

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة
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 :

**Implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les femmes
infertiles et l'obésité.**

Présenté et soutenu par : SLIMANI Imene

Le : 29 septembre 2021

FERHAOUI Assala

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Pr SATTI. D (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine).

Rapporteur : Dr DAOUI. Z (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna).

Examineur: Dr SEMMAME. O (MCA Université des frères Mentouri Constantine).

*Année universitaire
2020-2021*

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Etudes bibliographiques

I. Appareil génital féminin

1. Anatomie, histologie et fonction.....	3
1.1. Ovaires.....	3
1.2. Trompes de Fallope.....	4
1.3. Utérus.....	4
2. Cycle ovarien.....	5
2.1. Phase folliculaire.....	5
2.2. Ovulation.....	5
2.3. Phase lutéale.....	5
3. Régulation hormonale du cycle menstruel.....	6
3.1. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO).....	6
3.2. Systèmes de rétrocontrôle.....	7

II. Infertilité féminine

1. Epidémiologie.....	8
2. Classification de l'infertilité.....	9
3. Causes de l'infertilité féminine.....	9
3.1. Trouble de l'ovulation.....	9
3.1.1. Dérèglement hypothalamo-hypophysaire (H-H).....	9
3.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	10
3.1.3. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP).....	10
3.1.4. Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUF).....	10
3.2. Trouble hormonal.....	11
3.3. Troubles tubaires.....	11
3.3.1. Infections.....	11
3.3.2. Grossesse extra-utérine (GEU).....	11

3.4. Endométriose.....	12
3.5. Anomalies utérines.....	12
3.6. Anomalies de la glaire cervicale.....	12
3.7. Anomalie chromosomique.....	13
4. Autres causes générales d’infertilité féminine.....	13
4.1. Age maternel	13
4.2. Dysthyroïdie.....	13
4.3. Tabagisme.....	14
4.4. Obésité.....	14
5. Diagnostic.....	14
5.1. Interrogatoire.....	14
5.2. Différents examens de la femme.....	15
5.2.1. Examen clinique.....	15
5.2.2. Examen biologique.....	15
5.2.2.1. la recherche d'infection.....	15
5.2.2.2. Dosages hormonaux.....	15
5.2.3. Biopsie de l’endomètre.....	16
5.2.4. Exploration de la glaire cervicale.....	16
5.2.5. Exploration de l'utérus des trompes, du péritoine.....	16
5.2.6. Caryotype.....	16

III .Obésité et infertilité féminine

1. Indice de masse corporelle (IMC).....	17
2. Epidémiologie	17
3. Formes d’obésité.....	18
3.1. Obésité androïde	18
3.2. Obésité gynoïde	18
3.3. Obésité généralisée	19
4. Causes d'obésité.....	19
4.1. Facteurs comportementaux.....	19
4.2. Facteurs environnementaux.....	19
4.3. Cas de la boulimie	19
4.4. Causes métaboliques.....	19
4.5. Causes médicales.....	20

4.6. Prédilepition génétique.....	20
5. Physiopathologie de l'obésité (physiopathologie des tissus adipeux).....	20
5.1. Activité du tissu adipeux et la lipolyse.....	20
6. Femmes et l'obésité	21
6.1. Particularités du métabolisme énergétique de la femme	22
6.2. Puberté	22
6.3. Syndrome prémenstruel	23
7. Obésité et son impact sur la fertilité féminine.....	23
7.1. Relation entre l'infertilité et l'obésité	23
7.2. Impact de l'obésité sur la régulation hormonale	24
7.3. Lien entre obésité et Syndrome des Oaires PolyKystiques (SOPK).....	25
7.4. Impact de l'obésité sur la qualité de l'ovocyte	25
7.5. Impact de l'obésité sur la qualité de l'endomètre	26

IV .Généétique de l'infertilité féminine et l'obésité

1. Système rénine-angiotensine (SRA).....	26
2. Enzyme Conversion angiotensine (ECA)	27
2.1. Généralité sur ECA	27
2.2. Structure de l'ECA	27
2.3. Protéine d'ECA1	28
2.4. Protéine d'ECA2	28
2.5. Intérêt des taux d'ECA.....	29
2.6. Rôle biologique d'ECA	39
2.7. Structure de gène <i>ECA 1</i>	30
2.8. Structure de gène <i>ECA 2</i>	30
3. Polymorphisme génétique de l'ECA	30
4. Expression des <i>ECA</i> dans les oaires	31
4.1. <i>ECA1</i>	31
4.2. <i>ECA 2</i>	32
5. Lien entre le polymorphisme et SOPK.....	32
6. Polymorphisme <i>ECA I/D</i> dans les fausses couches à répétition.....	33
7. Association entre polymorphisme du gène <i>ECA</i> et l'obésité.....	33

Méthodologie

I. Patients et témoins

1. Recrutement des patientes.....	36
1.1. Critères d'inclusion.....	36
1.2. Critères d'exclusion.....	36
2. Recrutement des témoins.....	36
3. Collecte des données.....	36

II. Méthodes expérimentales

1. Etude moléculaire.....	37
1.1. Extraction de l'ADN génomique.....	37
1.1.1. Prélèvement sanguin.....	37
1.1.2. Principe de l'extraction d'ADN.....	37
1.2. Génotypage du polymorphisme Insertion/Délétion de l' <i>ECA</i>	39
1.2.1. Amplification par la PCR.....	39
1.2.2. Contrôle des produits de la PCR.....	41
2. Etude statistique.....	41

Résultat et discussion

I. Caractéristiques épidémiologiques des patientes

1. Répartition des patientes selon l'âge.....	44
2. Répartition des patientes selon l'indice de la masse corporelle (IMC).....	45
3. Répartition des patientes selon les groupes sanguins.....	47
4. Répartition des patientes selon l'origine géographique.....	48
5. Répartition des patientes selon le type d'infertilité.....	49
6. Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité.....	50

II. Données cliniques et biologiques des patientes

1. Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.....	52
2. Répartition des patientes selon l'âge de la puberté.....	53
3. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....	54
4. Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.....	55
5. Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles.....	56

6. Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux.....	57
7. Répartition des patientes selon le profil hormonal.....	58

III. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme I/D gène *ECA* I

1. Fréquences génotypiques et alléliques.....	60
2. Corrélation du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et certains facteurs de risque de l'infertilité	63
2.1. Age.....	63
2.2. Groupes sanguins.....	63
3. Corrélation du le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et les antécédents médicaux et obstétricaux	65

Conclusion et perspectives.....	68
--	-----------

Références bibliographiques.....	70
---	-----------

Annexes

Résumés

Remerciement

Nous remercions avant tout le bon Dieu qui nous a aidé à faire ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier d'abord notre encadreur **Dr DAOUI ZEINEB** qui nous a proposé ce sujet et qui nous a tellement aidé par ses précieux conseils, sa rigueur et sa disponibilité tout au long de ce travail.*

Nous vous remercions madame de nous avoir dirigé à accomplir ce travail et soyez assurée de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Nous remercions vivement les membres de jury qui nous ferons l'honneur d'évaluer notre travail.

*Nous remercions très chaleureusement **Pr SATTAD** qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury et de juger ce travail.*

Nos plus sincères remerciements au **Dr SEMMAME O**, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.

Nos vifs remerciements vont également à **ATROUS Y**, **CHOUBA M** et à **KHOUATBA N**, pour leur précieuse aide lors du recrutement des témoins et des prélèvements sanguins.

Dédicace

Je dédie ce travail

A la plus chère perle du monde, **ma mère Ratiba**, aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour elle, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, je t'aime Maman, que dieu te protège.

A l'homme de ma vie **mon père Ramadan**, qui as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête., grâce à lui j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité, je voudrais le remercier pour son amour, sa compréhension, son support et son soutien, il fut une lumière dans tout mon parcours. Je t'aime mon père, que dieu te garde.

A mes chères **frères Ayoub et Oubay**, tous les moments d'enfance passés avec eux, en gage de ma profonde estime pour l'aide qu'ils m'ont apporté, ils m'ont soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A mon adorable petite **sœur Alaa**, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, elle est mon cadeau du ciel et mon amie pour la vie, que le bonheur lui remplisse le cœur.

A mon binôme et ma meilleure copine **Assala** et à toute sa famille, ma deuxième sœur, je lui souhaite une vie pleine de bonheur et joie.

A toute ma famille, mes amies et à toutes les personnes qui ont un grand rôle dans ma vie, qui me donnent le courage et le bonheur.

Imene

Dédicace

A mes Très chers Parents Abd El Aziz et Hanene

Je dédie ce mémoire à mes chers parents **Abd El Aziz et Hanene**, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs sacrifices, leurs encouragements et leurs prières tout au long de mes études.

Trouvez ici, chère mère et cher père, dans ce modeste travail, le fruit de tant de dévouements et de sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour.

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon respect pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Que dieu vous garde, vous protège, vous donne la santé et vous offre une vie pleine de bonheur.

A mes Frères et Sœurs, Jawed , Taym, Ghadir et Ritej

Je leur dédie ce travail pour leur appui et leurs encouragements, merci pour tous les bons moments passé ensemble.

Que Dieu leur apporte le bonheur et leur offre un avenir plein de succès.

A mon binôme et ma chère amie Imene

D'avoir eu le courage d'achever ce mémoire, merci pour ton sérieux travail.

Que dieu te garde et protège notre amitié, je te souhaite une vie pleine de succès et bonheur.

Assala

Liste des abréviations

AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
Ang I	Angiotensine I
Ang II	Angiotensine II
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
AT1R	Récepteur de l'Angiotensine I de Type 1
AT2R	Récepteur de l'Angiotensine II de Type 2
BET	Bromure d'éthidium
ECA	Enzyme Conversion angiotensine
ECA 1	Enzyme Conversion angiotensine 1
ECA 2	Enzyme Conversion angiotensine 2
EDTA	Éthylène Diamine Tétra Acétique
EHP	Etablissement Public Hospitalier
FCR	Fausse Couche à répétition
FCS	Fausse Couche Spontanée
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GEU	Grossesse extra-utérine
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
H-H	Hypotalamo-hypophysaire
HHO	Hypothalamo-hypophyso-ovarien

I/D	Insertion/ Délétion
IGFBP1	<i>Insulin Growth Factor Binding Protein 1</i>
IL-6	InterLeukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
IRDES	Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé
LEP	leptine
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
LIF	<i>Leukaemia Inhibitory Factor</i>
LPL	lipoprotéine lipase
MC4R	Récepteur de la mélanocortine 4
MetS	Syndrome métabolique
OMS	Organisation Mondiale de la santé
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor type 1</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
ROR	Reserve ovarian réduit
SDS	Sodium dodécyle sulfate
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SRA	Système rénine-angiotensine
Taq	Thermus Aquaticu
TBE	Tris Borat EDTA
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UCP	<i>Uncoupling Protein</i>

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de l'appareil génital féminin.....	3
Figure 2 : Structure de l'ovaire.....	4
Figure 3 : Régulation hormonale du cycle ovarien.....	7
Figure 4 : Principales causes de l'infertilité féminine.....	9
Figure 5 : Schéma du système local rénine-angiotensine (RAS).....	27
Figure 6 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	28
Figure 7 : Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine.....	30
Figure 8 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.....	44
Figure 9 : Répartition des patientes selon l'IMC.....	45
Figure 10: Répartition des patientes selon le phénotype du système sanguin ABO.....	47
Figure 11 : Classification des patientes selon l'origine urbaine et rurale.....	49
Figure 12 : Répartition des patientes selon le type d'infertilité.....	49
Figure 13 : Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité.....	51
Figure 14 : Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.....	52
Figure 15 : Répartition des patientes selon l'âge de la puberté.....	53
Figure 16 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'antécédent d'avortement.....	57
Figure 17 : Répartition des patientes selon le profil hormonal.....	58
Figure 18 : Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène <i>ECA</i> sur gel d'agarose 2%.....	60
Figure 19 : Répartition des fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins.....	61

Figure 20 : Répartition des fréquences alléliques chez les patientes et les témoins.....61

Liste des tableaux

Tableau 1 : Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49 ans.....8

Tableau 2 : Tableau représente la classification des catégories de poids selon l'IMC17

Tableau 3 : Principaux gènes impliqués dans le développement de l'obésité monogénique...34

Tableau 4 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR.....40

Tableau 5 : Amorces utilisées pour l'amplification du gène *ECA*.....40

Tableau 6 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.....42

Tableau 7 : Classification des couples selon les régions et villes d'Algérie.....48

Tableau 8 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....54

Tableau 9 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.....55

Tableau 10 : Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles.....56

Tableau 11: Représentation des moyennes et écart-types du bilan hormonal.....58

Tableau 12: Fréquences génotypiques et alléliques dans notre population.....60

Tableau 13 : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la population patients et témoins.....62

Tableau 14 : corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et l'âge des patientes.....63

Tableau 15 : corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et les groupes sanguins des patientes.....64

Tableau 16 : corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et les antécédents médicaux et obstétricaux.....65

Introduction

Introduction

L'infertilité est la difficulté à concevoir un enfant, en cas d'absence de grossesse malgré des rapports sexuels non protégés pendant une période d'au moins 12 mois chez un couple n'utilisant pas de contraception (Inserm, 2019).

L'infertilité est définie comme primaire ou secondaire selon l'histoire du couple. L'infertilité primaire est l'incapacité de concevoir malgré au moins un an de rapports sexuels non protégés. L'infertilité secondaire est l'incapacité de devenir enceinte ou de mener une grossesse à terme lorsqu'une femme a donné naissance à un enfant sans l'aide de la médecine reproductive dans le passé (Fatima *et al.*, 2015).

L'infertilité féminine est un trouble complexe qui peut être causé par des conditions médicales telles que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'endométriose, l'insuffisance ovarienne prématurée et les fibromes utérins (Motovali-Bashi *et al.*, 2015). L'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'obésité sont les facteurs de risque de l'infertilité féminine (Seshagiri, 2001).

Le lien entre l'obésité et le SOPK est la cause la plus fréquente d'infertilité anovulatoire, l'obésité est associée à l'infertilité chez la femme par des mécanismes multiples et complexes. Le tissu adipeux par la production de nombreux facteurs, tels que la leptine, les acides gras libres et les cytokines, peut affecter une altération finale de la maturation des ovocytes et de la réceptivité de l'épithélium endométriale. De plus, à travers le développement d'une résistance périphérique à l'insuline, l'obésité produit un état d'hyperandrogénie et d'hyperestrogénie fonctionnels qui contribuent à produire une anovulation et à réduire la réceptivité endométriale et par conséquent, participent à provoquer l'infertilité (Gambineri, 2019).

Des études ont examiné le rôle du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine1 (*ECA1*) dans les problèmes de l'infertilité. L'*ECA1* est devenu une cible prometteuse pour le traitement du syndrome métabolique (MetS), ce qui renforce les facteurs de risque d'infertilité, tels que l'obésité (Pan *et al.*, 2013).

Le gène *ECA* est localisé sur le chromosome 17 en q23, constitué de 26 exons et mesurant environ 21 Kb (Cambien et Sourbier, 1995). Le clonage de l'ADNc de l'*ECA*, a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu, au niveau de l'intron 16 et trois génotypes, un hétérozygote (ID) et deux homozygotes (II et DD) (Rigat *et al.*, 1990).

L'*ECA* est une métallopeptidase à zinc largement distribuée à la surface des cellules endothéliales et épithéliales. Il convertit le décapeptide angiotensine I inactif (Ang I ou

Introduction

Ang 1-10) en octapeptide actif et puissant vasoconstricteur angiotensine II (Ang II ou Ang 1-8), qui est le principal produit actif du système rénine-angiotensine (SRA) (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

Dans le monde et même en Algérie, aucune étude sur la corrélation entre l'infertilité féminine, l'obésité et le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'a été entreprise. Par conséquent, le but de ce travail est de :

- analyser les paramètres épidémiologiques et anatomo-cliniques des femmes infertiles et obèses;
- étudier les facteurs de risque impliqués dans l'apparition de l'infertilité chez les femmes algériennes;
- faire une exploration moléculaire du polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les femmes infertiles et obèses;
- prospecter d'éventuelles associations gène/pathologie et facteurs de risques/maladie.

Etude bibliographique

Etude bibliographique

I. Appareil génital féminin

1. Anatomie et physiologie

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes génitaux situés dans la cavité pelvienne. Les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin ce sont des organes génitaux internes qui représentent les deux tiers supérieurs de l'appareil génital.

Le tiers inférieur représente les organes externes qui sont le vagin (poursuivre à l'extérieur) et la vulve qui composent le vestibule, la petite lèvre, la grande lèvre et le clitoris (Figure 1) (Marieb, 2019).

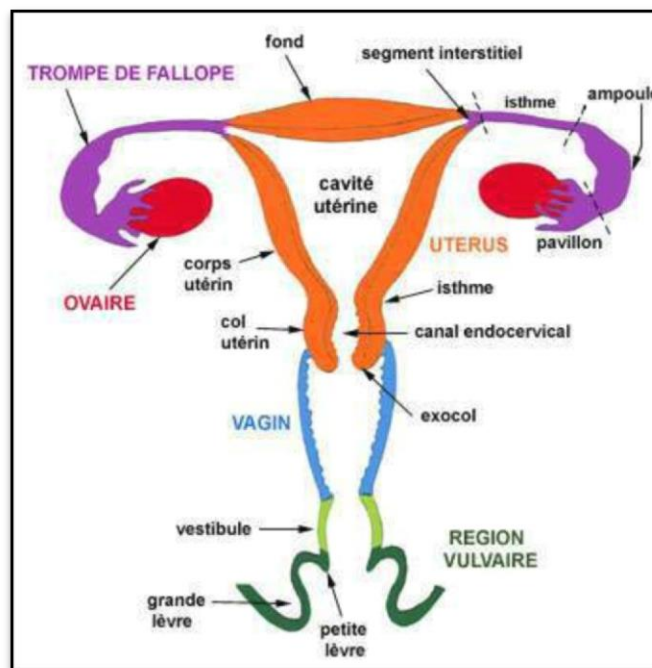


Figure 1 : Représentation schématique de l'appareil génital féminin (Tachdjian *et al.*, 2016).

1.1. Ovaires

Les ovaires sont des organes pairs qui possèdent une forme ovale de 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur sont situés dans le côté gauche et droit de la cavité pelvienne (Figure 2) (johnson, 2002 ; Heffner, 2003).

De la puberté à la ménopause, l'ovaire assure deux fonctions :

- **une fonction exocrine** : l'ovaire assure la production des ovocytes matures (croissance, maturation et libération).
- **une fonction endocrine** : la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles, ces hormones sont : la progestérone et l'œstrogène qui ont un effet majeur au cours du cycle menstruel (johnson, 2002 ; Heffner, 2003).

Etude bibliographique

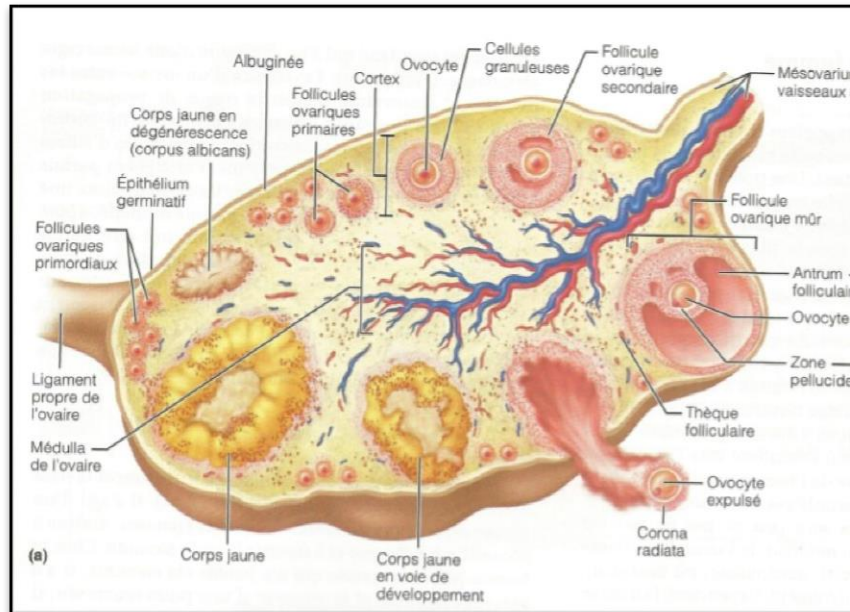


Figure 2 : Structure de l'ovaire (Marieb, 2019).

1.2. Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope sont appelées aussi trompes utérines, deux formations tubaires latérales de 20 à 12 cm de longueur, s'étendent de chaque côté de l'extrémité supérieure du corps de l'utérus à la paroi latérale du pelvis et se termine par les ovaires (Tachdjion *et al.*, 2016).

Les trompes de Fallope divisées en quatre segments : le pavillon de la trompe, l'ampoule tubaire, l'isthme tubaire et la portion interstitielle qui sont localisés sur un ordre à partir de l'extrémité vers l'utérus. Les fonctions tubaires sont impliquées dans la reproduction :

- le transport des spermatozoïdes au lieu de fécondation.
- la capture de l'ovule par l'infundibulum transport jusqu'à la jonction ampoule-isthme.
- la fécondation.
- le transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine (Tachdjion *et al.*, 2016).

1.3. Utérus

L'utérus est un organe musculaire creux (la cavité utérine), médiane, situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum, mesurant 6 à 8 cm de longueur et 4 cm de large.

La cavité utérine est bombée, elle reçoit les trompes de Fallope droite et gauche.

L'utérus comporte une portion appelée corps utérin communiquant par l'isthme avec le col utérin (4cm).

Etude bibliographique

Le rôle de l'utérus dans la reproduction :

- rôle important dans la fécondation, l'utérus permettant la sélection de la progression et la maturation des spermatozoïdes.
- dans l'implantation de l'embryon dans l'endomètre.
- dans les échanges avec l'embryon (Heffner, 2003).

2. Cycle ovarien

Le cycle ovarien ou menstruel dure en moyenne 28 jours avec émission d'un seul ovocyte I, il est divisé en 2 phases de longueurs égales, qui sont séparées par l'ovulation avec la présence des différentes modifications au niveau histologique et endocrinologique (Marieb, 2019).

Ensemble de processus discontinus, se déroulant dans le cortex ovarien permettant le développement des follicules primordiaux pour donner une cellule apte à être fécondée.

L'ovogenèse commence durant la vie fœtale dès la 15^{ème} semaine de gestation. Elle concerne les **ovogonies**, sont des cellules souches diploïdies caractérisées par une succession de mitoses formant ainsi des ovocytes I puis ovocytes II. S'il y a une fécondation, l'ovocyte II terminera sa division et donnera naissance un ovule mature (Aggoun, 2008).

2.1. Phase folliculaire

Appelé aussi la phase pré-ovulatoire, il s'agit de la période de croissance des follicules qui dure en moyenne 14 jours. Elle s'étend du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle (Marieb, 2019).

2.2. Ovulation

Se produit dans le 14^{ème} jour du cycle, dans ce phénomène le follicule se rompt à la surface de l'un des deux ovaires et libère un ovocyte dans la trompe de Fallope. C'est le follicule déhiscent. Il évoluera en corps jaune dans la deuxième partie du cycle (Marieb, 2019).

2.3. Phase lutéale

Appelée aussi la phase post-ovulatoire, elle s'entend du 14^{ème} au 28^{ème} jour, caractérisée par la formation du corps jaune qui exerce ses fonctions endocrines jusqu'à la fin du cycle, s'il n'y a pas de fécondation, il se transforme en corps blanc (Marieb, 2019).

Etude bibliographique

3. Régulation hormonale du cycle menstruel

3.1. Axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (HHO)

Le cycle menstruel de la femme est caractérisé par différentes modifications des échanges hormonaux permettant un contrôle endocrinien des variations anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin grâce à des effets de rétrocontrôles négatifs.

Il existe 3 niveaux de sécrétion hormonale :

- hypothalamique avec la GnRH
- d'origine hypophysaire avec la FSH et la LH
- d'origine ovarienne avec les stéroïdes sexuels qui sont l'œstrogène et la progestérone (Ducornet *et al.*, 2005)

Les neurones hypothalamiques sécrètent la gonadolibérine, la GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) qui contrôle la sécrétion des hormones gonadotrophines (LH et FSH) par la glande hypophysaire. La sécrétion de GnRH est contrôlée par rétroaction négative des œstrogènes (Ducornet *et al.*, 2005)

En réponse de la sécrétion de la GnRH, la pré-hypophyse sécrète les hormones gonadotropes qui ont les cellules de l'ovaire comme cible et qui contrôlent le cycle ovarien. Leur sécrétion n'est pas régulière mais cyclique.

La sécrétion de FSH est à peu près régulièrement pendant la phase folliculaire, puis elle atteint un maximum au 13^{ème} jour du cycle après une augmentation plus rapide, pendant la phase lutéale elle reste sur un niveau plus bas.

La sécrétion de LH est sur un niveau plus bas pendant la majeure partie de la phase folliculaire, et montre un pic très marqué au 13^{ème} jour du cycle, puis elle reste constante pendant la phase lutéale sur un niveau relativement élevé (Marieb, 2019).

Les hormones gonadotropes ont des récepteurs au niveau des ovaires, la réponse de l'ovaire à la fixation de ces hormones sur leurs récepteurs est par la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles, les follicules produisent des œstrogènes, le corps jaune produit la progestérone, le stroma produit les androgènes (Marieb, 2019).

Au début du cycle menstruel, tous les taux plasmatiques des hormones sexuelles sont bas. La dégénérescence du corps jaune fait chuter les taux d'œstrogènes, de la progestérone et de l'inhibine (Ducornet *et al.*, 2005)

La libération de FSH stimule le recrutement et le développement de plusieurs follicules dans la phase folliculaire et aussi la sécrétion des œstrogènes. La LH stimule les cellules thécales, et induit la synthèse des androgènes.

Etude bibliographique

Le pic de LH est le principal facteur déclenchant l'ovulation qui provoque une diminution de la sécrétion des œstrogènes et le commencement de la sécrétion de la progestérone par les cellules de granulosa (Figure 3) (Ducornet *et al.*, 2005)

3.2. Systèmes de rétrocontrôle

Les stéroïdes sexuels et l'inhibine sont les principaux responsables du rétrocontrôle de l'axe gonadotrope, à la fois au niveau hypophysaire et hypothalamique. L'inhibine est sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque. Elle inhibe spécifiquement, au niveau de l'anté-hypophyse, la sécrétion de la FSH. L'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif et positif au cours du cycle. La progestérone a seulement un effet inhibiteur. (Widmaier *et al.*, 2013).

Les œstrogènes et la progestérone ont un effet positif en fonction de dose et la durée sur la sécrétion de GnRH (Widmaier *et al.*, 2013).

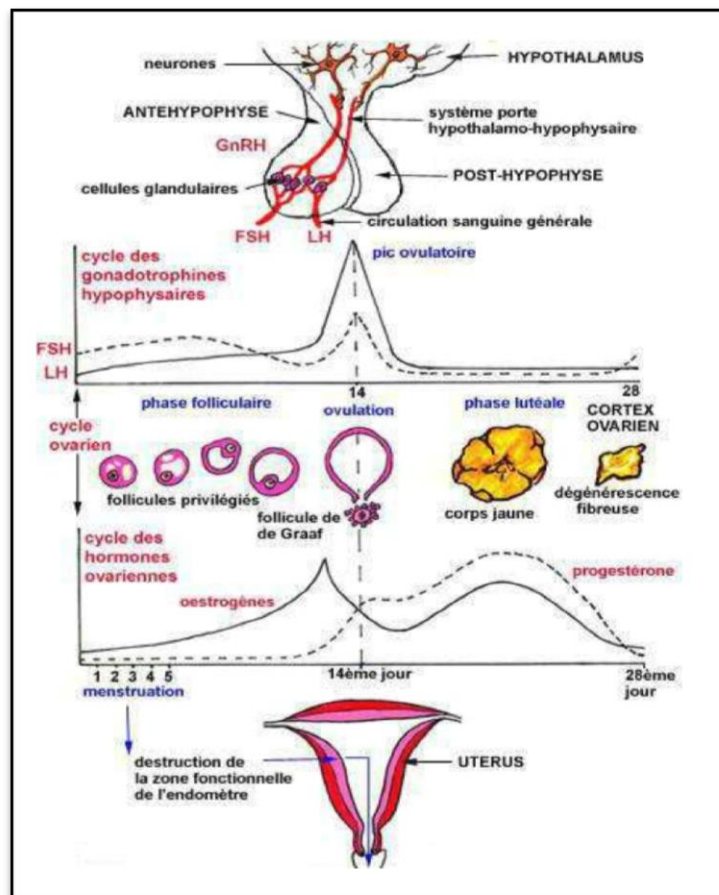


Figure 3 : Régulation hormonale du cycle ovarien (Heffner, 2003).

Etude bibliographique

II. Infertilité féminine

L'organisation Mondiale de la santé (OMS) a définie l'infertilité lorsque le couple n'a pas réussi à parvenir une complète grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés chez les femmes de moins de 35 ans, et après six mois chez les femmes de plus de 35 ans (OMS, 2014).

1. Epidémiologie

En 2010, l'organisation mondiale de santé (OMS) a analysé les résultats de données de 277 enquêtes démographiques sur la prévalence de l'infertilité (nationale, régionale, et mondiale). Cette étude avait pour but d'estimer la prévalence et les tendances de l'infertilité dans 190 pays, les résultats ont montré que 48,5 millions de couple souffraient d'infertilité, et la prévalence était plus élevée en Asie du Sud, en Afrique subsaharienne, Afrique du Nord / Moyen-Orient et Europe centrale / et en Asie centrale (Maya *et al.*, 2012).

Une étude menée par Mascarenhas et ses collaborateurs estime la prévalence de l'infertilité féminine dans différents pays du monde (Tableau 1).

Tableau 1 : Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49ans (Mascarenhas *et al.*, 2012).

Pays	Année	Infertilité primaire	Infertilité secondaire
Viêt-Nam	2002	0,8 %	13,8 %
Turquie	2003	2,3 %	15,9 %
Philippines	2003	2,7 %	17,7 %
Kenya	2003	1,0 %	11,6 %
Tanzanie	2004	1,8 %	16,5 %
Bangladesh	2004	1,7 %	20,5 %
Arménie	2005	1,3 %	32,6 %
Moldavie	2005	3,2 %	29,5 %
Inde	2005	2,7 %	24,6 %
Indonésie	2007	2,1 %	17,7 %
Egypte	2008	3,1 %	14,7 %

Etude bibliographique

2. Classification de l'infertilité

L'infertilité peut être primaire ou secondaire.

- **Infertilité primaire** : lorsqu'aucune grossesse dans le couple n'a été obtenue avec naissance d'un enfant.
- **Infertilité secondaire** : lorsque le couple a déjà au moins un enfant, c'est à dire quand une grossesse a déjà permis la naissance d'un enfant vivant ou viable (OMS, 2020).

3. Causes de l'infertilité féminine.

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels, Il y a plusieurs causes de l'infertilité féminine (Figure 4).

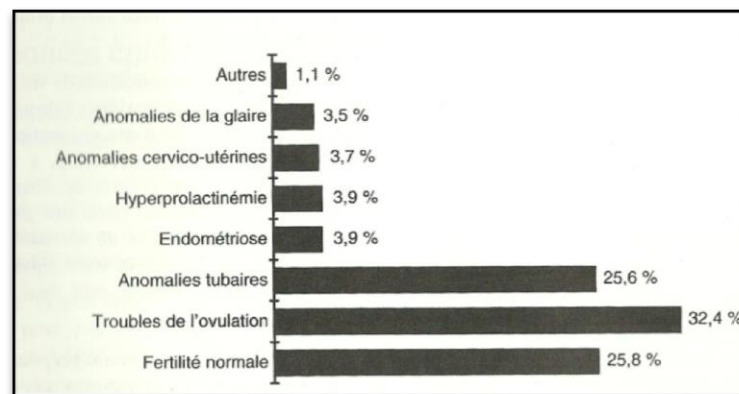


Figure 4 : Principales causes de l'infertilité féminine (Lansac *et al.*, 2005).

3.1. Trouble de l'ovulation.

Le trouble de l'ovulation est l'un des causes les plus fréquentes de l'infertilité féminine, concernant 30% à 35% des femmes infertiles. Ces troubles se traduisent par l'absence de l'ovulation, une ovulation peu fréquente ou irrégulière... etc. ils regroupent :

- Les anovulations : absence totale d'ovulations.
- Les dysovulations : ovulations anarchiques et irrégulières qui peuvent s'accompagner de perturbation des cycles menstruels (Zornet savale , 2005).

3.1.1. Dérèglement hypotalamo-hypophysaire (H-H)

Le dérèglement hypotalamo-hypophysaire est défini par un trouble fonctionnel des hormones sexuelles qui ont un effet sur les neurones sécréteurs de GnRH, ce trouble est dû à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH.

Etude bibliographique

Le déficit hormonal est dit isolé lorsqu'il est lié seulement à l'axe gonadotrope, et le déficit combiné est observé dans des autres axes endocriniens (Zorn et savale, 2005).

3.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK a été décrit pour la première fois par Stein et Lenventhal en 1935, c'est une pathologie endocrinienne complexe et la cause la plus fréquente de trouble de l'ovulation et l'infertilité anovulatoire (Azziz *et al.*, 2001).

Le SOPK est défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : une oligo-anovulation, une hyper-androgénie chimique et biologique et la présence d'au moins 12 follicules par ovaire (2 à 9 mm de diamètre et une augmentation de volume ovarien supérieur à 10 ml).

Les patientes souffrent d'autres problèmes tel que l'hirsutisme, l'absence de l'ovulation, Dérèglement menstruel, l'acné et l'obésité, plus particulièrement une résistance à l'insuline et une prédisposition au diabète de type 2 (Webber, 2003 ; John *et al.*, 2013).

3.1.3. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Appelée aussi la ménopause précoce, se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans, avec un taux plus élevé de gonadotrophine (FSH supérieure à 40 UI/L) sur deux prélèvements à un intervalle d'un moi.

L'insuffisance ovarienne prématurée est expliquée par 3 mécanismes :

- une anomalie de la formation du pool du follicule.
- un blocage de la maturation du follicule.
- épuisement rapide du stock folliculaire (Christine-maitre *et al.*, 2002).

3.1.4. Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUF)

Le syndrome du follicule lutéinisé non rompu est défini comme anovulation (échec de l'ovulation), le follicule non rompu subit une lutéinisation sous l'action du LH. Cette forme d'anovulation parait une cause d'infertilité féminine.

LUF présente dans 10% des cycles menstruels des femmes fertiles normales mais le taux plus élevé a été rapporté chez les femmes infertiles.

L'apparition de LUF a été liée à de nombreuses pathologies comme l'endométriose, l'infertilité inexplicée, l'utilisation des anti-inflammatoires non expliquées ...etc. (Amarin *et al.*, 2006).

Etude bibliographique

3.2. Trouble hormonal

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophysaire, elle joue un rôle essentiel dans la préparation du sein à la lactation (la sécrétion lactate et le développement mammaire). Une augmentation de prolactine engendre par conséquent une freination de la sécrétion du GnRH avec anovulation et dysovulation provoquant une hyposécrétion des stéroïdes avec aménorrhée.

Les anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire dans 20% des cas ont une relation avec l'hyperprolactinémie ce qui représente 4% des causes d'infertilité féminine.

Donc l'hyperprolactinémie est définie comme une augmentation du taux circulant de prolactine supérieure à 25 ng/ml (Tournaire, 1996).

3.3. Troubles tubaires

Représentent environ 50% à 60% des causes d'infertilité, leurs origines sont diverses, les infections sont les plus souvent, les grossesses extra-utérine (GEU) (Blanc et et Porcu, 2002).

3.3.1. Infections

L'infection est la cause principale de la stérilité tubaire représente plus de 80% des cas, atteignant les trompes de Fallope et le pelvis par voie canalaire.

Plusieurs agents pathogènes sont responsables de salpingites (une inflammation aigue des trompes), les plus fréquents sont les infections par la *chlamydia trachonatis* et les *gonocoques* qui sont des maladies sexuellement transmissibles (MST) qui se transmettent lors du rapport sexuel non protégé et se multiplient dans l'appareil génital, ces bactéries entrent dans l'utérus, envahissent les trompes et provoquent une salpingite qui peut provoquer l'infertilité (Balanc et Porcu, 2002 ; Zorn et Savale , 2005).

3.3.2. Grossesse extra-utérine (GEU)

La GEU est une implantation ectopique de la grossesse avec des localisations tubaires. Dans les majorités des cas est une grossesse dans les trompes de Fallope, elle peut être liée à une salpingite, une chirurgie ou une stérilisation tubaire, et parfois est observé en l'absence de toutes les pathologies tubaires et peut devenir un facteur d'infertilité secondaire (Zorn et savale, 2005).

Etude bibliographique

3.4. Endométriose

L'endométriose est une maladie chronique relativement fréquente, présente chez 10% des femmes entre 20 et 40 ans, elle se définit par la présence des tissus endométriaux en dehors de l'utérus. Les cellules de l'endomètre qui tapissent l'utérus sont éliminées pendant la période des règles et provoquent une réaction inflammatoire responsable de fortes douleurs (Roman *et al.*, 2010).

L'infertilité est retrouvée surtout dans les formes sévères de l'endométriose et plutôt retrouvée dans les cas de la localisation ovarienne, tubaire et péritonéale (Roman *et al.*, 2010 ; Brosens *et al.*, 2011).

3.5. Anomalies utérines

➤ Malformations

Seulement 3% des cas d'infertilité ont une relation avec les malformations utérines. La fréquence des malformations utérines est environ 25%. (Lavergne, 1996 ; Rega, 1997).

➤ Fibromes

Les fibromes sont des tumeurs bénignes monoclonales peuvent être localisées à différents sites utérins. Les fibromes touchent 25% des femmes, dans la majorité des cas les mutations génétiques sont à l'origine de la prolifération de ces fibromes.

L'implication des fibromes dans l'infertilité reste à discuter, plusieurs facteurs ont un effet sur la fécondité dans les cas des fibromes (Blanc et Porcu, 2002).

➤ Polypes

Les polypes sont définis par une croissance de la paroi utérine regroupant du stroma et des glandes autour de l'axe vasculaire. L'apparition du polype est liée à un hyperestrogène. Ils ne sont pas responsables directement à l'infertilité mais ils sont un marqueur d'un déséquilibre hormonal (Blanc et Porcu, 2002).

➤ Synéchies

La synéchie est un accolement des parois de l'utérus entraînant des adhérences intra-utérine qui peuvent causer une infertilité primaire ou secondaire et des avortements à répétition (Malhotra *et al.*, 2012).

3.6. Anomalies de la glaire cervicale

La glaire cervicale est un mucus sécrété par les glandes cervicales, il possède des caractéristiques qui varient pendant le cycle menstruel sous l'action des hormones ovariennes.

Etude bibliographique

En phase folliculaire : la glaire est épaisse puis elle devient plus abondante, claire et filante parallèlement à l'augmentation de l'œstradiol.

En pré-ovulation : la glaire présente une ultrastructure en canaux organisés selon l'axe cervical pour faciliter le passage du spermatozoïde.

En phase lutéale : la sécrétion de la glaire diminue (Zorn et Savale, 2005).

L'atteinte de la glaire cervicale peut entraîner une infertilité.

3.7. Anomalie chromosomique

Après la fécondation *in vitro* (FIV), le taux d'implantation est de 15% à 20%. Dans ce cas la principale cause d'échec de grossesse se situe lors de l'implantation et non au moment de la fécondation.

Il y a 3 types d'infertilités liées aux anomalies chromosomiques :

- infertilités obligées : la grossesse n'est pas envisagée, car il n'y a pas de production des gamètes (syndrome de Turner).
- infertilités précoces : les femmes présentent une ménopause précoce (syndrome de Turner en mosaïque).
- infertilités facultatives : les anomalies chromosomiques équilibrées chez l'un des deux partenaires après un caryotype pour les couples ayant subi des fausses couches (Blanc et Porcu 2002).

4. Autres causes générales d'infertilité féminine

4.1. Age maternel

L'âge maternel est un facteur important qui peut causer l'infertilité, il faut savoir que la fertilité diminue progressivement avec l'avancer de l'âge (David, 2012).

Cette influence négative de l'âge se trouve essentiellement dans l'ovaire et principalement dans le capital folliculaire et la qualité des ovocytes : la diminution et la disparition des follicules et des ovocytes qu'il contient est le phénomène fondamental et irréversible du vieillissement (Brazakowski *et al.*, 2009).

4.2. Dysthyroïdie

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle principal dans plusieurs mécanismes du corps le développement, la production énergétique, le cycle menstruel, l'activité des ovaires le

Etude bibliographique

pouvoir de reproduction et le déroulement de la grossesse. La fonction de la thyroïde est essentielle pour le déroulement de ces mécanismes.

La dysfonction de la thyroïde entraîne des troubles gynécologiques, des avortements et d'infertilité (Krassas, 2000 ; Krassas *et al.*, 2010).

4.3. Tabagisme

Chez les femmes fumeuses, il existe une association significative entre le tabagisme et la réduction de la fertilité.

Une vaste étude longitudinale britannique (ALSCPAC) a constaté que le tabagisme actif mais aussi passif sont associés à des conceptions tardives (Hull *et al.*, 2000).

Le tabagisme a un effet néfaste sur la fertilité et la conception ainsi que sur les phases du développement embryonnaire et la survie post-natale (Rogers, 2008).

Le tabagisme est aussi lié à des cycles menstruels plus courts de moins de 24 jours réduisant par conséquent les chances de conception (Elliot, 2012).

Certaines conséquences négatives associées au tabagisme sont l'épuisement rapide des follicules ovariens, le retard de conception, un risque accru de malformations congénitales (ASRM, 2008).

4.4. Obésité

L'obésité est l'une des pathologies pouvant entraîner un SOPK ou encore un blocage du système HHO (hypothalamo-hypophysio-ovarien) causant des troubles de l'ovulation et par voie de conséquence une hypofertilité ou une infertilité. Ces troubles sont généralement corrigés en améliorant les comportements alimentaires (Bonnamy et Kurtz, 2014).

5. Diagnostic

Les femmes infertiles doivent se prendre en charge, pour cela les médecins ont réalisé des examens pour voir l'origine de leurs infertilités.

5.1. Interrogatoire

Se déroule dès la première consultation, il faut répondre à plusieurs questions :

- vie sexuelle du couple ?
- les antécédents médicaux (agent cytotoxique? durée du traitement ?) et différentes pathologies présentes chez la femme comme le diabète, le cœur, la tension... ? qui peuvent être responsables de l'infertilité d'une façon directe ou indirecte.

Etude bibliographique

- les antécédents familiaux : la présence d'une infertilité dans la famille? et l'histoire obstétricale de la mère.
- les antécédents gynécologiques : la date des règles? durées du cycle ? les contraceptions ? les antécédents infectieux...etc.
- les facteurs cultureux : la consommation du tabac, alcool, la pratique du sport... (Porcu-Buisson, 2007).

5.2. Différents examens de la femme

5.2.1. Examen clinique

➤ Examen général

La recherche des signes généraux par un médecin : la présence d'un hirsutisme, d'une acné, il faut déterminer le poids, la taille, la tension..., et la recherche des signes importants à l'infertilité troubles endocriniens, obésité le diabète ...etc (Olivennes, 2002).

➤ Examen gynécologique

La recherche des malformations à l'aide de spéculum, cet examen permet d'observer les malformations de la vulve, du clitoris et du col...

La recherche également des signes des infections (érythème, ulcération, fissures, écoulement) et la présence d'une hypertrophie ou non.

Par la touche vaginale on inspecte la position, le volume et la consistance de l'utérus et les ovaires. L'examen du sein aussi est indispensable pour la recherche d'un signe d'une hyperprolactinémie (Olivennes, 2002).

5.2.2. Examen biologique

5.2.2.1. Recherche d'infection

Cet examen procède en cas de suspicion des infections (*chlamydia et gonocoque*), est un prélèvement de la glaire cervical, de l'endomètre, des trompes au cours d'une cœlioscopie ou une laparotomie (Olivennes, 2002).

5.2.2.2. Dosages hormonaux

La FSH, la TSH, l'œstradiol, la progestérone, les androgènes, la prolactine et l'inhibine.

Le dosage du cortisol, de la TSH, de T4 et de T3 est indispensable pour évaluer les fonctions des glandes (corticosurrénale, thyroïde).

L'hormone anti mullerienne (AMH) est une glycoprotéine produite par les cellules de granulosa, Elle est considérée comme un des mieux reflets de la réserve ovarienne (Porcu-Buisson, 2007).

Etude bibliographique

5.2.3. Biopsie de l'endomètre

Cet examen se fait à n'importe quel moment du cycle, il est utilisé pour la détection d'une inflammation (endométrite), l'observation des changements et la maturation de l'endomètre (sous l'action des hormones tout le long du cycle) et la détection d'une hyperplasie traduit un déséquilibre hormonal (Olivennes, 2002).

5.2.4. Exploration de la glaire cervicale

Cet examen permet de voir les caractéristiques de la glaire cervicale, le PH, si la glaire est infectée ou non, et le contrôle de l'absence des obstacles mécaniques contre les spermatozoïdes et même la présence d'une immunisation anti spermatozoïde (Zorn et savale, 2005).

5.2.5. Exploration de l'utérus des trompes, du péritoine

➤ **Echographie** : elle est réaliste par voie abdominale (vessie pleine) ou vaginal (vessie vide) à l'aide des sondes. L'échographie permet d'observer la forme, la taille, la position des ovaires et de l'utérus, et d'observer s'il y a des malformations ou non (Zorn et savale, 2005).

➤ **Hystérosalpingographie** : c'est un examen de première intention, il permet d'observer les malformations des ovaires et des trompes (Zorn et savale, 2005).

➤ **Salpingographie sélective** : elle permet de lever les blocages mineurs (les bouchons muqueux, les spasmes...) (Zorn et savale, 2005).

➤ **Endoscopie**

- **Coelioscopie** : il permet de voir la cavité abdominale et l'ensemble des organes génitaux, c'est un outil utilisé en dernier recours lorsqu' aucune cause d'infertilité n'a été trouvée.

- **Hystéroscopie** : est un examen de la cavité utérine du col jusqu'à l'entrée des trompes. L'hystéroscopie est utilisée pour confirmer les malformations, les hyperplasies, les myomes sous muqueux et les polypes fibreux ou muqueux (Zorn et savale, 2005).

5.2.6. Caryotype

Une technique de la cytogénétique permet d'obtenir une image au microscope des chromosomes d'une cellule, cela permet de voir la morphologie des chromosomes (nombre et structure) .L'analyse du caryotype a pour objet de dépister des anomalies chromosomiques (Comme le cas du syndrome de Turner) (Zorn et Savale, 2005).

Etude bibliographique

III. Obésité et infertilité féminine

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le surpoids et l'obésité se définissent comme un excès anormal de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé (OMS, 2020).

1. Indice de masse corporelle (IMC)

Un excédent de poids ne suffit pas à poser le diagnostic de l'obésité, il peut simplement signifier un surpoids mais pas une obésité. Le niveau de surcharge pondérale et le type d'obésité seront déterminés selon les résultats obtenus et fournis par l'IMC. Ces principes sont précisés par l'OMS, le surpoids se définit par un IMC compris entre 25 et 30, tandis que l'obésité correspond à un IMC supérieur à 30. L'IMC est une méthode indirecte de mesure pour les adultes seulement, entre 18 et 65 ans. Il ne peut être utilisable pour les individus à la musculature extrêmement développée, chez les femmes enceintes, ainsi que chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (Bonnamy et Kurtz, 2014).

L'IMC définit l'obésité dans la population par la formule: le poids (en kilogrammes) divisé par la taille au carré (en mètres) (Tableau 2) (Bonnamy et Kurtz, 2014).

Tableau 2: Classification des catégories de poids selon l'IMC (kg/ m²) (Ciangura *et al*, 2011).

Classification	IMC (kg/ m ²)
Maigreur	< 18,5
Poids « normal »	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité (classe 1)	30 – 34,9
Obésité sévère (classe 2)	35 – 39,9
Obésité morbide (classe 3)	≥ 40

2. Epidémiologie de l'obésité féminine

Selon un rapport publié par *U.S. Journal of Clinical Nutrition*, les femmes en surpoids sont plus que les femmes en malnutrition, même dans les pays pauvres et les zones rurales, sont en surpoids, Selon une étude menée dans 36 pays, 32 % des citoyens vivant dans les zones

Etude bibliographique

urbaines ont un problème de surpoids, contre neuf pour cent des femmes rurales présentant une insuffisance pondérale (Aljazeera, 2005).

« La prévalence du surpoids chez les jeunes femmes dans les pays en développement a atteint un stade inquiétant », ont déclaré des chercheurs américains et brésiliens (Aljazeera, 2005).

L'étude a révélé qu'en Asie, en Afrique et en Amérique latine, un nombre croissant de femmes urbaines et rurales sont en surpoids et non en insuffisance pondérale. Plus de 3300 femmes au Kenya, 28 % sont des femmes urbaines et 15 % sont en surpoids, tandis que 7 % des femmes urbaines et 12 % des femmes rurales souffrent d'insuffisance pondérale (Aljazeera, 2005).

« La seule exception était l'Inde, où la malnutrition est répandue (23,1 % chez les femmes des villes et 48,2 % chez les femmes rurales) », ont déclaré les chercheurs (Aljazeera, 2005).

Dans les pays développés, la proportion de personnes en surpoids augmente. Aux États-Unis, le taux de surpoids chez les femmes est de plus de 60 % (Aljazeera, 2005).

Une étude menée en France en 2016 sur 28895 individus âgés de 30 à 69 ans, conclut que 25,3 % des femmes sont en surpoids et 15,6 % sont obèses (Zins *et al.*, 2016).

Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale, précisément 15% des femmes étaient obèses en 2016 (OMS, 2020).

3. Formes d'obésité

3.1. Obésité androïde

L'obésité androïde représente le stockage de l'excès de masse graisseuse qui se trouve dans la partie supérieure du corps. Ce type d'obésité est particulièrement inquiétant et dangereux, car il est responsable de nombreuses pathologies telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou cardiaques (Bonnamy et Kurtz, 2014).

3.2. Obésité gynoïde

L'obésité gynoïde représente le stockage de l'excès de graisse corporelle qui se trouve au niveau de partie inférieure. Ce type n'a pas des risques importants pour la santé, mais il a des problèmes articulaires et une perte d'autonomie peuvent être remarquée chez les personnes les plus sévèrement touchées (Bonnamy et Kurtz, 2014).

Etude bibliographique

3.3. Obésité généralisée

L'obésité généralisée est le stockage de l'excédent de masse grasseuse est aussi bien dans la partie supérieure qu'inférieure. Les risques pour la santé sont alors multipliés (Bonnamy et Kurtz, 2014).

4. Causes d'obésité

L'alimentation est le premier domaine à repenser. Elle se doit d'être diversifiée et surtout équilibrée. Cependant, l'activité et l'hérédité sont également à considérer.

4.1. Facteurs comportementaux

Une mauvaise alimentation peut être la première cause de surpoids ou d'obésité. Les mauvaises habitudes alimentaires les plus dangereuses sont les aliments avec une grande quantité de grasse, trop sucrée et trop salée, pendant et en dehors des repas ou lors de stress (Bonnamy et Kurtz, 2014).

4.2. Facteurs environnementaux

Le rôle de l'environnement, au-delà de l'alimentation et de l'activité physique, semble largement aussi important. L'insuffisance de sommeil, l'irrégularité des repas ou encore le travail nocturne perturbent l'horloge biologique et augmentent le risque de surpoids. Mais le stress, certains médicaments, des virus, la composition du microbiote intestinal, l'exposition à des polluants sont vraisemblablement aussi des facteurs à incriminer (Inserm, 2019).

4.3. Cas de la boulimie

Elle est connue par un appétit excessif, la consommation d'une grande quantité alimentaire, considérée comme un trouble psychique, C'est une maladie qui touche principalement les femmes de moins de 20 ans. En France, 2 % de la population féminine est touchée par la boulimie qui est en outre dix fois plus répandue que l'anorexie (Bonnamy et Kurtz, 2014).

4.4. Causes métaboliques

Il existe des individus ont une dépense d'énergie de base moins importante que d'autres avec un métabolisme de base faible. Ces personnes doivent diminuer de façon très importante les calories sinon elles sont stockées en grasse (Frering, 2019).

Etude bibliographique

4.5. Causes médicales

Les causes médicales d'obésité sont rares. L'hypothyroïdie, est la plus connue, qui peut entraîner une prise de poids de quelques kilogrammes, certains troubles endocriniens ou l'utilisation de stéroïdes, d'antidépresseurs... peuvent aussi entraîner une prise de poids (Frering, 2019).

4.6. Predisposition génétique

Une personne a deux à huit fois plus de chances d'être obèse si son entourage souffre d'obésité. Les équipes françaises de l'Inserm et du CNRS, ont identifiés de nombreux gènes qui sont impliqués dans le surpoids, l'obésité sévère et ses complications sur la santé. A noter que si chaque gène pris individuellement n'exerce qu'un faible rôle sur la masse et la composition corporelle, la contribution de ces gènes devient significative lorsqu'ils combinent avec des facteurs externes tels que le déséquilibre énergétique (Inserm, 2019).

5. Physiopathologie de l'obésité (physiopathologie des tissus adipeux)

L'obésité est une maladie chronique qui possède plusieurs phases : la phase de constitution avec la prise de poids, la phase de stabilisation puis la phase de perte de poids, qui se solde le plus souvent par un échec, aboutissant à une phase de rechute avec résistance au traitement (Basdevant *et al.*, 2011).

5.1. Activité du tissu adipeux et la lipolyse

L'obésité est une maladie des tissus adipeux (le gras), qui contiennent des cellules de stockage des adipocytes. Ces cellules ont atteint leur volume maximal, lorsqu'elles s'hypertrophient au fur et à mesure qu'elles accumulent des lipides. Elles ont la capacité de recruter de nouvelles cellules "vides" prêtes à se charger en graisse. Ainsi, la masse du tissu adipeux peut s'accroître par l'augmentation du nombre d'adipocytes non seulement par l'augmentation du volume des adipocytes (Inserm, 2019).

Il existe deux types d'adipocytes, le tissu adipeux brun qui a le rôle thermogénique, et le tissu adipeux blanc qui fait partie du système de stockage d'énergie et dont la lipolyse est réalisée uniquement à la demande, en cas de baisse des réserves de l'organisme (Perlemuter *et al.*, 2000).

- **Tissu adipeux brun (TAB)**

C'est un tissu adipeux particulier situé dans les reins, les surrénales, le péricarde et les gros vaisseaux du médiastin. La quantité de tissu adipeux brun diminue chez l'homme pendant

Etude bibliographique

la croissance pour représenter chez l'adulte n'est que de 2% de la quantité totale de tissu adipeux (Perlemuter *et al*, 2000).

La noradrénaline active le tissu adipeux brun. Cette hormone est non seulement capable d'induire la multiplication cellulaire, mais également de différencier les cellules adipeuses habituelles en cellules spécifiques du tissu adipeux brun (Perlemuter *et al*, 2000).

Le rôle métabolique où le tissu adipeux brun est très actif. Chez certains animaux comme les hibernants, il est à l'origine de plus de 60% de la thermogénèse associée aux frissons (Perlemuter *et al*, 2000).

Le mécanisme de la chaleur l'homme induite par le TAB: il exprime une protéine de découplage (UCP : Uncoupling Protein), Cette protéine de 32 kd constitue 10% à 15% de la membrane mitochondriale TAB appelée thermogénine, régulée par un gène qui a été cloné et séquencé leur expression dépend de la stimulation par la noradrénaline (Perlemuter *et al*, 2000).

La régulation de l'action lipolytique au niveau du TAB dépend du système noradrénergique (Perlemuter *et al*, 2000).

L'activation des récepteur β_3 augmente fortement la lipolyse, son inhibition notamment par les glucocorticoïdes, à l'effet inverse (Perlemuter *et al*, 2000).

- **Tissu adipeux blanc**

Origine et différenciation, Il compose plus de 97% du tissu adipeux chez l'adulte. L'origine des adipocytes blancs et bruns est embryologique ; la différenciation dépend de trois hormones, la noradrénaline, le cortisol et l'insuline (Perlemuter *et al.*, 2000).

Régulation de la lipolyse (Perlemuter *et al.*, 2000).

L'enzyme lipoprotéine lipase (LPL) a un rôle principal dans le stockage et le métabolisme des graisses, L'activité de LPL est plus élevée chez le sujet obèse que chez le témoin, aussi chez la femme dans les tissus sous-cutanés, précisément «gynoïde» que dans les tissus profonds (Perlemuter *et al.*, 2000).

6. Femmes et obésité

La composition corporelle diffère selon le sexe. A poids égal, la femme a une masse grasse plus importante que l'homme et une moindre masse maigre, d'où une différence de besoins énergétiques de 20 à 25 % puisque la masse maigre en est le principal déterminant (Ritz,

Etude bibliographique

2007). Il existe plusieurs causes et facteurs biologiques peuvent favoriser l'obésité chez la femme.

6.1. Particularités du métabolisme énergétique de la femme

La dépense énergétique, plus importante chez l'enfant que chez l'adulte, mais à partir de la puberté, elle diffère entre l'homme et la femme. Pour expliquer ce phénomène, plusieurs hypothèses sont avancées :

Une masse relative des organes chez les enfants est plus grande que les adultes, qui explique la dépense énergétique des enfants est plus importante, car les organes ayant une activité métabolique plus intense que le reste du corps, et en particulier le muscle.

Cette proportion entre la masse des organes et la masse musculaire diffère également entre les sexes. La composition en fibres musculaires chez la femme n'est pas la même chez l'homme, la femme ayant une plus grande proportion de fibres de type I, à activité métabolique moins intense (Ritz, 2007).

Les androgènes naturels mâles (testostérone) n'ont pas d'effet thermogène propre (augmentation de la dépense d'énergie), mais augmentent la masse musculaire. Après un traitement de 7 à 10 jours, on ne remarque pas une modification de la dépense énergétique, alors qu'un traitement de trois mois l'augmente de 7 % par accroissement de la masse maigre d'environ 10 % (Ritz, 2007).

En revanche, les androgènes naturels de la femme peuvent avoir un effet thermogène. En effet, la variation du taux plasmatique d'androstènedione est un déterminant de la dépense énergétique de repos, dont elle explique 4 % de la variance. Cet effet est indépendant des variations de composition corporelle et des concentrations en hormones thyroïdiennes. La différence de dépense énergétique est de 217 kilocalories par jour entre les extrémités des concentrations en androstènedione (Ritz, 2007).

6.2. Puberté

Cette période désigne par des modifications hormonales et corporelles avec une croissance importante en taille et en poids, d'où des besoins en énergie accrus. Dans cette période, le corps des filles contient beaucoup plus de tissu adipeux que les garçons. Au sein même de la masse maigre, la part relative de la masse musculaire (à faible activité métabolique) augmente par rapport à celle des organes (Ritz, 2007).

Une maturation sexuelle précoce freine la croissance d'adolescents qui deviennent des adultes de taille inférieure à la moyenne, se révèle un facteur de prédisposition d'excédent

Etude bibliographique

de masse corporelle plus abondante pendant l'adolescence, favorisant ainsi l'augmentation de l'IMC et le risque plus élevé d'obésité à l'âge adulte (Ritz, 2007).

6.3. Syndrome prémenstruel

Au cours du cycle menstruel, il existe des changements des concentrations hormonales sexuelles féminines. La température corporelle augmente dans la seconde phase du cycle à cause d'un effet thermogène de la progestérone, et la dépense énergétique est plus augmentée en phase lutéale qu'en phase folliculaire chez les femmes en bonne santé et chez celles souffrant d'un syndrome prémenstruel. La différence est de l'ordre de 100 kilocalories par jour avec des différences interindividuelles notables, en moyenne de l'ordre de 10 %, varie entre des extrêmes de +3 et +38 % d'apport énergétique supplémentaire en phase lutéale (Ritz, 2007).

Le classique "craving" (faim aigüe spécifique) pour les glucides n'est pas démontré. Cependant, chez les femmes ayant des "craving" pour des aliments particuliers, ceux-ci sont plus fréquents et plus sévères en phase lutéale qu'en phase folliculaire. Les femmes n'ovulant pas, ou sous contraceptif oral, ne présentent pas de différence de prise alimentaire entre les deux phases du cycle (Ritz, 2007).

L'équilibre entre l'œstradiol et la progestérone influence probablement la prise alimentaire. Les œstrogènes inhibent cette dernière alors que la progestérone naturelle n'a aucun d'effet sur elle, au contraire dans le cas des progestatifs de synthèse, en particulier l'acétate de médroxyprogestérone, qui stimule l'appétit dans certains cancers. C'est ce climat d'inhibition relative de l'effet de l'œstradiol qui augmente la prise alimentaire en phase lutéale (Ritz, 2007).

7. Obésité et son impact sur la fertilité féminine

7.1. Relation entre l'infertilité et l'obésité

Des nombreuses études confirmées que la fertilité des femmes obèses est réduite.

Le risque de tomber enceinte à partir d'un an augmente de 78% dans les cas d'obésité (Cedrin-Durnerin *et al*, 2010), les femmes obèses sont trois fois plus susceptibles d'être stériles que les femmes au poids normal (Brewer *et Balen*, 2010).

L'obésité est souvent associée à de nombreux changements hormonaux qui peuvent être la cause principale de dysovulation voire d'anovulation. Ces changements peuvent être liés au SOPK. Sachant que la majorité des femmes atteintes de SOPK sont en surpoids (Willis *et al.*, 1996).

Etude bibliographique

Cependant, l'hypofertilité liée à l'obésité n'est pas seulement due à une dysovulation/anovulation, mais aussi chez les femmes obèses ovulant normalement. De plus, l'obésité peut augmenter le nombre de fausses couches précoces (Willis *et al.*, 1996).

7.2. Impact de l'obésité sur la régulation hormonale

La perturbation de la régulation hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire a un impact négatif sur l'ovulation. Il existe plusieurs hormones sont impliquées:

➤ **Leptine**

C'est une hormone peptidique produite par l'adipocyte. La leptine joue un rôle principalement dans la régulation du poids et l'homéostasie énergétique. La leptine stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire à la concentration sérique normale (environ 5 ng/mL), elle résulte la libération de GnRH et la libération de LH et FSH par l'antéhypophyse. Mais, une fois son taux sérique est élevé, elle donne un effet inhibiteur sur l'axe reproductif, chez les femmes obèses les taux de leptine sont 10 fois plus élevés (environ 50 ng/mL) (Brewer & Balen, 2010). La leptine peut avoir un impact sur les ovaires, des concentrations élevées de leptine dans le liquide intrafolliculaire résultent une inhibition de la production d'œstradiol par les cellules de la granulosa du follicule dominant, cela conduit au phénomène de l'anovulation à cause de l'absence de stimulation pour la sécrétion de LH (Caprio, 2004).

➤ **Insuline**

Elle intervient dans l'activation de la lipoprotéine lipase par les récepteurs. Cela conduit à l'obésité, et plus spécifiquement à l'obésité androïde qu'elle provoque une résistance à l'insuline. Cette hyperinsulinémie entraîne une réduction de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), hormone qui joue un rôle dans le transport de la testostérone, ce qui conduit à l'hyperandrogénie (Pasquali *et al.*, 2003).

➤ **Stéroïdes**

Parce que la SHBG est réduite chez les personnes obèses, plus d'œstradiol est libéré dans les tissus cibles. Il en résulte une hyperestrogénie qui augmente la libération de gonadotrophines et augmente donc la production d'androgènes ovariens. cette hyperandrogénie a un effet physiopathologique sur la fonction ovarienne et contribuer aux troubles menstruels et ovulatoires chez les femmes obèses (Brewer et Balen, 2010).

➤ **Adipokines autres que la leptine**

Etude bibliographique

En fait, l'obésité est la cause d'une inflammation chronique infra-clinique, qui se caractérise par une augmentation des concentrations circulantes de marqueurs tels que l'IL-6 (InterLeukine 6), le TNF (Tumor Necrosis Factor) ou encore le PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type 1). Cependant, l'un des effets observés lorsque la concentration de ces hormones change dans l'obésité est une augmentation de l'état d'insulinorésistance, donc à l'hyperandrogénie (Brewer et Balen, 2010).

➤ Ghréline

Cette hormone est responsable de la stimulation de l'appétit. Elle est diminuée après un repas et augmentée pendant la période de jeûne. La ghréline joue un rôle important dans la relation entre le poids et la fertilité, elle a un effet local sur les gonades et un effet central agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Zizzari *et al.*, 2008).

Aussi en cas d'obésité, le taux de ghréline étant diminué, l'insulinorésistance et le taux d'androgènes seraient donc augmentés, ce qui serait par conséquent responsable de troubles de l'ovulation (Pasquali *et al.*, 2003).

7.3. Lien entre l'obésité et le SOPK

50 % à 70 % des femmes atteintes de SOPK sont obèses (Torre *et al.*, 2007).

Il est montré que l'insulinorésistance provoque l'hyperandrogénie et conduit à de l'anovulation chez les sujets atteints de SOPK (Cedrin-Durnerin *et al.*, 2011).

Les problèmes de l'infertilité des femmes obèses sont donc en grande partie expliqués par des changements hormonaux qui conduisent à des troubles de l'ovulation. Mais, il n'est pas la seule explication car l'infertilité se trouve chez les femmes obèses ont des troubles d'ovulation ou obèses ovulant normalement (Willis *et al.*, 1996).

7.4. Impact de l'obésité sur la qualité de l'ovocyte

L'état d'insulinorésistance est l'une des causes de la diminution de qualité ovocytaire.

(Sarfati *et al.*, 2010). La leptine aussi explique en partie le mécanisme par lequel l'obésité affecte sur la qualité des ovocytes. En effet, des taux élevés de leptine dans le liquide folliculaire ont été reliées à une diminution du taux d'oxygène intrafolliculaire, ce qui pourrait nuire à la maturation de l'ovocyte et par conséquent l'ovulation (Brewer et Balen, 2010).

Etude bibliographique

7.5. Impact de l'obésité sur la qualité de l'endomètre

Chez les femmes obèses ou en surpoids, un cycle de l'endomètre perturbé peut raccourcir la phase lutéale, cela explique le défaut d'implantation embryonnaire et la survenue de fausses couches spontanées (FCS) (Faure *et al.*, 2012). Les perturbations de la leptine au cours de l'obésité peut perturber la réceptivité de l'endomètre et l'implantation, conduisant à l'infertilité (Brewer et Balen, 2010).

IV. Génétique de l'infertilité féminine et l'obésité

Des études ont montré dans certaines populations que le système conversion-angiotensine est impliqué dans les problèmes de fertilité.

Les altérations de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-1, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-3 peuvent être l'un des causes de l'infertilité féminine et masculine (Pan *et al.*, 2013).

1. Système rénine-angiotensine (SRA)

Le SRA traditionnel contient un système d'agonistes et d'antagonistes finement réglés qui jouent un rôle dans l'équilibration la pression artérielle. Ces dernières années, l'attention est focalisée sur les études physiologiques et physiopathologiques de l'appareil reproducteur humain SRA. Des composants classiques du SRA également impliqués dans le système de reproduction, notamment dans les ovocytes, les cellules granuleuses, les spermatozoïdes et les cellules de Leydig. De plus, les voies SRA locales, impliquées dans les événements de reproduction, ont également été élucidées (Figure 5) (Pan *et al.*, 2013).

Etude bibliographique

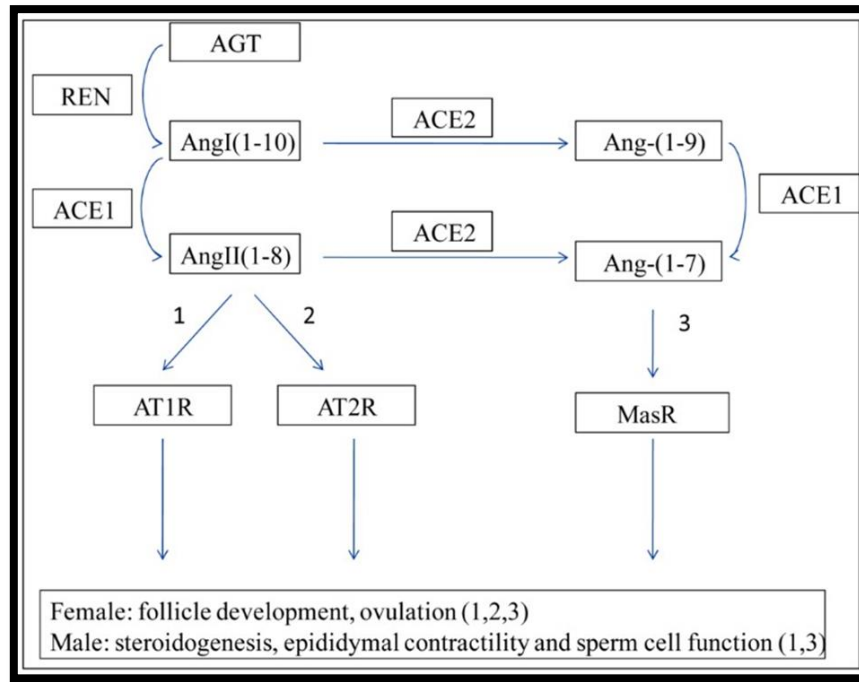


Figure 5 : Schéma du système local rénine-angiotensine (SRA) (Pan *et al.*, 2013).

2. Enzyme Conversion angiotensine (ECA)

2.1. Généralité sur ECA

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA ou angioconvertase) est une dipeptidyl-carboxypeptidase de nature glycoprotéique, activant l'angiotensine I en angiotensine II et inactivant la bradykinine, l'ECA est produite par ailleurs par les cellules épithélioïdes des granulomes de la sarcoïdose (Finger *et al.*, 2013).

L'activité enzymatique est étroitement associée à l'endothélium des vaisseaux de tous les organes, en particulier les poumons, peut-être en raison de leur grande surface vasculaire. Il n'existe pas d'inhibiteur naturel de l'angioconvertase, ce sont tous des produits de synthèse chimique utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'infarctus du myocarde avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Une forme libre et active de l'enzyme est présente dans le sérum, où son activité est quantifiable (Baudin, 2005).

2.2. Structure de l'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (Coates, 2003). L'ECA présente une structure protéique comportant quatre domaines distincts (Figure 6) un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la

Etude bibliographique

membrane cellulaire, deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Deddish et al., 1998).

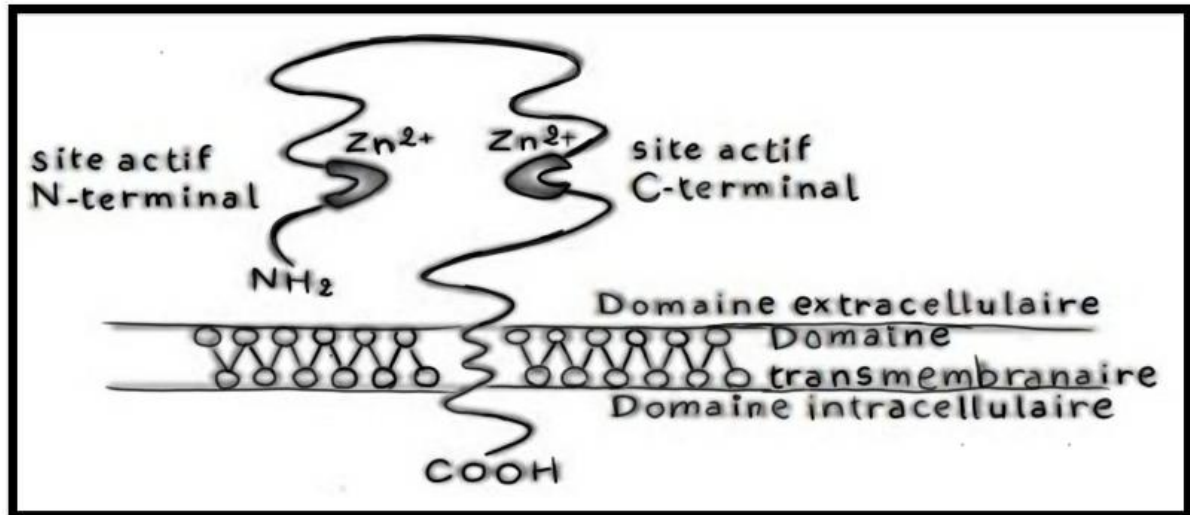


Figure 6 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001).

2.3. Protéine d'ECA1

La plus grande, forme somatique de l'ECA1 possède deux domaines métalloprotéinase (domaines N- et C-terminaux), ont une structure similaire et une activité protéasique, chaque domaine contient le motif de liaison canonique au Zn, HEXXH, mais seul le domaine C-terminal est essentiel pour la régulation de la pression artérielle (Junot *et al.*, 2001)

La plus petite, forme spécifique des testicules de l'ECA1 (tECA) ne contient que le domaine métalloprotéinase C-terminal (identique à celui de l'ECA1 somatique), ainsi qu'un domaine d'ancrage membranaire hydrophobe et une petite région N-terminale hautement glycosylée (Brew, 2003).

2.4. Protéine d'ECA2

L'ECA2 humaine code pour un polypeptide de 805 acides aminés (Tipnis *et al.*, 2000).

L'analyse d'hydropathie de la séquence de la protéine ECA2 deux régions hydrophobes, un peptide signal potentiel de 18 acides aminés à l'extrémité N-terminale et une région hydrophobe de 22 acides aminés près de l'extrémité C-terminale. Comme l'ECA, l'ECA2 est probablement une protéine membranaire intégrale de type I, ancrée à la membrane

Etude bibliographique

cellulaire via la région hydrophobe située vers l'extrémité C-terminale de la protéine. La région N-terminale de l'ECA2, qui contient le site actif, fait face à l'espace extracellulaire. L'ECA2 a été localisée à la surface cellulaire dans des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées de manière stable par des études d'immunofluorescence et de biotinylation de la surface cellulaire (Warner *et al.*, 2004).

2.5. Intérêt des taux d'ECA

Les taux d'ECA sont utiles dans le diagnostic et le suivi de la sarcoïdose, un taux élevé d'ECA avec des signes cliniques indique que la personne est atteinte. Une maladie d'origine inconnue caractérisée par la formation de granulomes, petites masses de cellules immunes et inflammatoires et de tissu fibreux. Les cellules externes du granulome sécrètent de grandes quantités d'ECA conduisant aux plusieurs symptômes pulmonaires et cutanés (Baudin, 2005).

2.6. Rôle biologique d'ECA

L'angiotensine 1 est convertie en angiotensine II via l'élimination des deux résidus C-terminal par ECA, produisant le peptide actif (Spyroulias *et al.*, 2003).

L'angiotensine II interagit avec deux sous-types de récepteurs, AT1 et AT2, qui sont largement distribués dans tout le corps (Brew, 2003). La liaison de l'angiotensine II à l'AT1 entraîne une vasoconstriction par les cellules musculaires lisses vasculaires, entraînant une augmentation de la pression artérielle, ainsi que la libération d'un régulateur de l'homéostasie des fluides et des électrolytes, l'aldostérone, par les glandes surrénales. De plus, l'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 rénaux, entraînant une réabsorption des ions sodium, entraînant une rétention d'eau accrue dans le sang et une augmentation subséquente de la pression artérielle (Sturrock *et al.*, 2004).

De plus, la bradykinine, inactivée par l'ECA1, possède des propriétés vasodilatatrices et cardioprotectrices en favorisant la formation d'oxyde nitrique par l'endothélium (Henriksen et Jacob, 2003). Le rôle essentiel joué par ECA1 dans l'homéostasie de la pression artérielle est en outre soutenu par les souris knock-out créées par Cole *et al.* Les souris knock-out ECA1 ont présenté une réduction d'environ 35% de la pression artérielle, entraînant une hypotension et des dommages aux organes ultérieurs (Cole *et al.*, 2000).

Etude bibliographique

2.7. Structure du gène *ECA 1*

Le gène de l'enzyme de conversion (*ECA*) est situé sur le chromosome 17 en position 17q23.3, il a une longueur de 21 kb, constitué de 26 exons et de 25 introns (Cambien et Sourbier, 1995).

Il est caractérisé par un polymorphisme selon qu'il y ait insertion (allèle I) ou délétion (allèle D) de l'intron 16 (287 bp) (Rigat *et al.*, 1990).

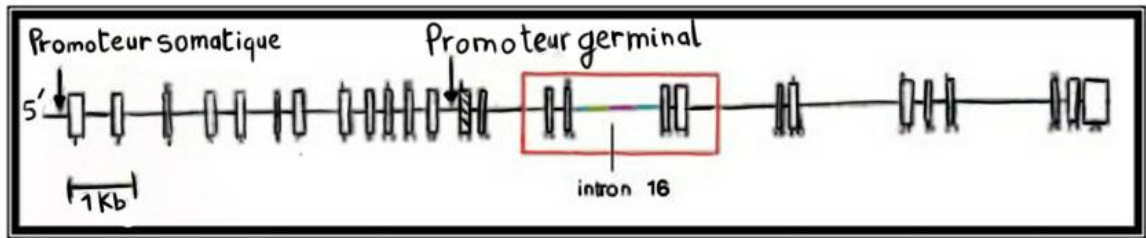


Figure 7 : Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine (Cambien et Sourbier, 1995).

2.8. Structure du gène *ECA2*

Des orthologues de l'*ECA2* humaine ont été identifiés dans les génomes du rat et de la souris et présentent respectivement environ 86 et 82 % d'identité avec la séquence nucléotidique de l'*ECA2* humaine. Le gène *ECA2* humain est constitué de 18 exons, les 12 premiers exons d'*ECA2* étant de taille similaire aux 11 premiers exons du gène *ECA* (Baronas *et al.*, 2000). Dans *ECA2*, il y a une union des exons 5 et 6, qui correspondent conjointement à l'exon 5 d'*ECA* (fig. 2); le motif de liaison au zinc (HEXXH) de l'*ECA2* est situé dans l'exon 9, par rapport à l'exon 8 du gène *ECA*. Une différence significative entre l'*ECA2* et l'*ECA* est qu'une seule espèce de protéine *ECA2* semble se former (Soubrier, 1988).

3. Polymorphisme génétique de l'*ECA*

Le polymorphisme rs4646994 dans le gène *ECA* est caractérisé par la présence ou l'absence d'une séquence répétitive Alu de 287 pb, résultant en les génotypes II, ID et DD (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006 ; Motovali-Bashi *et al.*, 2015).

- Porteurs du gène avec insertion, homozygote II.
- Porteurs du gène avec délétion, homozygote DD.
- L'hétérozygote insertion délétion (ID) (Eynon *et al.*, 2011 ; Maffuli *et al.*, 2013).

Etude bibliographique

Le polymorphisme II contient 490 bp et le polymorphisme DD contient 190 bp (Mehri *et al.*, 2010, Mengesha *et al.*, 2019).

Les sujets homozygotes II ont un taux d'ECA deux fois plus faible que les DD, les hétérozygotes ID ayant un taux intermédiaire (Shahmorai *et al.*, 2014).

- **Le polymorphisme I/D**

Le polymorphisme I/D est une insertion ou une suppression d'un fragment de 287 pb dans l'intron 16 (Moradzadegan *et al.*, 2014 ; Aslbahar *et al.*, 2018).

Il a été démontré que les hétérozygotes (I/D) ont des concentrations intermédiaires de l'ECA dans le plasma et les tissus (Shahmoradi *et al.*, 2014).

L'importance du polymorphisme fonctionnel du gène *ECA* (polymorphisme I/D) a été découverte grâce à son association avec les taux plasmatiques d'ECA (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

Le polymorphisme d'insertion et de suppression (I/D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensin est le premier variant génétique associé à la performance physique humaine et est en fort déséquilibre de liaison avec des facteurs génétiques qui influencent les concentrations sériques d'ECA (Kucera *et al.*, 2001 ; Poornima *et al.*, 2015).

4. Expression des ECA dans les ovaires

4.1. ECA1

Dans les années 1980, on a observé que l'*ECA1* était principalement exprimé dans les gros follicules des ovaires. Des analyses en microscopie immunoélectronique ont montré qu'il était distribué à la surface des ovocytes folliculaires et dans la zone pellucide, ce qui indique sa régulation pendant le développement folliculaire et la maturation de l'ovocyte (Pan *et al.*, 2013).

L'Ang II, qui se trouve principalement dans les cellules de la granulosa, est également impliqué dans le développement de l'atrésie par l'induction locale d'une augmentation du rapport entre le liquide folliculaire et l'androgène à l'œstrogène (Pan *et al.*, 2013). Les faits susmentionnés impliquent que l'ECA1 a une influence indirecte sur le développement des follicules et de l'ovulation induit par l'AngII. Un autre mécanisme potentiel d'implication de l'ECA1 dans la fertilité féminine est l'accroissement du stress oxydatif. Il est rapporté que l'AngII favorise le stress oxydatif et exerce un effet proinflammatoire par l'activation d'AT1R. Ainsi, une augmentation des niveaux d'ECA1, qui produisent une AngII

Etude bibliographique

excessive, pourrait nuire à la capacité de reproduction en raison d'une augmentation du stress oxydatif (Pan *et al.*, 2013).

4.2. ECA 2

Plusieurs études et données ont démontré que l'ECA2 est présent dans les ovaires humains et de rat. Les peptides Ang-(1-7), qui sont produits par l'ECA2, sont également localisés dans plusieurs compartiments ovariens et peuvent être quantifiés dans le liquide folliculaire (FF). La gonadotrophine induit des changements dans l'expression ovarienne de l'ECA2, de l'Ang-(1-7) et du récepteur Mas, ce qui implique que l'ECA2 participe à la physiologie ovarienne médiée par l'Ang-(1-7) (Pereira *et al.*, 2009). De plus, en plus de l'AngII, l'Ang-(1-7) est devenu un facteur clé dans le contrôle de la déviation folliculaire (Ferreira *et al.*, 2011). Ang-(1-7) et Mas, qui sont présents dans les cellules interstitielles thécales, sont capables de stimuler la stéroïdogenèse ovarienne et ainsi moduler les fonctions physiologiques ovariennes, telles que le développement folliculaire, la stéroïdogenèse, la maturation ovocytaire, l'ovulation et l'atrésie (Pan *et al.*, 2013). L'axe ECA2/Ang-(1-7)/Mas a été récemment vérifié pour favoriser la reprise méiotique, qui est fortement régulée par l'hormone lutéinisante, probablement en tant qu'intermédiaire de la gonadotrophine (Pan *et al.*, 2013).

5. Lien entre le polymorphisme et le SOPK

Le SOPK est un trouble de l'ovulation qui provoque une altération de la fécondité chez les femmes. Des études génétiques démontrent en outre que les polymorphismes dans *ECA1* sont liés aux facteurs de risque du SOPK (Pan *et al.*, 2013).

Jia et son équipe ont proposé que les polymorphismes I/D soient associés à un risque accru de SOPK (Jia *et al.*, 2012).

L'allèle D, présent chez environ 55 % de la population, est associé à une augmentation de l'activité de l'*ECA1*. Une étude a en outre proposé que le génotype DD soit lié à une augmentation de l'insulino-résistance chez les femmes atteintes du SOPK (Pan *et al.*, 2013).

De plus, le SOPK est une maladie courante et complexe avec des caractéristiques communes d'hyperinsulinémie et d'insulino-résistance. En plus de son effet sur l'obésité et le diabète, une signalisation anormale de l'insuline a été associée à des issues défavorables de la grossesse car elle affecte l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique féminin (Pan *et al.*, 2013).

Etude bibliographique

6. Le polymorphisme ECA I/D dans les fausses couches à répétition

Les fausses couches à répétition (FCR), impliquent au moins trois fausses couches consécutives avant la 20^{ème} semaine de gestation. La FCR est l'une des complications les plus graves de la grossesse, affectant environ 15 % de toutes les grossesses et représentant un défi pour jusqu'à 2 % des femmes en âge de procréer (Gintoni *et al.*, 2021).

L'étiologie de la FCR est encore incertaine car il s'agit d'un trouble multifactoriel affecté par l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques, tels que les polymorphismes génétiques, les anomalies chromosomiques et, dans certains cas, par la thrombophilie héréditaire ou acquise (Gintoni *et al.*, 2021).

Sur la base de la relation étroite entre l'ECA et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), qui est crucial pour la fibrinolyse et l'implantation embryonnaire, il n'est pas surprenant que le polymorphisme ECA ID peut être un facteur de susceptibilité potentiel pour la FCR. Les génotypes ID et DD sont liés à des niveaux d'ECA améliorés conduisant à une expression plus élevée de PAI-1. Ce dernier provoque l'accumulation de fibrine dans les artères spiralées et dans les espaces intervillositaires, augmentant le risque de perfusion pouvant conduire à une perte gestationnelle. Lorsqu'il s'agit d'étudier l'influence du polymorphisme ECA I/D dans l'occurrence de FCR, l'ethnicité doit être prise en considération puisque les résultats varient en conséquence. Plus précisément, une méta-analyse de 26 études cas-témoins a montré un lien étroit entre le polymorphisme ECA I/D et un risque de développement de FCR plus élevé chez les femmes caucasiennes et asiatiques occidentales, mais pas chez les femmes asiatiques orientales. De plus, il a été estimé que les femmes turques du sud-est qui portent les génotypes ID et DD du polymorphisme font face à un risque élevé de 72% de survenue de FCR. L'association entre l'allèle D et le risque élevé de FCR découle également des résultats d'une méta-analyse de 3 357 femmes, ainsi que d'une étude plus petite de 127 cas chinois de FCR, qui ont indiqué le même lien étroit entre les génotypes ID et DD et les fausses couches à répétition. Au contraire, deux autres études ont suggéré l'absence d'association entre le polymorphisme ECA I/D et le risque de FCR chez les femmes saoudiennes et slovènes (Gintoni *et al.*, 2021).

7. Association entre polymorphisme du gène ECA et l'obésité

L'obésité résulte généralement de l'interaction de certains polymorphismes génétiques avec l'environnement. De plus, seul un petit nombre de cas d'obésité (5 %) résulte de mutations de gènes spécifiques (obésité monogénique) (Tableau 3) (González-Jiménez, 2011).

Etude bibliographique

Tableau 3 : Principaux gènes impliqués dans le développement de l'obésité monogénique (González-Jiménez, 2011).

Nom du gène	symbole	Emplacement
Récepteur de la leptine	<i>LEPR</i>	1p31
Proopiomélanocortine	<i>POMC</i>	2p23.3
Leptine	<i>LEP</i>	7q31.3
Récepteur de la mélanocortine 4	<i>MC4R</i>	18q22
Récepteur de la mélanocortine 3	<i>MC3R</i>	20q13.2–q13.3
Récepteur couplé aux protéines G 24	<i>GPR</i>	22q13.2

Un autre gène largement étudié en raison de son implication potentielle dans le développement de l'obésité à un âge précoce est le gène *FTO* (Frayling *et al.*, 2007 ; Rodríguez-López *et al.*, 2010).

Il existe aujourd'hui des preuves scientifiques suffisamment solides, fournies par 222 études menées sur les gènes et l'obésité (Chagnon *et al.*, 2003).

Ces dernières années, l'attention s'est portée sur la relation entre le gène *ECA* et l'obésité.

Le SRA joue un rôle dans la pathogenèse des maladies métaboliques. Ce système était récemment trouvé pour être complètement exprimé dans le tissu adipeux humain. En particulier l'angiotensine II, le composant actif du SRA, peut affecter l'adipogenèse et le métabolisme adipocytaire (Jae-Young *et al.*, 2003).

Une étude coréenne sur le polymorphisme du gène *ECA* et de l'IMC chez les femmes coréennes obèses examinée si les sujets obèses et non obèses différaient des distributions des génotypes de l'enzyme *ECA* et si les génotypes de l'*ECA* affectent les paramètres ou les degrés de l'indice de masse corporelle (IMC). L'étude a inclus 155 femmes obèses en bonne santé (IMC ≥ 25 kg/m², plage de 25 à 54,7, plage d'âge de 15 à 40 ans), 82 femmes non obèses (IMC < 25 kg/m², plage de 15 à 40 ans) et 613 au hasard les contrôles (Jae-Young *et al.*, 2003).

Les chercheurs constatent que : âge, pourcentage de graisse corporelle, le rapport taille-hanches, l'indice de masse corporelle et les concentrations de cholestérol ne différaient pas du génotype de l'*ECA*. Aucune différence a été observée pour les fréquences alléliques et génotypiques entre les femmes obèses (IMC ≥ 25 kg/m²) et 82 femmes non obèses ou 613 au hasard les contrôles. De plus, aucune association du polymorphisme de l'*ECA* n'a été observée avec l'IMC pour le génotype chez les femmes obèses (Jae-Young *et al.*, 2003).

Etude bibliographique

Le polymorphisme de l'*ECA* n'est pas un facteur significatif pour l'IMC et ne contribue pas aux risques d'obésité chez les femmes obèses en bonne santé De Corée (Jae-Young *et al.*, 2003).

En revanche, une étude égyptienne sur 80 femmes volontaires, la tension artérielle et les mesures corporelles ont été enregistrées et un échantillon de sang à jeun a été obtenu pour la quantification du glucose, du profil lipidique, de l'insuline, de la leptine et l'identification des polymorphismes I/D. Les sujets ont été regroupés en fonction des états d'hypertension et d'obésité (Motawi *et al.*, 2016).

Dans cet échantillon de femmes égyptiennes, le polymorphisme *ECA* I/D n'était pas significativement associé à l'obésité ni à aucun de ses troubles apparentés étudiés. L'allèle I semblait protecteur contre l'hypertension chez les sujets avec un rapport taille/hanche et un indice de conicité normaux, non élevés, par rapport aux porteurs du génotype DD (Motawi *et al.*, 2016).

Méthodologie

Méthodologie

I. Patients et témoins

1. Recrutement des patientes

Cette étude comporte 14 patientes âgées entre 25 et 42 ans consultées au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier (EHP) mère-enfant de Sidi-Mabrouk, service de gynécologie obstétrique et d'assistance médicale à la procréation, Constantine. Leurs ADN constituent un pool stocké au sein du laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

La sélection de ces femmes a été faite en respectant des critères bien définis.

1.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- les femmes qui présentent une infertilité primaire ou secondaire ou idiopathique.
- les femmes infertiles avec une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- les femmes qui possèdent des données médicales complètes (interrogatoire, bilans biologique de l'infertilité, résultat d'exploration radiologique...etc.).

1.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu dans notre étude :

- les femmes qui possèdent une $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.
- les femmes dont les données hormonales et cliniques sont insuffisantes ou incomplètes.

2. Recrutement des témoins

Les témoins sont recrutées à partir d'une population constantinoise saines ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), qui n'ont pas des antécédents personnels d'infertilité.

Nous avons recruté 10 témoins, leurs âges s'échelonnent de 21 à 52 ans.

3. Collecte des données

L'enquête est la méthodologie la plus utilisée pour se documenter sur certaines données sociodémographiques, ainsi pour évoluer le diagnostic de la maladie, à l'aide d'un fichier Excel qui comprend toutes les informations générales, médicales, les circonstances de diagnostics ainsi que le bilan biologique et l'état clinique.

Les femmes saines ont réalisé des prélèvements sanguins dans deux tubes d'EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) pour chaque femme, après avoir reçu des explications

Méthodologie

sur les procédures et les objectifs de l'étude, et ont signé un consentement éclairé (Annexe X).

II. Méthodes expérimentales

1. Etude moléculaire

Notre étude moléculaire se déroule dans deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivie d'une PCR directe (*polymerasechainreaction*) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire de l'université des frères Mentouri, constantine1.

1.1.Extraction de l'ADN génomique

L'information génétique est portée par l'ADN contenue dans les leucocytes (Prélèvement sanguin) ou dans d'autres prélèvements comme les biopsies.

1.1.1. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin est réalisé dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans des tubes vacutainers contenant de l'EDTA comme anticoagulant et portant des étiquettes avec les noms et prénoms ainsi que le numéro du prélèvement.

L'EDTA est un cofacteur qui se lie avec des cations bivalents (Mg^{++} , Ca^{++}) nécessaires au fonctionnement des ADNase. Il limite la dégradation de l'ADN. De cette manière, il inhibe les nucléases conduisant à la rupture de la paroi et de la membrane cellulaire.

Au total, 5-10 ml ont été prélevés pour chaque femme et le sang est conservé ensuite dans un réfrigérateur à $+4^{\circ}C$ pendant une semaine au maximum. Le lancement de l'extraction de l'ADN est fait immédiatement ou dans les premiers jours qui suivent le prélèvement si les conditions ne le permettent pas.

1.1.2. Principe de l'extraction d'ADN

L'extraction d'ADN débute par l'isolement des leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouge, puis ces leucocytes sont traités par un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS), qui a une action lytique sur les membranes cellulaires, il possède un effet inhibiteur sur les nucléases et dénature les protéines par dégradation de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K qui dénature aussi et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré, les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant récupéré est traité par de l'éthanol absolu, une

Méthodologie

pelote d'ADN est formée et récupérée puis rincée 2 fois dans l'éthanol, par la suite l'ADN est solubilisé en phase aqueuse.

➤ **Technique d'extraction d'ADN**

• **Préparation des leucocytes**

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; nous avons mis du sang total (5-7 ml).
- Puis nous avons complété jusqu'au volume de 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5.
- Nous avons laissé le mélange 10 min dans le bain de glace.
- Centrifugation pendant 10 min à 3900 g (3900 rpm).
- Nous avons déversé le surnageant avec une grande prudence afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Nous avons rajouté le TE 20 :5 au culot jusqu'à 25-30 ml, nous avons agité pour le remettre en suspension puis nous avons laissé 10 min dans la glace.
- Nous avons effectué une centrifugation dans les mêmes conditions précédentes.
- Nous avons déversé le surnageant pour obtenir un culot de leucocytes.

• **Extraction d'ADN**

- Nous avons dilacéré le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Nous avons ajouté 200 µl de SDS à 10 % (détruire les membranes et libérer l'ADN).
- Nous avons ajouté 100 µl de protéine K (PK) à 10 mg /ml (purification du mélange).
- Dans l'étuve, nous avons agité les tubes dans une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain, nous les avons fait refroidir dans le bain de glace.
- Nous avons ajouté 1 ml de NaCl 4 M et nous avons agité rigoureusement à la main.
- Nous avons remis les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger pendant 15 min à 2500 rpm.
- Nous avons transvasé le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, et puis nous avons ajouté 2 fois son volume d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi et nous avons agité en tournant le tube plusieurs fois : **la pelote d'ADN s'est formée** visible à l'oeil nu (nous laissons le tube éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas)
- Nous récupérons la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincé 2 fois dans l'éthanol à 70 % dans un tube *Eppendorf* stérile.

• **Solubilisation de l'ADN**

- Nous avons Ajouté entre 300 et 1000 µl d'eau bi distillée stérile selon la grosseur de la pelote.

Méthodologie

- Nous avons Laissé une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

- **Préparation des solutions utilisées pour l'extraction d'ADN**

TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7.5) auto clivé

- Tris : 2,422 g/l.

- EDTA : 1,86 g/l.

- Ajuster le pH avec HCL 1 N.

Tampon de lyse :

- NaCl 400 mM.

- EDTA 2 mM.

- Tris 10 mM.

- pH 8,2.

1.2. Génotypage du polymorphisme Insertion/Délétion de l'ECA

Le polymorphisme étudié du gène de l'ECA est une Délétion (D) ou une Insertion (I) d'un fragment de 287 paires de base dans l'intron numéro 16 du gène de l'ECA. La détermination du génotype est effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

1.2.1. Amplification par la PCR

La PCR est une méthode de la biologie moléculaire, il s'agit d'une technique d'amplification d'ADN *in vitro*. Son principe repose sur la synthèse de plusieurs copies d'une séquence d'ADN spécifique.

Chaque cycle de PCR est constitué de trois étapes

- **Une dénaturation** de l'ADN
- **Une hybridation** des amorces aux extrémités de la séquence recherchée.
- **Une élongation** grâce à l'action d'une ADN polymérase (Taq polymérase).

Ce cycle est répété de 30 à 40 fois pour obtenir de multiples copies de la séquence d'ADN cible.

➤ Préparation du milieu réactionnel de la PCR

La préparation d'un milieu réactionnel de PCR ou un mix de PCR se termine par obtention d'un volume final de 10 µl. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates

Méthodologie

(dntp 2 mM), une enzyme d'amplification in vitro (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (Tableau 3).

Les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués (dNTP ; amorces) selon la formule suivante: $C1 \times V1 = C2 \times V2$

Après la préparation du mix de la PCR (Tableau 4) selon le nombre d'échantillons, nous avons pris 9 µl de ce mélange avec 1 µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet à fin d'obtenir un volume finale de 10 µl.

Les composants du milieu réactionnel et les quantités sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR.

Mix de PCR	Quantité en µl
Tampon 10X	1 µl
MgCl ₂ (1.5 mM)	0,3 µl
Dntp(2 mM)	1,6 µl
ECA 1R (20 pmol/l)	1 µl
ECA 1F (20 pmol/l)	1 µl
Taq polymérase (5U/µl) Biomatik	0,08 µl
Eau distillée	4,02 µl
ADN	1 µl

Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification du polymorphisme de l'*ECA* sont mentionnées dans le tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5 : Amorces utilisées pour l'amplification du gène *ECA*

Sens des amorces	Séquence nucléotidique
ECA 1R (Sens)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'
ECA 1F (anti sens)	5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3'

Méthodologie

➤ Déroulement des cycles de la PCR

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur et les conditions d'amplification étaient comme suite :

- Une dénaturation initiale à 95°C pendant 5 minutes, suivie de 37 cycles de PCR,
- Une dénaturation à 95°C pendant 30 secondes.
- Une hybridation à 57°C pendant 30 secondes.
- Une élongation à 72°C pendant 30 secondes.
- Enfin une élongation finale à 72°C pendant 4 minutes.

➤ Préparation du gel d'agarose à 2%

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2%. Le gel est préparé en mélangeant 2g d'agarose et 100 ml du TBE additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) qui est un agent intercalant qui sert à émettre une fluorescence pendant le contrôle de la PCR. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où on a placé un peigne. On laisse le gel se polymériser à l'air libre.

• Préparation du TBE 10X et 1X

1. TBE 10X

- Tris 108 g.
- Acide borique 55 g.
- Ajuster le PH à 8,3 avec l'acide acétique glacial.
- EDTA 9.3 g. - QSP H₂O pour 1L. Puis nous faisons une dilution pour obtenir un TBE 1X.

2. TBE 1X

- 100 ml de TBE 10X.
- 900 ml H₂O.

1.2.2. Contrôle des produits de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2%. Dans chaque puit du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification.

Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc : témoin), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Le dépôt se fait du côté cathode (-), et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 minutes. Après la migration, le gel

Méthodologie

est soumis au rayon UV dans un transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

2. Etude statistique

Les calculs statistiques de toutes les données recueillies ainsi que de tous les paramètres considérés ont été obtenus par le logiciel Microsoft Office EXCEL 2007 et par le logiciel Epi info version 6.0.

➤ Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence croisé 2×2 (Tableau 6).

Le calcul de l'odds ratio se fait par la formule suivante :

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

Tableau 6 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.

	Patients	Contrôles	Total
Présence du facteur présumé de risque de maladie (exposés)	a	b	a+b
Absence du facteur présumé de risque de maladie (non exposés)	c	d	C+d
Total	a+c	b+d	A+b+c+d

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5%). Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte de la population.

Méthodologie

➤ *P-value*

Pour tous les calculs, deux groupes de valeurs ont été considérés comme significativement différents si $p < 0,05$.

*Résultats et
discussions*

Résultats et discussions

I. Caractéristiques épidémiologiques des patientes

1. Répartition des patientes selon l'âge

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes est de $33,7 \pm 5,17$ ans avec des extrêmes de 28 ans et 41 ans.

Nous avons reparti les 14 patientes selon quatre tranches d'âges, la première tranche allant de 25 à 30 ans correspond à l'âge où la fertilité féminine est à son optimum, la seconde de 31 à 35 ans la tranche d'âge où les chances de conception spontanée diminuent considérablement, la troisième tranche de 36 à 40 ans et la dernière tranche regroupant les patientes de plus de 40 ans. Les résultats sont rapportés dans la figure suivante (Figure 8).

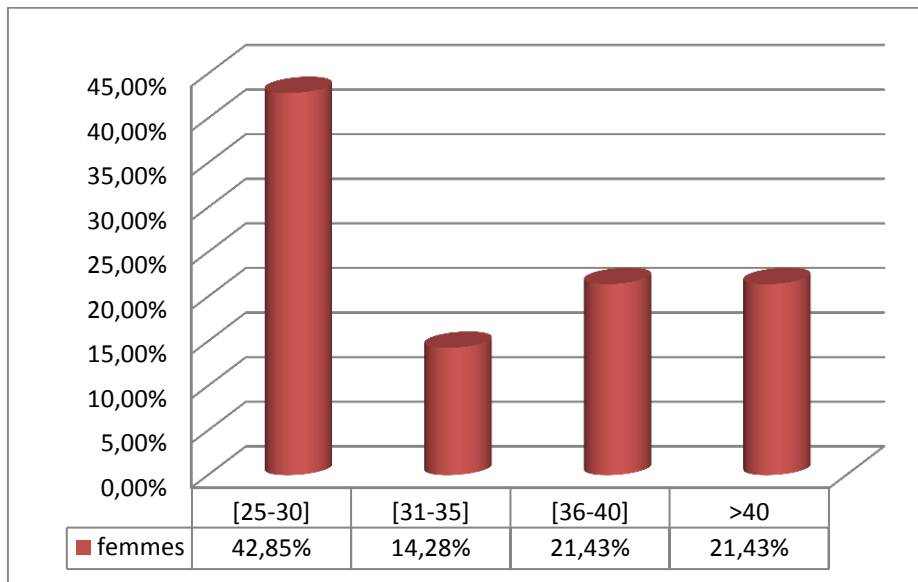


Figure 8 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

Dans notre répartition la tranche la plus représentée est celle de 25 à 30 ans avec une fréquence de 42,85%.

Ces groupes d'âge se rapprochent de ceux retrouvés par Zaidouni, où 35,5% des femmes âgées entre 24 et 32 ans et 22,5% des femmes dont l'âge est supérieur à 40 ans d'âge (Zaidouni, 2020).

Selon une étude a été réalisée en 2007 sur une population touchée par le SOPK, estime que la proportion des patientes porteuse était prédominante dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 35 ans. Après 40 ans, la proportion des patientes avec SOPK était moindre (7,3%).

Résultats et discussions

Ces résultats suggèrent que le SOPK touche les patientes en âge d'activité génitale optimale ou âge de procréer, ou l'ovulation est accélérée et les sécrétions hormonales ovariennes (progestérone, œstrogènes) sont augmentées (Torre *et al.*, 2007).

La fécondabilité naturelle d'un couple est de 25% par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme, 12% à 35 ans et seulement 6% à 42 ans. À 25 ans, après six mois d'exposition les chances de grossesse sont de 60%, après un an de 80% et de 90% après deux ans. Ces taux sont diminués de 50% chez les femmes de 35 ans et de 75% à l'âge de 42 ans (25% de grossesse après deux ans d'essai, avec 50 % d'avortements spontanés à cet âge). (Brzakowski *et al.*, 2009).

Or l'augmentation de l'âge maternel a des effets marqués surtout sur la baisse de la fécondabilité et sur l'augmentation du risque d'avortements. La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne, de la qualité ovocytaire et de la réceptivité utérine. De plus, la survenue d'une grossesse après 40 ans expose la patiente à une surmortalité importante et des complications gravidiques. Aussi, il existe des risques d'anomalies génétiques non négligeables, comme la trisomie 21 de 0,30% à 30 ans, 1,35% à 40 ans et 2,5% à 42 ans (Brzakowski *et al.*, 2009).

2. Répartition des patientes selon l'indice de la masse corporelle (IMC)

Nous avons repartis notre population d'étude selon trois tranches d'IMC, la première tranche représente la fréquence la plus élevée (78,57%) d'un IMC entre 30 et 40 kg/m², la deuxième tranche représente 14,28% d'un IMC entre 40 et 50 kg/m² et la dernière tranche représente que 7,14% d'un IMC entre 50 et 60 kg/m² (Figure 9).

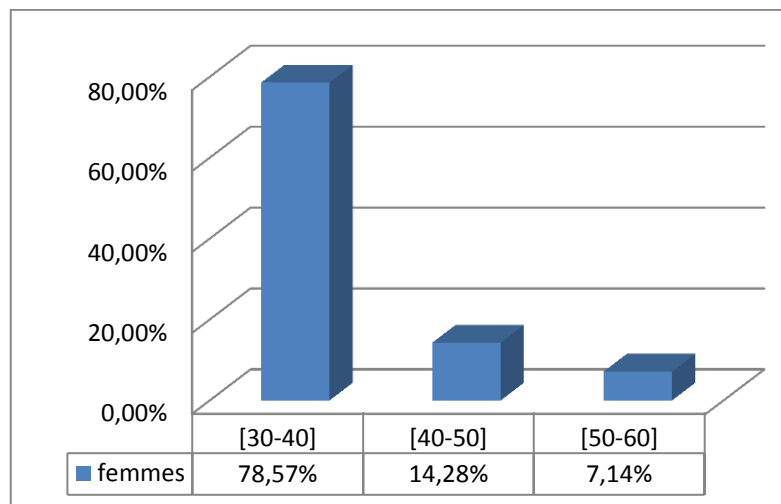


Figure 9 : Répartition des patientes selon l'IMC.

Résultats et discussions

La répartition des patientes selon l'IMC peut être causée par une interaction de facteurs environnementaux, de prédispositions génétiques et de comportements humains.

Une étude a porté sur 97 femmes âgées de 18 à 65 ans montre que la prévalence du surpoids était constante entre 30 et 36 % selon les tranches d'âge alors que celle de l'obésité augmentait avec l'âge, passant de 7 % chez les 18-25 ans à 59% chez les 42-49 ans, Les femmes de classe moyenne avaient un taux d'obésité (34%) supérieur au surpoids (30%) tandis que les femmes issues des familles aisées avaient plus de surpoids (46%) que d'obésité (25%) (nono *et al.*, 2010).

L'obésité induit des désordres hormonaux favorisant le développement d'une dysovulation l'excès du poids entraîne un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien (dérèglement hormonale). Les graisses corporelles affectent la production de gonadolibérines (GnRH) qui active la LH et la FSH indispensables à l'ovulation. La leptine, hormone produite principalement par l'adipocyte, semble jouer un rôle clé dans l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Moschos *et al.*, 2002).

Une étude épidémiologique montre qu'il y a une relation entre l'obésité et l'hypofertilité. Chez la femme le risque d'infertilité après un an de tentative a augmenté de 27% en cas de surpoids et de 78% en cas d'obésité. Le risque d'anovulation est multiplié par 3 à 4 pour un IMC supérieur à 30 kg/ m² (Inserm, 2019).

Une autre étude a été réalisé en France indique que l'obésité touche 14,5 % des femmes selon la dernière enquête épidémiologique nationale. L'obésité intervient sur la reproduction féminine à des multiples niveaux, débutant dès le plus jeune âge. Plus tard au cours de la vie, l'obésité peut entraîner une anovulation par le biais d'un hypogonadisme central ou enaggravant un syndrome des ovaires polykystiques sous-jacent. Il s'y associe une diminution de la fertilité spontanée chez les femmes. L'obésité est présente dans 30 à 75 % des cas de SOPK. L'influence de l'obésité sur l'expression du SOPK est complexe et il reste des zones d'incertitude mais, de façon univoque, l'obésité influence le développement de l'hyperandrogénie par de nombreux mécanismes tel que une hyperinsulinémie compensatoire d'une insulino-résistance, une diminution de la SHBG responsable d'une augmentation de la fraction libre d'androgènes, des facteurs intra-utérins non identifiés, un effet direct de la leptine sur la fonction ovarienne, Le phénotype du SOPK des femmes obèses est marqué par une hyperandrogénie plus importante, une prévalence élevée d'anomalies métaboliques influencées par l'obésité. Les anomalies du cycle menstruel sont, elles aussi, plus fréquentes chez les femmes obèses avec SOPK

Résultats et discussions

associées à une diminution de la réponse au traitement inducteur de l'ovulation (Sarfati *et al.*, 2012).

L'obésité sur le plan gynécologique peut entraîner aussi une augmentation du risque des fausses couches spontanées, une diminution de la qualité ovocytaire et une altération de la réceptivité endométriale. Il s'y associe une diminution de la fertilité spontanée chez les femmes (Sarfati *et al.*, 2012).

Egalement, sur le plan obstétrical, l'obésité est associée à un risque accru de complications, de type diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, pré éclampsie, macrosomie fœtale, hémorragie de la délivrance, et à une augmentation du nombre de déclenchements du travail et d'accouchements par césarienne (Linne, 2004).

Enfin, de façon paradoxale avec l'hypofertilité, un taux de grossesses non désirées quatre fois plus élevé a été mis en évidence chez les femmes obèses en comparaison aux femmes de poids normal (Sarfati *et al.*, 2012).

3. Répartition des patientes selon les groupes sanguins

Dans notre échantillon, le groupe sanguin le plus élevé est le groupe A avec une fréquence de 57% suivie du groupe O (29%) puis du groupe B (14%), alors que nous n'avons pas trouvé des patientes avec le groupe AB (Figure 10)

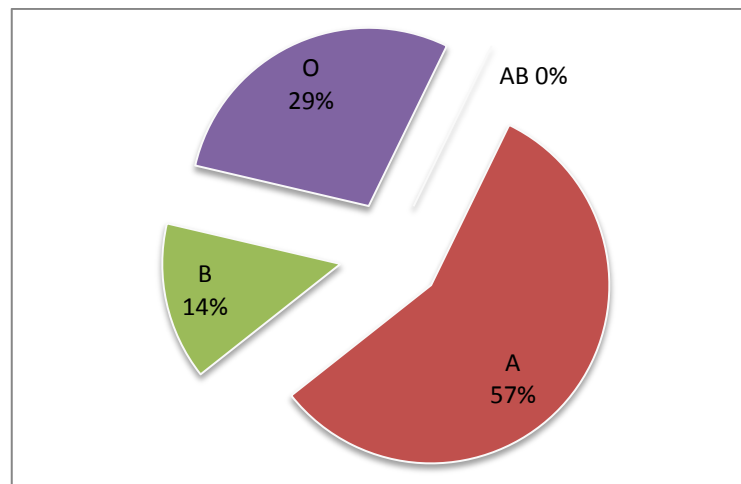


Figure 10 : Répartition des patientes selon le phénotype du système sanguin ABO

Les travaux qui ont été réalisées en 2019 par Della-Valle en France sont compatibles avec nos résultats. Où Le groupe sanguin le plus courant est le groupe A (45%), suivi des groupes O (43%), B (9%), et AB (3%) (Della-Valle, 2019).

Résultats et discussions

En 2011, Nejat et al, ont analysé 544 femmes de ≤ 45 ans cherchant des soins pour infertilité dans deux centres américains et ont trouvé une prévalence des groupes sanguins O, A, B et AB d'environ 45 %, 35 %, 16 % et 5 %, respectivement (Nejat *et al.*, 2011) Une étude menée par le collège de Médecine à l'États-Unis, après avoir examiné le groupe sanguin de 560 femmes, les chercheurs sont découverts que le groupe sanguin aurait une influence sur les chances de tomber enceinte. Les femmes du groupe sanguin de type O, peuvent avoir des difficultés à avoir un enfant car elles ont moins d'ovules, alors que celles du groupe A sembleraient plus fertiles (Tyler *et al.*, 2010).

4. Répartition des patientes selon l'origine géographique

Les patientes qui ont été incluses dans cette étude proviennent de six villes de l'Est algérien (Tableau 7).

Tableau 7 : Classification des patientes selon les régions et villes d'Algérie.

wilaya	Nombre des patientes	Pourcentage
Constantine	7	50%
Oum el bouaghi	3	21,42%
Annaba	1	7,14%
Khenchla	1	7,14%
Mila	1	7,14%
Skikda	1	7,14%

Selon cette répartition, nous avons observé que la moitié des patientes 50% résident à Constantine. Cela est dû au fait que le recrutement des patientes a été uniquement réalisé au niveau du centre d'AMP de l'EHS en gynécologie obstétrique de Sidi mabrouk (Constantine).

La wilaya d'Oum el bouaghi représente 21,42% des patientes, puis les wilayas d'Annaba khenchla, Mila et Skikda représentent 7,14% des patientes.

Nous avons repartis les 14 patientes selon l'origine rurale et urbaine, et nous avons trouvé que 21% de nos patientes sont d'origine rurale et 79 % sont d'origine urbaine (figure 11).

Résultats et discussions

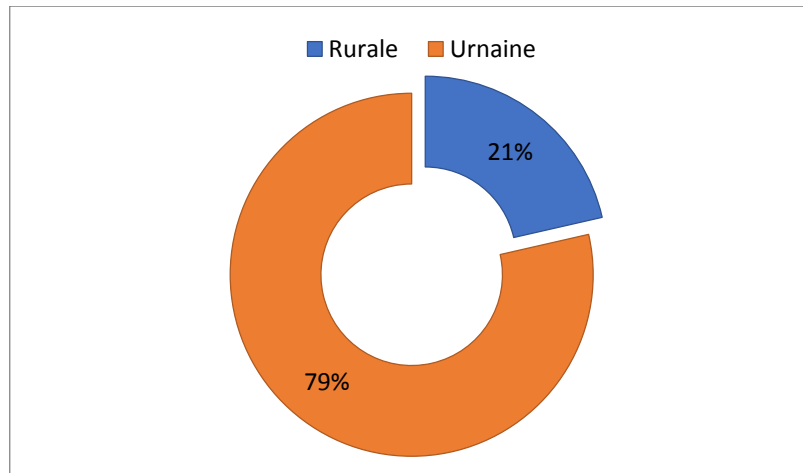


Figure 11 : Classification des patientes selon l'origine urbaine et rurale.

En France un quart des femmes adultes de 18 à 24 ans vivent en territoire rural 45% et 50% en milieu urbain. Cette représentation peut s'expliquer par le fait que les jeunes femmes en milieu rural quittent leur territoire d'origine plus souvent que les hommes, au moins de façon temporaire, notamment pour leurs études. (Lenglart, 2020).

Une étude a été réalisée en Amérique sur l'origine des femmes obèses. L'obésité différait significativement entre les groupes raciaux/ethniques, les femmes blanches non hispaniques ayant la prévalence la plus faible (30,7%), les femmes noires non hispaniques la plus élevée (49,0%) et la prévalence chez les femmes mexicaines et américaines se situant entre les deux, est 38,4% (Hedley *et al.*, 2004).

5. Répartition des patientes selon le type d'infertilité

Dans notre étude l'infertilité primaire représente la fréquence la plus élevée 79% suivie par l'infertilité secondaire 14% puis l'infertilité primo-secondaire 7% (Figure12).

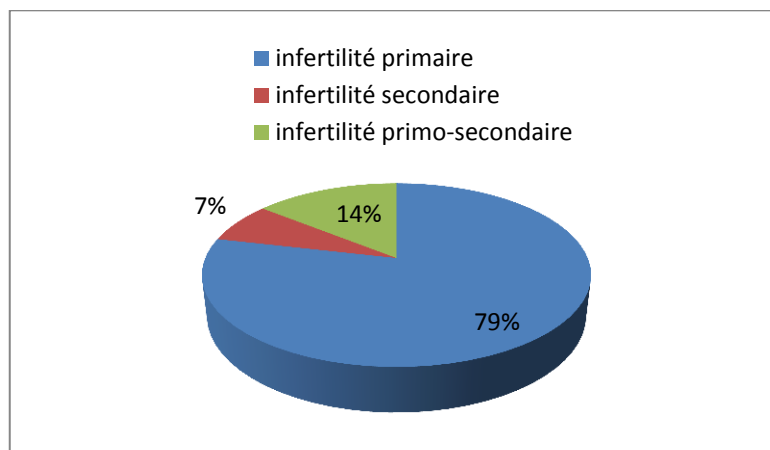


Figure 12 : Répartition des patientes selon le type d'infertilité.

Résultats et discussions

Dans un profil épidémiologique de l'infertilité au Maroc l'infertilité de type primaire est 71,62 % des cas et les cas d'infertilité secondaire représentent 28,38 % des cas (Taheri *et al.*, 2020).

Dans une étude qui a été réalisé dans les pays de l'ouest indique que l'infertilité secondaire est la forme la plus courante d'infertilité féminine autour du globe (Nachtigal, 2006).

L'infertilité secondaire est plus fréquente dans les régions du monde où les taux d'avortements pratiqués dans des conditions dangereuses et des soins de maternité médiocres, ce qui entraîne des infections post-abortives et post-partum (Inhorn et Patrizio, 2015).

Les malformations utérines, les hyperprolactinémies et autres atteintes de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien sont plus fréquemment rencontrées en cas d'infertilité primaire. Par ailleurs, le plus souvent l'infertilité secondaire succède à la perte de la grossesse ou de l'enfant précédant (fausse couche, avortement provoqué, mort fœtale grossesse extra utérine) (Bazot *et al.*, 2016).

Les synéchies utérines sont aussi une cause d'infertilité le plus souvent secondaire. Les deux principaux signes des synéchies sont l'infertilité (43%) et l'aménorrhée (37%). (Marcus *et al.*, 1996).

Toutes les femmes ayant des antécédentes obstétricales, comme l'avortement et les fausses couches peuvent souffrir d'une inhibition de la fécondation utérine. Il s'agit des infertilités secondaires au sens médical habituel, En fait, un début de grossesse ayant eu lieu auparavant, terminé tragiquement peut entraîner l'installation de l'infertilité (Bydlowski, 2003).

6. Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

La durée de l'infertilité est représentée par le temps d'exposition à des rapports sexuels réguliers sans contraception et sans obtention de grossesse, parmi les 14 patientes de notre échantillon 28,57% (4 cas) ont une durée d'infertilité inférieure à 4 ans, 50% (7 cas) pour une durée allant de 4 à 7 ans et 21,42%(3 cas) pour une durée d'infertilité supérieure à 7 ans. Le pourcentage le plus élevée est retrouvé chez les femmes avec des périodes d'infertilité entre 4 à 7 ans (Figure 13).

Résultats et discussions

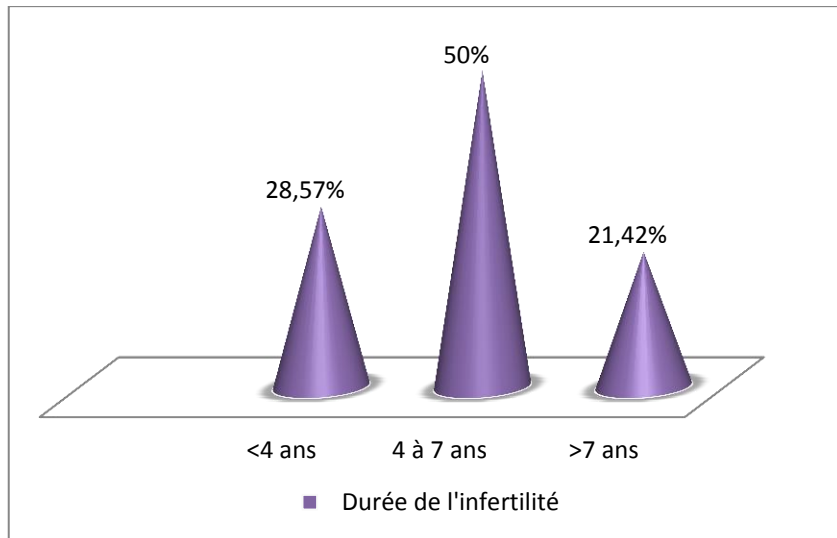


Figure 13 : Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité.

Ces groupes d'âge se rapprochent de ceux retrouvés par maï ou le pourcentage le plus réduit est retrouvés chez les femmes avec une durée d'infertilité plus de 7 ans (18,33%) (Maï, 2016).

Une étude comparative menée par Wolff *et al* a révélé les taux cliniques suivants de grossesses/naissances vivantes par cycle de transfert : durée de l'infertilité 1-2 ans 34,3/25,7%, 3-4 ans 21,8/14,9% et > 4 ans 9,1/4,5 %. Âge des femmes < 34 ans 26,3/22,4%, 34-37 ans 25,7/18,9% et 38-42 ans 15,7/3,9% (Wolff *et al.*, 2019).

L'effet néfaste de la durée d'infécondité est totalement méconnu bien qu'il a été publié par Schwartz en 1981. Si la probabilité de concevoir des couples est de 24-25 % par cycle au départ, elle n'est plus que de 8 % à 1 an et 4 % à 2 ans (Shwartz, 1981).

II. Données cliniques et biologiques des patientes

1. Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel

Le diagramme (Figure 14) représente la répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel, 42,86% de nos patientes ont un cycle menstruel irrégulier et 57,14% ont un cycle menstruel régulier.

Résultats et discussions

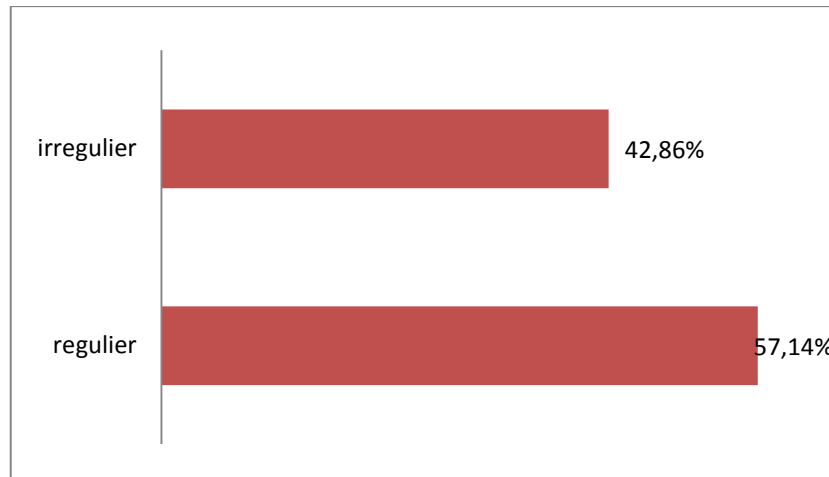


Figure 14 : Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.

Une étude, algérienne, avec des résultats similaires, réalisée par Maï en 2016, montre que 58,74% (178 cas) ont un cycle menstruel régulier et 36,30% (110 cas) ont un cycle irrégulier (Maï, 2016).

Le vieillissement ovarien entraîne des modifications dans les caractéristiques du cycle menstruel. Elles sont souvent discrètes mais tout de même appréciables. La plus commune d'entre elles, qui doit être retenue sur le plan clinique, est sans doute la diminution de la durée moyenne des cycles. Elle se caractérise par un raccourcissement exclusif de la phase folliculaire, qui passe de 14,2 jours chez les femmes âgées de 18 à 24 ans à 10,4 jours chez les femmes âgées de 35 à 44 ans. La phase lutéale aurait, quant à elle, tendance à s'allonger légèrement chez la femme âgée bien que cette notion reste encore discutée (Klein *et al.*, 1996 ; Van Zonneveld *et al.*, 2003).

La diminution de la durée de la phase folliculaire pourrait résulter soit de la croissance accélérée, soit du développement précoce du follicule dominant jusqu'à l'ovulation. Le raccourcissement des cycles constitue un signe d'appel clinique important pour le diagnostic de l'insuffisance ovarienne ou le caractère ovulatoire des cycles est maintenu (Klein *et al.*, 2002 ; Van Zonneveld *et al.*, 2003).

L'allongement de la longueur des cycles oriente le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation. Le caractère de cette anomalie de la longueur des cycles doit être précisé. En effet, une spanioménorrhée (règles très espacées environ 4 à 5 fois par an.) ancienne, existant depuis la ménarche doit orienter le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation, correspondant à un SOPK. Cette spanioménorrhée, définie par une longueur des cycles

Résultats et discussions

supérieure à 40 jours, est un des trois éléments diagnostiques du SOPK selon les critères de Rotterdam établis en 2003 (Matalliotakis *et al.*, 2008).

Selon l'étude de Balen *et al* en 1995, les irrégularités menstruelles touchent jusqu'à 70% des femmes atteintes de SOPK. Cependant, la régularité du cycle est en relation avec certaines facteurs environnementaux, un décalage horaire, un choc psychologique, un stress important...etc, tout cela peut retarder l'apparition des menstruations, de ce fait l'irrégularité est considérée lorsque l'espacement entre les menstruations excède plus de 6 à 8 semaines (Balen *et al.*, 1995).

Le cycle menstruel est sous le contrôle d'un système de régulation hormonale. Tels que les hormones gonadolibéres (GnRH) et les gonadotrophines (LH et FSH). Il est dû aux variations hormonales de la femme au cours de sa vie génitale. Les troubles signifient la plupart du temps une anomalie de synthèse ou de sécrétion des hormones. Par ailleurs, la régularité du cycle est étroitement liée à un équilibre physiologique de sécrétion des hormones de l'axe hypothalamo hypophysaire-gonadique. Ainsi tout déséquilibre dans les sécrétions de ces hormones entraînent des troubles qui se traduisent soit par un cycle court ou long (Balen *et al.*, 1995).

2. Répartition des patientes selon l'âge de la puberté

Le diagramme ci-dessous (Figure 15) représente la répartition des patientes selon l'âge de la puberté, montre que 7% de nos patientes sont devenues pubères à l'âge de 10 ans, encore 7% elles sont devenues pubères à l'âge de 11 ans, 21% sont devenues pubères à l'âge de 12 ans, 29% sont devenues pubères à l'âge de 14 ans et 36% sont devenues pubères à l'âge de 13 ans.

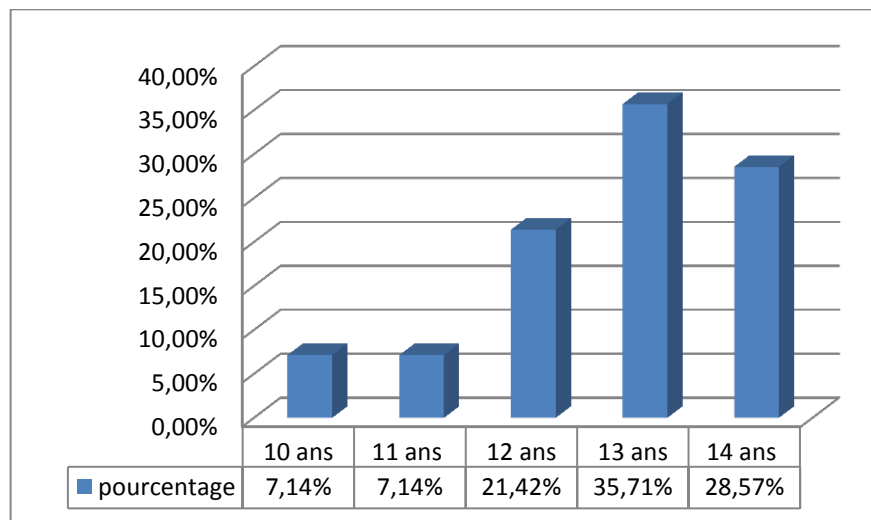


Figure 15 : Répartition des patientes selon l'âge de la puberté.

Résultats et discussions

Des résultats dissemblables ont été mentionnés dans une étude qui a été réalisée sur la population de Sidi Bel-Abbés. Les chercheurs observent que 4,03% des patientes sont devenues pubères à l'âge de 11 ans et encore 31,14% elles sont devenues pubères à l'âge de 12 ans, 39,93% à l'âge de 13 ans, 14,65% à l'âge de 14 ans, 5,86% à l'âge de 15 ans et 4,40 % sont devenues pubères à l'âge de 16 ans (Maï, 2016).

les patientes qui sont deviennent pubères à l'âge précoce ont été obèse dans leur enfance parce que des études récentes suggèrent qu'un excès de graisse corporelle peut déclencher l'apparition précoce de la puberté, en particulier chez les femmes (Hill *et al.*, 2013), selon l'étude de Sarfati *et al.*, 2012. Le risque de puberté précoce est plus élevé chez les petites filles obèses et une fois elles deviennent adultes, elles pourront souffrir de problèmes de fertilité (MMJ, 2019).

Selon les conclusions de la revue *Annals of Epidemiology* d'une étude portant sur plus de 2 100 femmes essayant de tomber enceintes, les femmes qui ont commencé à avoir leurs règles à moins de 12 ans ou à 15 ans et plus présentaient également une fertilité réduite par rapport à celles qui ont commencé à avoir leurs règles entre 12 et 13 ans (Amelia *et al.*, 2016).

3. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Le tableau suivant représente la répartition des patientes selon les antécédents familiaux, il montre que la majorité de nos patientes (78,57 %) n'ont pas des antécédents familiaux.

Par ailleurs, 14,28 % des patientes ont le SOPK dans leurs familles (Tableau 8).

Tableau 8: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

Antécédents familiaux	Nombre des patientes	pourcentage
SOPK	2	14,28%
Cancer de sein	1	7,14%
Sans antécédents	11	78,57%

Des résultats similaires ont été constatés dans l'étude de Houjjaj qui montre la présence de 151 patientes soit 87.28% n'ont pas d'ATCD familiaux (Houjjaj, 2020).

Une autre étude a été réalisé par Chalal et Demmouche en 2013, montre que seulement 3% des cas ont présenté un terrain familial prédisposant incluant: 3 patientes dont les mères avaient déjà des fibromes, 6 patientes dont les sœurs ont été touchées par cette pathologie,

Résultats et discussions

et on compte une seule patiente dont à la fois la mère et la sœur ont été atteintes (Chalal et Demmouche, 2013).

Souvent le SOPK touche plusieurs femmes d'une même famille : la mère, les sœurs... (Dellus, 2019).

4. Répartition des patientes selon les antécédents médicaux

Nous ressortons dans le tableau ci-dessous, que la moitié de notre cohorte ne présentent pas d'antécédents médicaux soit un pourcentage de 50%. En revanche, le SOPK est le principal antécédent médical retrouvé chez nos enquêtées, avec un taux de 14,28 %. Le reste de la population présente d'autres antécédents avec des taux relativement faibles (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.

Antécédents médicaux	Nombre des patientes	Pourcentage
Fibrome	1	7,14%
SOPK	2	14,28%
Trouble de l'ovulation	1	7,14%
Infection	1	7,14%
Diabète	1	7,14%
Thyroïde	1	7,14%
Sans antécédents	7	50%

Une étude a été publiée en 2020, elle représente des résultats un peu semblables, 57.96% (soit 95) des patientes n'avaient pas d'ATCD médicaux particuliers (Houjjaj, 2020).

Plusieurs études montrent que beaucoup de maladies gynécologiques ont des implications sur l'infertilité féminine comme les fibromes utérins et les ovaires polykystiques. Les fibromes utérins ont également été identifiés comme étant la cause de l'infertilité dans un grand nombre d'études (Buttram et Reiter, 1981).

Le SOPK est un trouble fréquent, première cause d'infertilité féminine. Cependant, l'impact exact des fibromes sur l'infertilité est encore controversé (Siregar, 2013).

Les fibromes ont plusieurs conséquences sur la fertilité féminine. Il existe un obstacle à la circulation des spermatozoïdes, conduit pour des problèmes dans leur transport, voire un obstacle cervical, à cause d'une obstruction totale ou partielle de la portion interstitielle de la trompe de Fallope, une altération de l'anatomie tubo-ovarienne ayant pour conséquence

Résultats et discussions

des difficultés à la capture de l'ovocyte après l'ovulation et une altération quantitative de la contractilité utérine (hypo ou hyper-) qui peut gêner la migration des spermatozoïdes ainsi que la nidation secondaire de l'embryon à la production anormale de prostaglandine par le tissu myomateux (Bendifallah *et al.*, 2011).

Le pré-diabète et le diabète peuvent affecter la fertilité féminine, une glycémie élevée et une résistance à l'insuline peuvent compliquer l'ovulation et rendre les cycles menstruels imprévisibles. L'Association Américaine du diabète rapporte que des taux de glucose élevés augmentent de 30 à 60% le risque de fausse couche précoce chez une femme. Cela signifie que des taux de glucose élevés peuvent empêcher l'embryon de s'implanter dans l'utérus. Une glycémie élevée peut également affecter négativement les niveaux d'œstrogène, de progestérone et de testostérone, qui sont tous importants pour que la grossesse se produise et se maintienne jusqu'à l'accouchement (Rosenthal, 2015).

5. Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles

Le tableau suivant représente la répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles. Nous avons 7,14% des patientes (1 patiente) avec une durée des règles menstruelles est 7 jours, 21,42 % des patientes (3 patientes) leurs durée de règles menstruelles varie entre 3 à 4 jours et 71,42% de nos patientes (10 patientes) leurs durée de règles menstruelles varie entre 5 à 6 jours (Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles.

Durée des règles	Nombre des patientes	Pourcentage
3 à 4 jours	3	21,42%
5 à 6 jours	10	71,42%
7 jours	1	7,14%

Des résultats différents sont observés dans une population marocaine, cette étude montre que la durée des règles varie entre 4 à 6 jours chez 63,4 % (634 cas), inférieure à 4 jours chez 8,6 % (86 cas) et supérieure à 6 jours chez 28 % (280 cas) (Adham, 2007).

Une étude précédente menée auprès de femmes danoises essayant de tomber enceintes a également signalé une association entre une courte durée de cycle et une fertilité réduite (Chedekel-Boston, 2016).

Résultats et discussions

Les conclusions de la revue *Annals of Epidemiology* d'une étude portant sur plus de 2 100 femmes essayant de tomber enceintes, l'étude a utilisé des questionnaires pour déterminer les caractéristiques du cycle menstruel et l'état de la grossesse, dans le but de trouver des liens entre les deux. Certaines participantes ont tracé leurs cycles menstruels quotidiennement via un programme en ligne. L'étude a révélé que les femmes qui avaient des cycles de 26 jours ou moins avaient des chances réduites de devenir enceintes ou de fécondabilité. La durée moyenne du cycle chez les participants était de 29 jours (Amalia *et al.*, 2016).

6. Répartition des patientes selon les antécédents obstétriques

Dans notre population qui contient 14 patientes, 2 ont déjà fait des avortements avec une fréquence de 14,28% (figure 16).

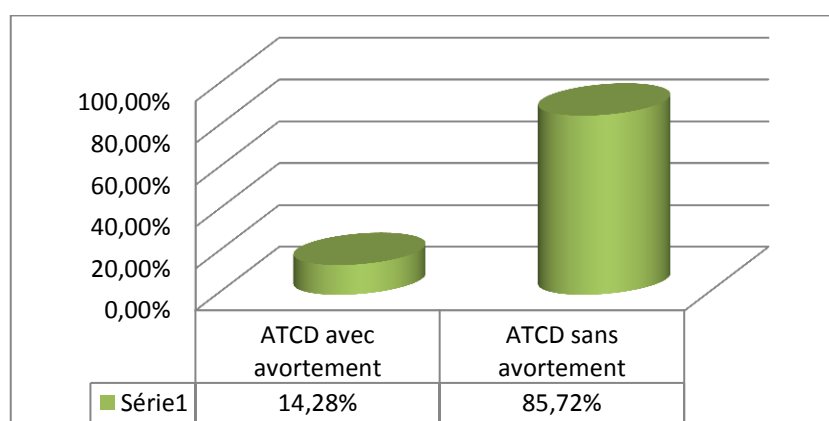


Figure 16 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'antécédent d'avortement.

Notre résultat est comparativement presque proche de ceux signalés à la région d'Oran et Sidi Bel Abbes, d'où un taux de 16,9% des patientes qui avaient déjà eu un avortement, le reste des patientes (83,1%) ne l'avaient pas eu (Mai, 2016).

Une étude est réalisée en 2009 au Maroc sur 451 dossiers indique que la fréquence d'avortement est de 3,74% (Laghzaoui, 2016).

Environ 20 à 30% des femmes en grossesse confirmée avaient une hémorragie au cours des 20 premières semaines, la moitié de ces femmes avortaient spontanément. Ainsi, l'incidence des fausses couches spontanées allait jusqu'à environ 20% des grossesses confirmées (Dulay, 2020).

Résultats et discussions

7. Répartition des patientes selon le profil hormonal

Le diagramme représente la répartition des patientes selon le profil hormonal, montre que la majorité des femmes ont des taux normaux des hormones étudiés (LH, FSH, Estradiol, Prolactine et TSH) varient entre 64% et 100%. 20% des patientes ont des niveaux élevés de LH, 36% ont des taux élevés de prolactine et 11% ont des taux élevés de TSH.

Les taux des hormones réduits sont le LH chez 10% des patientes et l'estradiol chez 15% des patientes (Figure 17).

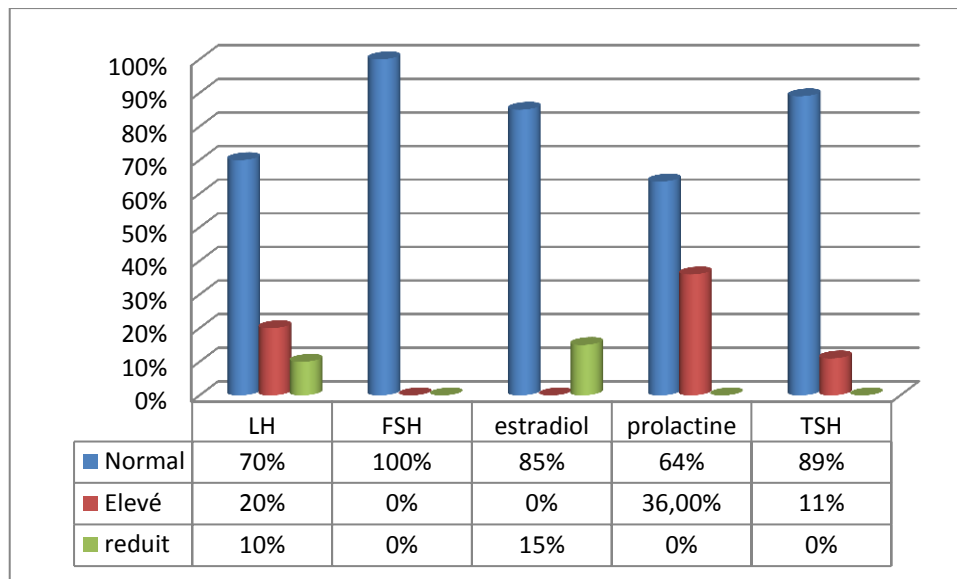


Figure 17 : Répartition des patientes selon le profil hormonal.

Tableau 11 : Représentation des moyennes et écart-types du bilan hormonal.

Hormone	Moyenne \pm écart-type	Niveau de référence
LH (mUI/ml)	8,31 \pm 2,89	2,4-12,6 mUI/mL
FSH (mUI/ml)	6,16 \pm 1,78	3,5-12,5 mUI/mL
Estradiol II (pg/ml)	40,54 \pm 9,91	12,5-166 pg/mL
Prolactine (ng/ml)	30,09 \pm 14,87	6,0-29,9 ng/mL
TSH (μ UI /ml)	2,37 \pm 0,61	0,27-4,2 μ UI/mL

L'étude du profil hormonal chez les femmes infertiles a révélé :

Un taux de LH de 8,31 \pm 2,89 mUI/mL. Des résultats différents ont été exposés dans une étude par Maï en 2016 qui représente un taux moyen normal de LH de 21,35 \pm 7,04 mUI/mL (Maï, 2016).

Résultats et discussions

Le taux de FSH ($6,16 \pm 1,78$ mUI/mL) a été mentionnés dans la même étude qui représente un taux moyen normal de FSH de $22,37 \pm 8,86$ mUI/mL (Maï, 2016).

Un taux d'estradiol de $40,54 \pm 9,91$ pg/mL. Des résultats similaires ont été exposés dans une autre étude un taux moyen normal d'estradiol de $31,07 \pm 6,86$ pg/mL (Maï, 2016).

Un taux de prolactine de $30,09 \pm 14,87$ ng/mL qui est semblable à celle de Maï de $31,06 \pm 7,34$ ng/mL (Maï, 2016).

Un taux de TSH de $2,37 \pm 0,61$ μ UI/mL. Ce résultat est différent par rapport au taux de résultat de Maï de $30,63 \pm 7,16$ μ UI/mL (Maï, 2016).

Le fait que toutes les patientes ont des taux normaux de FSH et la majorité ont des taux normaux de LH peut aussi suggérer que la cause de l'infertilité est due à d'autres facteurs tels que les dommages à l'ovaire, problèmes dans les trompes ou une infection (Larsen, 2003).

Dans notre étude, toutes les patientes ont un taux normale de FSH mais 20 % de ces cas ont un taux de LH élevé, selon une étude a été fait en 2019 un taux de LH élevé par rapport au taux de FSH peut évoquer un syndrome de SOPK (Inserm, 2019).

Autres patientes ont des taux réduits d'estradiol avec taux réduits de LH, selon l'étude de Bry-Gauillard, un taux d'estradiol bas avec LH basse, FSH normale et un test à la progestérone négatif évoque un hypogonadisme hypogonadotrope qui est une cause rare de l'infertilité (Bry-Gauillard, 2017).

Nous avons plus que la moitié des patientes ont des taux normaux de prolactine et les autres patientes ont des taux élevés qui s'appelle l'hyperprolactinémie. Cette élévation de la prolactine peut être responsable chez la femme de la galactorrhée, de troubles du cycle ou d'infertilité par anovulation (Sonigo *et al.*, 2012).

Les taux élevés de prolactine font baisser l'expression de kisspeptine dans les neurones à kisspeptine par le biais des récepteurs de la prolactine. Ceci provoque une baisse du relargage de la GnRH, conduisant à une perte du signal GnRH nécessaire à l'ovulation. Les hormones hypophysaires FSH et LH sont alors faiblement sécrétées. La prolactine pourrait aussi avoir des effets directs sur les neurones à GnRH et/ou les cellules gonadotropes, ou encore d'autres neurones à GnRH afférents (Sonigo *et al.*, 2013).

Les résultats de notre étude constate que la majorité des patientes ont des taux normaux de TSH et quelques patientes ont des taux élevés, selon Krassas, les femmes hypothyroïdiennes sont à risque accru de trouble du cycle menstruel et d'infertilité, dû à

Résultats et discussions

une altération du métabolisme périphérique des estrogènes, d'une hyperprolactinémie et d'une anomalie au niveau des pulses de LH (Krassas *et al.*, 2010).

III. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme I/D gène *ECA*

Les résultats de l'étude génétique du polymorphisme I/D du gène *ECA* ont été relevés pour tous les 10 témoins et il y a 2 témoins et 14 patientes qu'on n'a pas leur photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR.

La population considérée a été comprise les femmes témoins et les patientes.

Les bandes de l'électrophorèse ont permis d'identifier deux génotypes : la bande 190pb correspond à l'homozygote DD et les deux bandes 190 pb et 490 pb correspondent à l'hétérozygote ID dans la population témoins (Figure 18).

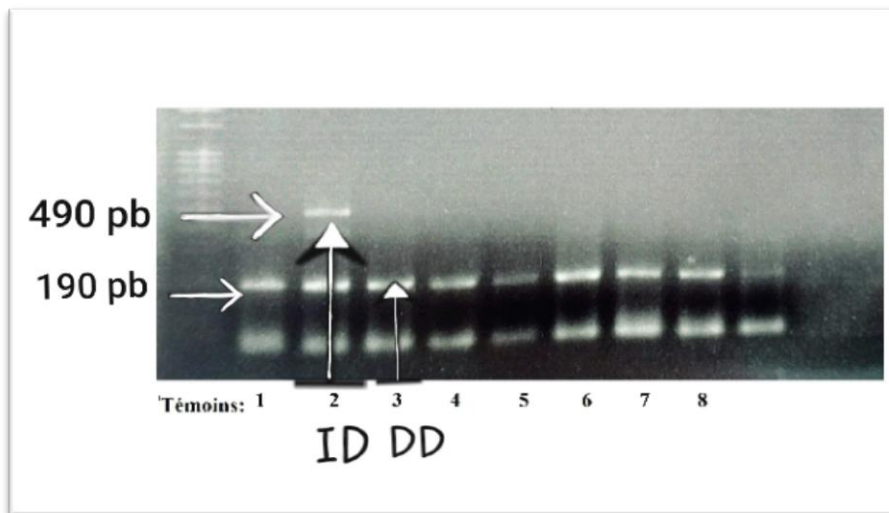


Figure 18 : Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2% (Ferhaoui et Slimani, 2021).

1. Fréquences génotypiques et alléliques

Après les résultats obtenus, les fréquences génotypiques et alléliques ont été calculées (Tableau 12)

Tableau 12 : Fréquences génotypiques et alléliques dans notre population.

Patients					Témoins				
DD	DI	II	D	I	DD	DI	II	D	I
10	2	2	20	4	9	1	0	19	1
71,43%	14,28%	14,28%	83,33%	16,66%	90%	10%	0%	95%	5%
14			24		10			20	
100%			100%		100%			100%	

Résultats et discussions

Le diagramme suivant (Figure 19) représente une répartition des fréquences génotypiques entre les patients infertiles et les témoins. En effet, le génotype homozygote DD est plus fréquent chez les témoins (90%) que chez les patientes (71,43%). A l'opposé, le génotype de l'hétérozygote ID est plus fréquent chez les patientes (14,28%) que chez les témoins (10%). La fréquence du génotype II est de 14,28% chez les patients et de 0% chez les témoins.

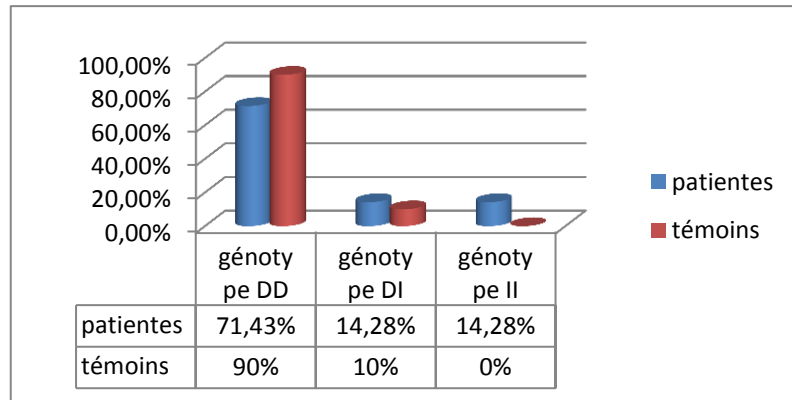


Figure 19 : Répartition des fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins.

De même que pour les fréquences génotypiques, les fréquences alléliques présentent une certaine disparité entre les deux groupes. En effet, l'allèle D est le plus fréquent chez les deux groupes (80,33% chez les patientes et 95% chez les témoins). L'allèle I est retrouvé à une fréquence moins élevée chez les patientes 16,66% et 5% chez les témoins (Figure 20).

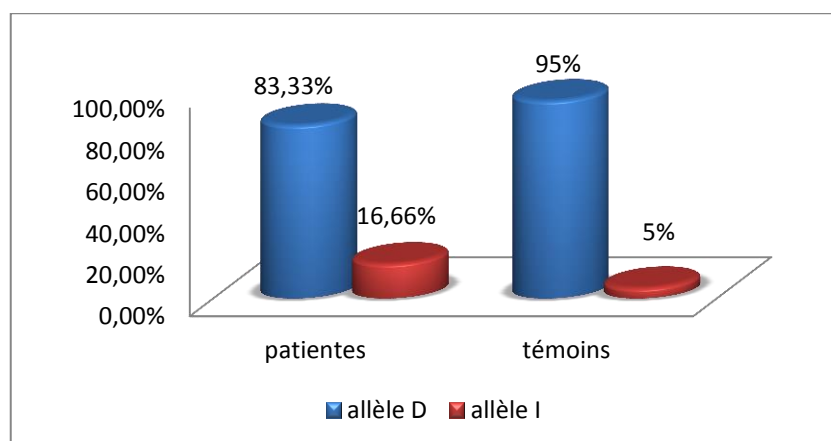


Figure 20 : Répartition des fréquences alléliques chez les patientes et les témoins.

Une étude faite sur une population de 300 femme, 150 sont infertiles et 150 témoins, indique que les fréquences génotypiques de II, ID et DD chez les femmes infertiles étaient de 10 %, 35,3 % et 54,7 %, respectivement. Le pourcentage de l'allèle D était de 72 %, et

Résultats et discussions

le pourcentage de l'allèle I était de 28 % parmi les cas d'infertilité. Les distributions des génotypes II, ID et DD chez les sujets normaux étaient de 18 %, 42 % et 40 % respectivement. Les fréquences alléliques des allèles D et I dans les sujets témoins étaient de 61% et 39%, respectivement (Al-Mutawa, 2016).

Une fois les fréquences génotypiques et alléliques calculés, nous avons procédé à l'analyse statistique des données obtenues. Après le calcul de l'OR et de la p-value, les résultats ont montrés qu'il n'existe pas une association significative entre les deux groupes ($p = 0,26$ pour DD versus II+DI; $p = 0,36$ pour II versus DI et $p = 0,06$ pour I versus D) (Tableau 13).

Tableau 13 : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la population patients et témoins.

Modèle de comparaison	DD Vs II+DI	II Vs DD+DI	II Vs DD	II Vs DI	I Vs D
OR	0,36 (0,27-102,28)	//	//	//	//
Risque relatif	1,52 (0,82-2,80)	1,83 (1,25-2,68)	1,90 (1,24-2,91)	1,50 (0,67-3,34)	1,90 (1,41-2,57)
P-value	0,26	0,21	0,19	0,36	0,06

Dans la littérature scientifiques, aucune étude antérieure ou en cours, sur la corrélation entre l'infertilité chez les femmes obèses et le polymorphisme I/D du gène *ECA*.

Une étude a été publié en 2018, a révélé une association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'infertilité féminine dans la population saoudienne, sur 150 sujets féminins stériles et 150 témoins, les résultats ont montré une association significative ($p < 0,05$): Prédominance du génotype DD (54,7%) chez les patientes et de génotype II (40%) chez les témoins (Al-Mutawa, 2018).

Mais, les résultats des fréquences alléliques se concordent pas avec nos résultats : une prédominance de la fréquence de l'allèle D chez les deux groupes dont la fréquence est de 72% et 61% (Al-Mutawa, 2018).

2. Corrélation du polymorphisme I/D du gène *ECA* et certains facteurs de risque de l'infertilité

Résultats et discussions

2.1. Age

Nous notons une prédominance de génotype DD et de l'allèle D pour les deux tranches d'âge. Statistiquement, aucune relation n'est marquée entre la tranche d'âge et le polymorphisme étudié des femmes infertiles et obèses (Tableau 14).

Tableau 14 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'ECA et l'âge des patients.

Age	DD	DI	II	OR	P value	Allèle I	Allèle D	OR	P value
<35 ans (n=8)	n=5 62,5%	n=2 25%	n=1 12,5%	/	0,41	n=4 25%	n=12 75%	0,60	0,59
>35 ans (n=6)	n=5 83,33%	n=0 0%	n=1 16,66%			n=2 16,66%	n=10 83,33%		

Aucune étude concernant l'association du polymorphisme I/D du gène ECA avec l'âge. La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne et de la qualité ovocytaire (Brzakowskia *et al.*, 2009), ceci peut être liée à un défaut d'expression de l'ECA dans l'ovaire.

2.2. Groupes sanguins

Selon le tableau 15, nous n'avons observé aucune association significative entre le polymorphisme I/D de l'ECA et les groupes sanguins ABO dans l'infertilité chez les femmes obèses IMC $30 \geq \text{kg/m}^2$ (Tableau 15).

Tableau 15 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'ECA et les groupes sanguins des patients.

Groupage	DD	DI	II	OR	P value	Allèle I	Allèle D	OR	P value
A (n= 8)	n=5 62,5%	n=1 12,5%	n=2 25%	/	0,41	n=5 31,25%	n=11 68,75%	0,20 (0,01- 2,39)	0,14
B (n=2)	n=2 100%	n=0 0%	n=0 0%	/	0,62	n=0 0%	n=4 100%	/	0,25
O (n=4)	n=3 75%	n=1 25%	n=0 0%	/	0,53	n=1 12,5%	n=7 87,5%	2,33 (0,18- 63,41)	0,46

Résultats et discussions

Selon Gassó *et al* ont trouvés que une tendance non significative a été trouvée dans l'activité de l'ECA parmi les groupes de génotypes rs495828, cependant, le polymorphisme était significativement associé au phénotype ABO ($p=0,007$), qui son tour était associé à l'activité ECA ($p=0,029$) (Gassó *et al.*, 2014).

Ceci peut être lié à la réserve ovarienne réduite (ROR). Ces dernières années, plusieurs études biologiques ont indiqué que le groupe sanguin et ROR peuvent être inextricablement liés (Dharmesh et Baenziger, 1993). Statistiquement, environ 10% des femmes infertiles ont ROR (Maheshwari *et al.*, 2006).

Mais selon Deng *et al*, aucune relation entre le groupe sanguin ABO et la réserve ovarienne lorsque la FSH était utilisée comme indicateur de la réserve ovarienne (A vs non-A : OR=1,03, IC à 95 % : 0,96-1,11 ; B vs non-B : OR=0,98 , IC à 95 % : 0,75-1,29 ; AB vs non AB : OR=0,96, IC à 95 % : 0,71-1,30 ; O vs non-O : OR=1,03, IC à 95 % : 0,74-1,43). Il n'y avait pas non plus de relation entre le groupe sanguin ABO et la réserve ovarienne lorsque l'AMH était utilisée comme indicateur (A vs non-A : OR=0,89, 95 % IC : 0,76-1,03 ; B vs non-B : OR=1,02, IC à 95 % : 0,80-1,30 ; AB vs non-AB : OR=1,14, IC à 95 % : 0,80-1,64, O vs non-O : OR =1,07, IC à 95 % : 0,86-1,34) (Deng *et al.*, 2017).

Plusieurs chercheurs dans le passé ont signalé le lien entre l'obésité et les groupes sanguins ABO, tandis que certains étaient également en désaccord avec cette relation. Des preuves sont également présentes suggérant le système ABO comme marqueur génotypique de l'obésité mais cette relation fait encore l'objet d'une enquête approfondie en raison de ces résultats contradictoires (Mâchoire *et al.*, 2018).

3. Corrélation du le polymorphisme I/D de l'ECA et les antécédents médicaux et obstétricaux

Nous avons analysé l'association entre le polymorphisme du gène ECA et les antécédents médicaux et obstétricaux, il n'y a aucune association significative entre le polymorphisme I/D du gène de l'ECA et les antécédents médicaux et obstétricaux (fibrome, infection, avortement dysthyroïdie) sauf dans le cas de SOPK, une corrélation significative a été observée chez nos patientes avec SOPK et le polymorphisme I/D du gène ECA ($p=0,015$ pour le génotype DD, $p=0,0001$ pour le génotype II et $p= 0,0006$ pour l'allèle I) (Tableau 16).

Résultats et discussions

Tableau 16 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et les antécédents médicaux et obstétricaux.

Antécédent	DD (%)	DI (%)	II (%)	Allèle D (%)	Allèle I (%)
Fibrome (n=1)	n=1(12,5%)	n=0	n=0	n=2	n=0
OR	//	0 (0-186,3)	0 (0-186,31)	1,22 (0,11-13,91)	0 (0-34,76)
P-value	0,51	0,67	0,67	0,84	0,54
SOPK (n=2)	n=0	n=0	n=2 (25%)	n=0	n=4
OR	0 (0-1,54)	0 (0-52,42)	//	0 (0-1,79)	//
P-value	0,015	0,53	0,0001	0,055	0,0006
Dysthyroïdie (n=1)	n=1(12, 5%)	n=0	n=0	n=2	n=0
OR	//	0 (0-186,3)	0 (0-186,31)	1,22 (0,11-13,91)	0 (0-34,76)
P-value	0,51	0,67	0,67	0,84	0,54
Infection(n=1)	n=1(12, 5%)	n=0	n=0	n=2	n=0
OR	//	0 (0-186,3)	0 (0-186,31)	1,22 (0,11-13,91)	0 (0-34,76)
P-value	0,51	0,67	0,67	0,84	0,54
Trouble d'ovulation (n=1)	n=1(12, 5%)	n=0	n=0	n=2	n=0
OR	//	0 (0-186,3)	0 (0-186,31)	1,22 (0,11-13,91)	0 (0-34,76)
P-value	0,51	0,67	0,67	0,84	0,54
Avortement (n=2)	n=1(12, 5%)	n=0	n=1(12, 5%)	n=2	n=2
OR	0,33 (0,01-17,5)	0 (0-52,42)	11 (0-2810,8)	0,56 (0,06-4,24)	5 (0,35-79,56)
P-value	0,46	0,53	0,11	0,52	0,13

Le résultat de Cintra *et al* est incompatible avec notre résultat concernant la corrélation entre le polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et le SOPK (*p-value* du génotype II est égale 0,24) (Cintra *et al.*, 2018).

SOPK est l'un des troubles endocriniens les plus courants chez les femmes en âge de procréer et c'est la cause la plus fréquente d'anovulation chronique et d'infertilité (Cintra *et al.*, 2018).

Résultats et discussions

Malgré l'importance du gène *ECA* dans la physiologie ovarienne, les études publiées sur les polymorphismes de ce gène et sa sensibilité au SOPK sont rares et ont montré des résultats controversés (Cintra *et al.*, 2018).

Une étude méta-analyse portant sur six études portant sur 1451 patientes et 773 témoins. Les résultats ont montré qu'aucune association significative entre le polymorphisme I/D et le SOPK n'a été observée dans la population globale. Cependant, dans les analyses de sous-groupe stratifiées par origine ethnique, une association significative a été observée chez les caucasiens, mais pas chez les asiatiques (Jia *et al.*, 2013).

Le polymorphisme I/D du gène *ECA* est associé à des modifications de la concentration en protéines plasmatiques. La présence de l'allèle D entraîne des taux plasmatiques élevés de la protéine, ce qui entraîne par la suite une élévation des taux d'angiotensine II et des altérations de la synthèse des hormones stéroïdes (Rigat *et al.*, 1990).

Dans l'étude de Cintra en 2018, l'analyse univariée n'a trouvé aucune association entre le polymorphisme et le SOPK, qui a évalué 142 patients et 100 témoins et n'a pas observé de différences entre les groupes. Cependant, une étude sur la population turque qui a analysé 100 patientes atteintes de SOPK et 100 témoins, et une étude polonaise avec 138 patientes et 110 témoins ont montré des différences entre les groupes en utilisant la même analyse, indiquant que la délétion de l'allèle peut être un facteur de risque de SOPK. (Cintra *et al.*, 2018).

Une étude a été réalisée sur 146 femmes atteintes du SOPK et 97 femmes témoins, montre une rénine plasmatique élevée, associée à une suppression de l'angiotensinogène et des niveaux réduits de protéine ACE2 suggère que la sur-activation du RAS dans le SOPK se produit de manière indépendante de l'obésité (Abu salah *et al.*, 2020).

La rénine circulatoire était élevée et l'angiotensinogène était faible dans le SOPK, indiquant hyperactivité du système RAS dans le SOPK, les niveaux d'ACE2 étaient plus faibles dans le SOPK (Abu salah *et al.*, 2020).

L'hyperactivité du système SRA a également été décrite dans le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et l'obésité, affections partagées par les femmes atteintes du SOPK (Abu salah *et al.*, 2020).

Pour les antécédent obstétricaux, contrairement à nos résultats plusieurs études ont rapporté l'association entre leurs polymorphismes géniques et la perte de grossesse récurrente (RPL), Une association significative a été observée avec le polymorphisme I/D

Résultats et discussions

du gène *ECA* (OR 1,29 (intervalle de confiance à 95%: 1,02-1,62)) dans le cadre d'études comportant plus de deux avortements récurrents (Su *et al.*, 2013).

*Conclusion et
perspectives*

Conclusion et perspectives

L'infertilité féminine est l'une des pathologies qui est un des problèmes les plus vastes dans le monde.

Notre étude permet d'identifier plusieurs facteurs de risque qui ont un rôle direct ou indirect dans l'apparition de l'infertilité chez la femme, ces facteurs peuvent être soit des pathologies ovarienne ou endocrinienne soit des facteurs environnementaux. Parmi les causes de l'infertilité féminine nous avons trouvé l'obésité qui peut entraîner un SOPK ou encore un blocage du système HHO causant des troubles de l'ovulation.

Des études ont été menées ont montré que plusieurs gènes ont un intérêt dans le problème de cette infertilité. Le gène *ECA* représente, depuis plusieurs années, un intérêt particulier pour chercher les polymorphismes associés avec plusieurs pathologies.

Notre travail de recherche avait pour but d'étudier s'il y a une association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'infertilité chez les femmes obèses.

Les résultats obtenus par l'étude des caractéristiques épidémiologiques concordent avec ce qui est rapporté dans la littérature.

L'exploration génotypique du polymorphisme I/D de l'*ECA* nous a permis d'obtenir les répartitions des fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins (DD 71,43%, DI 14,28%, II 14,28%) (DD 90%, DI 10%, II 0%) et les fréquences alléliques (D 83,33%, I 16,66%) (D 95%, I 5%). Nous avons trouvé une prédominance du génotype DD et de la fréquence allélique D chez les deux groupes (patientes et témoins).

Les tests statistiques effectués ont montré qu'il n'y a aucune association entre le polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et l'infertilité chez les femmes obèses, mais ces résultats ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population algérienne, vu la taille très réduite de l'échantillon.

Par ailleurs, l'étude de la corrélation génotype-facteurs de risque, a démontré que le polymorphisme du gène *ECA* n'est pas associé à aucun facteur de risque, alors que la présence du SOPK chez les femmes obèses, joue un rôle dans l'apparition de l'infertilité.

Comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche sur ce thème :

- en augmentant la taille de l'échantillon étudié et en continuant l'étude sur l'association du gène *ECA* avec l'infertilité féminine et l'obésité.
- en étudiant les autres gènes impliqués dans l'infertilité chez les femmes obèses comme le gène *PATL2* qui contrôle la maturité ovocytaire et le gène *LEP* et le gène *MC4R* impliqués dans le développement de l'obésité monogénique .

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

Abu salah M, Sathyapalan T, Alken SL et Butlen AE, 2020. Renin-Angiotensin System overactivation in polycystic ovary syndrome, a risk for SARS-CoV-2 infection? ELSEVIER, 7.

Adham S, 2007. La dysménorrhée chez l'adolescente, enquête de prévalence dans la région de Marrakech , 11.

Aggoun S, 2008. Ovogenèse et ovulation. Faculté de médecine. *Histologie Embryologie* .Université de Batna 2.

Aljazeera, 2005. Les femmes grossissent partout dans le monde.

Al-mutawa J. 2018. Interaction avec le gène codant pour une enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'infertilité féminine: études sur le polymorphisme d'insertion et de délétion. *Journal saoudien de sciences biologiques*, 25,1617-1621.

Amelia K, Wesselink MPH, Lauren A, WiseScD et al., 2016. Menstrual cycle characteristics and fecundability in a North American preconception cohort. *Annals of Epidemiology*, 26, 482-487.

Aslbahar F, Neamatzadeh H, Tabatabaiee RS, Karimi-Zarchi M et al., 2018. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with recurrent pregnancyloss: A meta-analysis of 26 case-control studies. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 40, 631-641.

ASRM, 2008. Smoking and infertility. *Fertil steril*, 81, 1441-6.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ et al.,2001.The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2745-2749.

Baek KH, Lee EJ et Kim YS, 2007. Recurrentpregnancyloss:The keypotential mechanisms. *Trends Mol Med*, 13, 310-317.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al., 1995. Polycystic ovary syndrome. the spectrum ofthe disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*, 10, 2107-2111.

Basdevant. A, Jean-Luc.B, Clément. K, Jean-Michel.O et al., 2011. Histoire naturelle et origine des obésités. Traité Médecine et Chirurgie de l'obésité. *Médecine Sciences Publications*. Lavoisier, 10-9.

Références bibliographiques

Baudin B, 2005. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. *Pathol Biol*, 53,183-188.

Bazot M, Fedida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S et al 2016. Ovaires, Variations physiologiques et pathologies fonctionnelles Feuilles de radiologie, 9, 1-14.

Belaish J, Audebert A, Brosens IA, Canis M et al., 2003. L'endométriose Précis de gynécologie-obstétrique : 2eme Edition Masson, 4, 323-330.

Bendifallah S, Levailant JM et Fernandez H, 2011.Fibrome et fertilité, 6, 1-22.

Blanc B et Porcu G, 2002. Stérilité, Collectif, Paris, Arnette.

Bonnamy MM et Kurtz, 2014.Le guide de l'obésité (Typologie,conséquences et traitements).

Brew K, 2003. Structure of human ACE gives new insights into inhibitor binding and design. *Trends PharmacolSci*, 24, 391-4.

Brewer CJ, et Balen AH, 2010. The adverse effects of obesity on conception and implantation, *Reproduction*, 99, 347-364.

Brosens I et Benagiano G, 2011.Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res*, 133, 93-581.

Bry-Gaillard H, 2017.Prise en charge de l'infertilité des déficits gonadotropes chez la femme, *Endocrinologie et Reproduction*, CHU Bicêtre, Médecine de la Reproduction.

Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Olieric MF et al., 2009. Épidémiologie du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 38 F3-F7.

Bydlowski M, 2003. Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 31, 246-251.

Cambien F et Soubrier F, 1995. The angiotensin-converting enzyme: molecular biology and implication of the gene polymorphism in cardiovascular diseases. Hypertension: *Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, Second Edition.

Caprio M, 2004. Leptine et reproduction, Métabolismes, hormones, diabète & nutrition, 4-5, 179-188.

Références bibliographiques

Cedrin-Durnerin , 2010. Obésité et infertilité, *Réalités en gynécologie-obstétrique*, 148, 4.

Cedrin-Durnerin I et al., 2011. Nutrition et reproduction : Aspects féminins. *Médecine de la reproduction. Gynécologie et endocrinologie*, 13, 1-7.

Chagnon. YC, Rankinen.T, Snyder. EE, Weisnagel. SJ et al., 2003. The human obesity gene map, *Obes Res*, 11, 313-367.

Chalal N et Demmouche A, 2013. Profil épidémiologique des fibromes utérins dans la région de Sidi Bel Abbes Algérie. *The Pan African Medical Journal*, 15.

Chedekel-Boston UL, 2016. Quick menstrual cycle linked to lower fertility. *Futurity*.

Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B et Bouchard P, 2006. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales et endocrinologie. Orphanet*, 1, 2-4.

Ciangura C et Poitou-Bernert C, 2011. Complications des obésités, *Endocrinologie Nutrition*, 10-506-E10.

Cintra MTR, Balarin MAS, Tanaka SC, Silva VLM, 2018. Polycystic ovarian syndrome: rs1799752 polymorphism of ACE gene. Instituto de Ciencias Exatas, Naturais e Educacao (Icene) - Universidade Federal do Triangulo Mineiro (UFTM), 64, 1017-1022.

Coates D, 2003. The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of biochemistry and cell biology*, 35,769-773.

Cole J, Ertoy D et Bernstein KE, 2000. Insights derived from ACE knockout mice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 1, 137-41.

Davie E, 2012. Un premier enfant à 28 ans. Division Enquêtes et études démographiques, Insee.

Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ et al., 1998. Erdos EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension*, 31, 912-917.

Della valle AC, 2019. Groupes sanguins (O, A, B, AB). Définition et compatibilité. *Le journal des femmes santé*.

Références bibliographiques

Dellus S, 2019. 4 choses à savoir sur le syndrome des ovaires polykystiques, Santé Magazine.

Deng J, Jia M, Cheng X, Yan J et al., 2017. ABO blood group and ovarian reserve: a meta-analysis and systematic review, 8, 25628-25636.

Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Cespedes Pet al., 2009. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*, 92, 1067-1079.

Dharmesh SM, Baenziger JU, 1993. L'œstrogène module l'expression des glycosyltransférases qui synthétisent les oligosaccharides sulfatés sur la lutropine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 11127-11131.

Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K et al., 2000. A novel angiotensin-converting en-zyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin. *Circ. Res*, 87, E1–E9.

Dossenbach-GlaningerA, van Trotsenburg M, Schneider B, Oberkanins C et al., 2008. ACE I/D polymorphism and recurrent first trimester pregnancy loss: Interaction with SERPINE1 4G/5G and F13 Val34Leu polymorphisms. *Br J Haematol*, 141, 269-271.

Dulay AT, 2020. Avortement spontané (Fausse couche), MD, Main Line Health System Dernière révision totale oct.

Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D et al., 2001. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *American Journal of Cardiology*, 88, 1-20.

Elliot J, 2012. medifocus guidebook. female infertility.

Eynon N, Ruiz JR, Oliveira J et al., 2011. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol*, 589, 3063-3070.

Fatima P, Rahman D et Hossain H.B, 2015. Psychosocial consequences of infertility on infertile women. *Mymensingh Med J*, 24, 704-709.

Faure C et al, 2012. Fausse couche spontané et obésité. Médecine de la reproduction. *Gynécologie et endocrinologie*, 1-8.

Références bibliographiques

Fernandez H et Donnadiou AC, 2007. Adénomyose .*J Gynécologie Obstetrique Biol Reprod*, 85-95.

Fernandez H, 2007. Endométriose un consensus thérapeutique .le groupe de travail du CNGOF, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36, 91.

Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert Tet al., 2013.Sracoïdose: aperçu clinique. *Forum Med Suisse*, 13, 265-270.

Ford HB et Schust DJ, 2009.Recurrentpregnancyloss:Etiology,diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* , 2, 76-83.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon, MN, Zeggini E, et al., 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity, *Science*, 316, 889-894

Frering, Blanchet, Gignoux et Darnis, 2019.Obésité : Présentation. Centre Lyonnais de chirurgie digestive.

Gambineri A, Laudisio D, MaroccoC, Radellini S et al., 2019. Female infertility: whichrole for obesity?, 9, 65-72.

Gassó P, Ritter MA, Mas S, Lafuente A, 2014. Influence of ABO genotype and phenotype on angiotensin-converting enzyme plasma activity, 15, 580-584.

Gintoni I, Adamopoulou M et Yapijakis CH, 2021. The Angiotensin-converting Enzyme Insertion/ Deletion Polymorphism as a Common Risk Factor for Major Pregnancy Complications, 35, 95-103.

González-Jiménez ,2011 .Genes and obesity: A cause and effect relationship, *Endocrinología y Nutrición* (English Edition), 58, 492-496.

Gruffat X, 2020. Surpoids et Obésité. Creapharma.ch.

Gruffat X, 2021. Médicaments qui font grossir. Creapharma.ch.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR et Flegal KM. 2004. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults. *JAMA*. 219, 2847-2850.

Heffner JL, 2003. La reproduction humaine . Science medical. Laennec,1.

Références bibliographiques

Henriksen EJ et Jacob S, 2003. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol*, 196, 171-179.

Hill JH, Alreja M et Elias CF, 2013. From Precocious Puberty to Infertility Metabolic Control of the Reproductive Function, 4.

Houjjaj D, 2020. Profils, impacts et prise en charge des fibromes utérins à propos de 137 cas.

Inhorn MC et Patrizio P, 2015. Infertility around the globe. New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century, *Hum. Reprod. Update*, 21, 411-426.

Inserm, 2019. Infertilité. La science pour la santé.

Inserm, 2019. Obésité. La science pour la santé.

Inserm, 2019. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). La science pour la santé.

Jae-Young UM, Kyong-Suk Mun, Nyeon-Hyoung AN, Pil-Geun Kim et al., 2003. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. *Clinica Chimica Acta*, 328, 173-178.

Jia H, Wang B et Yu L, 2013. Association du polymorphisme d'insertion / délétion de gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec le syndrome des ovaires polykystiques: une méta-analyse. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 14, 255-262.

John R, Lee MD et Hopkins V, 2013. Le SOPK, une nouvelle épidémie qui cause l'infertilité, la pilosité excessive, l'acné et plus encore, 522-571.

Johnson MH, 2002. Reproduction. Science médicale, *pasteur*, 5.

Junot C, Gonzales MF, Ezan E, Cotton J et al., 2001. RXP 407, a selective inhibitor of the N-domain of angiotensin I-converting enzyme, blocks in vivo the degradation of hemoregulatory peptide acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro with no effect on angiotensin I hydrolysis. *J PharmacolExpTher*, 297, 606-11.

Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM. et al., 2002. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 5746-50.

Références bibliographiques

- Krassas GE, 2000.** Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril*, 74, 1063-1070.
- Krassas GE, Poppe K et Glinoeer D 2010.** Thyroid function and human reproductive health. *Endocr*, 31, 702–755.
- Kucera M, Crha I, Vasků A, et al., 2001.** Polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) and TNF-beta genes in men with disorders of spermatogenesis–pilot study *CeskaGynekol*, 66, 313-317.
- Laghzaoui O, 2016.** Avortements non médicalisés. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Maroc, 24,
- Lansac J, Guérif F, Barrière P et Bouchot O, 2005.** Collectif. AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.
- Larsen U, 2003.** Infertility in Central Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 8, 354-367.
- Lavaud MC, 1994.** Le test post coïtal. *Laboratoire de biologie de la reproduction. Hôpital Edouard Lyon*, 4, 346-352.
- Lavaud MC, 1995.** Le test croisé de pénétration de la glaire cervical in vitro. *Laboratoire de biologie de la reproduction. Hôpital Edouard Lyon*, 5, 62-69.
- Lavergne N, Aristizabal J, Zátka V, Erny R et al., 1996.** Uterine anomalies and in vitro fertilization, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 68, 29-34.
- Lenglart F, 2020.** Conditions de vie des jeunes femmes en zone rurale : des inégalités par rapport aux hommes ruraux et aux urbaines. Étude et résultat.
- Li H.H, Xu X.H et Tong J, 2016.** Association of TNF- α genetic polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol*, 14, 6.
- Linne Y. 2004.** Effects of obesity on women's reproduction and complication during pregnancy. *Obes Rev*, 5, 5137-5143.
- Mâchoire SH, Atta K, Tariq S et Amir .F, 2018.** How good is the obesity associated with blood groups in a cohort of female university going students?, 34, 452-456.

Références bibliographiques

Maffuli N, Margiotti K, Longo U G et al., 2013. The genetics of sportsinjuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*, 3, 173-89

Maheshwari A, Fowler P et Bhattacharya S, 2006. Évaluation de la réserve ovarienne- devrions-nous effectuer des tests de réserve ovarienne systématiquement ? *Hum Reprod*, 21, 2729-2735.

Mai AH. 2016. Facteur de risque de l'infertilité féminine dans l'ouest de l'Algérie. Biologie de la reproduction et du développement. Université Djillali Liabes de Sidi Bel-Abbes.

Malhotra N, Anupama B, Mani K et Suneeta M, 2012. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis *Arch Gynecol Obstet*, 286, 525-530.

Marcus S, Ai-Shawaf T et Brinsden P, 1996 . The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol*, 175, 85-9.

Marieb EN et Hoehn, 2019. Anatomie et physiologie humaine, 6, 1225-1232.

Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD et StevensT GA. 2012. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Population Health Metrics*, 10,1-170.

Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG et al., 2008. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*, 277, 389-93.

Mavromati M, 2015. Diabète. Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, 14.

Maya NM, Faximan SR, Boerma T, Vanderpoel S et al., 2012. Tendances nationales. Régionales de l'infertilité: analyse systématique de 277 enquêtes de santé. *PLoS Med*.

MMJ, 2019. Puberté précoce : Quel impact sur l'avenir des petites filles ?

Moradzadegan A, Vaisi-Raygani A, Nikzamir A et Rahimi Z, 2014. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (I/D) (rs4646994) and VEGF

Références bibliographiques

polymorphism (+405g/c; rs2010963) in type II diabetic patients: Association with the risk of coronaryartery disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16, 672-680.

Moschos S, Chan JL et Mantzoros, 2002. Leptine and reproduction: a review. *Fertil Steril*, 77, 433-444.

Motawi TK, Shaker OG, Shahin NN et Ahmed NM, 2016. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism association with obesity and somerelated disorders in Egyptian females: a case-control observational study, 13, 68.

Motovali-Bashi M, Sedaghat S et Dehghanian F, 2015. Association between Serum Paraoxonase 1 Activities (PONase/AREase) and L55M Polymorphism in Risk of Female Infertility. *Avicenna J. Med. Biotechnol*, 7, 173-178.

Nachtigall RD, 2006. International disparities in access to infertility services, *Fertil Steril*, 85, 871-875.

Nejat EJ, Jindal S , Berger D et Buyuk E , 2011. Implications of blood type for ovarian reserve, *Human Reproduction*, 26, 2513–2517.

Nono C, Fokumlah P, Sab Fru C, Sobngwi E et al., 2010. Diabètes et métabolisme. Prévalence de l'obésité chez les femmes adultes en milieu urbain en Afrique subsaharienne. *ELSEVIER* , 36, 114.

Olivennes F, Hazout A et Frydman R, 2002. Assistance médicale à la procréation Masson. Abrégés.

Organisation mondiale de la santé, 2014. Infertility definitions and terminology.

Organisation mondiale de la santé, 2020. Infertility.

Organisation mondiale de la santé, 2020. Principaux repères sur l'obésité et le surpoids.

Pan PP, Qi-Tao Zhan, Fang le, Ying-Ming Zheng et al., 2013. Les enzymes de conversion de l'angiotensine jouent un rôle dominant dans la fertilité. *Int J Mol Sci*. 14, 21071-21086.

Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M et al., 2003. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, 9, 359–372.

Références bibliographiques

Pereira VM, Reis FM, Santos RA, Cassali GD et al., 2009. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1R7) and Mas receptor in the rat ovary *Reprod. Sci*, 16, 1165-1174.

Perlemuter L, Collin G et Selam JL, 2000. Diabète et maladies métaboliques. *Masson Paris*, 3, 329-338.

Poornima P, Subramanyam K, Khan IA, et al., 2015. The insertion and deletion (I28005D) polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a risk factor for osteoarthritis in an Asian Indian population *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16, 1281-1287.

Porcu-Buisson G, 2007. Stérilité du couple conduite de la première consultation, institut médical de la reproduction, 57, 313-320.

Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, Diab F et al., 2006.luteinized unruptured follicule syndrome. *Human reproduction*, 11, 2110-2113.

Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F et al., 1997. Reproductive impact of congenital mullerian anomalies. *Hum Reprod*, 12, 77-81.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F et al., 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for a half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*, 86, 1343-1346.

Ritz P, 2007. Poids et hormones sexuelles chez la femme. Pôle de maladies métaboliques et de médecine interne, CHU Angers, 30, 4-6.

Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G et al., 2010. Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain),*Endocrinol Nutr*, 57, 203-209.

Rogers, 2008. Tabaco and pregnancy, overview of exposures and effects. *Birth defects res C. embryo today*, 84, 1-15.

Roman H, Rozsnay F, Puscasiu L, Resch B, et al., 2010. Complications Associated With Two Laparoscopic Procedures Used in the Management of Rectal Endometriosis. *Journal of the Society of Laparo endoscopic Surgeons*, 14, 77-169.

Références bibliographiques

- Rosenthal L, 2015.** Infertility et Pre-Diabetes – What's the Relationship ?RMA of CT.
- Santoro N, Filicori M et Crowley WF Jr, 1986.** Hypogonadotropic disorders in men and women : diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev*, 7, 11-23.
- Sarfati J et al, 2010.** Obésité et fertilité de la femme, *Annales d'endocrinologie*, 71, S19-S23.
- Sarfati J, Bry H, Young J et Christin-Maitre S, 2012.** Obésité-Fertilité-Grossesse. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète*, 59, 25-29.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al., 2006.** Polymorphismes ACE. *Circ. Rés*, 98, 1123-1133.
- Schwartz D, 1985.** La fertilité humaine. *Médecine/Science*, 85, 24-29.
- Seshagiri P.B, 2001.** Molecular insights into the causes of male infertility. *J. Bio sci*, 26, 429-435.
- Shahmoradi S, Ahmadalipour A et Salehi M, 2014.** Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranianeliteathletes. *Adv Biomed Res*, 3, 207.
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N et al., 2012.** Hyperprolactinemia-inducedovarianacyclicityisreversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*, 122, 3791-3795.
- Sonigo C, Young J et Binart N, 2013.** Hyperprolactinémie et infertilité, Approche physiopathologique, 29, 242-244.
- Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J et al.,1988.** Two putative active centers in humanangiotensin I-converting enzyme revealed by molecularcloning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 9386-9390.
- Spyroulias GA, Nikolakopoulou P, Tzakos A, Gerothanassis IP et al., 2003.** Comparison of the solution structures of angiotensin I et II. Implication for structure-functionrelationship. *Eur J Biochem*, 270, 2163-2173.

Références bibliographiques

Sturrock ED, Natesh R, van Rooyen JM et Acharya KR, 2004. Structure of angiotensin I-converting enzyme. *Cell Mol Life Sci*, 61, 2677-2686.

Su MT, Lin SH et Chen YC, 2013. Études d'association génétique de gènes ACE et PAI-1 chez des femmes ayant une perte de grossesse récurrente: revue systématique et méta-analyse. *Thromb Haemost.* 109, 8-15.

Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaërt D et al., 2016. *Embryologie et histologie humaines*. Elsevier Masson SAS.

Taheri H, El ghali H, Benali I et Abda N, 2020. Profil épidémiologique de l'infertilité au Maroc, *Médecine de la Reproduction*, 22, 191-7.

Teissier M.P, Combes C et Lopez S, 2004. Le syndrome des ovaires polykystiques. *Métabolisme hormones diabète et nutrition*, 45, 159-160.

Tipnis S. R, Hooper N. M, Hyde R, Karran E et al.,2000. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 275, 33238-33243.

Torre A et Fernandez H, 2007. Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36, 423-446.

Tournaire M, 1996. L'hyperprolactinémie. Collège national des gynécologues et des obstétriciens français.

Tyler A, Tyler ET et Denny PC, 2010. Concepts et expériences en immunoreproduction. *Fertil Steril*, 18, 153-166.

Van Zonneveld P, Scheff GJ, Broekmans FJ, Blankenstein M, et al., 2003. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod*, 18, 495-501.

Warner FJ, Smith AI, Hooper NM et Turner AJ, 2004. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective, 61, 2704-2713.

Webber LJ, 2003. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 362, 1017-1021.

Références bibliographiques

Widmaier EP, Raff H et Strang KT, 2013. Système endocrinien. *Physiol Hum. Mécanisme Fonct Org.* Maloine, 6, 311-313.

Willis. D, Mason. H, Gilling-Smith. C et Franks. S, 1996. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*,81, 302-9.

Wolff. M.V , Kohl Schwartz. A , Bitterlich.N , Stute.P et al.,2019. Seuls l'âge des femmes et la durée de l'infertilité sont les facteurs pronostiques du taux de réussite de la FIV en cycle naturel, *Archives de Gynécologie et Obstétrique*, 299, 883-889.

Yang Y, Luo Y et Yuan J, 2015. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancyloss: a comprehensive evaluation. *Arch. Gynecol. Obstet*, 293, 1197-1211.

Zaidouni A, 2020. Evaluation des effets de la Consultation Infirmière sur le Stress de l'infertilité Perçu: Cas du Centre Public de Procréation Médicalement Assistée de Rabat.

Ziegler D, Borghese B et Chapron C, 2010. Endometriosis and infertility. *Pathophysiology and management.* *Lancet*. 376, 730-738.

Zins.M, Goldberg. M, Carton. M, Guéguen. A et al., 2016. CONSTANCES: Une cohorte Française pour la recherche et la santé publique . *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 612-6.

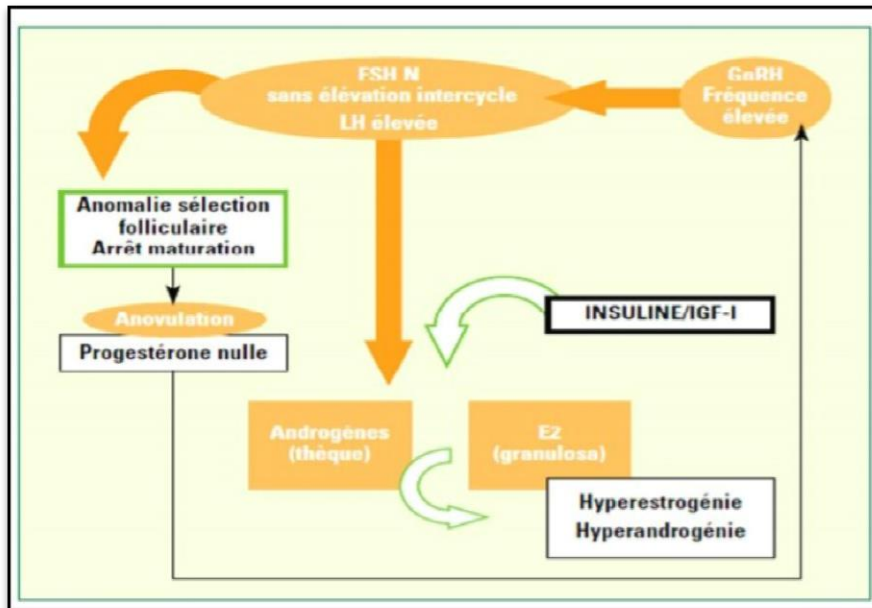
Zizzari P, Epelbaum J et Tolle V, 2008. Ghréline et reproduction, médecine de la reproduction. *Gynécologie et endocrinologie*, 20, 85-93.

Zorn JR et Savale M, 2005. Stérilité du couple. Elsevier Masson.

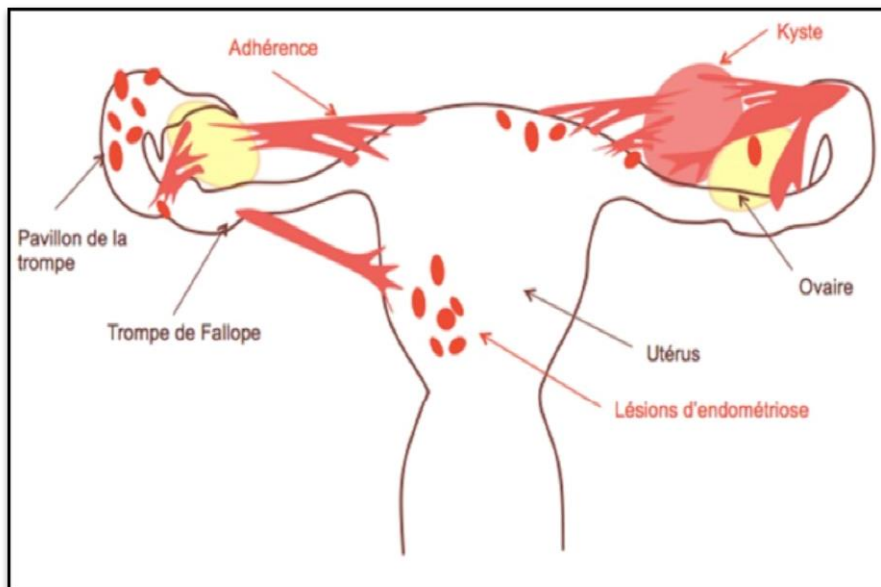
Annexes

Annexes

Annexe I : Le mécanisme d'anovulation chez les femmes atteintes du SOPK (Teissier *et al.*, 2000).



Annexe II : Différents lésions de l'endométriose (Belaishet *et al.*, 2003).



Annexes

Annexe III : Etiologies et les fréquences de l'insuffisance ovarienne prématurée (Christine-maitre *et al*, 2002).

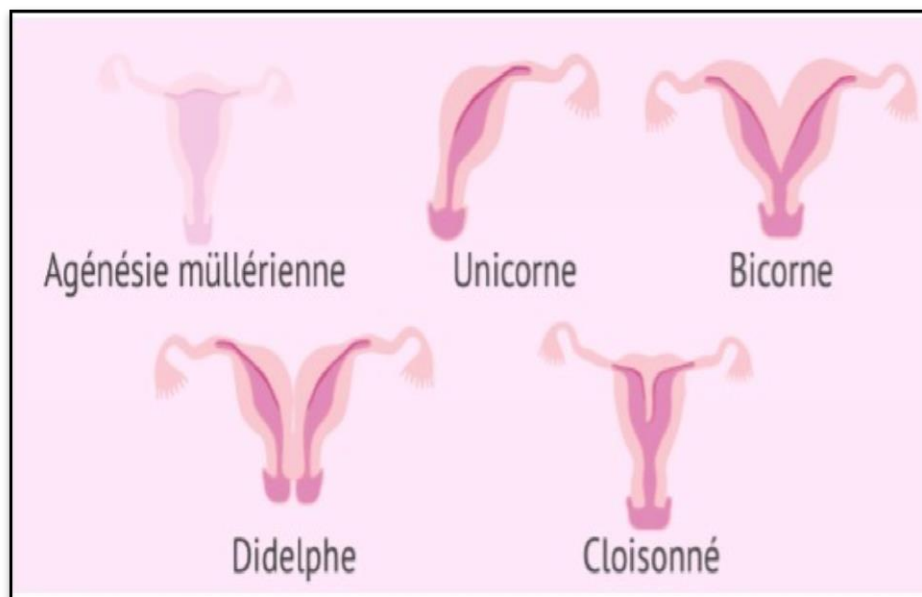
	<i>Etiologie</i>	<i>Fréquence</i>
Auto-immune	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Polyendocrinopathie de type II IOP avec maladie autoimmune	?
Toxique-latrogène	Chimiothérapie	
	Radiothérapie	
	Ovariectomie bilatérale	
	Tabac ?	
Virale	Oreillons ?	
Génétiques		
<i>Chromosome X</i>	Syndrome de Turner	1/2 500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	FRAXA	1/590
<i>Autosomes</i>	Gène <i>BMP15</i>	< 10 cas
	Mutation du récepteur de la FSH	< 10 cas
	Mutation de FSHβ	< 10 cas
	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Blépharophimosis (BPES) Gène <i>FOXL2</i>	?
	Ataxie-télangiectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l' <i>aromatase</i>	< 10 cas
	Gène <i>17 α hydroxylase, 17-20 desmolase</i>	
Gène STAR	< 10 cas	
Gène <i>inhibine alpha</i>	< 10 cas	
Gène <i>GDF9</i>	< 10 cas	

Annexe IV : Les différentes localisations de l'endométriose (Fernandez, 2007)

Localisation	Site d'implantation
Localisations pelviennes	Utérus : jusqu'à 70%
	Ovaire : plus de 50% (l'atteinte de l'ovaire gauche est plus fréquente)
	ligament tubo ovarien : plus de 30%
	Cul de sac postérieur (Douglas) : plus de 30%
	Ligaments utérosacrés : 30 à 70%
	Vagin : environ 15%
	Cul de sac vésico-utérin et vessie : 5 à 10%
	rectum et charnière recto sigmoïdienne : 75 à 90%
Localisations extra pelviennes	Système digestif : colon, estomac, intestin jusqu'à 30%
	Cicatrice cutanée, de césarienne ou d'épisiotomie
	Thorax : diaphragme, plèvre et poumons

Annexes

Annexe V: Les malformations utérines (lavergne et *al.*, 1996).



Annexe VI : Teste de pénétration croisée (Zorn *et al.*, 2005).

Test normal		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Glaire déficiente		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	NEGATIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Sperme déficient		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Annexes

Annexe VII : Les examens qui peuvent être utilisés dans les différents types d'infertilité (Barillier, 2007).

Type de stérilité	Examens
Stérilité cervicale	Test de Hühner, test de pénétration croisée
Malformations cervico-vaginales, utérines	Hystérosalpingographie, échographie, hystéroscopie
Utérine (fibromes, adénomyoses...)	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie
Endométriose	Hystérosalpingographie, coelioscopie
Distilbène	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie, bilan hormonal
Tubaire	Recherche infection, hystérosalpingographie, échographie, coelioscopie, salpingographie sélective, cathétérisme rétrograde
Troubles de l'ovulation	Bilan hormonal, tests dynamiques, échographie, coelioscopie
Anomalies chromosomiques	Caryotype

Annexe VIII : Médicaments pouvant favoriser une prise de poids (OMS, 1997)

Médicaments pouvant favoriser une prise de poids	
Médicaments	Principales pathologies traitées ou autres emplois
Antidépresseurs tricycliques, lithium	Dépression
Sulfamides hypoglycémiant	DNID
Bêtabloquants	Hypertension
Certains contraceptifs stéroïdiens	Contraception
Corticostéroïdes	Diverses maladies
Insuline	DNID
Cyproheptadine	Allergie, rhume des foins
Acide valproïque, neuroleptiques	Epilepsie
Phénothiazine	Psychose
Pizotifène	Migraine

Annexes

Annexe IX : Fiche de consentement du patient

Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Chef de laboratoire : Pr D.SATTA

Formulaire de consentement pour étude génétique

Je soussigné(e) : Nom Prénom

Certifie avoir été pleinement informé(e) par le :

1. Des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant
 2. Du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus
 3. Que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre du cancer du sein
 4. Que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé
 5. Que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que toute information confidentielle me concernant
- **Donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études**
 - **Accepte que le prélèvement puisse être utilisé pour ces examens.**

Fait à :

Le :

Signature du patient

Nom et signature du responsable de prélèvement

Cachet du laboratoire

Résumés

Résumé

L'infertilité féminine est une incapacité à tomber enceinte et à avoir une grossesse réussie. Ceci est généralement diagnostiqué après qu'une femme a essayé de tomber enceinte pendant 12 mois. Depuis quelques années les chercheurs ont découvert le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et notre étude développe l'idée pour savoir l'effet de ce polymorphisme sur l'infertilité féminine chez les femmes obèses.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques démographiques, topographiques, phénotypiques et d'examiner d'éventuelles l'implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* sur l'infertilité chez les femmes obèses avec IMC ≥ 30 kg/m².

Méthodes : Ce travail a été étudié sur 14 femmes infertiles obèses et 10 femmes fertiles. Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.

Résultat : La moyenne d'âge des femmes est de 33,7 ans avec des extrêmes de 25 ans à 42 ans. Dans notre étude, les trois génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables ; Après calcul de l'OR et de la p-value ($p = 0,26$ pour DD *versus* II+DI ; $p = 0,36$ pour II *versus* DI et $p = 0,06$ pour I *versus* D).

Dans notre échantillon, une association significative entre polymorphisme du gène *ECA* et le SOPK chez les femmes infertiles avec obésité qui a été observée.

Conclusion : L'étude génétique avait révélé qu'il n'existe pas une association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'infertilité féminine chez les femmes obèses, des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.

Abstract

Female infertility is an inability to get pregnant and have a successful pregnancy. This is usually diagnosed after a woman has been trying to get pregnant for 12 months. In recent years researchers have discovered the I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme (*ACE*) gene and our study develops the idea to know the effect of this polymorphism on female infertility of obese women.

The objective of our study was to spec the demographic, topographic, phenotypic characteristics and to examine the possible involvement of the I/D polymorphism of the *ACE* gene on infertility in obese women with BMI ≥ 30 kg/m².

Methods: This work was studied on 14 obese infertile women and 10 fertile women after extraction of leukocyte DNA, the sequence of interest had been amplified by direct PCR and analyzed by electrophoresis.

Result: the average age of the women was 33.7 years with extremes from 25 to 42 years. In our study, the three genotypes are represented with variable genotypic and allelic frequencies; after calculation of the OR and p-value (p = 0.26 for DD versus II+DI; p = 0.36 for II versus DI and p = 0.06 for I versus D).

In our sample, a significant association between *ACE* gene polymorphism and PCOS in obese infertile women was observed.

Conclusion: The genetic study had revealed that there is no significant association between the *ACE* gene I/D polymorphism and female infertility of obese women, larger scale molecular studies should be conducted to clarify the impact of this polymorphism.

تلخيص

العقم عند النساء هو عدم القدرة على الحمل ونجاح الحمل. عادة ما يتم تشخيص هذا بعد أن حاولت المرأة الحمل لمدة 12 شهرًا. في السنوات الأخيرة ، اكتشف الباحثون تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ECA) وتقوم دراستنا بتطوير الفكرة لمعرفة تأثير تعدد الأشكال على العقم عند النساء البدينات .

الهدف من دراستنا هو توضيح الخصائص الديموغرافية والطبوغرافية والظاهرية ودراسة الآثار المحتملة لتعدد الأشكال I / D للجين ECA على العقم عند النساء البدينات بمؤشر كتلة الجسم 30 كغ / م².
الطريقة: تمت دراسة هذا العمل على 14 من النساء البدينات اللواتي يعانين من العقم و 10 من النساء الخصيات وبعد استخراج الحمض النووي لخلايا الدم البيضاء ، تم مضاعفة الأليل بتقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل وتحليله بالرحلان الكهربائي.

النتيجة: يبلغ متوسط عمر النساء 33.7 سنة تتراوح بين 25 و 42 سنة كأقصى حد. في دراستنا، يتم تمثيل الأنماط الجينية الثلاثة مع ترددات جينية و أليلية متغيرة بعد حساب

(Dمقابل I ل $p = 0.06$ و DIمقابل II ل $p = 0.36$ و II+DIمقابل DDD ل $p = 0.26$ و OR في العينة، لوحظ وجود ارتباط كبير بين تعدد الأشكال الجينية وتكيس المبايض لدى النساء المصابات بالعقم والبدانة.

الخلاصة: كشفت الدراسة الجينية أنه لا يوجد ارتباط بين تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والعقم عند النساء البدينات ، يجب إجراء دراسات جزيئية على نطاق واسع لتوضيح تأثير تعدد الأشكال.

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : SLIMANI Imene
FERHAOUI Assala

Implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les femmes infertiles et obèses avec $IMC \geq 30$ kg/m².

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire

L'infertilité féminine est une incapacité à tomber enceinte et à avoir une grossesse réussie. Ceci est généralement diagnostiqué après qu'une femme a essayé de tomber enceinte pendant 12 mois. Depuis quelques années les chercheurs ont découvert le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et notre étude développe l'idée pour savoir l'effet de ce polymorphisme sur l'infertilité féminine chez les femmes obèses.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques démographiques, topographiques, phénotypiques et d'examiner d'éventuelles l'implication du polymorphisme I/D du gène *ECA* sur l'infertilité chez les femmes obèses avec $IMC \geq 30$ kg/m².

Méthodes : Ce travail a été étudié sur 14 femmes infertiles obèses et 10 femmes fertiles Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.

Résultat : la moyenne d'âge des femmes est de 33.7 ans avec des extrêmes de 25 ans à 42 ans. Dans notre étude, les trois génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables ; Après calcul de l'OR et de la p-value ($p = 0,26$ pour DD *versus* II+DI ; $p = 0,36$ pour II *versus* DI et $p = 0,06$ pour I *versus* D).

Dans notre échantillon, nous avons observé qu'il n'existe aucune association significative entre le polymorphisme du gène *ECA* et l'infertilité féminine chez les femmes obèses mais une association significative a été observée entre le polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et le SOPK chez les femmes infertiles et obèses.

Conclusion : L'étude génétique avait révélé qu'il n'existe pas une association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'infertilité féminine chez les femmes obèses, des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.

Mots-clés : enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*), infertilité féminine, obésité féminine, $IMC \geq 30$ kg/m², gène de l'*ECA* polymorphisme de l'I/D.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

Présidente du jury : Pr Satta. D (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine).

Rapporteur : Dr DAOUI. Z (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna).

Examineur: Dr SEMMAME. O (MCA Université des frères Mentouri Constantine).

