±2,86<br>(1-15)       | 6,61±3,46<br>(1-17)            | 0,296 (NS)       |

#### 1.1.1. Répartition des patientes et des témoins selon l'âge

Dans notre population constituée de 100 patientes, l'âge moyen est de 31,45±4,74 avec des extrêmes allant de 16 à 44 ans ; pour la population des témoins (femmes non atteintes par le SOPK) l'âge moyen était de 33,07±3,85 avec des extrêmes de 23 à 39 ans. Selon la valeur p qui est inférieure à 0,05, nous pouvons dire que l'âge représente un facteur de risque pour le SOPK (différence statistiquement significative).

Nos données sont similaires à celles obtenues par **Holte et al. (1998)** et **Wang et al. (2001)** ; mais différentes de celles de **Talbott et al. (1998)**, **Diamanti-Kandarakis et al. (1999)**, **Karadeniz et al. (2007)** et **Cai et al. (2019)**, qui ont déclaré une différence statistiquement non significative ( $p>0,05$ ).

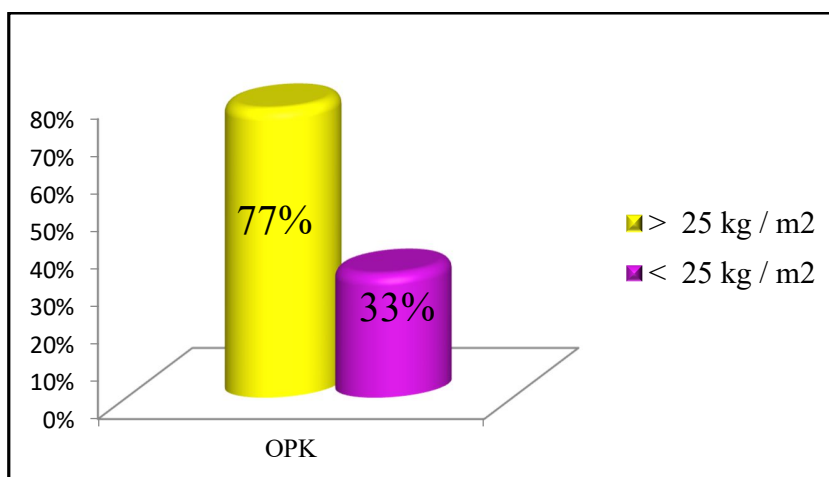
#### 1.1.2 Répartition des patientes et des témoins selon le BMI

Dans notre étude, la moyenne de BMI est de 29,06±5,84 avec des extrêmes allant de 18,4 à 50 pour les patientes avec le SOPK et de 28,09±4,75 avec des extrêmes allant de 18,4 à 43,4kg/m<sup>2</sup>



pour les témoins. Un BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> est observé dans environ 77% des patientes de notre échantillon (**Figure 15**), cette fréquence est plutôt proche de celle retrouvée dans l'étude de **Imaouen et al. (2017)** où elle a été estimée à 71,4%. De même, pour l'étude de **Yanamandra et Gundabattula, (2015)** qui ont signalé que 69,8% des femmes étaient en surpoids ou obèses. La fréquence obtenue se rapproche également de celle publiée par **Hart et al. (2004)** qui ont trouvé que 35 à 50% des femmes atteintes de SOPK sont en surpoids (IMC, 25) ou obèses (IMC, 27 kg / m<sup>2</sup>).

Selon les résultats de la *p-value* ( $p > 0,05$ ), nous pouvons dire que le BMI ne représente pas un facteur de risque pour le SOPK dans notre population d'étude. Nos résultats convergent avec ceux de **Holte et al. (1998)**, **Orio et al. (2004)**, et **Cai et al. (2019)** qui ont également trouvé que le BMI n'est pas un facteur de risque pour le SOPK. En revanche, nos résultats divergent de ceux de **Wang et al. (2001)** qui ont noté une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) entre les patientes et les témoins pour ce paramètre étudié.



**Figure 15:** Répartition des patientes selon le BMI.

### 1.1.3 Répartition des patientes et des témoins selon la durée d'infertilité

La moyenne pour la durée d'infertilité des patientes est de  $6,14 \pm 2,86$  avec des extrêmes allant de 1 à 15 ans et pour les témoins, elle est de  $6,61 \pm 3,46$  avec des extrêmes de 1 à 17 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce paramètre. Des résultats analogues ont été rapportés par **Li et al. (1998)**, avec une moyenne de  $3,6 \pm 2,6$  et des extrêmes de 1 à 12 ans.

### 1.1.4 Répartition des patientes et des témoins selon la durée et le nombre de cycles menstruels annuels

Un cycle menstruel normal a été défini comme des saignements utérins cycliques d'une fréquence de 26 à 32 jours par mois (Orio et al., 2004). La répartition des patientes selon la durée et le nombre de cycles menstruels annuels est illustrée dans les figures 16 et 17.

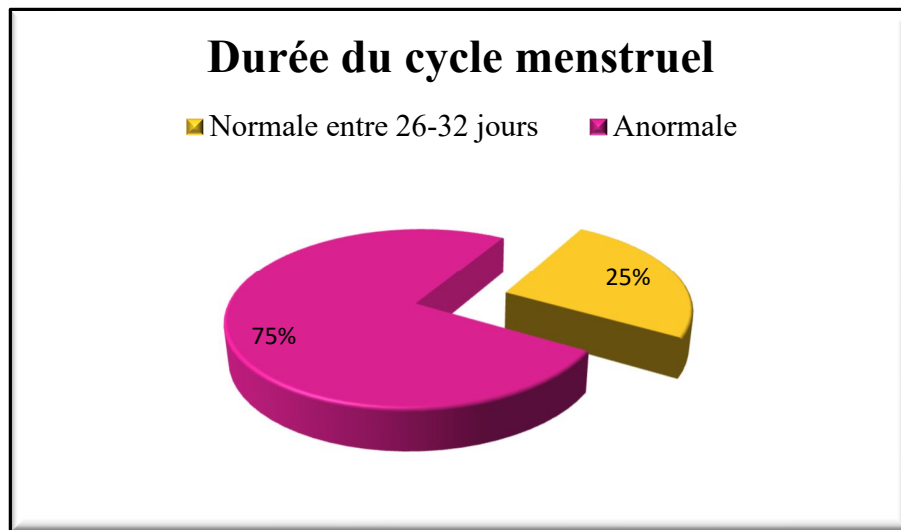


Figure 16 : Répartition des patientes et des témoins selon la durée du cycle menstruel annuel.

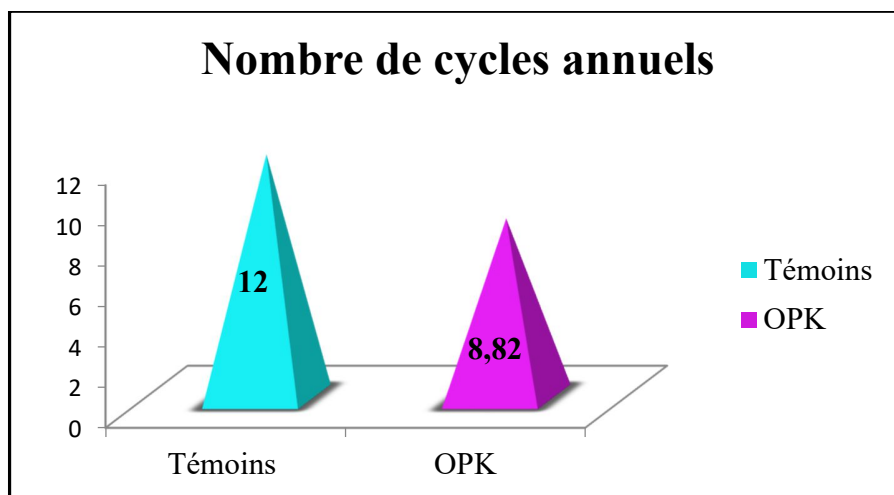
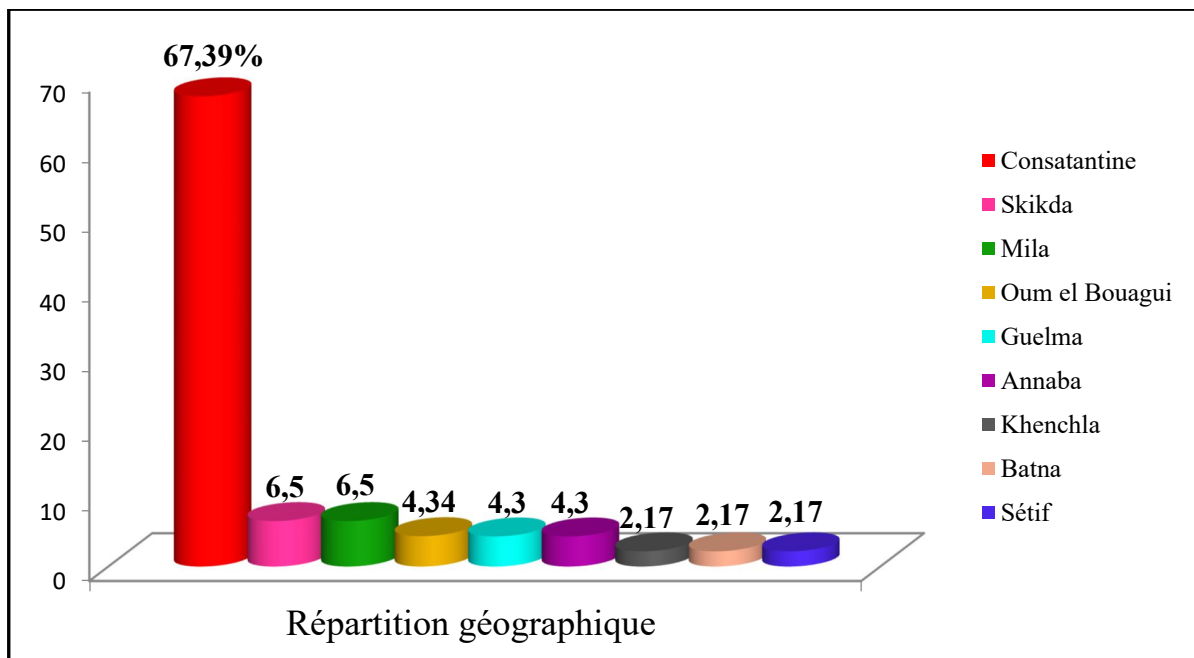


Figure 17 : Répartition des patientes et des témoins selon le nombre de cycles menstruels annuels.

Parmi les 44 femmes pour lesquelles nous avons enregistré les données de ce paramètre, 33 femmes sur 44 (75%) avaient des cycles irréguliers. Nos résultats sont conformes avec ceux de l'étude de **Botsis et al. (1995)** qui ont rapporté un pourcentage de 80,3% des femmes qui avaient des cycles irréguliers. Nos résultats sont également conformes avec les résultats rapportés par **Sirmans et Pate (2013)**, qui ont prouvé que 30% des femmes atteintes du SOPK avaient un cycle normal alors que 70% de ces femmes avaient un cycle irrégulier. **Diamanti-Kandarakis et al. (1999)** et **Kousta et al. (1999)** ont indiqué, par contre, un pourcentage de 43,8% et de 26%, respectivement, pour les patientes qui avaient des cycles irréguliers.

### 1.1.5 Répartition géographique des patientes et des témoins

La figure 18 illustre la répartition des patients selon la région géographique.



**Figure 18 :** Répartition des patientes et des témoins selon la région géographique.

Les paramètres décrits ci-dessous ont été enregistrés uniquement pour les femmes atteintes du SOPK recrutées pour l'étude moléculaire (N=46).

### 1.1.6 Répartition des patientes selon le type d'infertilité

La figure 19 représente la répartition des patientes selon le type d'infertilité.

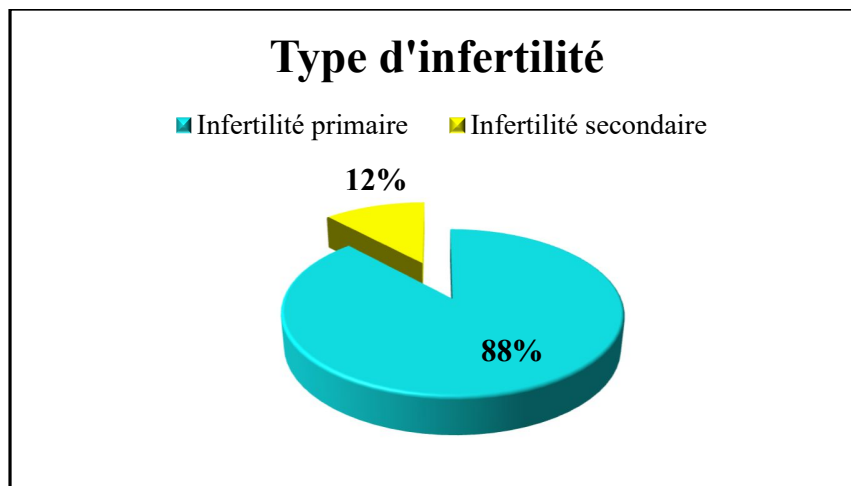


Figure 19 : Répartition des patientes selon le type d'infertilité.

La majorité (88%) des femmes de notre groupe d'étude avait une stérilité primaire alors que 12% avaient une stérilité secondaire. Nos résultats se rapprochent de ceux de **Yanamandra et Gundabattula (2015)** et **Li et al. (1998)**, qui ont trouvé que 72% des femmes du groupe d'étude avaient une stérilité primaire alors que 28% avaient une infertilité secondaire.

### 1.1.7 Répartition des patientes en fonction de la présence d'hirsutisme et d'acné

La répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'hirsutisme et d'acné est illustrée dans les figures 20 et 21.

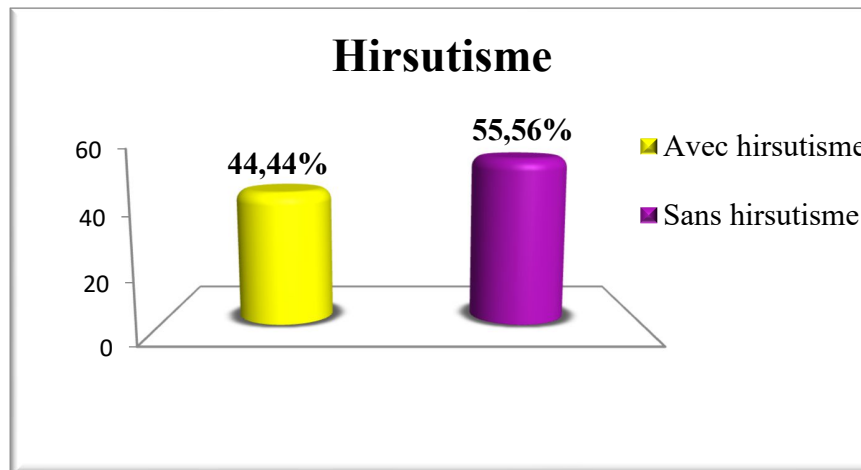


Figure 20 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'hirsutisme.

Dans notre échantillon, un excès d'androgènes cliniquement évident, à savoir l'hirsutisme, a été observé chez 44% des femmes atteintes. Cette fréquence est plutôt proche de celle retrouvée dans l'étude de **Holte et al. (1998)**, qui ont rapporté une fréquence de 42%, tandis qu'une autre étude réalisée par **Teede et al. (2010)**, a noté une fréquence de 60%. De même, pour l'étude **d'Elting et al. (2001)** qui ont signalé que 56,6% des femmes répondaient à un hirsutisme. En revanche, **Hart et al. (2004)**, **Azziz et al. (2004)** et **Imaouen et al. (2017)**, ont observé que chez les personnes atteintes du SOPK, l'incidence atteignait 70% à 75 %. En outre, d'après **Sirmans et Pate (2013)**, plus de 80% des femmes ont présenté des symptômes d'excès d'androgènes.

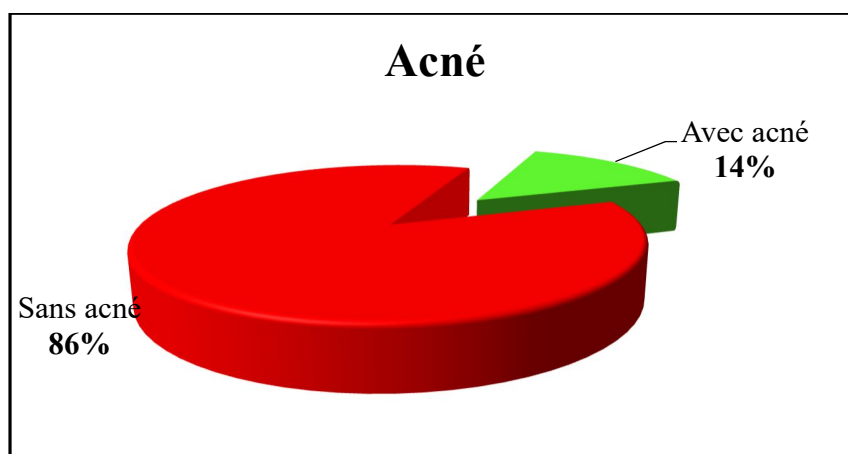


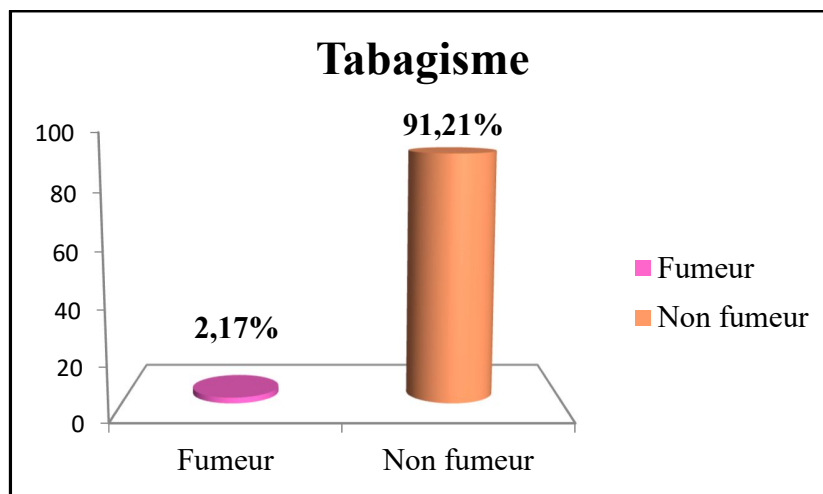
Figure 21 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'acné.

Dans notre échantillon, seulement 14% des femmes atteintes par le SOPK avaient un problème d'acné. Nos résultats sont analogues à ceux de **Sirmans et Pate (2013)**, qui ont signalé

qu'environ 15% à 30% des femmes adultes atteintes du SOPK ont présenté l'acné. De même pour les résultats de **Hart et al. (2004)** et **d'Orio et al. (2004)**, qui ont trouvé une fréquence de 30%. Selon **Sirmans et Pate (2013)**, l'acné peut aussi être un marqueur de l'hyperandrogénie, mais elle est moins fréquente dans le SOPK et moins spécifique que l'hirsutisme. Selon **Teede et al. (2010)**, le SOPK est une cause fréquente d'hirsutisme et d'acné qui touchent un tiers des cas, mais cela varie avec la race et le degré d'obésité.

### 1.1.8 Répartition des patientes selon le tabagisme

La répartition des patientes selon la fumée du tabac est illustrée dans la figure 22.

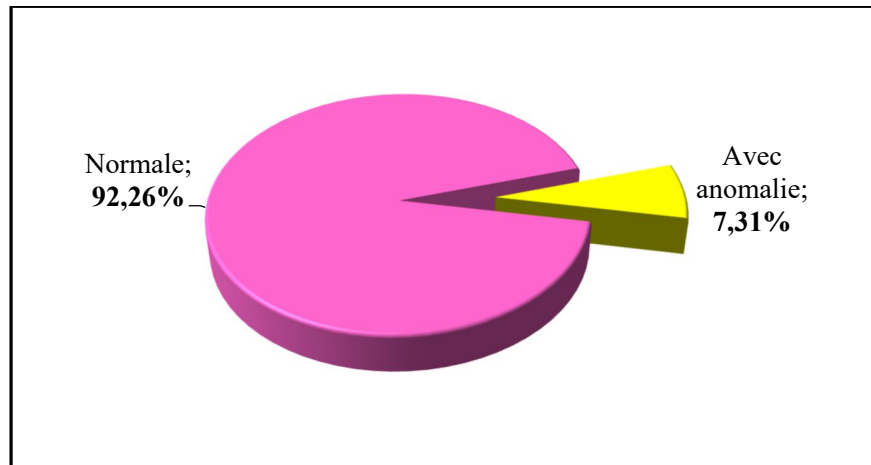


**Figure 22:** Répartition des patientes selon la fumée du tabac.

Dans notre population de patientes, une seule d'entre elles est fumeuse ce qui représente un pourcentage de 2%. Selon **Orio et al. (2004)**, 10 femmes parmi 30 patientes (33,3%) sont des fumeuses contre 8 femmes (26,7%) qui ne le sont pas.

### 1.1.9 Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'obstructions tubaires :

La répartition des patientes atteintes du SOPK selon l'absence ou la présence des obstructions tubaires est illustrée dans la figure 23.



**Figure 23 :** Répartition des patientes selon l'absence ou la présence des obstructions tubaires.

Dans notre échantillon, 7% des patientes présentaient une lésion importante des trompes. Des études de **Kousta et al. (1999)**, ont montré que parmi les 52 patientes étudiées, 50% présentaient un problème au niveau des trompes.

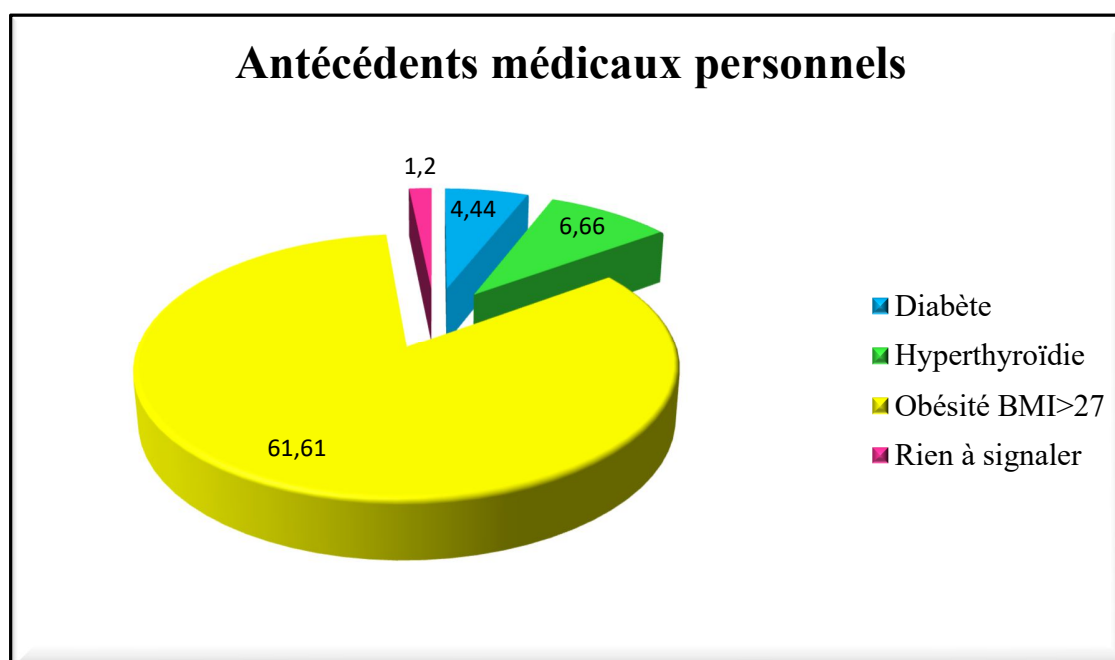
#### 1.1.10 Répartition des patientes selon les valeurs de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est une pathologie cardiovasculaire définie par une pression artérielle trop élevée  $>130/85$  (**Robin et al., 2007 ; Torre et Fernandez, 2007**).

Dans notre étude, aucune patiente n'a été diagnostiquée comme étant atteinte d'hypertension. Ces résultats sont en désaccord avec les travaux **d'Elting et al. (2001)** portant sur des femmes néerlandaises âgées de 45 à 54 ans, la prévalence de l'hypertension était de 28,1% dans le groupe du SOPK et de 11,1% dans le groupe témoin. De même pour l'étude de **Torre et Fernandez (2008)**, qui ont trouvé que 21% de patientes atteintes du SOPK étaient hypertendues. En outre, une autre étude de **Sirmans et Pate (2013)**, a signalé que l'hypertension était présente dans 22% des femmes atteintes du SOPK par rapport à 2,1% des témoins.

#### 1.1.11 Répartition des patientes selon les pathologies associées

La répartition des patientes selon les antécédents médicaux personnels est présentée dans la figure 24.



**Figure 24** : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux personnels.

### Diabète

Selon la figure 24, 4,44% des femmes qui présentent un SOPK souffrent d'un diabète de type 2. **Clément et al. (2006)** ont constaté que l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline sont observées approximativement chez 50 à 70 % des femmes avec OPK et 25% de femmes avaient un diabète de type II ce qui est en conformité avec nos résultats. **Bouchard et al. (2016)** a rapporté un pourcentage élevé de femmes porteuses d'ovaires polykystiques qui présentait une résistance à l'insuline. Cependant, l'étude entreprise par **Elting et al. (2001)**, a signalé que le diabète est apparu chez huit patientes (2,3%). **Torre et Fernandez (2008)**, ont aussi noté une fréquence faible de 6,5% de patientes SOPK et qui souffraient du diabète.

### Obésité

Nous avons trouvé une fréquence de 61,61% des femmes qui souffrent de l'obésité. Nos résultats sont en accord avec les résultats de **Hart et al. (2004)**, qui ont observé une fréquence de 50% des femmes SOPK qui souffrent de l'obésité.

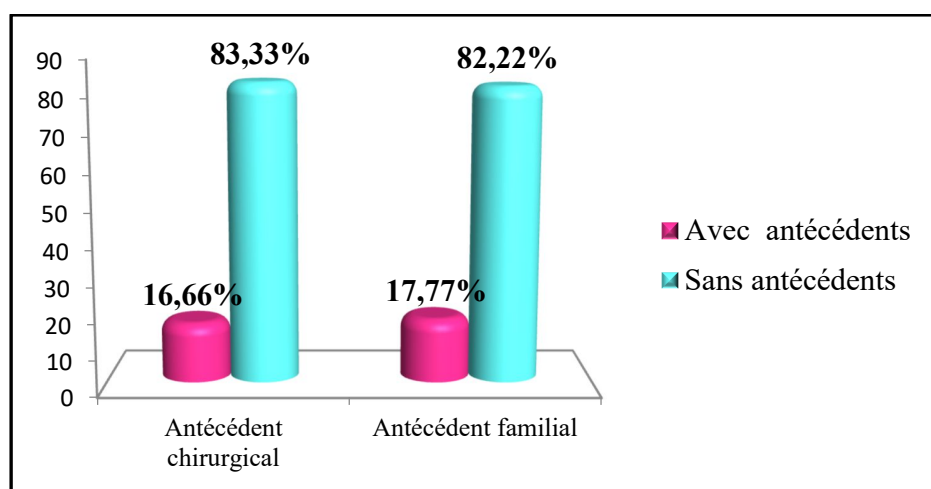


### Hyperthyroïdie

La dysfonction thyroïdienne s'est révélée être une anomalie relativement rare chez les patientes hyperandrogéniques. Selon **Azziz et al. (2004)** l'hypothyroïdie a été signalée que chez l'un des 873 patients ; alors que nous avons observé l'hypothyroïdie chez 6,66% de nos 46 patientes.

#### 1.1.12 Répartition des patientes selon les antécédents familiaux et chirurgicaux

La figure 25 illustre la répartition des patientes selon les antécédents familiaux et chirurgicaux.



**Figure 25** : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux et chirurgicaux.

Dans notre échantillon étudié, nous avons remarqué que 17,77% des patientes avaient des antécédents familiaux (parents au premier degré : mère ou sœur) qui ont le même syndrome. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature. L'étude de **Strauss (2003)** a déclaré que le risque d'atteinte par ce syndrome est augmenté quand l'une des sœurs présente la même pathologie (OPK) par rapport au risque dans la population générale. Le SOPK est à transmission autosomique dominante avec une pénétrance variable comme le rapporte **Robin et al. (2007)** dans son étude. Ces chercheurs ont retrouvé ce syndrome chez près de 45% des sœurs des femmes présentant ce syndrome. Similairement, **Bouchard (2016)** par une étude réalisée sur les sœurs de femmes présentant des ovaires polykystiques ont noté que ces sœurs ont présenté des ovaires multifolliculaires dans 50% des cas.

## 1.2 Paramètres biologiques

Le résultat du bilan hormonal des patientes atteintes du SOPK et des témoins est présenté dans le tableau 9.

**Tableau 9 :** Répartition des patientes et des témoins selon le bilan hormonal.

|                              | Valeurs normales   | OPK (100)<br>Moy± ecartype | Témoins (100)<br>Moy± ecartype | p                |
|------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>FSH</b><br>(mUI/ml)       | 02-10<br>(mUI/ml)  | 5,25±1,76<br>(1,73-11,5)   | 6,41±1,87<br>(2,63-11,78)      | <b>0,000 (S)</b> |
| <b>LH</b><br>(mUI/ml)        | <07<br>(mUI/ml)    | 6,71±3,31<br>(1,63-17,5)   | 4,21±2<br>(1,18-10,13)         | <b>0,000 (S)</b> |
| <b>LH/FSH</b>                | /                  | 1,27±0,22<br>(0,28-2,95)   | 0,72±0,29<br>(0,13-2,29)       | <b>0,000 (S)</b> |
| <b>E2</b><br>(Pg/ml)         | 25-75<br>(Pg/ml)   | 42,63±18,88<br>(10-333)    | 40,59±17,99<br>(10-93)         | 0,435 (NS)       |
| <b>Prolactine</b><br>(ng/ml) | 05-20<br>(ng/ml)   | 21±13,19<br>(2,46-62,73)   | 22,77±15,75<br>(3,91-87)       | 0,390 (NS)       |
| <b>TSH</b><br>(μIU/ml)       | 0.4-04<br>(μIU/ml) | 2,20±1,19<br>(0,54-6)      | 2,35±1,51<br>(0,22-10,6)       | 0,436 (NS)       |

Dans notre population constituée de 100 patientes, une moyenne de LH de 6,71±3,31 avec des extrêmes allant de 1,63 à 17,5 a été observée. La moyenne de cette même hormone pour des femmes non OPK est de 4,21±2 avec des extrêmes allant de 1,18 à 10,13. Nous avons remarqué que les niveaux de LH chez les patientes OPK sont significativement plus élevés que ceux observés chez les témoins (P<0,05). Nous avons aussi remarqué que les taux de LH sont supérieurs aux taux de FSH chez les patientes OPK (6,71±3,31>5,25±1,76) ce qui peut confirmer le diagnostic de l'atteinte par le SOPK chez ces patientes. Nos résultats sont en accord avec les résultats de **Holte et al. (1998)**, **Gandar-Spizzo et Collin, (1999)** et de **Bachelot. (2016)** qui ont signalé des taux élevés de LH chez environ 60% des femmes avec le SOPK.

Identiquement aux résultats obtenus, **Orio et al. (2004)** ont évoqué une différence statistiquement significative entre le taux de LH chez les patientes et les témoins. Cependant, **Holte, et al (1998)** n'a pas noté de différence significative en ce qui concerne les niveaux de LH entre les OPK et les

témoins étudiés. Ce type de chercheurs ont signalé que la majorité des patientes avaient une oligoménorrhée modérée, et donc probablement une anovulation chronique, ce qui peut expliquer l'absence de différences significatives dans la concentration sérique de LH entre les femmes ayant des ovaires polykystiques et celles ayant des ovaires normaux.

Nous avons observé aussi une différence significative des niveaux de FSH entre les 2 groupes ( $5,25 \pm 1,76$  vs  $6,41 \pm 1,87$ ) ( $P < 0,05$ ). Ces résultats sont en désaccord avec les résultats obtenus par l'équipe de **Holte, et al (1998)** ; **Gandar-Spizzo et Collin (1999)** et **Orio et al. (2004)** qui ont constaté que le taux sérique de FSH moyen chez les SOPK est similaire à celui des femmes normales.

Nous avons également noté une différence significative des niveaux de LH/FSH ( $1,27 \pm 0,22$  vs  $0,72 \pm 0,29$ ) entre les patientes OPK et témoins. Ce qui concorde avec les résultats de **Gandar Spizzo et Collin (1999)** et **Bachelot. (2016)** qui ont déclaré que le rapport LH/FSH est élevé chez les patientes OPK. De même pour l'étude de **Holte et al (1998)**, qui ont trouvé une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre le rapport du LH/FSH entre le groupe des patientes et des témoins.

Le taux de TSH n'a pas donné de résultats significatifs entre les 2 groupes ( $2,20 \pm 1,19$  vs  $2,35 \pm 1,51$ ). Contrairement à ce qui a été observé dans notre échantillon, l'étude de **Cai et al. (2019)** a noté que le taux sérique de TSH est significativement plus élevé dans la population de SOPK que chez les témoins.

La comparaison des taux d'œstradiol ( $42,63 \pm 18,88$  vs  $40,59 \pm 17,99$ ) n'a pas donné de résultat significatif, ce qui est en accord avec le rapport **d'Orio et al (2004)** qui n'ont pas trouvé de signification. En revanche, **Wang et al. (2001)**, ont déclaré une différence statistiquement significative en ce qui concerne les taux d'œstradiol ( $p < 0,0001$ ).

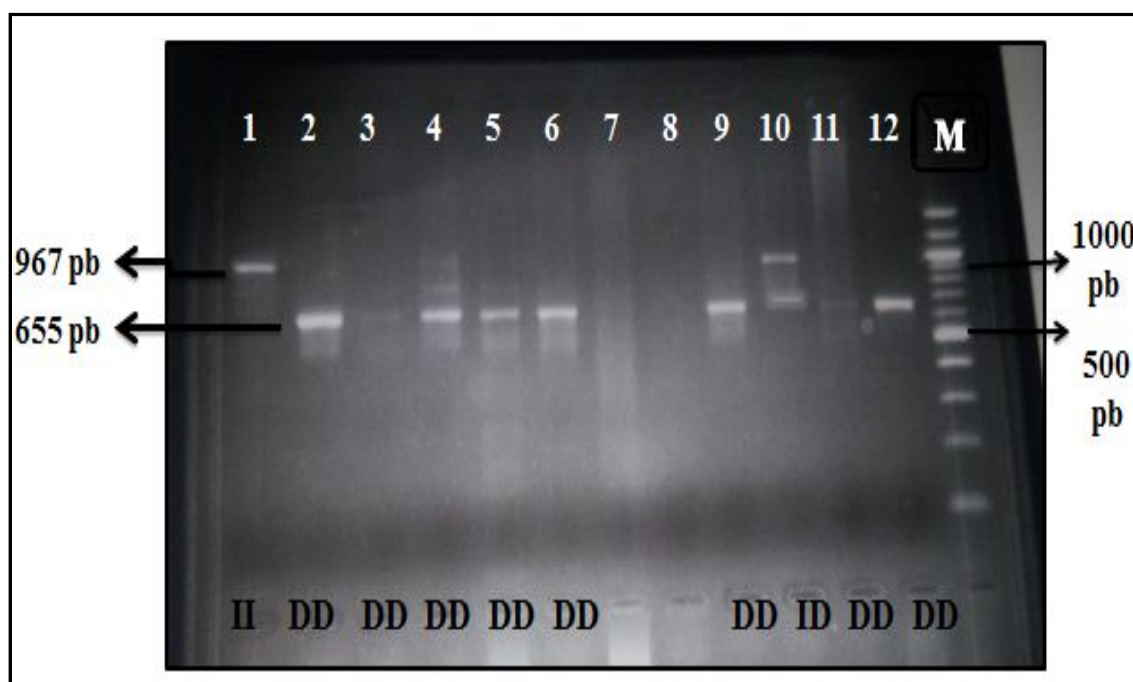
La moyenne de la prolactine est de  $21 \pm 13,19$  avec des extrêmes allant de 2,46 à 62,73 vs  $22,77 \pm 15,75$  avec des extrêmes allant de 3,91 à 87 dans le groupe témoin. Pour cette hormone aussi la valeur p est supérieure à 0,05, ce qui est conforme avec le résultat **d'Orio et al (2004)**.

## 2. Résultats de l'étude moléculaire

### 2.1 Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme Ins/Del du gène *TPA* chez les patientes et les témoins

Notre étude moléculaire vise à rechercher d'éventuelle association entre le polymorphisme I/D du gène *TPA* et le SOPK.

L'amplification du gène *TPA* par PCR a révélé 3 profils génotypiques : le premier apparaît sous forme d'une seule bande de 967 pb correspondant au type homozygote II, le deuxième sous forme de deux bandes (une de 967 pb et l'autre de 655 pb) correspondant au type hétérozygote ID et le troisième sous forme d'une seule bande de 655 pb correspondant au type homozygote DD (Figure 26).



**Photographie 1:** Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (2%) des fragments amplifiés par PCR, M : marqueur ; 1-12 : sujets.

La totalité d'ADN extrait à partir des 46 prélèvements des patientes recrutées ainsi que des 43 témoins prélevés ont été soumis à une PCR pour le génotypage du polymorphisme étudié. Cependant, la PCR n'a réussi que pour 31 ADN témoins et 39 patientes. Ceci pourrait être dû à une erreur de manipulation lors de l'extraction d'ADN ou à une mauvaise solubilisation de l'ADN. Les

résultats obtenus du génotypage du polymorphisme, ainsi que les fréquences génotypiques et alléliques sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10:** Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme Alu I/D du gène TPA des patientes et des témoins.

|                         |    | Patientes |       | Témoins |       | OR               | p value   |
|-------------------------|----|-----------|-------|---------|-------|------------------|-----------|
|                         |    | n         | %     | n       | %     |                  |           |
| Fréquences génotypiques | DD | 22        | 56,41 | 16      | 51,61 |                  |           |
|                         | ID | 6         | 15,38 | 8       | 25,8  | 0,55 [0,13-2,21] | 0,51 (NS) |
|                         | II | 11        | 28,21 | 7       | 22,58 | 1,14[0,32-4,19]  | 0,95 (NS) |
| Fréquence alléliques    | D  | 50        | 64,1  | 40      | 64,51 |                  |           |
|                         | I  | 28        | 35,89 | 22      | 35,48 | 1,02[0,48-2,17]  | 0.89(NS)  |

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène *TPA*, montre que le génotype DD est le plus fréquent dans les deux populations (témoin et patientes) avec des fréquences respectives de 56,41% et 51,61%. Le génotype homozygote II vient en deuxième position pour le groupe des patientes et en troisième position pour les témoins ; et le génotype hétérozygote (ID) vient en troisième position chez les patientes et en deuxième position pour les témoins.

Des études de **Yasin et al. (2019)**, **Abd El-Aziz et Rezk. (2015)** et **Emingil et al. (2007)** ont également rapporté que le génotype homozygote DD était le plus fréquent pour les populations : iranienne, égyptienne et turque, étudiées. Cependant d'autres chercheurs ont déclaré que le génotype le plus fréquent est le génotype II (**Sai Babu et al., 2012 ;Valle-Garay et al., 2013**).

Des études de **Van der Bom et al. (1997)** et **Ridker et al. (1996)** ont montré que les fréquences alléliques étaient similaires en Europe et en Amérique (0,58 et 0,54, respectivement). **Tishkoff et al. (200 )** ont constaté que la fréquence de l'allèle I augmentait progressivement de l'Afrique (0,25) à l'Europe et Asie (0,52); en Océanie, la fréquence était de 0,63. **Wang et al. (2002)** a publié que les distributions des génotypes DD, ID, II étaient de 38%, 51% et 11%, et que les fréquences alléliques étaient de 0,36 pour l'allèle I et de 0,64 pour l'allèle D dans une population

chinoise. Il est donc clair qu'il existe des différences raciales remarquables dans la distribution des génotypes du gène t-PA.

Les calculs des OR et des *p-value* montrent que le polymorphisme I/D du gène *TPA* ne représente pas un facteur de risque pour le SOPK (*p value* >0,05), que ce soit pour le génotype hétérozygote ID ou l'homozygote II. En ce qui concerne les fréquences alléliques de l'allèle I et D du *TPA*, le calcul de l'OR et de la *p-value* ne montrent également aucune corrélation entre le polymorphisme analysé du gène *TPA* et le SOPK. A notre connaissance, il s'agit de la première étude effectuée en Algérie recherchant l'implication de ce SNP dans la survenue du SOPK. Selon les données de la littérature, une seule étude antérieure a investigué sa relation avec le SOPK. Cette étude a également signalé que le génotype DD est le plus fréquent dans la population étudiée. De même, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ce SNP et le risque du SOPK (Karadeniz et al., 2007).

Il a été rapporté que les porteurs homozygotes II de ce polymorphisme ont un taux de libération «in vivo» accru de tPA à partir de cellules endothéliales vasculaires par rapport à ceux d'autres génotypes (ID, DD), même si ce polymorphisme est situé dans une zone non codante (Intron 8) du gène tPA (Civkovič et al., 2014). Le système fibrinolytique joue un rôle dans plusieurs processus physiologiques et physiopathologiques, tels que l'équilibre hémostatique, le remodelage tissulaire, l'invasion tumorale, l'angiogenèse et la reproduction. Des anomalies de la fibrinolyse endogène ont longtemps été postulées pour augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Des niveaux élevés d'antigène t-PA se sont révélés être un marqueur possible de l'infarctus de myocarde (I.Kivilcim Oguzulgen et al., 2005).

Nous avons effectué une répartition des paramètres cliniques et biologiques des génotypes II/ID et DD des patientes (Tableau 11).

Tableau 11 : Données cliniques et biologiques pour les génotypes du polymorphisme I/D du gène *TPA*

|                                   | Génotype II<br>11          | Génotype ID<br>6           | Génotype DD<br>22          | P                |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|
| L'âge<br>(année)                  | 31,9±6,28<br>(23- 44)      | 29,83±3,31<br>(25-34)      | 31,22±4,84<br>(21-42)      | 0,729 (NS)       |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> )       | 31,67±7,29<br>(25,5-50)    | 29,73±10,13<br>(18,4-47,9) | 29,44±5,77<br>(20-45,9)    | 0,682 (NS)       |
| Durée du cycle<br>(jours)         | 34,63±5,25<br>(28-45)      | 37,66±11,53<br>(28-60)     | 44,59±14,99<br>(28-90)     | 0,094 (NS)       |
| Nb de cycles<br>annuel            | 10,63±1,56<br>(8-13)       | 10±2,44<br>(6-13)          | 8,36±2,87<br>(1-13)        | <b>0,048 (S)</b> |
| Durée<br>d'infertilité<br>(année) | 6,63±3,55<br>(2-15)        | 5,16±4,07<br>(1-11)        | 6,19±2,54<br>(2-11)        | 0,646 (NS)       |
| Systolique<br>(mm de<br>mercure)  | 11,37±1,06<br>(10-13)      | 11,8±0,83<br>(11-13)       | 10,8±1,39<br>(8-13)        | 0,170 (NS)       |
| Diastolique<br>(mm de<br>mercure) | 7,75±0,70<br>(6-8)         | 7,6±0,54<br>(7-8)          | 7,10±1,10<br>(5-8)         | 0,152 (NS)       |
| FSH<br>(mUI /ml)                  | 5,30±1,09<br>(3,09-6,5)    | 5,91±1,48<br>(3,76-7,86)   | 5,61±2,45<br>(2,67-11,5)   | 0,832 (NS)       |
| LH<br>(mUI /ml)                   | 7,84±1,83<br>(3,8-10,66)   | 6,73±1,32<br>(4,98-8,11)   | 9,57±4,48<br>(2,9-17,5)    | 0,170 (NS)       |
| Testostérone<br>(ng/ml)           | 0,45±0,18<br>(0,32-0,58)   | 0,34±0,11<br>(0,26-0,42)   | /                          | <b>0,026 (S)</b> |
| E2<br>(pg/ml)                     | 79±95,89<br>(31-333)       | 43,16±8,47<br>(33-56)      | 49,21±31,47<br>(14-140)    | 0,845 (NS)       |
| Prolactine<br>(ng/ml)             | 21,23±12,11<br>(9,14-48,3) | 16,05±8,99<br>(4,85-27,18) | 22,22±11,98<br>(8,42-46,8) | 0,665 (NS)       |
| TSH<br>(μIU/ml)                   | 2,63±1,06<br>(1,42-4,56)   | 2,4±1,09<br>(1,19-3,33)    | 2,37±1,15<br>(0,91-6)      | 0,816 (NS)       |

Entre ces paramètres, le génotype DD présente un nombre de cycles annuels inférieur par rapport aux génotypes II et ID (différence statistiquement significative). La testostérone a aussi une différence significative entre les génotypes II et ID. Aucune différence significative entre les groupes étudiés concernant : l'âge, le BMI, LH, FSH n'a été détectée. Les résultats obtenus par **Karadeniz et al. (2007)** sont en accord avec nos résultats pour : l'âge, le BMI, LH et FSH. Mais, ils sont différents pour la testostérone et le nombre de cycles annuels. Ces mêmes auteurs ont déclaré une différence significative pour les taux de LDL et de cholestérol total qui sont inférieurs chez les individus porteurs du génotype II par rapport à ceux avec les génotypes DD et ID.



An aerial photograph of a snow-covered mountain peak. The central part of the peak is a large, circular snowfield, surrounded by steep, rocky slopes covered in snow. The overall scene is bright and high-contrast, with the white snow dominating the landscape.

*Conclusion*  
*et*  
*perspectives*

Le SOPK est une maladie familiale, elle associe des troubles des règles, une hyperandrogénie et une infertilité. Sa transmission est dominante, sa physiopathologie reste complexe à cause de son hétérogénéité phénotypique, à son origine multifactorielle où la génétique, le développement et l'environnement semblent jouer un rôle de premier plan.

Les gènes responsables du SOPK sont ceux impliqués dans la folliculogénèse, la synthèse des androgènes et le diabète de type 2. La génétique du SOPK a donné de nouvelles informations sur les voies biologiques pouvant être impliquées dans la pathogénèse du SOPK.

Notre étude a pour but de bien comprendre et d'examiner l'association entre le polymorphisme du gène *TPA* et le SOPK et d'explorer les caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques chez des patientes présentant un SOPK.

Concernant l'exploration hormonale, une différence significative dans les niveaux de FSH, LH et LH/FSH entre le groupe du SOPK et le groupe témoin a été observée. L'analyse statistique des profils génotypiques et alléliques a montré une distribution analogue des fréquences génotypiques du polymorphisme ID du *TPA*, entre les deux populations (patientes et témoins) et que le génotype (DD) est le plus fréquent (56,41% et 51,61%, respectivement). Une *p value* >0,05 a été obtenue, ce qui nous permet de conclure que ce polymorphisme ne représente pas un facteur de risque pour le SOPK dans notre population étudiée, mais, ces résultats ne sont pas concluants vu le nombre réduit de notre échantillon.

Pour la comparaison des profils cliniques et endocriniens pour les génotypes du polymorphisme ID du gène *TPA* une différence significative du nombre annuel des cycles menstruels et la testostérone entre les trois groupes a été observée.

À la fin de ce modeste travail de recherche, des perspectives d'avenir peuvent être proposées pour cette thématique :

1. d'augmenter la taille de l'échantillon.
2. réaliser une enquête épidémiologique à l'échelle nationale pour avoir une idée sur la fréquence de ce syndrome en Algérie. Elle pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques et rationnelles typiques à la population algérienne.
3. faire une étude moléculaire des mutations et des polymorphismes des gènes impliqués dans la folliculogénèse, la synthèse des androgènes et le diabète de type 2.

## Références bibliographiques

- Amato, P., & Simpson, J. L. (2004).** The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 707-718.
- Azgaou, I., El Mghari, G., & El Ansari, N. (2015).** Syndrome des ovaires polykystiques: Physiopathologie complexe et intriquée. *Journal Marocain des Sciences Médicales*, 20(2).
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004).** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749.
- Babu, M. S., Prabha, T. S., Kaul, S., Al-Hazzani, A., Shafi, G., Roy, S., ... & Munshi, A. (2012).** Association of genetic variants of fibrinolytic system with stroke and stroke subtypes. *Gene*, 495(1), 76-80.
- Bachelot, A. (2016).** Le syndrome des ovaires polykystiques: diagnostic clinique et biologique. In *Annales de Biologie Clinique*(Vol. 74, No. 6, pp. 661-667).
- Botsis, D., Kassanos, D., Pyrgiotis, E., & Zourlas, P. A. (1995).** Sonographic incidence of polycystic ovaries in a gynecological population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(3), 182-185.
- Bouchard, P. (2016).** Syndrome des ovaires polykystiques, une pathologie fréquente, et mal nommée. In *Infertilité* (pp. 82-86). Content Repository Only!.
- Bremer, A. A. (2010).** Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metabolic syndrome and related disorders*, 8(5), 375-394.
- Bringer, J., Raingeard, I., Renard, E., Grigorescu, F., & Lefebvre, P. (2001).** Insulinosensibilité et syndrome des ovaires polykystiques.
- Brooker, C. (2000).** Le corps humain: Étude, structure et fonction (De Boeck Supérieur)
- Cai, J., Zhang, Y., Wang, Y., Li, S., Wang, L., Zheng, J., ... & Ma, J. (2019).** High Thyroid Stimulating Hormone Level Is Associated With Hyperandrogenism in Euthyroid Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women, Independent of Age, BMI, and Thyroid Autoimmunity: A Cross-Sectional Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 10.

## Références bibliographiques

- Chen, Z. J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., ... & Liang, X. (2011).** Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature genetics*, 43(1), 55.
- Chevilley, A., Lesept, F., Lenoir, S., Ali, C., Parcq, J., & Vivien, D. (2015).** Impacts of tissue-type plasminogen activator (tPA) on neuronal survival. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 415.
- Clément, P., & Benkhalifa, M. (2006).** Génétique et physiopathologie du syndrome d'ovaire polykystique: minirevue. *La Lettre du gynécologue*, (311), 38-40.
- Coujard, R., and Poirier, J. (1980).** Précis d'histologie humaine (Presses Université Laval).
- Crand, A., & Pugeat, M. (2008).** Génétique et syndrome des ovaires polykystiques. *La Lettre du gynécologue*, (332), 14-17.
- Cundy, A.S., and Shin, G. (2017).** Découvrir la biologie (De Boeck Supérieur).
- Day, F. R., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Stolk, L., Styrkarsdottir, U., Saxena, R., ... & Lawlor, D. A. (2015).** Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature communications*, 6, 8464.
- Desnoyers, P., Michel, P. L., Vahanian, A., & Samama, M. (1988).** Activateurs tissulaires du plasminogène (tPA).
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., ... & Bartzis, M. I. (1999).** A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(11), 4006-4011.
- Draper, N., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Tomlinson, J. W., Chalder, S. M., Arlt, W., ... & Malunowicz, E. (2003).** Mutations in the genes encoding 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nature genetics*, 34(4), 434.
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015).** Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology,

## Références bibliographiques

pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 36(5), 487-525.

**Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015).** Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 36(5), 487-525.

**El-Aziz, T. A. A., & Rezk, N. A. (2015).** Relation of PAI-1 and TPA gene polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients. *Cell biochemistry and biophysics*, 71(1), 227-234.

**El-Aziz, T. A. A., & Rezk, N. A. (2015).** Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients. *Cell biochemistry and biophysics*, 71(1), 227-234.

**Elting, M. W., Korsen, T. J. M., Bezemer, P. D., & Schoemaker, J. (2001).** Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*, 16(3), 556-560.

**Emingil, G., Berdeli, A., Gürkan, A., Han Saygan, B., Köse, T., & Atilla, G. (2007).** Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in Turkish patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 34(4), 278-284.

**Fenichel, P., Rougier, C., Hieronimus, S., & Chevalier, N. (2017, July).** Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 78, No. 3, pp. 176-185). Elsevier Masson.

**Gandar, R., Spizzo, M., & Collin, D. (1999).** Diagnostic et traitement du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 28, 510-518.

**Gatti, K., Zouaghi, M., and Boulkhssaim, M. (2018).** Contribution à l'étude des facteurs favorisant l'apparition de kyste ovarien dans la région d'Oum-El-Bouaghi. Ain Mlila.

**Goodarzi, M. O., Carmina, E., & Azziz, R. (2015).** Dhea, dheas and pcos. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 145, 213-225.

- Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I., and Willan, P.L.T. (2003).** Anatomie humaine: Atlas en couleurs (De Boeck Supérieur).
- Hart, R., Hickey, M., & Franks, S. (2004).** Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 671-683.
- Hart, R., Hickey, M., & Franks, S. (2004).** Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 671-683.
- Hébert, M., Lesept, F., Vivien, D., & Macrez, R. (2016).** The story of an exceptional serine protease, tissue-type plasminogen activator (tPA). *Revue neurologique*, 172(3), 186-197.
- Holte, J., Gennarelli, G., Wide, L., Lithell, H., & Berne, C. (1998).** High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(4), 1143-1150.
- Hull, M. G. R. (1987).** Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology*, 1(3), 235-245.
- Imaouen, M., Hassani, F. A., & El Ouahabi, H. (2017, September).** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK): caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques (à propos de 63 cas). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, pp. 380-381). Elsevier Masson.
- Jahanfar, S., Eden, J. A., Warren, P., Seppälä, M., & Nguyen, T. V. (1995).** A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 63(3), 478-486.
- Jia, H., Wang, B., Yu, L., & Jiang, Z. (2013).** Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 14(3), 255-262.
- Jonard, S., & Dewailly, D. (2002).** Syndrome des ovaires polykystiques: apports récents de la génétique. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(7-8), 603-609.

## Références bibliographiques

- Jones, M. R., & Goodarzi, M. O. (2016).** Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertility and sterility*, *106*(1), 25-32.
- Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001).** Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*, *75*(1), 53-58.
- Karadeniz, M., Erdogan, M., Berdeli, A., Saygili, F., & Yilmaz, C. (2007).** 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene and Alu-repeat I/D polymorphism of TPA gene in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *24*(9), 412-418.
- Kourat, A., Kaci, M., and Ayad, A. (Encadreur) (2012).** Etude de la cinétique des hormones de reproduction chez la femme.
- Kousta, E., White, D. M., Cela, E., McCarthy, M. I., & Franks, S. (1999).** The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Human Reproduction*, *14*(11), 2720-2723.
- Lamazou, F., and Salama, S. (2012).** Gynécologie-Obstétrique: L'indispensable en stage (Elsevier Masson).
- Legault, M.-A., and Batigne, S. (2010).** Encyclopédie familiale de la santé: comprendre, prévenir, soigner (Québec Amérique).
- Li, T. C., Saravelos, H., Chow, M. S., Chisabingo, R., & Cooke, I. D. (1998).** Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *105*(3), 338-344.
- Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavriloova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016).** Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, *106*(1), 6-15.
- Louwers, Y. V., Stolk, L., Uitterlinden, A. G., & Laven, J. S. (2013).** Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(12), E2006-E2012.

- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., ... & Cho, J. H. (2009).** Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747.
- Marieb, E., and Hoehn, K. (2014).** Anatomie et physiologie humaines: Livre + eText + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois (Pearson Education France).
- Marieta, C. O., Bosco, M. Á. V.,(2018) & Reus, R.** Syndrome des ovaires polykystiques: quel est le traitement?.
- Mavromati, M., & Philippe, J. (2015).** Syndrome des ovaires polykystiques: quoi de neuf?. *Revue médicale suisse*, 11(477), 1242-1245.
- Mykhalchenko, K., Lizneva, D., Trofimova, T., Walker, W., Suturina, L., Diamond, M. P., & Azziz, R. (2017).** Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(7), 723-733.
- Oguzulgen, I. K., Ekim, N., Erkekol, F. O., Altinok, B., & Akar, N. (2005).** Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population?. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 19(1), 61-63.
- Orio Jr, F., Palomba, S., Spinelli, L., Cascella, T., Tauchmanovà, L., Zullo, F., ... & Colao, A. (2004).** The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3696-3701.
- Orsini, J.-C., and Pellet, J. (2005).** Introduction biologique à la psychologie (Editions Bréal).péripubertaire: polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *EMC-Gynecologie-Obstetrique*, 2(1), 1-17.
- Raccah-Tebeka, B. (2008).** SOPK et risque cardiovasculaire. *La Lettre du gynécologue*, (332).
- Robin, G., Richard-Proust, C., Jonard-Catteau, S., & Dewailly, D. (2007).** Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC Endocrinol Nutr*, 4, 1-15.



## Références bibliographiques

- Robinson, S. D., Ludlam, C. A., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2006).** Tissue plasminogen activator genetic polymorphisms do not influence tissue plasminogen activator release in patients with coronary heart disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(10), 2262-2269.
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016).** The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467-520.
- Sheehan, M. T. (2004).** Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clinical Medicine & Research*, 2(1), 13-27.
- Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., ... & Shen, J. (2012).** Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature genetics*, 44(9), 1020.
- Sirmans, S. M., & Pate, K. A. (2013).** Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*, 6, 1.
- Strauss, J. F. (2003).** Epidémiologie et génétique du syndrome des ovaires polykystiques: les données récentes. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 32(3), 2S11-2S16.
- Talbott, E., Clerici, A., Berga, S. L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K., ... & Engberg, R. A. (1998).** Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*, 51(5), 415-422.
- Teede, H., Deeks, A., & Moran, L. (2010).** Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*, 8(1), 41.
- Thibault, C., and Levasseur, M.-C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme (Editions Quae).

- Tishkoff, S. A., Pakstis, A. J., Stoneking, M., Kidd, J. R., Destro-Bisol, G., Sanjantila, A., ... & Kidd, K. K. (2000).** Short tandem-repeat polymorphism/Alu haplotype variation at the PLAT locus: implications for modern human origins. *The American Journal of Human Genetics*, 67(4), 901-925.
- Tishkoff, S. A., Ruano, G., Kidd, J. R., & Kidd, K. K. (1996).** Distribution and frequency of a polymorphic Alu insertion at the plasminogen activator locus in humans. *Human genetics*, 97(6), 759-764.
- Torre, A., & Fernandez, H. (2007).** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36(5), 423-446.
- Tortora, G.J., and Derrickson, B. (2017).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaines (De Boeck Supérieur).
- Trimèche, S., Dieudonne, J. F. T. D., Jeandel, C., Paris, F., Simoni-Brum, I., Orio, F., & Sultan, C. (2005).** Syndrome des ovaires polykystiques en période
- Valle-Garay, E., Montes, A. H., Corte, J. R., Meana, A., Fierer, J., & Asensi, V. (2013).** tPA Alu (I/D) polymorphism associates with bacterial osteomyelitis. *The Journal of infectious diseases*, 208(2), 218-223.
- van der Bom, J. G., de Knijff, P., Haverkate, F., Bots, M. L., Meijer, P., de Jong, P. T., ... & Grobbee, D. E. (1997).** Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 95(12), 2623-2627.
- Vink, J. M., Sadrzadeh, S., Lambalk, C. B., & Boomsma, D. I. (2006).** Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(6), 2100-2104.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... & Abraham, J. (2012).** Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2163-2196.
- Wang, J. X., Davies, M. J., & Norman, R. J. (2001).** Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Human Reproduction*, 16(12), 2606-2609.

## Références bibliographiques

**Yanamandra, N. K., & Gundabattula, S. R. (2015).** Outcome of ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(2), QC01.

**Yang-Feng, T. L., Opdenakker, G., Volckaert, G., & Francke, U. (1986).** Human tissue-type plasminogen activator gene located near chromosomal breakpoint in myeloproliferative disorder. *American journal of human genetics*, 39(1), 79.

**Yasin, S. R., AlHawari, H. H., Alassaf, A. A., Khadra, M. M., Al-Mazaydeh, Z. A., Al-Emerieen, A. A. F., & Tahtamouni, L. H. (2019).** Alu DNA Polymorphism of Human Tissue Plasminogen Activator (tPA) Gene in Diabetic Jordanian Patients. *Iranian biomedical journal*, 0-0.

**Živković, M., Starčević Čizmarević, N., Lovrečić, L., Klupka-Sarić, I., Stanković, A., Gašparović, I., ... & Šega Jazbec, S. (2014).** The role of TPA I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms in multiple sclerosis. *Disease markers*, 2014.

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

### Liens internet

- 1 : (<https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>)
- 2 : (<http://pst.chez-alice.fr/bacesl/imagesb/NC17s1.png> .
- 3 : ([https://app.emaze.com/@AIQLWIFC/presentation\\_name?fbclid=IwAR1cp8KV1V67fP15n4YbA-wh4UCTXhIa6T2mmXIRbVX2qEV87Uxf9pv-7c#54](https://app.emaze.com/@AIQLWIFC/presentation_name?fbclid=IwAR1cp8KV1V67fP15n4YbA-wh4UCTXhIa6T2mmXIRbVX2qEV87Uxf9pv-7c#54)
- 4 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1589>
- 5 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6462>
- 6 : (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3643>)
- 7 : (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3630>
- 8 : (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11132>)
- 9 : (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4000>)
- 10 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3973>
- 11 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2488>).
- 12 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2492>
- 13 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10468>].
- 14 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2798>
- 15 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1813/1814>.
- 16 : <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>

**Annexe 1** : Principales variantes associées au SOPK rapportées par les récentes études d'association pangénomique (GWAS) (Fenichel et al., 2017).

| <b>Gène</b>          | <b>Protéine</b>  | <b>Site d'action cellulaire</b> | <b>Fonction</b>   | <b>1ère étude de groupe ethnique</b> | <b>autre groupe ethnique confirmation d'étude</b> |
|----------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| <b><i>LHCGR</i></b>  | Récepteur LH / HCG                                     | Membrane                        | Régulation des cellules de la thèque                              | Chine                                | +   |
| <b><i>FSHR</i></b>   | Récepteur FSH  | Membrane                        | Régulation des cellules du granulosa                              | Chine                                | +   |
| <b><i>FSHB</i></b>   | Sous-unité B-FSH                                       | Membrane                        | Régulation des cellules du granulosa                              | Europe                               | +   |
| <b><i>ERBB4</i></b>  | Récepteur EGF  | Membrane                        | Signalisation en contrôle folliculaire                            | Chine                                | +   |
| <b><i>IR</i></b>     | Récepteur de l'insuline                                | Membrane                        | Régulation du métabolisme et prolifération                        | Europe                               | +   |
| <b><i>DENNA1</i></b> | Connecdenn-1   | Cytoplasme                      | Circulation, réglementation, endocytose, recyclage des récepteurs | Chine                                | +   |
| <b><i>RAB5B</i></b>  | Protéine RAB-5 RAS                                     | Cytoplasme                      | Trafic vésiculaire  | Europe                               | +   |
| <b><i>KRR1</i></b>   | Homologue de composant processome de petite sous-unité | Cytoplasme                      | Trafic, synthèse des ribosomes                                    | Europe                               |   |
| <b><i>THADA</i></b>  | Adénome thyroïdien associé à la protéine               | Noyau                           | Gène DT2 associé  | Chine                                | +   |
| <b><i>HMGA2</i></b>  | Groupe à haute mobilité AT-Hook2                       | Noyau                           | Régulation de la transcription                                    | Chine                                | +   |
| <b><i>GATA4</i></b>  | GATA liant la protéine 4                               | Noyau                           | Facteur de transcription  | Europe                               |   |
| <b><i>YAP1</i></b>   | Oui, protéine associée 1                               | Noyau                           | Co-activateur (transcription)                                     | Chine                                | +   |
| <b><i>TOX3</i></b>   | Famille HMG 6 Box                                      | Noyau                           | Modificateur de chromatine  | Chine                                | +   |
| <b><i>RAD50</i></b>  | RAD50  | Noyau                           | Réparation de l'ADN   | Europe                               |   |

**Annexe 2 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques selon le consensus de Rotterdam (2003)**

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

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

## Annexe 3 : Questionnaire

### Madame :

Nom :.....

Prénom :.....

Age:.....

Profession :.....

Taille.....

Poids.....

BMI :.....

Tél :.....

Adresse :.....

- Acné :
- Hirsutisme :
- Tabagisme :
- Durée du cycle menstruel :
- Nombre annuel de menstruations :
- Durée d'infertilité :
- Type d'infertilité : Primaire :  
Secondaire :
- ✓ Antécédent d'hyperstimulation :
- ✓ Bilan biologique :
  - Total cholestérol (mg/dl)
  - HDL cholestérol (mg/dl)
  - Tryglycerides (mg/dl)
  - LDL cholestérol
  - Systolic blood pressure
  - Diastolic blood pressure
- ✓ Bilan Hormonal j2 ou j3 du cycle :
  - FSH :
  - LH :
  - Testostérone :
  - E2 :
  - Prolactine :
  - TSH :
- ✓ HSG :
- ✓ Tentative de stimulation :
  - Résultats :
- ✓ Bilan infectieux :
- ✓ Antécédent chirurgical :
- ✓ Antécédent familial :
- ✓ Autres pathologies associées:

#### **Annexe 4 : Consentement libre et éclairé pour étude en biologie moléculaire**

Je soussignée :

Nom

Prénom

Reconnais avoir été informé(e) par les biologistes BOULARAK AMEL et MATIB RIMA des caractéristiques génétiques des examens qui seront réalisés à partir du prélèvement qui m'a été effectué.

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu les informations me permettant de comprendre l'intérêt de ce prélèvement et sa finalité. J'accepte que sur ce prélèvement puissent être faits d'autres tests, ultérieurement et en fonction du progrès des connaissances sur les causes génétiques de ma maladie. J'accepte le recueil, la saisie et le traitement informatique des données nécessaires à cet examen.

Fait à ....., le .....

Signature du patient

Fait à ....., le .....

Signature de l'investigateur ayant apporté l'information au patient



## **Annexe 5 : Protocole de l'extraction de l'ADN au NaCl**

### **I. Préparation des leucocytes :**

1. Dans un tube falcon de 50ml, mettre le sang et compléter à 25ml avec du TE 20 :5. Laisser 10 min dans la glace.
2. Centrifuger 10min à 3900g (3800rpm).
3. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
4. Ajouter quelques ml de TE (20 :5) au culot et le remettre en suspension avec une pastette stérile.
5. Compléter à 25ml du TE 20 :5 et laisser 10min dans la glace.
6. Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
7. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes (sion veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1,5ml avec du TE 10 : 1 et les conserver à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans le réfrigérateur).

### **II. Extraction de l'ADN :**

1. Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15ml.
2. Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastette stérile.
3. Ajouter 200 $\mu\text{l}$  de SDS à 10%.
4. Ajouter 100 $\mu\text{l}$  de protéinase K à 10mg/ml.
5. Agiter le tube sur une roue à  $37^{\circ}\text{C}$  une nuit.
6. Le lendemain, refroidir dans la glace.
7. Ajouter 1ml de NaCl 4M et agiter vigoureusement à la main.
8. Remettre 5min dans la glace (précipitation des protéines).
9. Centrifuger 15min à 2500rpm.
10. Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 15ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : La pelote d'ADN se forme.
11. Laisser éventuellement 30min à  $-20^{\circ}\text{C}$  si la pelote ne se forme pas.
12. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette Pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%.
13. Mettre la pelote dans un tube nunc.

### **III. Solubilisation :**

1. Ajouter entre 300 et 1000 $\mu$ l de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
2. Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

## RÉSUMÉ

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence allant jusqu'à 10%. Ses symptômes incluent une hyperandrogénie, une oligo-ovulation et une morphologie polykystique de l'ovaire. Le SOPK est associé à une infertilité, au RPL, au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. La pathogénie du SOPK reste largement inexpliquée. Plusieurs études génétiques, approches et analyses à l'échelle du génome ont permis de découvrir de nouvelles régions du génome humain qui peuvent augmenter le risque de contracter le SOPK. Cependant, les gènes causatifs précis restent à déterminer.

**Objectifs :** Nos objectifs visent d'une part de décrire les caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques chez des patientes présentant un SOPK (étude rétrospective) et d'autre part d'examiner la relation entre le polymorphisme du gène *TPA* et le SOPK (étude moléculaire).

**Méthodes :** cent patientes atteintes de SOPK et 100 témoins ont été incluses dans l'étude rétrospective. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 46 patientes recrutées, le génotypage du polymorphisme du gène *TPA* a été effectué par une PCR.

**Résultats :** la comparaison entre les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patientes atteintes du SOPK et des témoins a révélé des différences significatives pour : l'âge, la FSH, la LH et le rapport LH/FSH. Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée en comparant la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme Alu I/D du gène *TPA* entre les patients et les témoins.

**Conclusion :** selon les résultats obtenus, nous pouvons dire que le bilan hormonal est souvent perturbé chez les femmes présentant le SOPK et que le polymorphisme Alu I/D du gène *TPA* ne peut être considéré comme un facteur de risque pour cette pathologie dans cet échantillon représentatif de la population algérienne. Mais, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.

**Mots clés :** SOPK, hyperandrogénie, bilan hormonal, gène *TPA*, polymorphisme Alu I/D, PCR.

## **Abstract**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy of women in the reproductive age, with a prevalence of up to 10% and symptoms include hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia, oligo-ovulation and polycystic ovarian morphology. PCOS is associated with infertility, RPL, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The pathogenesis of PCOS remains largely unexplained. The genetic susceptibility of PCOS has been strongly supported since it has been proven to be a familial condition. Several genetic studies, approaches and genome-wide scans uncovered new regions in the human genome that reveal to increase the risk of PCOS. However, the precise causative genes remain to be determined.

**Objectives:** Our objectives are to describe the clinical, hormonal and metabolic features of patients with PCOS (retrospective study) and to examine the relationship between TPA gene polymorphism and PCOS (molecular study).

**Methods:** One hundred patients with PCOS and 100 controls were included in the retrospective study. After extraction of the DNA by the NaCl method of the 46 recruited patients, genotyping of the TPA gene polymorphism was performed by PCR.

**Results:** The comparison of the different epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with PCOS and controls revealed significant differences for: age, FSH, LH and LH / FSH ratio. No statistically significant difference was detected by comparing the genotypic and allelic frequency distribution of the Alu I / D polymorphism of the TPA gene between patients and controls.

**Conclusion:** According to the results obtained, we can say that the hormone balance is often disturbed in women with PCOS and that the Alu I / D polymorphism of the TPA gene cannot be considered as a risk factor for this pathology in this representative sample of the Algerian population. But, these results remain preliminary and need to be verified on a larger sample.

**Key words:** PCOS, hyperandrogenism, hormone balance, TPA gene, Alu I/D polymorphism, PCR.

## ملخص

متلازمة المبايض المتعدد التكيسات (PCOS) هي اضطراب الغدد الصماء الأكثر شيوعًا عند النساء في سن الإنجاب ، مع انتشار يصل إلى 10%. وتشمل أعراضه فرط الأندروجينية ، قلة الإباضة و تشكل تكيسات المبايض. ترتبط متلازمة OPK بالعقم، فقدان الحمل المتكرر التقليدي (RPL)، داء السكري من النوع 2، وأمراض القلب والأوعية الدموية. لم يتضح بعد السبب الدقيق لمتلازمة OPK. فقد كشفت عدة دراسات وراثية ونهج وتحليلات على نطاق الجينوم عن مجالات جديدة من الجينوم البشري التي يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بمرض متلازمة تكيس المبايض. ومع ذلك ، فإن الجينات المسببة الدقيقة لا يزال يتعين تحديدها.

**الأهداف:** تتمثل أهدافنا من جهة في وصف السمات السريرية والهرمونية والتمثيل الغذائي للمرضى الذين يعانون من SOPK (دراسة بأثر رجعي) ومن جهة أخرى. فحص العلاقة بين تعدد الأشكال الجينية للمورثة TPA و PCOS (دراسة جزيئية).

**الطريقة:** شملت دراستنا 100 مصاب بمتلازمة تكيس المبايض و 100 شاهد في الدراسة بأثر رجعي. بعد استخراج الحمض النووي من خلال طريقة NaCl للمرضى المعينين 46 ، تم إجراء التنميط الجيني لتعدد الأشكال الجيني TPA بواسطة PCR.

**النتائج:** كشفت المقارنة بين مختلف الخصائص الوبائية والسريرية والمخبرية للمرضى الذين يعانون من متلازمة تكيس المبايض والشواهد اختلافات كبيرة ل: العمر ، FSH ، LH ، و LH / FSH. كما تم الكشف عن عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية من خلال مقارنة توزيع الترددات الوراثة والأليلية لتعدد الأشكال Alu I / D للمورثة TPA بين المرضى والشواهد.

**الخلاصة:** وفقًا للنتائج التي تم الحصول عليها ، يمكننا القول أن توازن الهرمونات غالبًا ما يكون مختلفًا عند النساء المصابات بـ متلازمة OPK وأن تعدد أشكال Alu I / D في المورثة TPA لا يمكن اعتباره عامل خطر لهذه المتلازمة في هذه العينة التمثيلية من الشعب الجزائري. ولكن تظل هذه النتائج أولية وتحتاج إلى إجراء دراسات إضافية على عينة أكبر.

**الكلمات المفتاحية :** متلازمة تكيس المبايض ، فرط الأندروجينية ، توازن الهرمونات ، مورثة TPA ، تعدد أشكال Alu I / D ، PCR.

Année universitaire : 2018-2019

Présenté par : BOULAARAK Amel MATIB Rima

**Association du polymorphisme Alu Ins/Del du gène *TPA* avec le syndrome des ovaires polykystiques**

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

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence allant jusqu'à 10%. Ses symptômes incluent une hyperandrogénie, une oligo-ovulation et une morphologie polykystique de l'ovaire. Le SOPK est associé à une infertilité, au RPL, au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. La pathogénie du SOPK reste largement inexplicée. Plusieurs études génétiques, approches et analyses à l'échelle du génome ont permis de découvrir de nouvelles régions du génome humain qui peuvent augmenter le risque de contracter le SOPK. Cependant, les gènes causatifs précis restent à déterminer.

**Objectifs :** Nos objectifs visent d'une part de décrire les caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques chez des patientes présentant un SOPK (étude rétrospective) et d'autre part d'examiner la relation entre le polymorphisme du gène *TPA* et le SOPK (étude moléculaire).

**Méthodes :** cent patientes atteintes de SOPK et 100 témoins ont été incluses dans l'étude rétrospective. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 46 patientes recrutées, le génotypage du polymorphisme du gène *TPA* a été effectué par une PCR.

**Résultats :** la comparaison entre les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patientes atteintes du SOPK et des témoins a révélé des différences significatives pour : l'âge, la FSH, la LH et le rapport LH/FSH. Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée en comparant la distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme Alu I/D du gène *TPA* entre les patients et les témoins.

**Conclusion :** selon les résultats obtenus, nous pouvons dire que le bilan hormonal est souvent perturbé chez les femmes présentant le SOPK et que le polymorphisme Alu I/D du gène *TPA* ne peut être considéré comme un facteur de risque pour cette pathologie dans cet échantillon représentatif de la population algérienne. Mais, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.

**Mots clés :** SOPK, hyperandrogénie, bilan hormonal, gène *TPA*, polymorphisme Alu I/D, PCR

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire CHUC, Université Salah Boubnider, Constantine 3.  
Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Président du jury :** SATTI Dalila (Professeur – UPMC1).

**Encadreur :** CHELLAT Djalila (Maître de conférences A - UPMC1).

**Examineur :** CHAOUI Naouel (Maître de conférences A - UPMC1).