

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique des paramètres hormonaux et moléculaire
du gène *ACE* chez les femmes avec un syndrome des ovaires
polykystiques candidates à la réalisation d'une FIV-ICSI**

Présenté par :

ABADI Asma

Le 16/06/2022

CHAREF Wissame

Jury d'évaluation :

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 1 : CHELLAT Djalila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 2 : MOKRANI El Hassen (MC-B - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique des paramètres hormonaux et moléculaire
du gène ACE chez les femmes avec un syndrome des ovaires
polykystiques candidates à la réalisation d'une FIV-ICSI**

Présenté par :

ABADI Asma

Le 16/06/2022

CHAREF Wissame

Jury d'évaluation :

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 1 : CHELLAT Djalila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 2 : MOKRANI El Hassen (MC-B - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier infiniment notre encadreur Docteur **REZGOUN Mohamed Larbi**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance... C'était une expérience très enrichissante, merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée quant à la réalisation de ce mémoire malgré les difficultés qu'on a rencontrées. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé qu'auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçues en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous remercions Madame **CHELLAT Djalila**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour son aide précieuse lors de la réalisation de la partie moléculaire.

Nous remercier vivement les membres de jury qui nous feront l'honneur d'évaluer notre modeste travail de recherche.

Nos remerciements s'étendent également à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenus dans la poursuite de nos études

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du service de procréation médicale assistée (PMA) de clinique privée Ibn-Rochd Constantine, qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

On remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas été cités ici.

Dédicaces

À l'aide **d'Allah** tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À ma très chère maman Hafida

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon très cher papa Abdelfatah

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

À ma très chère sœur Amina

Merci de de me suivre et de m'encourage merci de me rappeler aussi souvent que nécessaire que rencontrer des difficultés en tant que femme, en tant que fille, en tant que mère, en tant qu'amie est normal et qu'on vit tous des moments plus difficiles à surmonter; mais j'ai toujours la chance de t'avoir à mes côtés.

À mon très cher frère Ahmed

Puisse Dieu te donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

À mes proches Soo, Titou, Louda, Youpi

Qu'Allah vous garde à moi, merci pour votre soutien et merci d'avoir supporté mes sautes d'humeur

À ma très chère binôme Assma

Avec qui j'ai partagé des moments inoubliables
C'est avec un immense plaisir de travailler avec toi .

À toutes mes fidèles amies

Asrar, Rahma, Ferial, Bessouma, Sadjeda, Roumaissa
je vous dédie ce modeste travail en témoignage de notre belle amitié,
Que notre amitié soit sans fin

À mes chères cousines et cher cousin

Noussa, fifi, lina, imy, joujou, kouka, hamdoudou
Vous êtes toujours présent dans mon cœur et je vous aime .

À mes neveux

Nissou, Minou et Saden

Qu'Allah vous protège

À tous ceux que j'aime. À tous ceux qui m'aiment

Dédicaces

Je remercie, en premier lieu, **Allah** pour m'avoir donné la force et la volonté de terminer ce modeste mémoire

À ma mère Nadjet, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoi que je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

De toutes les mamans, tu es la meilleure.

À mon père Rabih, aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. d'encouragement et de prières... En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

À monsieur REZGOUN Mohamed Larbi Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle. Votre gentillesse, votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité mon profond respect et votre disponibilité permanente a toujours suscité mon admiration. Recevoir mes remerciements pour le grand honneur que vous m'avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.

À ma très chère binôme WISSAME mon âme sœur et ma moitié j'ai adoré travailler avec toi, je n'oublierai jamais les bons moments passés entre nous.

J'adresse également mes remerciements :

À ma très chère sœur Randa et mon petit frère **ANIS**, que Allah vous garde a moi et vous préserve en bonne santé et leur accorde langue vie.

À mon cher oncle KAMEL, je t'aime tellement, tu étais comme un père pour moi, que Dieu te protège et prenne soin de toi en bonne santé.

À mes chers professeurs, Mr Bensgueni, Mr Mokrani, Mr Zghbid, Mme Tenio, MrChikhi, et tous les professeurs qui ont participé de ma formation toutes mes années universitaires. j'ai été honoré d'être proche de vous et de votre équipe de biochimie appliquée que Dieu vous protège.

Aux plus belles deux sœurs **Meriem** et **Aya**, je remercie l'université qui m'a présentée à vous, j'ai passé les meilleurs moments avec vous

Aux plus belles amies et sœurs **Asrar , Rahma , Ferial, Ibtihal**, ceux avec qui j'ai passé les meilleurs jours à l'université je remercie Dieu qui m'a donné votre savoir. Le team biochimie appliquée: **Walid, Hasna, Mouatassim** Et mon cousin **Khiro**, ce fut une belle expérience d'étudier ensemble.

Mes fidèles amis **Mohamed Amine , Samy, Remzi** et mes **chers élèves**, vous m'avez été d'un grand soutien par vos prières.

Mes chats **Minouche, joujou, loulou**, et **bitcho** qui veillent la nuit avec moi aux heures de révision

À tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Abréviations

- ACE:** Angiotensin Converting Enzyme
- ACTH:** Adreno Cortico-Tropic Hormone
- ADH:** Anti-Diuretic Hormone
- AI et A II :** Angiotensine I et Angiotensine II
- AMH:** Anti-Mullerian Hormone
- ASRM :** American Society for Reproductive Medicine
- BBP :** Bleu de Bromo-Phénol
- BET :** Bromure d'ETHidium
- BK:** Bradykinin
- CI :** Confidence Interval
- CRH:** Corticotropin Releasing Hormone
- DHT:** Di-Hydro-Testosterone
- DO :** Densité Optique
- EDTA :** Ethylene Diamino Tetracetic Acid
- ESHRE :** European Society of Human Reproduction and Embryology
- FIV :** Fécondation *In Vitro*
- FSH:** Follicle Stimulating Hormone
- GH:** Growth Hormone
- GHIH:** Growth Hormone-Inhibiting Hormone
- GHRH:** Growth Hormone Releasing Hormone
- HCG:** Human Chorionic Gonadotropin
- HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
- HWE :** Hardy-Weinberg Equilibrium
- I/D:** Insertion / Deletion
- ICSI :** Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
- IMC :** Indice de Masse Corporelle
- LH:** Luteinizing Hormone
- LHR:** Luteinizing Hormone Receptor
- MSH:** Melanocyte-Stimulating Hormone
- NCBI :** National Center for Biotechnology Information
- NIH:** National Institute of Health

OR : Odds Ratio

OT: Oxytocin

PCR: Polymerase Chain Reaction

PIH: Prolactin Inhibitor Hormone

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PRH: Prolactin Releasing Hormone

PRL: Prolactin

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

RTH : Rapport Taille/Hanches

SDS : Sodium Dodécyle Sulfate

SHBG : Sex Hormon Binding Globuline

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Polymorphismes Nucléotidiques Simples

SOPK : Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques

SPM : Syndrome Pré-Menstruel

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TE : Tris-EDTA

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

Table des matières

Introduction

01

Partie bibliographique

Chapitre I : anatomie et physiologie ovarienne

1. Organisation générale de l'appareil génital féminin	04
2. Ovaires	04
2.1. Structure histologique	05
2.2. Fonction endocrine	06
2.3. Fonction exocrine	06
3. Activité ovarienne	06
3.1. Cycle menstruel	06
3.2. Phase folliculaire	07
3.3. Phase ovulatoire	08
3.4. Phase lutéale	08
4. Troubles du cycle menstruel	09

Chapitre II : régulation endocrine ovarienne

1. Système endocrine	10
2. Glandes endocrines	10
2.1. Hypothalamus	10
2.2. Hypophyse	11
2.3. Anté-hypophyse	12
3. Rôle de complexe hypothalamo-hypophysaire	12
3.1. FSH	12
3.2. LH	13
4. Régulation de la fonction ovarienne	14
4.1. Hormone anti-müllérienne	14
4.2. Œstrogène	15
4.3. Progestérone	16
4.4. Androgènes	16
4.5. Cycle ovarien et fluctuations hormonales	17
5. Axe hypothalamo-hypophysaire ovarien	18

Chapitre III : syndrome des ovaires polykystiques

1. Définition	20
2. Étiologie	20
3. Physiopathologie	21
4. Symptomatologie	23
4.1. Symptomatologie clinique	23
4.2. Symptomatologie biologique	24
5. Prise en charge	25
6. Génétique du SOPK	26

7. Gène ACE et SOPK	27
7.1. Enzyme ACE	27
7.2. Gène ACE	27
7.3. Polymorphisme I/D du gène ACE	28
7.4. Corrélation du polymorphisme I/D du gène ACE avec le SOPK	28

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Cadre de l'étude	29
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	29
3. Étude moléculaire	31
3.1. Patientes	31
3.2. Témoins	31
3.3. Analyse génétique	32
3.3.1. Extraction d'ADN à partir de sang total	32
3.3.1.1. Le prélèvement sanguin	32
3.3.1.2. L'extraction de l'ADN	32
3.3.2. Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait	33
3.3.3. Génotypage	33
3.3.3.1. Amplification de la région d'intérêt	33
3.3.3.2. Migration sur gel d'agarose	35
3.3.4. Analyse statistique	36

Résultats et discussion

1. Étude statistique	38
1.1. Description de la population d'étude	38
1.2. Âge	39
1.3. FSH	40
1.4. LH	41
1.5. LH/FSH	42
1.6. Prolactine	44
1.7. Œstradiol (E2)	45
1.8. TSH	46
1.9. Follicules recueillis et maturité ovocytaire	47
1.10. Influence des paramètres hormonaux sur la maturité ovocytaire	50
1.11. Discussion générale des résultats de l'étude statistique	51
2. Étude moléculaire	54

Conclusion et perspectives	66
---	----

Références bibliographiques	69
--	----

Résumés

Liste des figures

Figure 01. L'appareil génital féminin	04
02. Schéma d'une coupe d'ovaire	05
03. Les différentes étapes de folliculogenèse	08
04. Le cycle menstruel	09
05. Courbes d'évolution de deux hormones . LH et FSH	13
06. Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire	14
07. Métabolisme des œstrogènes	15
08. Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus	18
09. Le complexe hypothalamo - hypophyse - gonade chez la femme	19
10. Physiopathologie du SOPK	23
11. Profil de migration électrophorétique hypothétique des produits de PCR	35
12. Répartition selon la technique de PMA suivie	38
13. Répartition en tranches d'âge	39
14. Répartition selon le dosage de la FSH	40
15. Répartition selon le dosage de la LH	42
16. Répartition selon le rapport LH/FSH	43
17. Répartition selon le dosage de la prolactine	44

18. Répartition selon le dosage d'Œstradiol (E2)	45
19. Répartition selon le dosage de la TSH	47
20. Évaluation du nombre de follicules recueillis	48
21. Évaluation du nombre d'ovocytes matures	49
22. Évaluation de la proportion des ovocytes immatures recueillis	49
23. Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration	54
24. Fréquences génotypiques	55
25. Fréquences alléliques	56
26. Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études	60
27. Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études	61

Liste des tableaux

Tableau I. Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt	34
II. Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt	34
III. Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt	34
IV. Tableau de contingence croisé	36
V. Formulation des différents modèles de comparaison génétiques	37
VI. Follicules recueillis et maturité ovocytaire	48
VII. Influence des paramètres hormonaux sur la maturité ovocytaire	50
VIII. Fréquences génotypiques et alléliques dans notre population d'étude	55
IX. Résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D du par le test du χ^2 ...	57
X. Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études	59

Le Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (SOPK) est la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. Ce dysfonctionnement est caractérisé par un désordre hormonal et métabolique chez la femme. Le SOPK est dû à un dérèglement hormonal d'origine ovarienne et/ou centrale. Il entraîne une production excessive d'androgènes, en particulier de testostérone, habituellement produite en petite quantité dans l'organisme féminin. Il en résulte une élévation du taux de testostérone dans le sang des femmes concernées (**Puder et Pralong, 2009**).

Le SOPK, appelé également syndrome de *Stein et Leventhal* ou dystrophie ovarienne, a été décrit pour la première fois en 1935. Le nom de cette maladie vient de sa description, effectuée dans les années 30, reposant sur l'observation de ce que l'on pensait être des kystes dans les ovaires des patientes. En réalité, il s'agissait de multitudes de follicules au développement inachevé. Depuis 1990 et la conférence de la National Institut of Health (NIH), une majorité de praticiens s'accordaient pour définir le SOPK comme une maladie primitive conjuguant irrégularité menstruelle et hyperandrogénie. Plus tard, un groupe de travail international (consensus de Rotterdam) a proposé ce syndrome comme l'association d'au moins deux des critères : une oligo-anovulation ou anovulation, des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénie) et ovaire polykystique à l'échographie (**ESHRE, 2004**).

Parmi les symptômes les plus courants figurent des règles irrégulières, une pilosité abondante sur le visage et le corps, de l'acné, des troubles de la fertilité et une prise de poids. Le SOPK a pour origine un déséquilibre hormonal. Les hormones sont des messagers chimiques sécrétés par des glandes. L'hypophyse est une glande située au niveau du cerveau. Elle sécrète deux hormones : l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'Hormone Lutéinisante (LH) qui orchestrent le cycle ovarien. Leurs taux varient au cours du cycle, provoquant l'ovulation et les règles. Le taux de base de LH est en général plus bas que celui de FSH. En cas de SOPK, le taux de ces hormones varie généralement peu au cours du cycle. Le taux de base de LH est plus haut que celui de FSH et n'augmente pas en milieu du cycle. Cette LH élevée est à l'origine de la surproduction d'androgènes ovariens. Ainsi, les ovaires ne reçoivent pas les bons messages et le cycle menstruel est perturbé. On constate une élévation du taux sanguin de testostérone (hormone sécrétée par les ovaires habituellement en petite quantité) (**Krishnan et Muthusami, 2017**). Cette hausse est responsable de l'excès de poils sur le visage et le reste du corps ainsi que de l'acné. Le taux sanguin d'insuline (hormone sécrétée par le pancréas) a aussi tendance à augmenter en cas de SOPK. On parle alors d'insulinorésistance, qui peut se manifester par des taches brunes sur la peau (*acanthosis nigricans*) et également empêcher l'ovulation (**De Leo et al., 2016**).

Cette pathologie est un trouble métabolique, reproductif et hormonal associé évidemment à plusieurs problèmes de santé mentale et psychosociale, notamment la dépression, les troubles de l'alimentation, l'anxiété et l'insatisfaction corporelle et les troubles de l'alimentation. Le SOPK est un sujet très intéressant par son approche multidisciplinaire : endocrinologique et gynécologique, appuyée par la paraclinique (biologie et imagerie) (**Palomba et al., 2015**).

L'étiologie multifactorielle du SOPK repose sur une architecture génétique complexe qui n'a commencé que récemment à être élucidée. L'utilisation de l'analyse de gènes candidats a fourni plusieurs pistes prometteuses comme locus de risque de survenue du SOPK ou comme modificateurs génétiques des phénotypes des composants de ce dysfonctionnement (**Jones et Goodarzi, 2016**). L'une des pistes génétiques explorées cette dernière année est le polymorphisme insertion / délétion (I/D) du gène *ACE* (Angiotensin-Converting Enzyme) qui code pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette enzyme joue un rôle clef dans le Système Rénine-Angiotensine (SRA) par la conversion de l'angiotensine I (AI) en angiotensine II (AII), un puissant vasoconstricteur, et dans l'inactivation métabolique de la bradykinine (BK) un peptide vasodilatateur (**Corvol et al., 2004**). Le polymorphisme du gène *ACE* est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ECA. En effet, les sujets homozygotes pour l'allèle D montrent généralement des niveaux d'ECA circulante deux fois plus élevés que les sujets homozygotes pour l'allèle I, les sujets hétérozygotes montrant des niveaux intermédiaires (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**).

Un certain nombre d'études ont été menées récemment sur l'association de ce polymorphisme avec diverses maladies : maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, hypertension, diabète, cancers (tel le cancer du pancréas, de la prostate, l'œsophage, le sein, le poumon, gastrique et colorectal). Ces études ont démontré, pour la plupart, que les fréquences du génotype DD sont significativement élevées et sont probablement associées au développement de ces pathologies (**Jia et al., 2013**).

Il existe des preuves pour indiquer que le SRA peut influencer la maturation des ovocytes, l'ovulation et la genèse des stéroïdes ainsi que la formation du corps jaune par le biais d'interactions complexes avec d'autres systèmes. L'ECA est l'un des composants du SRA et peut être exprimée dans plusieurs tissus tels que les ovaires. L'ECA et ses produits sont associés à l'angiogenèse de l'endothélium ovarien *in vitro* et à la reprise de la méiose, de la genèse des stéroïdes et de la croissance folliculaire (**Karabulut et al., 2010**).

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la pathogenèse du SOPK. L'étude de cette association a été initiée pour la première fois en 1999 par **Cao *et al.***, et la dernière en date de **2021** menée par **Nazeer *et al.*** Plusieurs études n'ont rapporté aucune contribution de ce polymorphisme dans la susceptibilité au SOPK, alors que d'autres ont trouvé une relation avec la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et les manifestations cliniques aggravées du SOPK (**Yari *et al.*, 2017**). Néanmoins, la dernière méta-analyse réalisée pour clarifier l'effet de ce polymorphisme dans la genèse du SOPK a été menée par **Chen *et al.*, 2021** et a rapporté une relation significative entre ce polymorphisme et le risque de SOPK chez les Caucasiens, mais pas chez les Asiatiques.

Objectifs :

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

- La réalisation d'une étude statistique visant à apporter une contribution à la détermination du profil hormonal des femmes atteintes de SOPK, candidates à la réalisation d'une technique de Procréation Médicalement Assistée (PMA) : Fécondation *In Vitro* (FIV) ou Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI), au niveau de la clinique Ibn Rochd - Constantine.
- La réalisation d'un questionnaire et l'exploitation des données recueillies pour évaluer l'impact de certains comportements et facteurs environnementaux (habitudes alimentaires, activité physique, habitudes toxiques, etc.) dans le développement de ce dysfonctionnement.
- La détermination des paramètres hormonaux prédictifs d'immaturation ovocytaire chez les femmes avec SOPK lors de FIV-ICSI en analysant, comparant et recoupant le profil hormonal des patientes ayant un taux d'ovocytes immatures élevé à la ponction.
- La réalisation d'une étude moléculaire de type cas-témoins visant à prospecter l'implication du polymorphisme I/D (*rs1799752*) du gène *ACE* (OMIM : 106180) comme facteur de risque génétique dans la survenue du SOPK.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE OVARIENNE

1. Organisation générale de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes de la femme assurant la fonction de reproduction. Il est soumis aux variations hormonales et se développe au moment de la puberté pour s'atrophier après la ménopause. Il se compose d'organes externes et internes : les organes génitaux externes sont essentiellement constitués par la vulve, limitée en haut par le mont de Vénus, latéralement par les grandes et petites lèvres, elle comprend, de haut en bas, le clitoris, le méat urinaire et enfin l'ouverture du vagin. Tandis que les organes génitaux internes comprennent deux glandes sexuelles, les ovaires qui produisent les ovules, ainsi que les voies génitales formées des trompes utérines (trompes de Fallope) qui conduisent les ovules jusqu'à dans l'utérus, de l'utérus et du vagin et de la glande mammaire (Gatti, 2018 ; Netter et Scott, 2019) (figure 01).

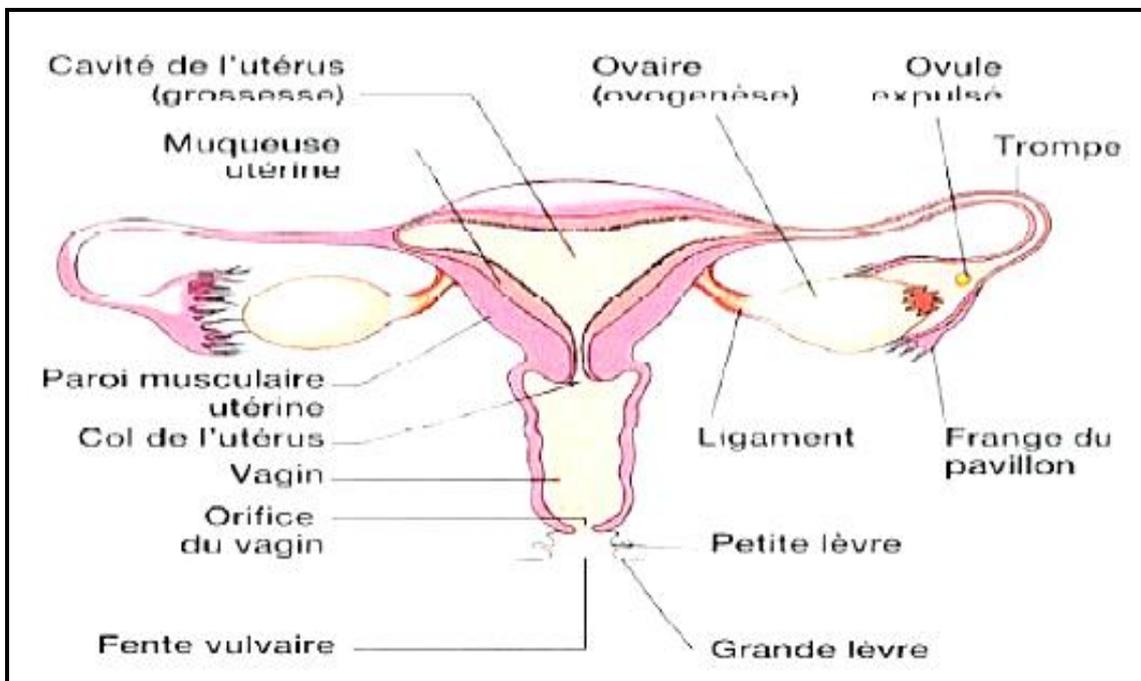


Figure 1. L'appareil génital féminin (Kierszenbaum, 2006).

2. Ovaires

Les ovaires sont des petits organes pairs, situés dans la cavité pelvienne de chaque côté de l'utérus, dont l'apparence varie au cours du cycle ovarien et de la période du cycle où l'ovaire est examiné. Ce sont les organes producteurs d'ovules chez la femme ; au nombre de deux, sont situés à droite et à gauche, ils s'allongent contre les murs latéraux du bassin. Leur forme est ovoïde (comme un œuf ou une amande) un peu aplatie. Chez les femmes n'ayant pas eu d'enfant, leur axe est vertical (Juhan *et al.*, 2013 ; Gatti, 2018).

L'aspect de l'ovaire change au cours de l'ovulation. La surface ovarienne est lisse jusqu'à la puberté, et devient par la suite irrégulière. Elle se couvre des zones surélevées formées par les follicules de De-Graaf (un petit kyste comportant l'ovule). Après l'ovulation, on observe une petite cicatrice remplaçant le follicule. Après la ménopause, les ovaires diminuent de volume, et la surface devient régulière après l'arrêt de l'ovulation. Les ovaires mesurent 3 à 4 cm de long, 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur, et sont de couleur blanche rosée. L'ovaire est presque libre dans la cavité péritonéale (cavité abdominale), son bord antérieur est lié à la trompe et à l'utérus par un ligament dit le ligament large (Juhan *et al.*, 2013 ; Gatti, 2018). L'ovaire présente double fonction ; une fonction exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et une fonction endocrine (sécrétion hormonale oestro-progestative) sous contrôle des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) (Bazot *et al.*, 2004).

2.1. Structure histologique

Chaque ovaire comporte deux zones distinctes : la zone médullaire et la zone corticale. La périphérie du stroma ou cortex comprend de nombreux follicules contenant des gamètes femelles (ovocytes) à différents stades de développement. On peut aussi y observer la présence de corps jaunes (follicules post-ovulatoires responsables de la production d'œstrogènes et de progestérone), de follicules dégénératifs et de follicules atrétiques. La zone centrale du stroma ou zone médullaire est quant à elle constituée d'un tissu conjonctif fibreux dans lequel sont localisés les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs. On y note notamment la présence d'artères spiralées appelées artères hélicines (Gatti, 2018) (figure 02).

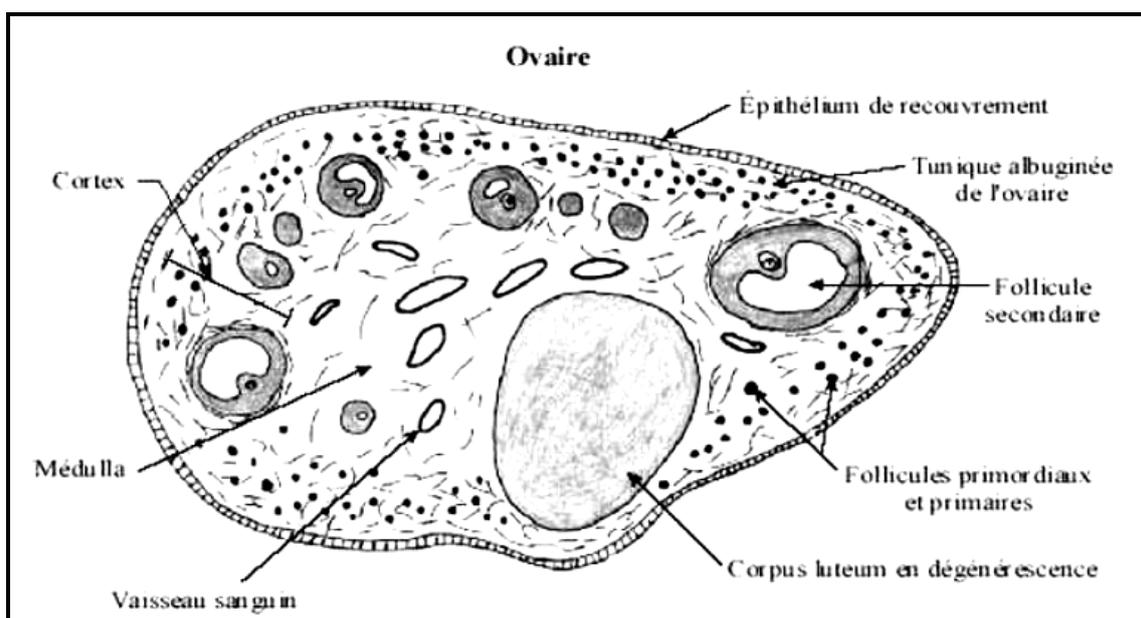


Figure 2. Schéma d'une coupe d'ovaire (Kierszenbaum, 2006).

2.2. Fonction endocrine

Cette fonction permet de produire les hormones stéroïdiennes dites sexuelles : essentiellement les œstrogènes et la progestérone ainsi que les androgènes. Ces hormones sont dérivées du cholestérol et diffusent facilement du fait de leur structure lipophile au travers des membranes cellulaires pour réagir directement avec des récepteurs intracellulaires. L'existence de cycles réguliers et harmonieux témoigne du bon fonctionnement de la mécanique ovulatoire et de l'intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Waugh et Grant, 2004).

2.3. Fonction exocrine

Cette fonction consiste à libérer à chaque cycle menstruel un ovocyte ou ovule prêt à être fécondé. Le développement folliculaire aboutissant à l'ovulation est un phénomène épisodique cyclique permettant de la puberté à la ménopause environ 400 ovulations (Poirot *et al.*, 2018).

3. Activité ovarienne

À partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, le fonctionnement de l'appareil génital de la femme repose sur l'activité cyclique des ovaires et de l'utérus sur une durée moyenne de 28 jours. Le cycle ovarien permet à la femme de libérer chaque mois un ovocyte. Cette activité est sous le contrôle d'organes, de cellules et d'hormones et peut être divisée en trois phases anatomiques et fonctionnelles : la phase folliculaire ; la phase ovulatoire et la phase lutéale. L'évènement le plus visible de cette activité cyclique est la menstruation, marquant le début de chaque cycle (Mihm *et al.*, 2011).

3.1. Cycle menstruel

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation et survenant le plus souvent de façon périodique. La manifestation la plus visible de ces modifications est la menstruation. Il commence à la puberté et se termine à la ménopause. Il dure généralement entre 25 et 35 jours. La durée du cycle menstruel est comptée à partir du premier jour des règles, se termine à la veille des règles suivantes et se poursuit s'il n'y a pas de fécondation. (Lanzac et Cornuau, 2012). Durant les premiers mois qui suivent la puberté, les cycles sont souvent anovulatoires et ne suivent pas de rythme fixe. Peu à peu cependant, la durée des cycles se stabilise et se raccourcit pour atteindre en moyenne 28 jours, plus ou moins 3 jours (Diancumba, 2020).

On peut distinguer deux principales phases au cours d'un cycle menstruel. Il commence par la phase folliculaire qui a une durée variable de 11 à 17 jours en moyenne. Au terme de ce délai, l'ovulation, c'est-à-dire la libération d'un ovule fécondable par le follicule, a lieu. Le cycle se poursuit alors par la phase lutéale, qui a une durée fixe de 14 jours. L'ensemble des événements se déroulant tout au long d'un cycle est finement régulé par les sécrétions hormonales ovariennes, qui sont elles-mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse. La variation des taux plasmatiques de ces hormones engendre des modifications cycliques du corps féminin, et en particulier de l'utérus (**Diancoumba, 2020**).

3.2. Phase folliculaire

La phase folliculaire, ou folliculogénèse, correspond à une croissance folliculaire qui à partir d'un follicule primordial, on obtient un follicule mur dit follicule de De Graaf. Cette phase dure environ 14 jours à compter du premier jour des dernières règles. Durant cette phase, plusieurs ovocytes enveloppés dans leur follicule ovarien, cellule qui s'apparente à un petit sac, commencent leur maturation sous l'influence de l'hormone hypophysaire (FSH). Un seul d'entre eux sera expulsé. Elle se divise en quatre étapes : l'initiation ou recrutement folliculaire, la croissance basale jusqu'au stade prénatal, la sélection et la dominance du follicule sélectionné et enfin la maturation (**Bénard et al., 2016 ; Bazot et al., 2016**).

La structure des follicules ovariens varie en fonction de leur stade de maturation :

- **Follicule primordial** : il désigne un follicule ovarien dont la maturation n'est pas encore déclenchée. Ce type de follicule correspond à celui que l'on retrouve majoritairement au sein de la zone corticale ;
- **Follicule primaire** : il correspond au premier stade de maturation du follicule où l'ovocyte et les cellules l'entourant grossissent ;
- **Follicule secondaire** : à ce stade, plusieurs couches d'épithélium se forment autour de l'ovocyte. Ce dernier continue également de croître. Les cellules folliculaires prennent alors le nom de cellules granuleuses ;
- **Follicule secondaire mûr** : une couche de cellules se développe autour du follicule, formant la thèque folliculaire. A ce stade, l'ovocyte sécrète une substance formant une épaisse membrane, la zone pellucide. Un liquide translucide s'accumule également entre les cellules granuleuses (**Poirot et al., 2018**).

- **Follicule ovarique mûr ou follicule de De Graaf** : le liquide accumulé entre les cellules granuleuses se regroupe et forme une cavité, l'antrum folliculaire. En continuant de se remplir de liquide, la cavité grossit pour finalement isoler l'ovocyte entouré de sa capsule cellulaire, nommée corona radiata . Lorsque le follicule atteint ses dimensions maximales, il est prêt pour l'ovulation (**Gatti, 2018; Apperson *et al.*, 2017**) (**figure 03**).

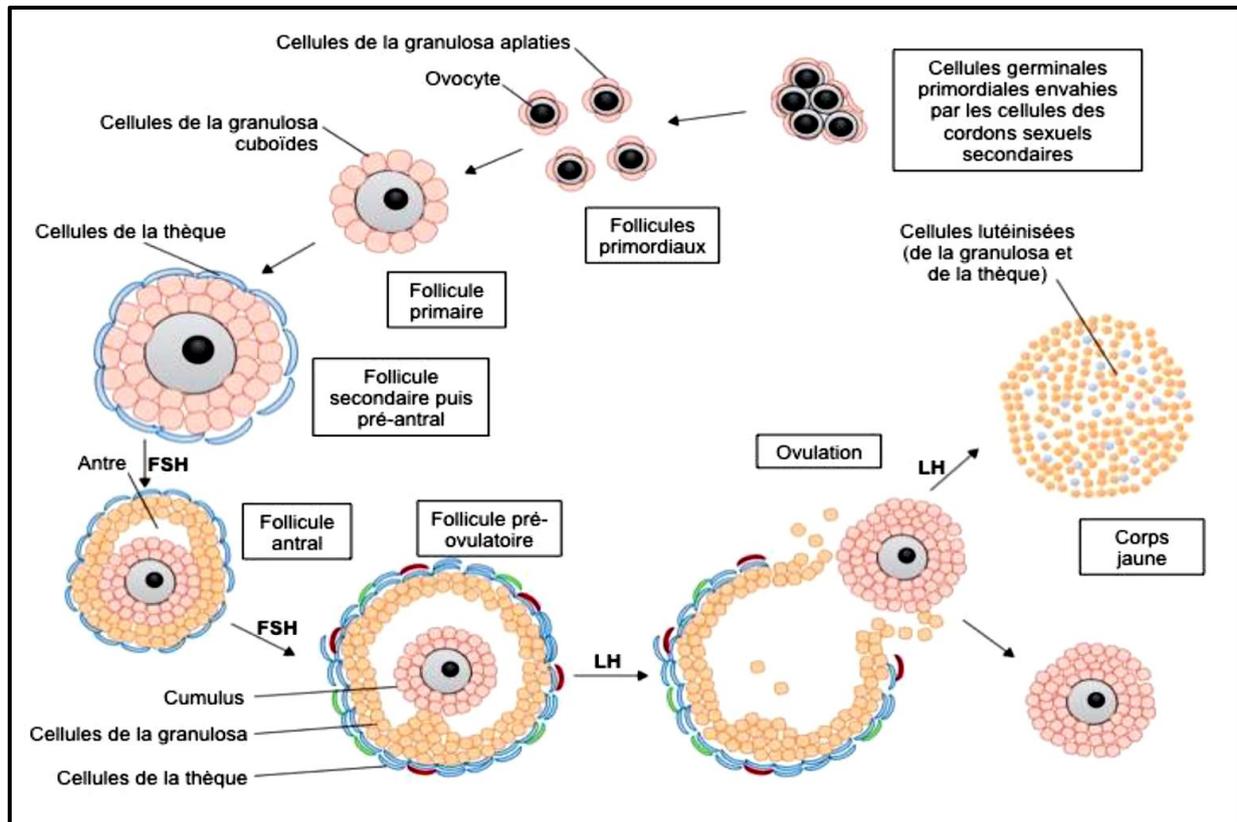


Figure 3. Les différentes étapes de la folliculogénèse (**Georges *et al.*, 2014**).

3.3. Phase ovulatoire

L'ovulation proprement dite correspond à la rupture folliculaire. C'est un phénomène bref en réponse au signal gonadotrope ovulatoire, qui conduit à la libération de l'ovocyte mûr dans les voies génitales. Pendant ces 24 à 48 heures qui marquent le milieu du cycle ovarien, la sécrétion d'hormone lutéinisante s'élève de manière significative. Son rôle : provoquer la rupture du follicule et l'expulsion de l'ovocyte arrivé à maturité. Dans les heures suivantes, l'ovocyte se déplace jusqu'à la trompe où il patiente avant d'être fécondé ou de se dégrader (**Bazot *et al.*, 2016**).

3.4. Phase lutéale

Cette phase commence après l'ovulation jusqu'à l'apparition des règles suivantes. Elle peut durer de 8 à 17 jours selon les études (**Vescovi, 2011**).

Le follicule rompu se transforme par la suite en une glande sécrétrice passagère, le corps jaune. Il persiste pendant une dizaine de jours et élabore une hormone supplémentaire : la progestérone. Les sécrétions hormonales de progestérone et d'œstrogène du corps jaune vont développer l'endomètre intra-utérin en attente de nidation (Mihm *et al.*, 2011). En absence de fécondation, son activité va diminuer puis disparaître, entraînant un effondrement hormonal. L'endomètre tendra à se nécroser, ce qui correspond à l'apparition des règles, tandis que le système hypothalamo-hypophysaire, avec la disparition des hormones ovariennes, recommencera la sécrétion de FSH. C'est le début d'un nouveau cycle (Sadler et Langman, 2018).

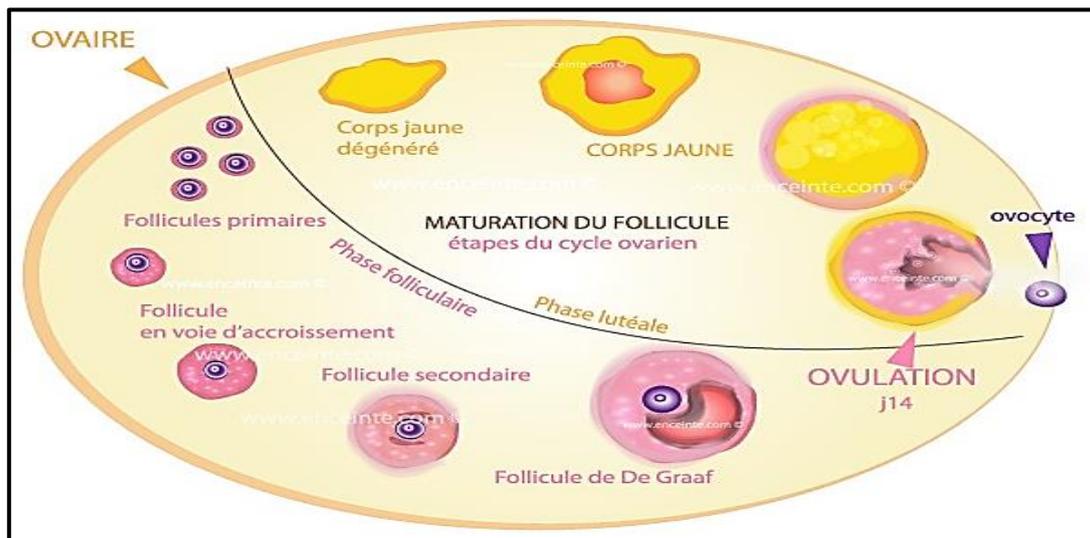


Figure 4. Le cycle menstruel (Kierszenbaum, 2006).

4. Troubles du cycle menstruel

À l'âge de procréer, le saignement vaginal peut être anormal en cas de règles trop abondantes ou trop faibles, durant trop longtemps, se produisant trop souvent ou de façon irrégulière. Tout saignement vaginal avant la puberté ou après la ménopause est considéré comme pathologique, jusqu'à preuve du contraire. La plupart des causes de saignement vaginal anormal sont sans gravité. Les troubles menstruels comprennent : des saignements utérins anormaux, l'absence de règles (aménorrhée), des crampes menstruelles (dysménorrhée), une ménopause prématurée (insuffisance ovarienne primaire), un Syndrome Pré-Menstruel (SPM) (ESHRE, 2004). Certains troubles en rapport avec les organes reproducteurs, mais sans pour autant être associés au cycle menstruel, provoquent les mêmes symptômes que les troubles menstruels. À savoir :

- Syndrome de congestion pelvienne,
- Syndrome des ovaires polykystiques (ESHRE, 2004).

CHAPITRE II

RÉGULATION ENDOCRINE OVARIENNE

1. Système endocrinien

L'organisme possède deux systèmes de communication, le système nerveux et le système endocrinien, qui travaillent en synergie pour coordonner l'activité cellulaire dont dépend l'homéostasie. La communication nerveuse assurant la transmission rapide d'informations, et induisant des réactions courtes dans le temps. L'autre reposant sur la production et la libération d'hormones par les diverses glandes, et sur le transport de celles-ci par le sang, est adaptée aux situations qui nécessitent des ajustements fonctionnels plus durables (**Ludwig, 2011**). Le système endocrinien est constitué d'organes et d'ensembles de cellules spécialisées dans l'élaboration de messagers chimiques, les hormones, qui régulent, à distance le plus souvent, un nombre important de processus physiologiques (**Darde, 2017**). Une série de glandes sans conduits qui sécrètent des hormones directement dans le sang pour réguler diverses fonctions corporelles (**Bergman et al., 2013**).

2. Glandes endocrines

Les glandes qui forment le système endocrinien sont de petites dimensions et d'apparence modeste. Les glandes endocrines sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de messagers chimiques appelés hormones que le courant sanguin distribue dans tout le corps où elles vont agir au niveau d'organes spécifiques, les organes cibles. Avec le système nerveux, les hormones assurent la coordination et la synthèse des fonctions de tous les systèmes physiologiques (**Marie et Elaine, 2000**). Les glandes endocrines qui forment le système endocrinien sont de petites dimensions et d'apparence modeste. Ce sont l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, le corps pinéal et le thymus. Par ailleurs, plusieurs organes renferment des incrustations de tissu endocrinien et produisent des hormones en plus des sécrétions exocrines. Ces organes, dont le pancréas et les gonades (les ovaires et les testicules), sont aussi des glandes endocrines, on les appelle parfois glandes mixtes.

2.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est une structure indispensable à la vie c'est une région complexe du Système Nerveux Central (SNC). Il est situé sous le thalamus à la base du cerveau, dans le plancher du troisième ventricule. L'hypothalamus est composé de groupes de neurones formant la partie la plus ventrale du diencephale. Il est divisé en trois niveaux latéraux (médian, intermédiaire et latéral) et cinq niveaux caudo-rostral (mamillaire, postérieur, intermédiaire, antérieur et pré-optique). De plus, il est relié à l'hypophyse, autre glande du cerveau, grâce à la tige pituitaire pour former l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Durand et Beaudoux, 2011**).

C'est un système intégrateur qui va recevoir, à la fois, des afférences neuronales, notamment du cortex, des afférences endocriniennes, notamment de la périphérie (venant des glandes endocrines) ainsi que des afférences métaboliques. Outre ces stimuli internes, on va avoir également des stimuli externes avec notamment le rôle de l'environnement (**Durand et Beaudoux, 2011**). L'hypothalamus est le cerveau endocrinien de l'organisme puisqu'il commande la sécrétion de toutes les glandes endocrines du corps. Il y a deux types d'hormones :

- **Libérines** : sont des hormones actives comme : somatocitrine (GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone), thyrolibérines (TRH : Thyrotropin-Releasing Hormone), Gonadolibérine (GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone), Corticolibérine (CRH : Corticotropin Releasing Hormone), hormone de libération de la prolactine (PRH : Prolactin Releasing Hormone, TRH : Thyrotropine Releasing Hormone),
- **Inhibines** : sont des hormones inhibines comme : Somatostatines (GHIH : Growth Hormone-Inhibiting Hormone), l'hormone d'inhibition de la prolactine (PIH : Prolactin Inhibitor Hormone), dopamine (**Philippe et al., 2009**).

Par exemple, la GnRH est un neurotransmetteur qui stimule la synthèse et la libération des gonadotrophines FSH et LH au niveau de l'adénohypophyse, processus qui est contrôlé par la fréquence et l'amplitude des oscillations de GnRH, elles-mêmes contrôlées par la quantité d'hormones sexuelles dans le sang (testostérone pour l'homme, œstrogène et progestérone pour la femme). Ainsi, une seule hormone, la GnRH, contrôle un processus complexe permettant le développement d'un follicule ovarien, l'ovulation, et le maintien du corps lutéal (corps jaune) dans le cycle menstruel (cycle sexuel) chez la femme. Ces processus utilisent des rétrocontrôles positifs et négatifs (en fonction du taux de telle hormone dans le sang) pour réguler l'activité des pics de GnRH (**Durand et Beaudoux, 2011**).

2.2 Hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine, se trouve dans une cavité osseuse, la fosse hypophysaire qui se situe dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique, elle est reliée à l'hypothalamus par une tige hypophysaire. L'hypophyse est régulée par les hormones (neuro-hormones) émises par l'hypothalamus. L'hypophyse est divisée en deux lobes : l'anté-hypophyse en avant, et la post-hypophyse en arrière (**Deffieux et Antoine, 2003**).

- **La Post-Hypophyse** : qui libère deux neurohormones : l'hormone antidiurétique (ADH : Antidiuretic hormone ou vasopressine) et l'ocytocine (OT) (**Philippe et al., 2009**).

2.3. Anté-hypophyse

Aussi appelé adénohypophyse ou hypophyse antérieure) est le lobe antérieur de l'hypophyse et fait partie de l'appareil endocrinien. Sous l'influence de l'hypothalamus, l'anté-hypophyse produit et sécrète diverses hormones peptidiques qui régulent divers processus physiologiques, tel le stress, la croissance et la reproduction. Elle sécrète l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), la FSH et la LH, la thyroïdostimuline (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la mélanostimuline (MSH) (Philippe *et al.*, 2009).

3. Rôle du complexe hypothalamo-hypophysaire

3.1. FSH

La FSH est une hormone glycoprotéique sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'influence de l'hormone de relâche des gonadotrophines (GnRH) sécrétée par l'hypothalamus. C'est un hétérodimère de 35,5 kDa, composé de deux unités polypeptidiques, alpha et bêta. Sa structure est similaire à celle de l'hormone lutéinisante, de la thyroïdostimuline et de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG). Les sous unités alpha des glycoprotéines LH, FSH, TSH et HCG sont identiques et consistent en 96 acides aminés, alors que les sous-unités bêta varient (Das et Kumar, 2018). Il intervient dans la première phase du cycle ovarien, dite folliculaire. Durant cette phase qui débute au premier jour des règles et prend fin au moment de l'ovulation, l'hypothalamus sécrète la GnRH qui stimule l'hypophyse, pour sécréter la FSH. Les variations du niveau de la FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel, son taux est plus élevé au début du cycle. Elle stimule le développement et croissance des follicules ovariens ainsi que la sélection du follicule dominant, et aussi la différenciation de ces cellules, elle permet aux cellules granuleuses d'acquérir les capacités fonctionnelles pour :

- **Synthétiser des œstrogènes** : transformation des androgènes produits par les thèques internes. Les œstrogènes ont une action autocrine : ils agissent sur les cellules-mêmes qui les synthétisent. Ils augmentent l'action de la FSH sur leur propre production et sur celle de l'inhibine.
- **Synthétiser l'inhibine** : cette glycoprotéine inhibe la production de FSH par l'antéhypophyse et potentialise l'action stimulatrice de la LH sur les cellules de la thèque interne sur la synthèse d'androgènes.
- Exprimer le récepteur à LH à partir de J10 du cycle ovarien. Les taux de FSH diminuent à l'ovulation et s'effondrent peu avant la menstruation (De Tourris *et al.*, 2000).

3.2 LH

Il s'agit d'une hormone glycoprotéique, sécrétée par l'adénohypophyse, d'un poids moléculaire d'environ 27000 Da, constituée par 60% d'acides aminés. La molécule de LH est également formée de deux sous-unités α et β non identiques. Sa demi-vie est courte, elle est de l'ordre de 6 heures (Adamo *et al.*, 2011). La LH est sécrétée par l'adénohypophyse et régulée par l'hypothalamus, et sa concentration est différente en fonction du sexe et de l'âge de la personne, cette sécrétion, faible durant l'enfance, augmente à l'adolescence, période durant laquelle un accroissement de la fréquence des pics et de leur amplitude est noté. Pendant la phase folliculaire, en présence de FSH, la LH stimule la maturité folliculaire, alors qu'à l'ovulation le pic de LH déclenche la libération de l'ovule dans les trompes de Fallope. Durant la phase lutéale, elle stimule la synthèse d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune (Pillon, 2012 ; Adamo *et al.*, 2011).

L'hormone lutéinisante est une importante hormone qui régule la fonction gonadique chez les mammifères et régule à son tour les changements physiologiques de statut pendant le cycle œstral. La fonction de LH est médiée par le récepteur de l'hormone lutéinisante (LHR) (Wang *et al.*, 2012). Comme la LH interagit avec LHR, elle influence diverses activités telles que la stéroïdogénèse, la croissance folliculaire, la maturation ovocytaire, l'ovulation et la formation du corps jaune, qui sont essentielles pour la fonction reproductrice des femelles (Adamo *et al.*, 2011). Par conséquent, dans des conditions physiologiques, l'apparition de LHR sur les cellules de la granulosa est fondamentale pour la folliculogénèse et de l'acquisition de la dominance folliculaire jusqu'à l'ovulation (Ginther *et al.*, 2001).

Les taux de LH et de FSH produits sont donc relativement constants au cours du cycle, hormis le 14^{ème} jour au cours duquel se produisent deux pics de libération d'hormones par l'hypophyse : un pic de FSH et surtout un pic de LH. C'est ce pic de LH, qui en agissant sur le follicule mûr, est à l'origine de l'ovulation. La FSH est une hormone qui agit sur l'ovaire et qui provoque la croissance du follicule au cours de la première partie du cycle. La LH entraîne la formation du corps jaune. LH et FSH sont donc deux hormones hypophysaires qui stimulent les ovaires : elles sont qualifiées de gonadostimulines (figure 05).

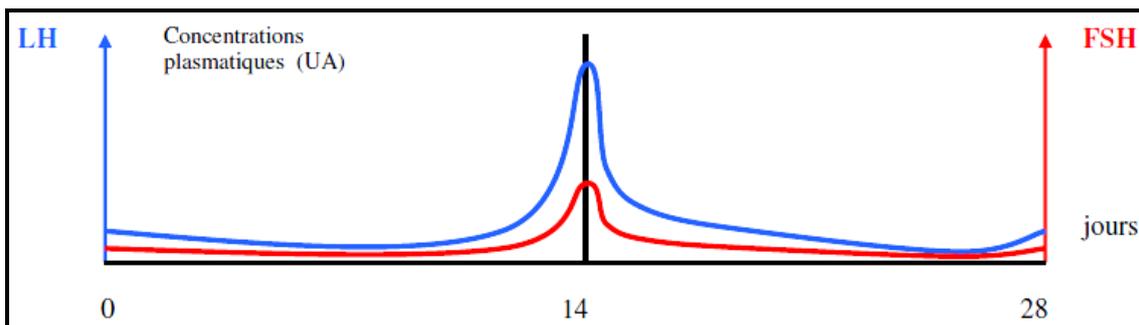


Figure 5. Courbes d'évolution de deux hormones : LH et FSH (Howles, 2000).

4. Régulation de la fonction ovarienne

4.1. Hormone antimüllérienne

L'hormone antimüllérienne (AMH), aussi connue sous le nom de müllerian-inhibiting substance, qui est un membre de la superfamille du TGF- β (Transforming Growth Factor- β). Il s'agit d'une glycoprotéine homo-dimérique de 140 kDa, dont les deux monomères sont liés par des ponts disulfures. Chez la femelle, l'AMH est sécrétée par les cellules ovariennes de la granulosa. Le gène de l'AMH est situé sur le bras court du chromosome 19. Il code pour un précurseur, la pré pro-AMH. Le rôle de l'AMH chez la femme est de réguler négativement la transition des follicules primordiaux vers les follicules primaires, et de protéger les follicules en croissance d'une maturation prématurée, en s'opposant aux effets de la FSH. La sécrétion d'AMH par les cellules de la granulosa, s'initie dans la période périnatale et perdure jusqu'à la ménopause, période à laquelle les concentrations d'AMH deviennent indétectables (De Vet et Laven, 2002 ; Pellatt, 2011).

L'AMH est exprimée dans une concentration importante et homogène par les follicules préantraux et les petits follicules antraux (4 à 6mm). En revanche elle n'est pas sécrétée par les follicules de réserve. Le taux d'AMH est donc fortement corrélé au nombre de follicules antraux et pré-antraux en croissance, qui est lui-même proportionnel au nombre de follicules primordiaux quiescents. Elle diminue au fil de la croissance folliculaire et disparaît au stade de croissance folliculaire « FSH dépendante », c'est-à-dire au moment où les follicules deviennent sélectionnables. L'AMH est donc exprimée au sein des follicules qui ont été recrutés mais non sélectionnés. Elle régule ainsi le recrutement folliculaire et joue un rôle dans le maintien du pool de follicules primordiaux. Elle régule également le processus de croissance folliculaire en diminuant la sensibilité à la FSH par réduction de l'expression de l'aromatisé et du nombre de récepteurs à la LH des cellules de la granulosa (Maheshwari, 2006) (figure 06).

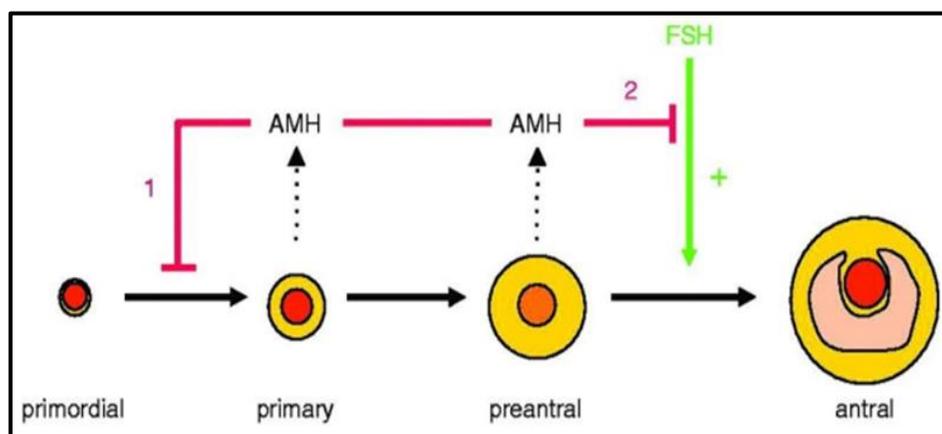


Figure 6. Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire (Howles, 2000).

4.2. Œstrogènes

Sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol il existe différentes formes d'œstrogènes dans la circulation : l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol. Les œstrogènes sont produits par les ovaires, le placenta et en petite partie, par les surrénales. Ces hormones, indispensables à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogenèse et la maturation du follicule, le développement des caractères sexuels secondaires de la femme, les poussées de croissance et l'activité des organes reproducteurs (Fang, 2001) (figure 07).

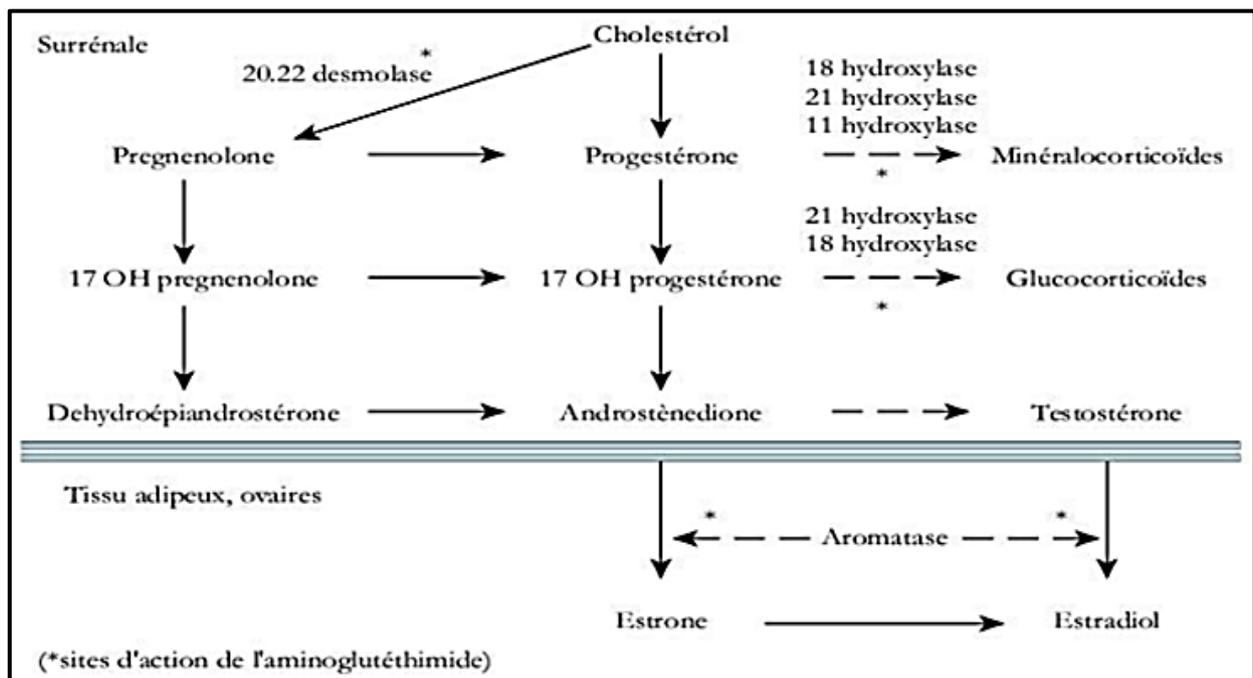


Figure 7. Métabolisme des œstrogènes (Adamo *et al.*, 2011).

Chez la femme, plus de 95% de l'œstradiol est produit par les ovaires. L'œstrone est produite à 50% par les ovaires et à 50% par la conversion tissulaire de l'œstradiol et de l'androsténédione en œstrone. Quant à l'œstriol (E3), il se retrouve uniquement chez la femme enceinte, car il est produit par le placenta. Le rôle des œstrogènes devient très important à partir de la puberté pour la maturation des organes sexuels féminins, pour le développement des caractéristiques sexuelles secondaires, ainsi que pour l'amorce du cycle menstruel. Tous ces changements ont pour but l'acquisition de la capacité à se reproduire (Hilal, 2012). Les principaux œstrogènes sont la 17B-œstradiol et l'œstrone, produits par les follicules antraux sous l'action de la FSH, qui sont également responsable de quelques sécrétions des androgènes circulants entre 30-70% (Adamo *et al.*, 2011).

4.3. Progestérone

La progestérone est une hormone sexuelle féminine stéroïdienne de 21 carbones sécrétée par le corps jaune, le placenta et par le follicule. Cette production a lieu pendant la phase lutéale du cycle œstral et durant la gestation. Les principaux organes cibles de la progestérone sont l'utérus, les seins et le cerveau. Tout comme pour les autres hormones stéroïdiennes, le cholestérol est le précurseur de cette hormone. Sa synthèse par le corps jaune est stimulée par la LH (hypophysaire) et l'hCG (embryon) et sa concentration plasmatique pendant la phase folliculaire est proche de la limite de détection, elle est sécrétée dans toute la 2ème partie du cycle et son taux s'effondre en période prémenstruelle (**Tortora et Derrickson, 2017**).

La progestérone augmente l'épaisseur de l'endomètre et favorise ainsi l'implantation de l'œuf. Pour que son action puisse se manifester, il faut que l'endomètre soit déjà sous l'influence oestrogénique. Elle stimule aussi le développement des glandes mammaires. Elle est la seule hormone qui peut maintenir le calme utérin. Cette hormone s'oppose aux contractions et surpasse toutes les hormones qui les favorisent (**Weissgerber, 2006**). Chez les femmes, la concentration de progestérone augmente vers la moitié du cycle menstruel pour atteindre des valeurs qui se situent entre 3,3 et 26 ng/ml, et demeure relativement élevée durant la phase lutéale, soit entre 4,4 et 28 ng/ml. Les femmes en post-ménopause possèdent de faibles concentrations de progestérone (< 0,7 ng/ml) (**Raghupathy et al., 2022**).

4.4. Androgènes

Ce sont des hormones de nature stéroïdes qui provoquent l'apparition des caractères sexuels masculins, mais sont également présentes chez la femme en plus faible quantité.

Des quantités minimales d'androgènes, principalement la testostérone, sont sécrétées par l'ovaire et la surrénale et jouent un rôle dans la production de la progestérone par les grosses cellules lutéales en stimulant l'enzyme p450_{scc} dépendante (**Gardner et Shoback, 2017**). Sont produites par la thèque interne en réponse à la LH exercent une action paracrine sur les cellules de la granulosa. Dépendant du stade du développement folliculaire, ils paraissent agir de trois manières distinctes en modulant la croissance folliculaire : ils stimulent la différenciation des cellules de la granulosa FSH-induite, ils sont le substrat de la synthèse d'œstradiol et l'inhibiteur de la folliculogénèse. Les androgènes sont notamment impliqués dans le processus de lutéinisation (**Bouvattier, 2018**).

4.5. Cycle ovarien et fluctuations hormonales

Le cycle reproducteur féminin est contrôlé par l'hormone de libération de gonadotrophines (GnRH). Cette hormone, sécrétée par l'hypothalamus, stimule l'adénohypophyse à libérer la FSH et la LH. Ce sont ces deux dernières hormones qui agiront au niveau des ovaires et de l'utérus tout au long du cycle (**Biron, 2006**). Au cours du cycle menstruel, sous l'influence de l'œstradiol puis de la progestérone, la muqueuse utérine va subir des modifications visant à la préparer à une éventuelle implantation ovulaire. On décrit schématiquement deux phases, la phase proliférative d'imprégnation oestrogénique et la phase sécrétoire d'imprégnation progestative. Au cours d'un cycle fécondant, la capacité d'incubation de l'œuf est directement liée à la qualité du lit endométrial et de sa vascularisation. Du 5^{ème} au 14^{ème} jour, au cours de laquelle sous l'influence des œstrogènes se régénèrent une nouvelle couche muqueuse (**Marieb et al., 2007**). Le stroma endométrial prolifère, devenant plus épais et plus vascularisé. Les glandes tubuleuses simples se développent pour former de nombreuses glandes dont la sécrétion commence au moment de l'ovulation. Cette phase est déclenchée et maintenue jusqu'à l'ovulation par la sécrétion croissante d'œstrogènes à partir des follicules ovariens en développement (**Gardner et Shoback, 2017**).

À l'action des œstrogènes s'ajoute alors celle de la progestérone, l'endomètre est modifié par la progestérone dans la mesure où il a été préalablement sensibilisé à son action par l'œstradiol. Son épaisseur continue de croître (jusqu'à environ 7mm). Sa vascularisation achève de s'étendre, mais, surtout, ses glandes se développent considérablement, devenant de plus en plus tortueuses, pelotonnées à leurs extrémités formant d'innombrables cryptes, d'où le contour dextrement irrégulier de la lumière utérine qu'évoque l'expression (dentelle utérine) ; les artérioles, qui deviennent sinueuses, s'allongent plus rapidement que les tubes glandulaires, entraînant l'enroulement de ceux-ci en spirale. Ces glandes sécrètent des substances diverses en particulier du glycogène (**Marieb et al., 2007**).

En absence de fécondation de l'ovule, le corps jaune s'involue et de la progestérone est produite. Cela entraîne une diminution de la vascularisation de la couche fonctionnelle de l'utérus qui entraîne sa destruction. La diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone provoque une constriction des artérioles spiralées de l'utérus. Il s'ensuit la destruction de la couche fonctionnelle qui s'écoulera sous forme de menstruations composées de sang, de liquide interstitiel, de mucus et de cellules épithéliales (**Biron, 2000 ; Marieb et al., 2007**) (**figure 08**).

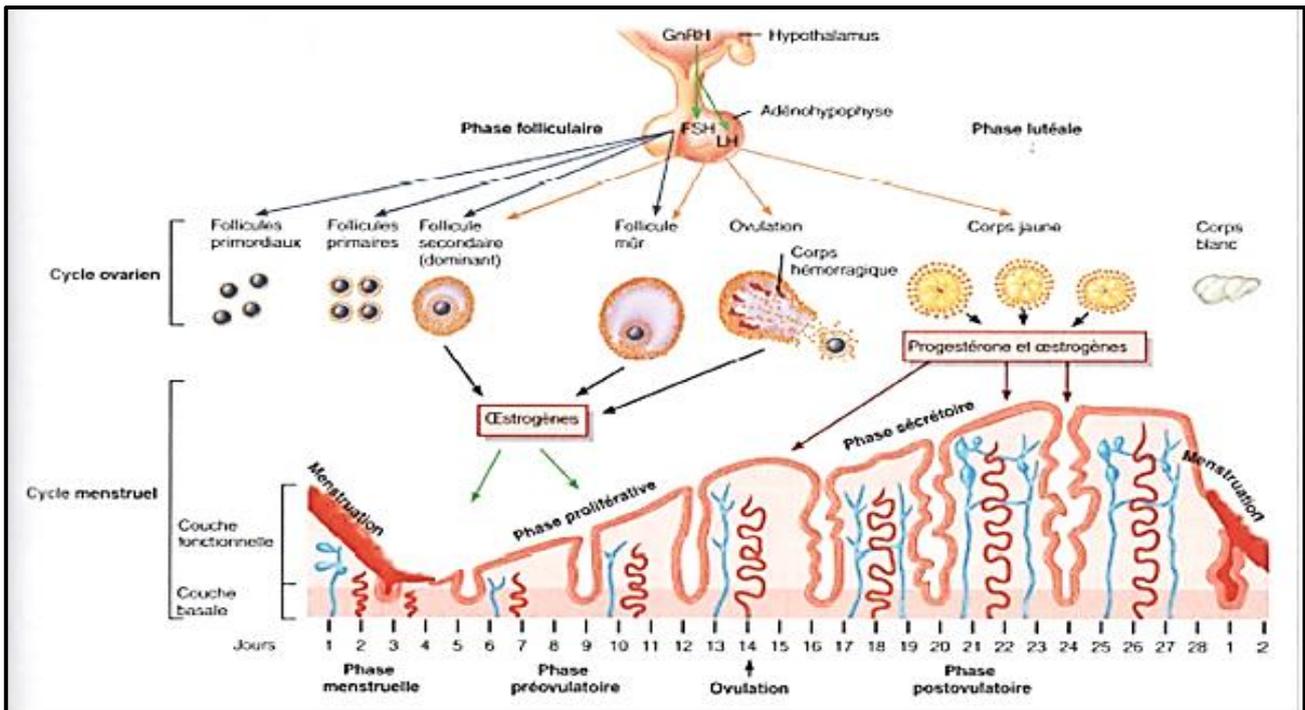


Figure 8. Régulation hormonale des changements survenant dans l’ovaire et l’utérus (Tortora et Derrickson, 2017).

5. Axe hypothalamo-hypophysaire ovarien

L’axe hypothalamo-hypophysaire ovarien comporte une succession d’événements qui se répète de manière cyclique tout au long de la vie reproductive chez la femme. Au début du cycle menstruel, durant la phase folliculaire, une libération pulsatile de GnRH par l’hypothalamus a lieu. Celle-ci se fait à une fréquence d’environ 1/90-120 13 minutes et a pour but de stimuler la production de LH et la libération de FSH par l’hypophyse antérieure. La liaison GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération d’hormone folliculo-stimulante et d’hormone lutéinisante, qui sont de nature glycoprotéique. La FSH et la LH, deux hormones hypophysaires stimulent la production d’œstrogènes et de progestérone par les ovaires (Gardner et Shoback, 2007). Sous l’influence de la FSH, des follicules ovariens se développent et sécrètent de l’œstradiol et de l’inhibine B. Ces deux hormones exercent une rétroaction négative sur la libération de FSH par l’hypophyse (Toufexis *et al.*, 2014).

Malgré cela, les follicules continuent à se développer, car l’œstradiol qu’ils produisent agit de manière autocrine en stimulant la prolifération des cellules folliculaires et en augmentant leur sensibilité à la FSH et à la LH (par l’augmentation du nombre de récepteurs à gonadotrophines. De plus, l’augmentation des niveaux d’œstradiol circulant accélère la fréquence de libération de GnRH par l’hypothalamus à 1/60 minutes. Cela favorise la libération de LH par l’hypophyse (Gardner et Shoback, 2017).

Tout comme la FSH, la LH stimule la production d'œstradiol par les follicules, mais également celle de progestérone. Ce sont les quantités toujours croissantes d'œstradiol qui semblent provoquer le pic de LH, un événement pré-ovulatoire très important puisqu'il permet la complétion de la méiose I dans les follicules. La progestérone déclenche un pic de FSH qui, combiné à l'augmentation des niveaux de progestérone et de LH, provoque la synthèse d'enzymes protéolytiques qui digèrent la paroi folliculaire permettant, ainsi, la libération de l'ovule (ovulation) par un des follicules en croissance depuis le début de la phase lutéale (Röblitz *et al.*, 2013). Après avoir éclos, le follicule dominant devient le corps jaune et produit de l'œstrogène, mais également et surtout de la progestérone dont le rôle est de préparer l'endomètre pour l'implantation éventuelle d'un zygote. De plus, la progestérone est responsable d'une diminution importante de la fréquence de libération de GnRH, qui chute à 1/180-300 minutes. Si une fécondation n'a pas lieu, le corps jaune périt après une dizaine de jours, ce qui occasionne une baisse importante des niveaux d'œstrogènes et de progestérone. L'endomètre, qui ne reçoit plus de stimulation hormonale par les HSS est déstabilisé, se nécrose et est rejeté pendant les menstruations. Avec la chute des niveaux de progestérone, la rétroaction négative sur l'hypothalamus cesse et celui-ci reprend une fréquence de libération de GnRH de 1/90-120 minutes, ce qui amorce un nouveau cycle menstruel (Gardner et Shoback, 2017) (figure 09).

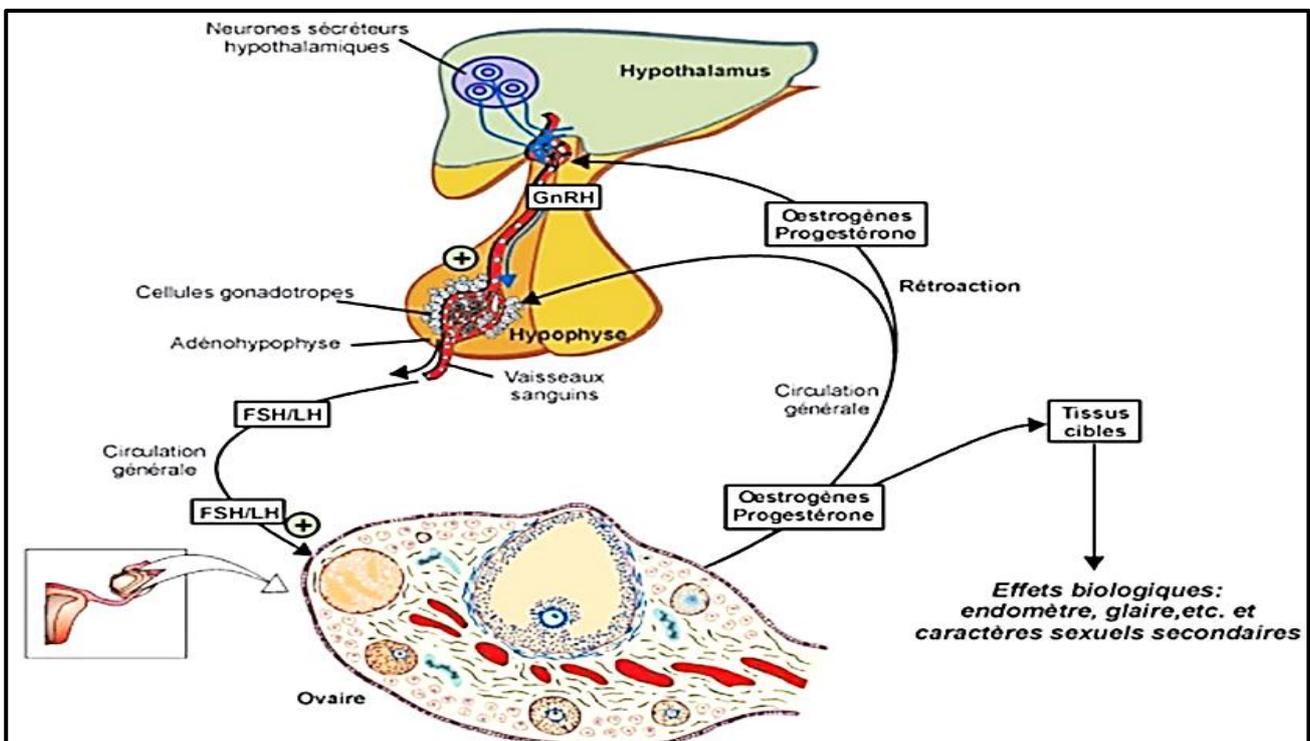


Figure 09. Le complexe hypothalamo - hypophyse - gonade chez la femme (Adamo *et al.*, 2011).

CHAPITRE II

SYNDROME DES OVAIRES POLYKÝSTIQUES

1. Définition

Le SOPK est l'endocrinopathie le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer, touche environ 5 à 10 % de la population féminine, entraînant un désordre métabolique et hormonal grave à long terme. Il est souvent associé à l'anovulation, à l'hyperandrogénie et à des ovaires d'aspect polykystique. Sa physiopathologie n'est pas encore claire, mais des origines intra-ovariennes, génétiques et environnementales ont été établies (**Sanchez, 2020 ; Soudou, 2021**).

Il est peu probable que les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques acceptent des perspectives moindres en ce qui a trait à leur santé en raison du fait qu'elles sont des femmes. Selon la littérature, il s'agit d'une pathologie universelle. Les patientes atteintes de SOPK semblent être répertoriées universellement, des recherches multiculturelles le prouvent, et le NIH (National Institutes of Health) a identifié le SOPK comme un problème de santé publique majeur pour les femmes aux États-Unis (**Sanchez, 2020 ; Soudou, 2021**).

Sa principale caractéristique est l'augmentation inhabituelle de la production d'androgènes, soit les hormones mâles dans les ovaires, formant ainsi des follicules (kystes) sur les ovaires. Les ovaires vont augmenter de volume, et la production d'ovocytes sera perturbée. Le SOPK représente un facteur favorisant de nombreuses problématiques de santé chroniques qui affectent très largement les femmes, telles que le diabète de type 2, les cancers hormono-dépendants ou encore les maladies cardio-vasculaires, et il est une barrière importante, si ce n'est la plus importante, à la fertilité féminine et aussi représente une cause de souffrance psychosociale majeure pour les femmes et il entraîne des coûts de santé significatifs (**Soudou, 2021**).

2. Étiologie

Les causes et les facteurs des ovaires polykystiques sont encore aujourd'hui source de discussion. Si les scientifiques sont d'accord sur la définition des ovaires polykystiques, ils ne le sont pas pour autant sur les possibles causes ou sur les facteurs de risque (**Grasso, 2021**). On note l'hérédité comme cause de SOPK. En effet, l'hypothèse d'une origine génétique a été évoquée par les cliniciens, le SOPK serait un syndrome génétique qui affecterait les femmes de la même famille. Cette hypothèse est étayée par l'existence d'un phénotype biochimique et moléculaire des cellules thécales stable et particulier chez les femmes présentant un SOPK associés à une sécrétion augmentée d'androgènes (**Strauss, 2003**). Les cellules isolées de la thèque issue d'ovaire de femmes porteuses du SOPK et mises en culture ont une activité plus importante que celles d'ovaires normaux (**Schmid et al., 2004**).

Ceci est dû à une transcription augmentée de gène codant pour des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse (**Amalou et Ouanouche, 2017**), aussi l'excès d'androgènes et la résistance à l'insuline, probablement d'origine génétique. La résistance à l'insuline du SOPK semble s'accompagner d'un plus grand risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut entraîner le développement de maladies cardio-vasculaires (**Torre et Fernandez, 2007**). Les femmes affectées par le SOPK présentent des niveaux plus élevés de bisphénol A (BPA) dans les fluides biologiques, substance qui jouerait un rôle dans la pathogenèse du SOPK en impactant sur l'hyperinsulinémie et l'hyperandrogénie (**Rutkowska et Rachoń, 2014**).

En ce qui concerne les facteurs environnementaux, un lien entre le SOPK et les toxines environnementales a été mis en évidence. Les perturbateurs endocriniens déstabilisent l'homéostasie hormonale et peuvent altérer les fonctions reproductives, en même temps qu'ils interfèrent avec les fonctions métaboliques déjà perturbées dans le cas du SOPK. Ceci résulte en une exacerbation des symptômes vécus par les femmes atteintes (**Rutkowska et Diamanti-Kandarakis, 2016**). Ces toxines environnementales représentent également une menace transgénérationnelle. Le SOPK serait cause par une mauvaise hygiène de vie, le stress, l'obésité et lie a des problèmes de recapture de l'insuline (**Benson et al., 2010**). Enfin, la plupart des chercheurs s'accordent pour dire que les dérèglements sont multifactoriels. Selon une étude italienne, les multiples facteurs qui entreraient en ligne de compte seraient génétiques, épigénétiques et environnementaux. Cependant les facteurs génétiques expliqueraient une prévalence plutôt minime soit de 10% en comparaison aux facteurs familiaux qui eux pourraient expliquer 30% des SOPK (**Gendre, 2021**).

3. Physiopathologie

La physiopathologie du SOPK est complexe et multifactorielle et reste à l'heure actuelle incomplètement connue. Elle provient probablement d'une association de facteurs génétiques mais aussi de facteurs environnementaux (**Franks et al., 2006**). La fréquence du syndrome semble en effet accrue parmi les membres d'une même famille en comparaison avec la population générale ; un regroupement des cas est constaté (**Goodarzi et Azziz, 2006**). De nombreux gènes candidats impliqués dans le développement folliculaire ovarien, la stéroïdogénèse ou encore le métabolisme de l'insuline ont été étudiés. Chez les femmes atteintes du SOPK, l'ovaire est la principale source d'androgènes, mais la surrénale contribue à environ 30 à 50% des personnes qui manifestent une réponse 17- céto-stéroïde améliorée à l'ACTH. Une caractéristique constante du SOPK est une sécrétion désordonnée de gonadotrophine avec une LH moyenne élevée, une FSH faible ou normale et une fréquence constamment rapide de la sécrétion de pouls de GnRH (**Franks et al., 2001**).

Les ovaires du SOPK sont généralement hypersensibles à la LH, ce qui est causé par une fuite partielle de la régulation à la baisse du récepteur de la LH. Le déséquilibre du système de régulation intra-ovarien semble jouer un rôle dans cette sensibilité accrue à la LH (**Rosen et Ehrmann, 2016**). L'hypersécrétion de LH est un signe habituel d'Ovaires Poly Kystiques. La LH jouerait un rôle permissif de production des androgènes ovariens. La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie compensatrice associée pourraient être des facteurs clefs dans la physiopathologie de ce syndrome. Environ 50 % des femmes porteuses d'OPK ont une résistance à l'insuline, comparativement aux femmes de même âge et de même poids. L'insuline augmenterait la stimulation de la LH sur la biosynthèse des androgènes au niveau des cellules de la thèque par l'intermédiaire d'une surrégulation de gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (**Lujan et al., 2008**).

L'insulino-résistance mène, chez ces patientes, à une hyperinsulinémie, entraînant secondairement une diminution du taux de SHBG (Sex Hormon Binding Globuline), protéine de liaison des androgènes, et une hyperandrogénémie (**Azziz, 2003**). L'insuline en excès joue également un rôle sur l'ovaire via son propre récepteur ou via le récepteur à l'IGF-1 et sur les cellules de la thèque et accentue ainsi la production d'androgènes sous l'influence de la LH. L'hyperinsulinisme a ainsi un effet d'amplification du phénotype du syndrome. **Bouchard et al., (2016)** a été démontré qu'un pourcentage élevé de femmes porteuses d'ovaires polykystiques présentait une résistance à l'insuline. Ceci est particulièrement évident en cas d'obésité ou de surpoids.

L'élévation importante du taux plasmatique d'AMH chez les patientes ayant un SOPK est en étroite relation avec l'excès du nombre des follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie (**Diarra, 2020**). Les taux sériques élevés d'AMH, inversement corrélés à ceux de FSH, seraient donc directement liés à l'excès folliculaire. Ainsi, l'AMH est un candidat valable pour expliquer l'effet « auto-inhibiteur » de la cohorte folliculaire conduisant à l'absence de sélection d'un follicule dominant, probablement par le biais d'une inhibition de l'activité catalytique de l'aromatase. Selon cette hypothèse, la FSH, bien qu'en concentration plasmatique normale au cours de la phase folliculaire dans le SOPK ne serait pas en mesure d'induire une diminution suffisante de l'AMH pour permettre à l'aromatase de s'exprimer, et donc de synthétiser les quantités d'estrogènes nécessaires au bon déroulement du processus de dominance. Au total, l'absence d'élévation inter-cyclique des taux de FSH et surtout la présence d'inhibiteurs de l'action de la FSH, comme l'AMH, seraient les déterminants de l'arrêt folliculaire (**Diarra, 2020 ; Gendre, 2021**) (**figure 10**).

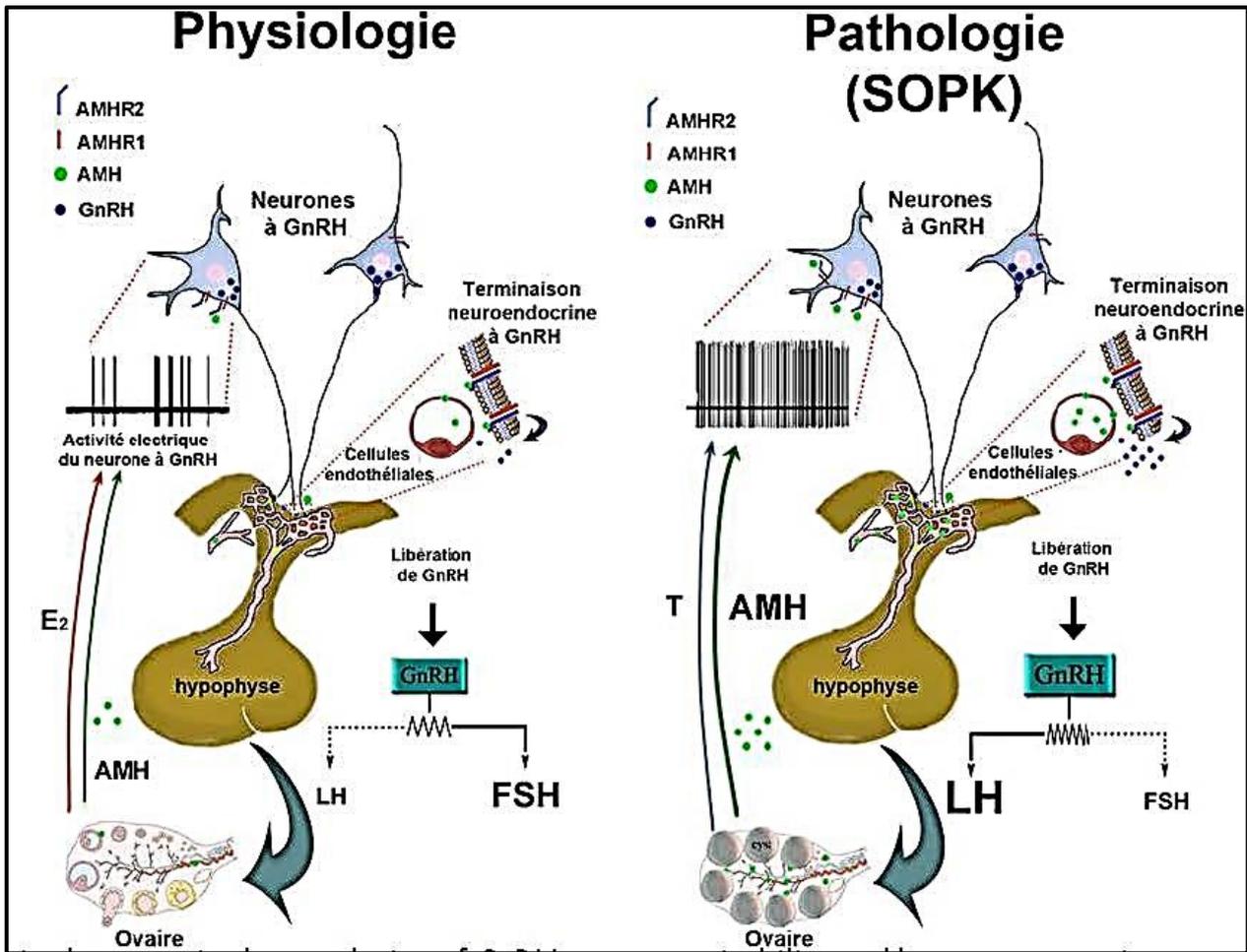


Figure 10. Physiopathologie du SOPK (Cimino *et al.*, 2016).

4. Symptomatologie

Les symptômes du SOPK apparaissent généralement à l'adolescence, au moment des premières règles, mais peuvent aussi survenir bien plus tard. Ils sont très variables d'une personne à l'autre et ne sont pas tous ressentis avec la même intensité. En effet, le SOPK peut, chez certaines femmes, être particulièrement handicapant (Gendre, 2021).

4.1. Symptomatologie clinique

L'obésité est le principal facteur confondant des implications cliniques du SOPK. Un des symptômes les plus courants. En effet comme le soulignent (Torre et Fernandez, 2007). Le pourcentage de femmes souffrant des ovaires polykystiques et souffrant de surpoids en parallèle serait à hauteur de 50% à 70%. L'existence d'une adiposité abdominale excessive est clairement associée à une augmentation des dyslipidémies, du diabète de type II et d'une hyperandrogénie (De Leo *et al.*, 2016 ; Krishnan et Muthusami, 2017).

L'hypothèse que l'obésité serait une cause du SOPK a été rejetée, il existe donc une relation complexe et synergique par le biais de la résistance à l'insuline entre obésités et SOPK. Cette interaction rend particulièrement difficile de distinguer l'impact clinique direct du SOPK lui-même de celui de l'obésité ou du syndrome métabolique (**Krishnan et Muthusami, 2017**).

Un autre symptôme des plus fréquents est l'absence de règles, ou un cycle irrégulier. Symptôme évocateur du SOPK. Selon **Teede et al., (2011)** lorsque la patiente présente un cas de cycles menstruels irréguliers, un diagnostic de SOPK doit être envisagé. L'hirsutisme est le principal indicateur clinique d'excès d'androgènes. Il s'agit d'une pilosité faite de poils durs et pigmentés, excessive et développée dans des territoires masculins (visage, thorax, dos, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses). Il est évalué par le score de Ferriman et Gallaway, qui est considéré comme pathologique lorsqu'il est supérieur à 6 (dans sa forme modifiée à 9 items). Son évaluation reste néanmoins subjective (**Diarra, 2020**).

L'acné est une atteinte hormono-dépendante du follicule pilosébacé, rétentionnelle par augmentation de la production de sébum et hyperkératose du canal excréteur et/ou inflammatoire par colonisation bactérienne (*Propionibacterium acnes*). Cliniquement, la forme rétentionnelle se caractérise par des comédons et des microkystes et la forme inflammatoire par des papules et des pustules. Fréquemment, il s'agit d'une forme mixte associant les deux types de lésions. Elle reste un symptôme relativement banal, surtout chez l'adolescente et la jeune femme. Le fait qu'elle soit un marqueur potentiel d'hyperandrogénie est encore conflictuel dans la littérature. Pour entrer dans cette définition, elle doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et toucher au moins deux sites différents (**Diarra, 2020**).

L'échographie pelvienne est un temps obligatoire de l'examen de ces femmes, elle montre souvent une augmentation du volume ovarien, le développement multi-folliculaire caractéristique et éventuellement une hyperplasie du stroma ovarien, inconstant (**Bouchard, 2016**). Le syndrome des ovaires polykystiques est la première cause d'infertilité d'origine féminine (**Bruyneel et al., 2014**). Il s'agit de difficultés liées à l'anovulation chronique et donc dépendante du phénotype du SOPK (**Palomba et al., 2010**). D'autres symptômes sont moins considérés malgré leurs prévalences, tels que les troubles psychologiques. Ceux-ci tardent à être diagnostiqués, car souvent laissées de côté. Reconnait que le SOPK engendre des difficultés psychologiques comme la dépression et l'anxiété et influence négativement la qualité de vie des patientes. Selon leur recherche l'évaluation psychologique devrait faire partie des critères diagnostiques (**Teede et al., 2011**).

4.2. Symptomatologie biologique

Un bilan hormonal comporte un dosage de FSH, LH, estradiol, testostérone totale et 17-OH progestérone et doit être réalisé entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du cycle et si besoin induit par 10 jours de progestérone. Ce bilan permet de rechercher une hyperandrogénie biologique, et d'éliminer les autres causes de troubles du cycle. Un taux de testostérone supérieur à 1 ng/ml doit faire éliminer une autre cause d'hyperandrogénie que le SOPK, en particulier une cause tumorale. L'élévation du taux de LH n'est pas nécessaire au diagnostic positif selon le dernier consensus. De même, le test à la GnRH n'est pas utile au diagnostic. Un dosage du cortisol libre urinaire et un freinage minute (cortisol à 8 heures après prise de 1 mg de Dectancyl à 0 h) afin d'éliminer un syndrome de Cushing. Un dosage de prolactine suffit pour éliminer une hyperprolactinémie, après avoir listé les différents médicaments pouvant interférer avec le dosage. L'AMH n'est pas utile pour le diagnostic. Le taux fréquemment élevé dans cette pathologie est proportionnel au nombre de follicules primordiaux (**Rosenfield, 2008**). L'association fréquente du SOPK à un syndrome métabolique nécessite de le rechercher chez toutes les patientes, de ce fait il convient de prévoir une glycémie à jeun et un bilan lipidique (**Diarra, 2020**).

5. Prise en charge

Les traitements utilisés dans le cas du SOPK concernent essentiellement le traitement de : l'hyperandrogénie (et par conséquent traiter les troubles liés à la pilosité ou hirsutisme et l'acné), les cycles anovulatoires et le traitement de l'hyperinsulinisme dans certains cas de patientes avec SOPK (**Palomba et al., 2015**).

Le traitement de l'hyperandrogénie est basé sur les anti-androgènes qui agissent, d'une part, par l'inhibition compétitive de la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Elle traite l'acné et l'hirsutisme de nombreux SOPK (**Torre et al, 2007**). D'autre part, par l'inhibition de la 5 α -réductase responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), et aussi des traitements oestroprogestatifs (en pratique, une pilule de contraception orale) restent le traitement le plus utilisé quand l'acné et/ou l'hirsutisme sont induits par le SOPK. L'estrogène fait baisser les gonadotrophines, en particulier la LH et réduirait ainsi la production ovarienne d'androgène. L'estrogène augmente également la production hépatique de (SHBG), réduisant sans doute de ce fait la fraction libre de la testostérone circulante susceptible de se lier au récepteur des androgènes. Il existe un lien bien démontré entre adiposité abdominale et hyperandrogénie. Il est donc indispensable de prendre en compte ces deux aspects physiopathologiques et de les traiter dans le même temps (**Miller et al., 2004 ; Amalou et Ouanouche, 2017**).

Les essais contrôlés randomisés sont rares et objectivent qu'un mode de vie sain (alimentation saine, activité physique régulière et atteinte ou maintien d'un IMC normal) permet de réduire la masse corporelle et la graisse abdominale ; diminue la testostéronémie totale et les signes cliniques d'hyperandrogénie, et améliore la résistance à l'insuline. Les études non contrôlées sont nombreuses et confirment qu'une perte de poids chez les obèses avec SOPK : permet régulariser les cycles menstruels et à restaurer l'ovulation, accroît le taux sanguin de SBHG ainsi que le taux de grossesse et diminue le taux de fausses couches spontanées (**Diarra, 2020**).

6. Génétique du SOPK

Au niveau génétique, une étiologie basée sur un gène responsable unique est rejetée par la communauté scientifique, le SOPK est plutôt considéré comme une affection polygénique complexe où l'on retrouve une association de plusieurs allèles avec un faible degré de risque. L'étude de familles avec ségrégation de plusieurs cas de syndrome des OPK a permis une approche du mode de transmission du syndrome des OPK. Dans l'ensemble, les auteurs proposent un mode de transmission autosomique dominant. Les recherches ont conduit de l'intervention de plusieurs gènes d'environnement (notamment associés aux syndromes métaboliques et nutritionnels) intervenant sur un nombre réduit de gènes causatifs impliqués dans la sécrétion ovarienne des androgènes et dans la régulation de la sécrétion de l'insuline et de ses effets périphériques. Cette théorie oligo-génique semble bien adaptée à l'hétérogénéité du phénotype et aux différents aspects du syndrome métabolique qui lui est associé (**Escobar-Morreale et al., 2005**). Les gènes identifiés sont nombreux et participent soit à la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, soit aux mécanismes d'insulino-résistance (**Villuendas et al., 2003**).

Le SOPK est une maladie hétérogène. Les preuves d'une composante génétique sont fondées sur des analyses des groupements de cas familiaux. L'hyperandrogénémie familiale semble être la caractéristique génétique héréditaire la plus forte. La majorité des éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une maladie multigénique, influencée par des facteurs environnementaux, avec un mode de transmission qui semble être autosomique dominant. Dans le SOPK, la stéroïdogénèse est sur régulée dans les cellules de la thèque, ce qui suggère que l'anomalie génétique y affecte les voies de transduction des signaux contrôlant l'expression d'une famille de gènes. De nombreux gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse (CYP11a, CYP17, CYP19, 3 α HSD, 17 α HSD et Star), des facteurs paracrines (activine et ses récepteurs, inhibine A, s-A, s-B et C et follistatine), les gonadotrophines, la POMC, la SHBG, l'insuline, l'IGF-1 et leurs récepteurs, IRS-1 et des gènes impliqués dans le déterminisme de l'obésité ont été testés (**Nautiyal et al., 2022**).

7. Gène *ACE* et SOPK

7.1. Enzyme *ACE*

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une métallo-peptidase de zinc ancrée à la surface des cellules, fonctionnant principalement comme un dipeptidyl-carboxy-peptide (**Shen et al., 2008**). Chez les mammifères, l'ECA est impliquée dans la régulation homéostatique de la pression artérielle, l'équilibre électrolytique et il est fortement lié à un certain nombre de maladies cardio-vasculaires et rénales (**Laraqui, 2006 ; Shen et al., 2008**). Par ailleurs, cette enzyme joue un rôle clef dans le Système Rénine-Angiotensine (SRA) par la conversion de l'angiotensine I (AI) en angiotensine II (AII), un puissant vasoconstricteur, et dans l'inactivation métabolique de la bradykinine (BK) un peptide vasodilatateur (**Corvol et al., 2004**). L'ECA est largement distribuée dans l'organisme et dans les fluides corporels. Elle est de localisation soit vasculaire au niveau pulmonaire, de l'épithélium tubulaire proximal du rein, de l'intestin grêle et des plexus choroïdes, soit tissulaire au niveau du rein, du cœur et du cerveau (**Nguyen, 2014**). Deux types d'ECA ont été identifiés chez l'homme : l'ECA dite somatique constitue l'isoenzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme membranaire (cellules endothéliales, épithéliales et neuro-épithéliales) et plus particulièrement dans les lits capillaires des poumons, de poids moléculaire (PM) 160 kDa, soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa. Il existe aussi la forme germinale d'ECA, une forme testiculaire de PM 90 kDa, retrouvée uniquement dans le sperme (**Laraqui, 2006**).

7.2. Gène *ACE*

Le gène codant pour cette enzyme est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons et 25 introns. Deux promoteurs donnent lieu à : une ECA somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26, qui est requise pour la fertilité masculine (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**).

Le polymorphisme du gène *ACE* a été rapporté pour la première fois en 1990 dans une étude qui a abordé le rôle du gène *ACE* dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (**Rigat et al., 1990**). Aujourd'hui, on répertorie plus de 160 polymorphismes génétiques pour ce gène, dont la plupart sont des Polymorphismes Nucléotidiques Simples (SNP). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**).

7.3. Polymorphisme I/D du gène ACE

Le polymorphisme d'Insertion (I) / Délétion (D) a été identifié au sein d'un fragment intronique du gène de 287 pb, riche en séquences Alu, au sein de l'intron 16 (Soubrier *et al.*, 1988). La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190pb et définit le polymorphisme du gène ACE I/D. Trois génotypes sont alors possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID). Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA dont la concentration est étroitement liée au génotype ; elle est significativement plus basse en cas de génotype II, intermédiaire en cas de ID, et élevée en cas de DD (Laraqui, 2006). Ce polymorphisme est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ECA (Zhang *et al.*, 2014).

7.4. Corrélation du polymorphisme I/D du gène ACE avec le SOPK

Un certain nombre d'études ont été menées récemment sur l'association de ce polymorphisme avec diverses maladies : maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, hypertension, diabète, cancers (tel le cancer du pancréas, de la prostate, l'œsophage, le sein, le poumon, gastrique et colorectal). Ces études ont démontré, pour la plupart, que les fréquences du génotype DD sont significativement élevées et sont probablement associées au développement de ces pathologies (Ladd *et al.*, 2005 ; Mehri *et al.*, 2010 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Zhang *et al.*, 2014).

L'étiologie du SOPK reste insaisissable jusqu'à aujourd'hui et on pense qu'il est d'origine multifactorielle, où les facteurs environnementaux agissent dans un contexte génétique « favorable », entraînant un large éventail de défauts reproducteurs et métaboliques (Bagos, 2009). La recherche de gènes de susceptibilité au SOPK s'est principalement concentrée sur les gènes impliqués dans les hormones sexuelles et les régulateurs, la sensibilité à l'insuline, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, le métabolisme et la biosynthèse des stéroïdes. Bien que de multiples facteurs génétiques, notamment des mutations et des polymorphismes de plusieurs gènes aient été associés au risque de SOPK, le mode héréditaire et les mécanismes génétiques moléculaires sous-jacents au risque de SOPK ne sont pas entièrement compris (Unsal *et al.*, 2009).

Il existe des preuves pour indiquer que le SRA peut influencer la maturation des ovocytes, l'ovulation et la genèse des stéroïdes ainsi que la formation du corps jaune par le biais d'interactions complexes avec d'autres systèmes. L'ECA est l'un des composants du SRA et peut être exprimée dans plusieurs tissus tels que les ovaires. L'ECA et ses produits sont associés à l'angiogenèse de l'endothélium ovarien *in vitro* et à la reprise de la méiose, de la genèse des stéroïdes et de la croissance folliculaire (Karabulut *et al.*, 2010 ; Sun *et al.*, 2010).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Cadre de l'étude

Nous avons effectué entre le dimanche 03 avril et le jeudi 26 mai 2022, une étude statistique et moléculaire, transversale, descriptive avec recrutement prospectif, monocentrique au niveau de la clinique privée de Procréation Médicalement Assistée (PMA) Ibn Rochd - Constantine. Ce travail de recherche comporte deux volets :

- **Un volet statistique :** pour contribuer à déterminer le profil hormonal des femmes atteintes de SOPK, candidate à la réalisation d'une technique de PMA (FIV ou ICSI) au niveau de la clinique Ibn Rochd - Constantine.
- **Un volet moléculaire :** pour évaluer l'impact d'un variant génétique (polymorphisme) dans le déterminisme du SOPK.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'enrôlement des femmes avec SOPK candidates à une PMA au niveau de la clinique Ibn Rochd - Constantine se fait après la confirmation du diagnostic par le gynécologue. Cette confirmation se fait en se référant aux critères de Rotterdam (Consensus ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology / ASRM : American Society for Reproductive Medicine, 2004). Selon ces critères, nous avons sélectionné toute patiente se présentant en consultation pendant la période citée ci-dessus et qui présente au moins 2 des 3 caractéristiques clinico-biologiques suivantes : une oligo ou anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et enfin un aspect échographique d'OPK (d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire).

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

Toutes les femmes incluses dans cette l'étude moléculaire, après explications sur place, nous ont donné leur consentement nous autorisant ainsi à l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques (**annexe I**). Ces femmes ont répondu à un questionnaire visant à recueillir les données en rapport avec le dysfonctionnement étudié (**annexe II**). Dans notre étude, le questionnaire utilisé comprend cinq volets :

- **Caractéristiques socio-démographiques** : nom, prénom, âge, l'âge au diagnostic du SOPK, l'adresse, la profession, le niveau d'études, ainsi que le motif de consultation.
 - **Caractéristiques anthropométriques** : les données sont obtenues en posant des questions à la patiente ou en effectuant le processus de mesure avec un pèse-personne et un mètre-ruban. Les informations collectées comprennent : poids, taille, IMC, tour de taille, tour de hanche, et Rapport Taille / Hanches (RTH).
 - **Paramètres liés à la santé reproductive de la femme** : la qualité et le rythme des menstruations (durée du cycle, nombre annuel des menstruations, problèmes associés, etc.), l'âge des ménarches, la situation maritale, le nombre d'enfants, l'âge au cours de la première grossesse, L'exposition à des facteurs hormonaux endogènes (pathologie endocrinienne) et exogènes (contraceptifs oraux, TSH), la présence d'éventuels problèmes de fertilité ainsi que le recours à des techniques de PMA a été inspectée.
 - **Paramètres liés au SOPK** : la dernière partie de notre questionnaire concerne le recueil des informations liées à la présentation clinique et biologique du SOPK : hirsutisme, acné, aspects des ovaires à l'échographie. Les paramètres hormonaux collectés inclus les dosages de la FSH, LH, testostérone, prolactine, œstradiol et TSH.
- Paramètres liés au syndrome des ovaires polykystiques** : la présence d'antécédents familiaux de SOPK sera prospectée. Dans le cas où des agrégats familiaux seront découverts, des arbres généalogiques seront dressés.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum et maximum, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Une régression linéaire logistique univariée puis multivariée a ensuite été utilisée pour étudier l'effet des dosages hormonaux sur proportion d'ovocytes immatures recueillis après stimulation dans le cadre d'une PMA. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les données ont été traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2019. La comparaison des données a été faite en utilisant le test de Pearson disponible en ligne sur le site <https://www.anastats.fr/>.

3. Étude moléculaire

Nous avons procédé à la mise en place d'une étude transversale de type cas-témoins pour évaluer la différence dans la distribution d'un variant génétique donné (I/D du gène *ACE*) entre une population de cas, constituée de femmes diagnostiquées avec un SOPK, et une population de témoins, supposés sains, sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du trouble étudié. L'objectif étant de vérifier, sur un « échantillon représentatif » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent (ou non) ce polymorphisme à un risque accru de développer un SOPK.

3.1. Patientes

Les personnes incluses dans notre étude sont toutes des femmes diagnostiquées avec un SOPK et recrutées au niveau de la clinique privée de PMA Ibn Rochd – Constantine. Toutes les patientes ayant participé à cette étude moléculaire, après lecture et explications exhaustives, ont signé un consentement éclairé nous autorisant à l'utilisation de leurs données cliniques, biologiques, ainsi que de leur matériel génétique (ADN) pour la présente étude moléculaire ainsi que d'autres examens à l'avenir.

Dans le volet moléculaire de cette étude, nous avons inclus les patientes répondant au seul critère d'inclusion d'avoir un SOPK confirmé par un médecin spécialiste. Nous avons exclu de cette prospection les patientes refusant de faire le prélèvement.

3.2. Témoins

Notre population témoin provient d'une étude antérieure réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat intitulée « Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne », présentée et soutenue par Dr SEMMAME-BENSAKESLI Ouarda en 2017. La cohorte des témoins sains recrutée dans cette étude est jugée comme étant représentatif de la répartition du polymorphisme d'intérêt (I/D du gène *ACE*), sujet de notre étude, dans la population algérienne. Cette population témoin comporte 31 sujets de sexe féminin, apparemment sains, après la réalisation d'un questionnaire.

Ont été exclus de cette cohorte de témoins les sujets de sexe masculin, les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires et/ou des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres biologiques (diabète, HTA, maladies inflammatoires, etc.), ainsi que les sujets sous traitement médical et les femmes enceintes (Semmam, 2017).

3.3. Analyse génétique

Après recrutement des patientes, l'extraction de l'ADN, ainsi que l'analyse moléculaire qui a suivi pour l'étude des polymorphismes *Ins/Del (rs1799752)* du gène *ACE* (OMIM : 106180) ont été effectuées au niveau du laboratoire de pédagogie de biologie moléculaire de la faculté SNV - Université Constantine 1.

3.3.1.Extraction d'ADN à partir de sang total

3.3.1.1. Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin (5 à 10 ml) destiné à l'extraction de l'ADN est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) comme anticoagulant.

3.3.1.2. L'extraction de l'ADN

La technique d'extraction d'ADN employée sur un prélèvement de sang total utilise un solvant inorganique, le NaCl, dite méthode de *Miller*. L'extraction se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation (**Miller *et al.*, 1988**). Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou si les conditions ne le permettent pas dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang par lyse hypotonique des dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10% et de la protéinase K à 10 mg/ml. Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70% et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse, et ce en ajoutant entre 300 et 1000 μ l d'eau bidistillée selon la grosseur de la pelote. On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Cette opération dure entre 1 et 2 jours.

3.3.2. Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait

La pureté ainsi que la concentration de l'ADN sont déterminées par spectrophotométrie à UV. Il s'agit d'un spectrophotomètre qui ne nécessite pas l'utilisation de cuvette. Un volume de 5 μ l de l'échantillon est déposé directement à l'extrémité d'une cuve optique. L'absorbance à différentes longueurs d'ondes est relevée.

L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm. L'absorption (absorbance ou Densité Optique (DO)) est mesurée à deux longueurs d'ondes différentes (260 et 280). Par la suite, le rapport 260/280 est établi pour évaluer la pureté de l'ADN est déterminée en vérifiant une éventuelle contamination par les protéines ou par les ARN. On considère que : l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO\ 260/280$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$), l'ADN est contaminé par les protéines si $R < 1,6$ et que l'ADN est contaminé par les ARN si $R > 2$.

3.3.3. Génotypage

Afin de génotyper notre population pour le polymorphisme d'intérêt (I/D) du gène *ACE* nous avons été amené à réaliser une technique de PCR simple. Cette technique est basée sur la différence de taille de l'amplicon (le produit de l'amplification) entre l'allèle I et l'allèle D. En effet, la taille attendue des fragments est de 490 pb dans le cas de l'insertion (allèle I) et 190 pb dans le cas de la délétion (allèle D), ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes possibles : II (homozygote I), ID (hétérozygote) et DD (homozygote D).

3.3.3.1. Amplification de la région d'intérêt

Pour prospecter le polymorphisme I/D (rs4646903) du gène *ACE* (OMIM : 106180), nous avons amplifié par PCR une région de l'intron 16 en utilisant une paire d'amorces spécifiques.

Tableau I. Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
ACE (F)	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	490 pb (allèle I)
ACE (R)	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'	190 pb (allèle D)

Solution d'amorces préparée séparément pour (F) et (R) par une dilution au 1/6^{ème} à partir de la solution mère : 10µl (F) ou (R) + 50µl d'eau bidistillée.

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

Tableau II. Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN (~100ng)	1
Tampon 10X (sans MgCl ₂)	1
dNTP 2Mm	1,60
MgCl ₂ 50Mm	0,30
Taq Polymérase (Kit Bioline® 250U)	0,08
H ₂ O bi-distillée	4,02
Amorces (F)	1
Amorces (R)	1
Total	10

Tableau III. Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt (durée : 52 minutes).

Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95	6 minutes	1
Dénaturation	95	30 secondes	30
Hybridation	65	30 secondes	
Élongation	72	30 secondes	
Élongation finale	72	1 minute	1

Les produits de PCR sont stockés à 4°C jusqu'à utilisation.

3.3.3.2. Migration sur gel d'agarose

La migration des produits de PCR colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 2% préparé avec du Bromure d'ETHidium (BET). La migration se fait sous un courant à 100V pendant 30 minutes et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (Marquer XIV - 100 pb, Roche®).

Les bandes de l'électrophorèse ont permis d'identifier trois génotypes : les profils avec une seule bande de 490 pb ou de 190 pb correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD. Le profil avec les deux bandes 190 pb et 490 pbs visualisés correspond au génotype hétérozygote de génotype ID (**figure 11**).

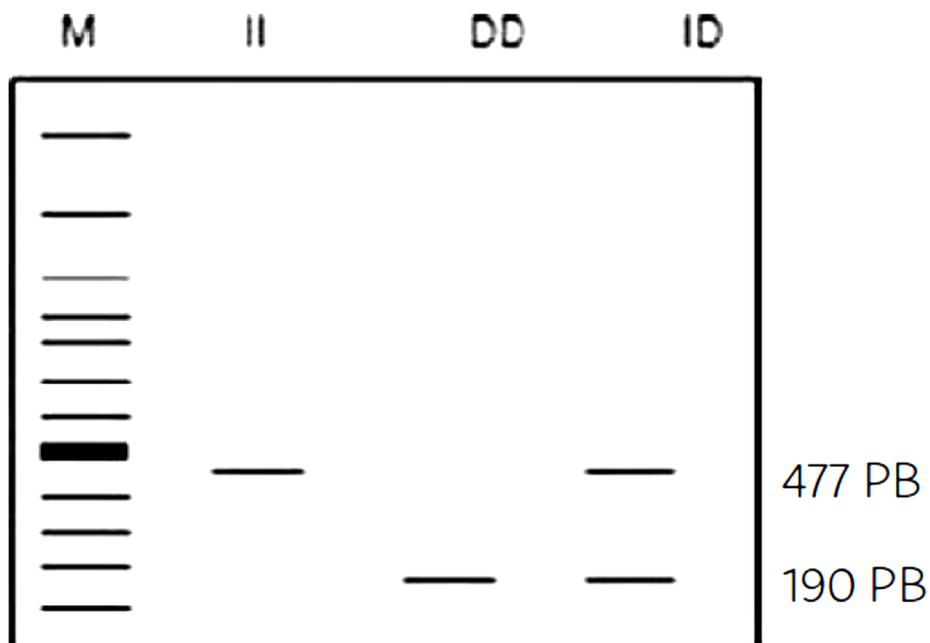


Figure 11. Profil de migration électrophorétique hypothétique des produits de PCR correspondant aux différents génotypes (Cintra *et al.*, 2018).

3.3.4. Analyse statistique

L'analyse statistique est basée sur les comparaisons de fréquences génotypiques et alléliques entre patientes et témoins sains, par l'utilisation du test du χ^2 à partir du logiciel libre accès Epi-info® (6.0) : <http://www.epiconcept.fr>.

Avant toute analyse statistique, nous avons procédé à une évaluation de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (*Hardy-Weinberg* Equilibrium (HWE)) pour éviter des erreurs importantes dues à un biais de génotypage ou de sélection. Pour vérifier que notre population est en HWE, nous avons utilisé le test du χ^2 standard.

Cette évaluation classique du χ^2 est possible lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser le χ^2 corrigé, soit avec la correction de *Yates* (effectif inférieur à 5) soit avec la correction de *Fisher* (effectif inférieur à 3). Cela a été fait en ligne sur le site : <http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>.

Les résultats du génotypage pour le polymorphisme étudié de toutes nos patientes et témoins ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2016) et comparés par le logiciel Epi-info® (6.0) afin d'évaluer la signification de l'association entre le facteur de risque étudié et la susceptibilité au SOPK. Pour le faire, on utilise un tableau de contingence croisé 2×2 typique :

Tableau IV. Tableau de contingence croisé.

	Patientes	Contrôles	Total
Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	a	B	a + b
Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	c	D	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Les OR (Odds Ratio) et les intervalles de confiance (Confidence Interval : CI) à 95% ont été calculés en tenant compte de l'allèle à risque ou des génotypes contenant l'allèle à risque pour notre polymorphisme. Une particularité pour ce variant est que les allèles D et I du gène *ACE* sont codominants. L'évaluation du degré de significativité (*p-value*) des différences de fréquences de chaque génotype entre malades et témoins correspond à la probabilité que l'écart global soit imputable seulement aux fluctuations du hasard. Lorsque la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05 (5%), il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard. Ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est jugée comme étant statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme étant associé au SOPK. Nous avons analysé 4 effets possibles des allèles I et D sur les patientes en comparaison avec nos témoins.

Tableau V. Formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude de l'effet des allèles I et D pour le polymorphisme du gène *ACE*.

Effet analysé	Modèle de comparaison
Effet dominant	DD <i>vs</i> DI + II
Effet récessif	II <i>vs</i> DI + DD
Effet hétérozygote	ID <i>vs</i> DD + II
Effet allélique	I <i>vs</i> D

**Résultats
et
discussion**

1. Étude statistique

1.1. Description de la population d'étude

Entre le 01 janvier 2019 et le 31 décembre 2021, 122 femmes présentant un SOPK typique confirmé par un gynécologue ont été enrôlées dans notre étude. Toutes ces femmes ont subi une technique de PMA (FIV ou ICSI) durant ladite période au niveau de la clinique spécialisée Ibn Rochd - Constantine.

La grande majorité des femmes incluses dans notre série ; 118 (96,72%) ont bénéficié d'une aide médicale à la procréation par ICSI, alors que seulement 4 (3,28%) d'entre elles ont suivi une FIV (**figure 12**).

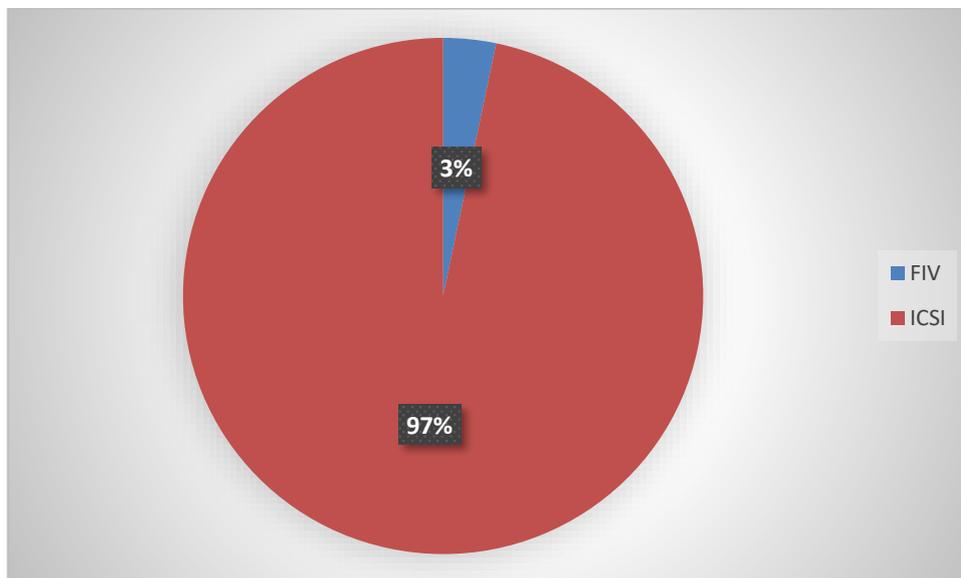


Figure 12. Répartition selon la technique de PMA suivie.

Ces données sont différentes de celles de **Hwang *et al.*, 2005**, pour qui, la plupart des femmes atteintes du SOPK ont été traitées par FIV conventionnelle, et beaucoup moins par ICSI. Plusieurs équipes utilisant la FIV classique comme technique de PMA rapportent des résultats moins bons et des taux de fécondation plus bas chez les patientes porteuses OPK que chez les femmes qui ne sont pas porteuses de ce dysfonctionnement.

D'autres études faites par **Ludwig *et al.*, 1999** et **Esinler *et al.*, 2005** utilisant exclusivement l'ICSI, ont rapporté des résultats plus optimistes chez les patientes porteuses de SOPK, avec des taux de fécondation, d'implantation et de grossesse au moins similaires à ceux décrits chez les femmes des normo-ovulantes.

Les études utilisant exclusivement l'ICSI semblent montrer un taux de fécondation similaire entre patientes porteuses de SOPK et normo-ovulantes. Dans une étude faite par **Mendes-Pereira et al., 2006** portant sur 25 cycles d'ICSI, l'auteur n'a pas trouvé de différence significative en termes de fécondation entre les patientes porteuses de SOPK et les témoins (86,4% vs 88,8%), aussi Il est à noter que la méta-analyse de **Heijnen**, et qui a porté sur 5 études, ne conclut à aucune différence significative en termes de taux de fécondation (**Heijnen et al., 2005 ; Insua et al., 2017**).

1.2. Âge

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 33,48 ans ($\pm 5,08$), la plus jeune patiente avait 23 ans, la plus âgée 47 ans. Dans notre étude, 06 tranches d'âges de cinq ans chacune, en fonction de l'âge des patientes ont été dressées et illustrées ci-dessous (**figure 13**).

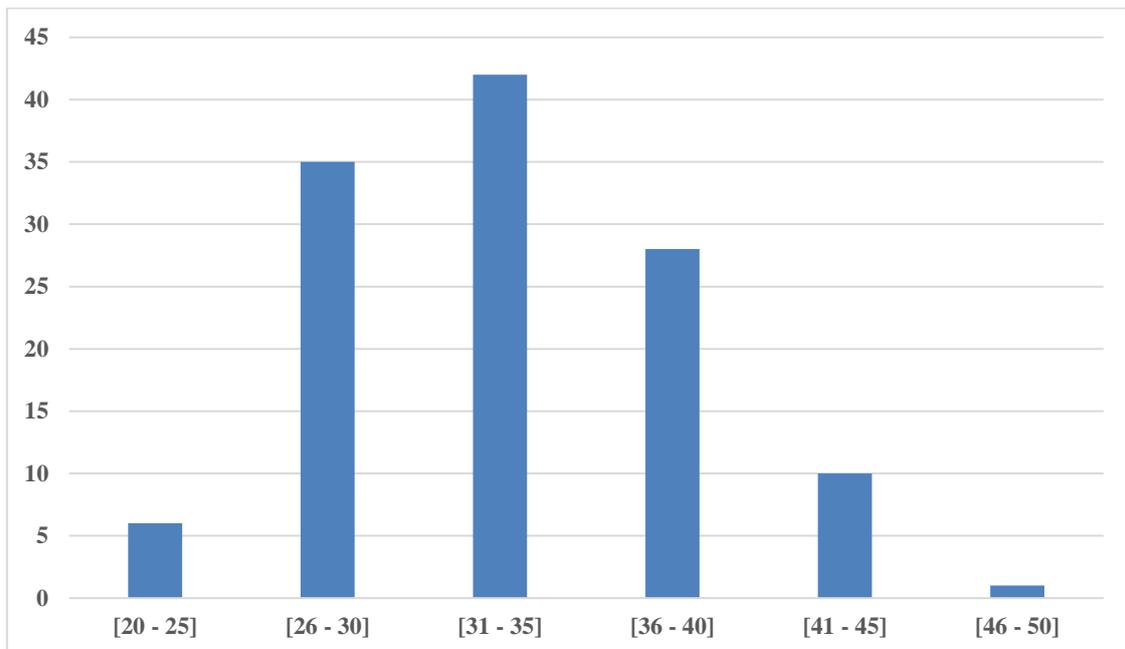


Figure 13. Répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que l'âge des femmes candidates à une PMA se situe essentiellement entre 26 et 40 ans. En effet, la tranche d'âge la plus représentative dans notre série est celle des [31 à 35] avec 42 patientes et qui représente 34,43% de notre cohorte, suivie par la tranche d'âge des [26 à 30] avec 35 patientes et qui représente 28,69%. Il est à signaler que 11 patientes (9,02%) ont plus de 40 ans. Nos résultats confirment les données de la littérature qui rapportent que les femmes qui n'arrivent pas à concevoir naturellement s'orientent rapidement vers une PMA lorsqu'elles sont âgées entre 26 et 40 ans.

1.3. FSH

Chez la femme, le dosage sanguin de la FSH permet de comprendre la cause d'une aménorrhée, une stérilité ou un hypogonadisme. Avant la puberté, la valeur normale doit être inférieure à 5 UI/l, durant la phase folliculaire elle doit se situer entre 2 et 10 UI/l, durant la phase ovulatoire, elle doit être comprise entre 5 et 30 UI/l, et durant la phase lutéale son taux varie entre 1 et 6,5 UI/l (Makhlouf *et al.*, 2018).

Dans notre série, le dosage de la FSH a été effectué au deuxième jour du cycle menstruel (phase folliculaire). La valeur de la FSH a été précisée pour 64 patientes (52,46%). Pour les autres, 58 des femmes incluses dans notre cohorte (47,54%) la valeur du dosage pour cette hormone n'est pas inscrite dans le dossier.

Le dosage de la FSH a révélé une moyenne de 5,89 UI/l ($\pm 1,71$), avec une valeur minimale de 2,92 UI/l et une valeur maximale de 10,90 UI/l. Pour les 64 patientes dont la valeur de la FSH a été précisée, 61 (95,31%) d'entre elles avaient une valeur qui se situe dans les normes relatives à la phase folliculaire d'une femme en activité génitale ($2 \leq \text{FSH} < 10$), alors que 3 (4,69%) d'entre elles avaient une valeur supérieure à la norme ($10 \leq \text{FSH}$). Néanmoins, aucune des femmes pour qui le dosage de la FSH est signalé dans le dossier, nous n'avons trouvé aucune valeur inférieure à la norme ($\text{FSH} < 2$) (figure 14).

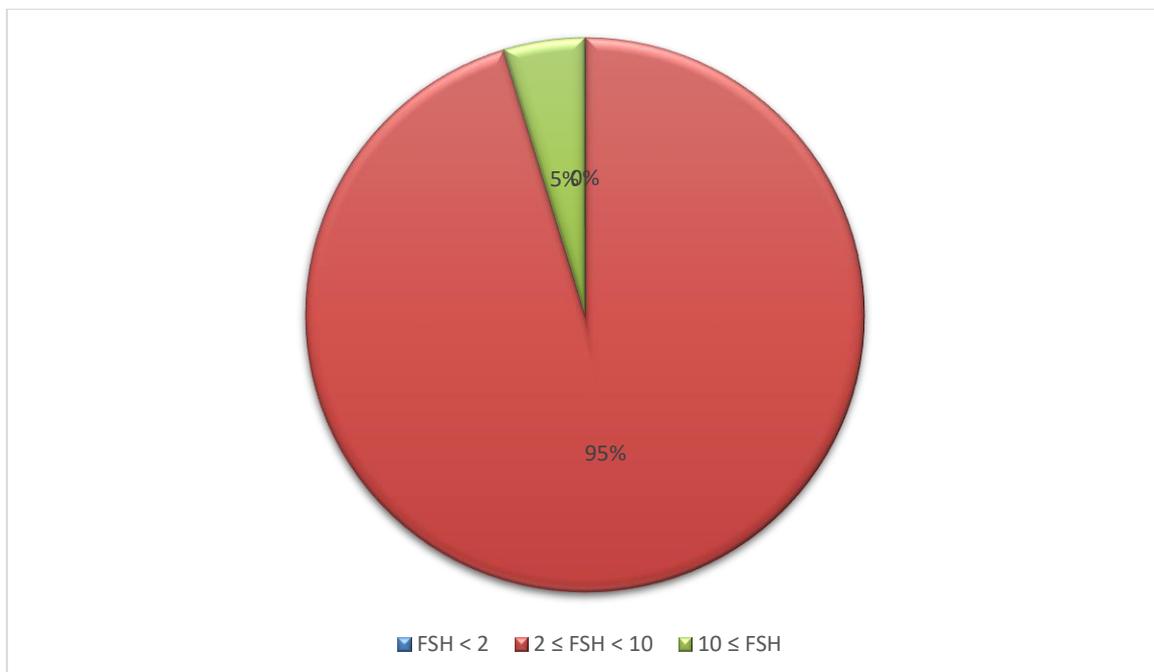


Figure 14. Répartition selon le dosage de la FSH.

Des niveaux élevés de FSH peuvent indiquer une insuffisance ovarienne primaire, ce qui signifie qu'il y a un problème avec les ovaires qui les empêche de produire des ovules. Il peut être rassurant de savoir que seulement 10% environ des femmes qui n'ovulent pas souffrent d'une insuffisance ovarienne (**Jonard *et al.*, 2005**). De faibles niveaux de FSH couplés à une anovulation peuvent indiquer une insuffisance ovarienne secondaire. Cela signifie simplement que les ovaires ne produisent pas d'ovules à cause d'un problème avec la glande pituitaire, pas à cause d'un problème avec les ovaires eux-mêmes. Selon la raison de l'insuffisance ovarienne, des médicaments peuvent être prescrits dans certains cas pour stimuler l'ovulation et augmenter la fertilité (**Casarini et Crépieux, 2019**).

1.4. LH

Chez la femme en cycle, les dosages couplés de la LH et de la FSH sont inscrits dans le bilan de première intention d'une hypofertilité : en cas d'aménorrhée, pour distinguer un hypogonadisme d'origine ovarienne (hypogonadisme hyper-gonadotrope) ou haute (hypogonadisme hypo-gonadotrope). Aussi, devant des signes cliniques d'hyperandrogénie, le dosage de la LH constitue une aide au diagnostic différentiel d'un SOPK (**Makhlouf *et al.*, 2018**).

De façon schématique, un taux de LH élevé oriente vers un déficit ovarien primitif (problème au niveau des ovaires mêmes entraînant une insuffisance gonadique) pouvant être dû à : une anomalie congénitale des ovaires, une anomalie chromosomique (syndrome de Turner), un traitement ou une chirurgie ayant affecté la fonction ovarienne (chimiothérapie, radiothérapie), un SOPK, une maladie thyroïdienne ou une maladie des surrénales ou une tumeur ovarienne. À l'inverse, un taux de LH bas oriente vers un trouble ovarien secondaire d'origine haute entraînant une déficience de stimulation gonadique. L'une des causes les plus fréquentes est l'adénome hypophysaire à prolactine (**Makhlouf *et al.*, 2018**).

La concentration sérique de LH varie selon le sexe, l'âge et le moment du cycle chez la femme. Il existe également des disparités des résultats obtenus entre les différents immuno-dosages. Chez la femme cyclée, le dosage sanguin de la LH est effectué entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour du cycle. Néanmoins, dans le cadre d'une PMA, ce dosage est effectué en phase pré-ovulatoire. Avant la puberté, la valeur sérique normale doit être inférieure à 5 UI/l, durant la phase folliculaire elle doit se situer entre 2 et 12 UI/l, durant la phase ovulatoire, elle doit être comprise entre 5 et 30 UI/l, et durant la phase lutéale son taux varie entre 1 et 6,5 UI/l (**Makhlouf *et al.*, 2018**).

Dans notre population d'étude, le dosage de la LH a été réalisé au deuxième jour du cycle menstruel (phase folliculaire). La valeur de la LH a été mentionnée pour 68 patientes (55,74%). Pour les autres, 54 des femmes incluses dans notre cohorte (44,26%) le dosage pour cette hormone n'est pas inscrit dans le dossier.

Le dosage de la LH a révélé une moyenne de 11,16 UI/l ($\pm 3,21$), avec une valeur minimale de 0,48 UI/l et une valeur maximale de 15,36 UI/l. Pour les 68 patientes dont la valeur de la LH a été énoncée, 56 (82,35%) d'entre elles avaient une valeur qui se situe dans les normes relatives à la phase pré-ovulatoire ($2 \leq LH < 12$), 7 (10,29%) avaient une valeur supérieure à la norme ($12 \leq LH$), alors que 5 (7,35%) d'entre elles avaient une valeur inférieure à la norme ($LH < 2$) (**figure 15**).

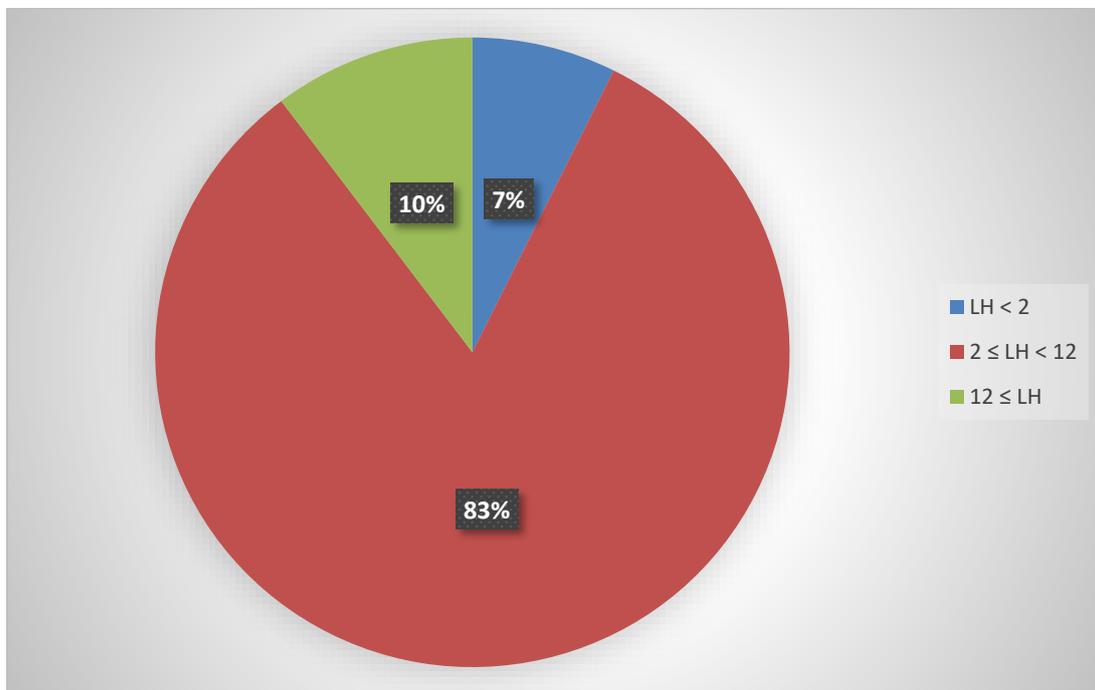


Figure 15. Répartition selon le dosage de la LH.

1.5. LH/FSH

Le rapport LH-FSH fait référence aux valeurs relatives de deux hormones gonadotrophiques produites par l'hypophyse chez la femme. La LH) et la FSH stimulent l'ovulation en agissant de différentes manières. Chez les femmes pré-ménopausées, le rapport normal est de 1/1 tel que mesuré au troisième jour du cycle menstruel. Des variations par rapport à ce rapport peuvent être utilisées pour diagnostiquer le SOPK ou d'autres troubles, expliquer l'infertilité ou vérifier qu'une femme est entrée en ménopause (*Zerrouki et al., 2021*).

L'inversement du rapport LH/FSH a été prospecté après avoir inséré les résultats disponibles des valeurs pour ces deux hormones. Ce rapport a été évalué pour 53 patientes (43,44%). Malheureusement, pour 69 des femmes incluses dans notre cohorte (56,56%), le rapport LH/FSH n'a pu être calculé faute d'avoir la valeur de LH et/ou FSH indiquée dans le dossier des patientes.

L'étude du rapport LH/FSH a révélé une moyenne de 1,25 ($\pm 0,88$), avec une valeur minimale de 0,12 et une valeur maximale de 5,49. Nous avons constaté dans notre population d'étude qu'un rapport LH/FSH > 2 est retrouvé chez 11 patientes (20,75%) des femmes avec OPK. Ce rapport était ≤ 2 pour 42 d'entre elles (79,25%) d'entre elles. Il est à signaler aussi que deux femmes (3,77%) avaient un rapport LH/FSH supérieur à 3 pour 1 (**figure 16**).

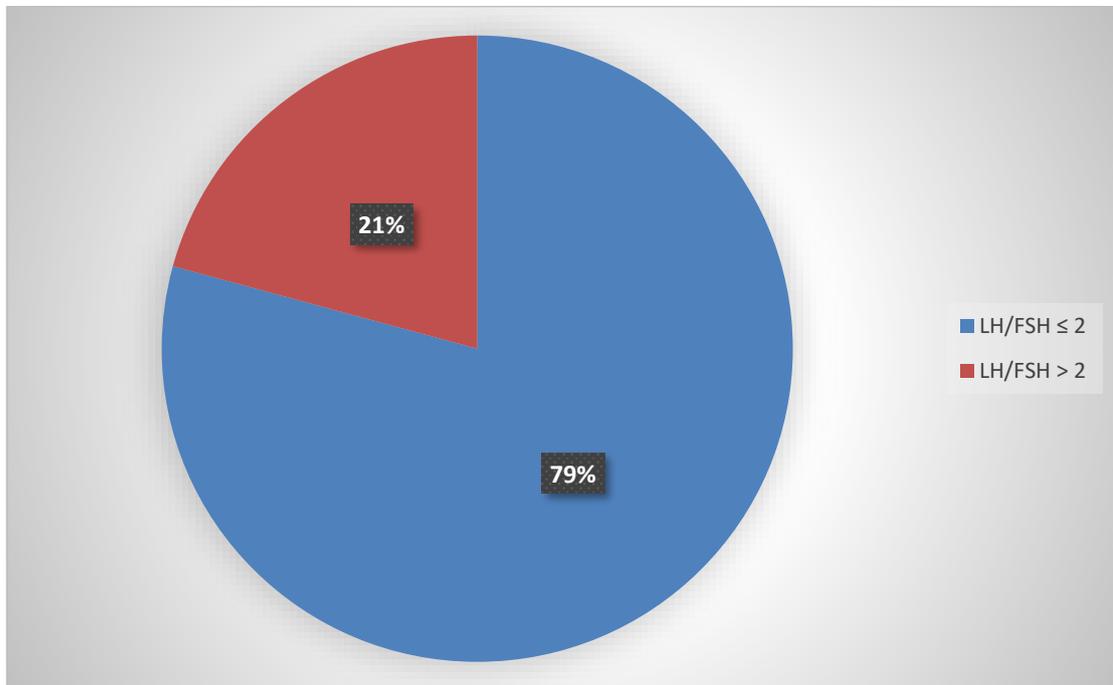


Figure 16. Répartition selon le rapport LH/FSH.

Auparavant, on croyait qu'un rapport LH-FSH élevé supérieur à 2:1 ou 3:1 était indicatif d'un SOPK, mais récemment, des chercheurs ont découvert que de nombreuses femmes atteintes de SOPK ont des niveaux normaux. Jusqu'à la moitié de toutes les femmes atteintes du SOPK peuvent ne pas avoir de ratios élevés, de sorte que les niveaux sont désormais un indicateur que davantage de tests sont nécessaires plutôt qu'un outil de diagnostic concluant (**Zerrouki et al., 2021**).

1.6. Prolactine

Pour le dosage de la prolactine (PRL), la norme pour une femme en période d'activité génitale est située entre 3 et 20 ng/ml (Makhlouf *et al.*, 2018).

Dans notre série, le dosage de la prolactine a été effectué pendant la phase folliculaire, au deuxième jour du cycle menstruel. Malencontreusement, la valeur de la prolactine a été formulée pour seulement 1/3 de notre cohorte : 42 patientes (34,43%). Pour les autres, 58 des femmes incluses dans notre cohorte (65,57%), le résultat du dosage pour cette hormone n'est pas consigné dans le dossier.

Le dosage de la prolactine a révélé une moyenne de 19,38 ng/ml (± 10.16), avec une valeur minimale de 1,52 ng/ml et une valeur maximale de 50,73 ng/ml. Pour les 42 patientes dont la valeur de la prolactine a été énoncée, 23 (54,76%) d'entre elles avaient une valeur qui se situe dans les normes relatives à la phase folliculaire d'une femme en activité génitale ($3 \leq \text{prolactine} < 20$), alors que 18 patientes (42,86%) étaient en situation d'hyperprolactinémie ; elles avaient une valeur supérieure à la norme ($20 \leq \text{prolactine}$). Il est à signaler que nous avons constaté qu'une seule femme (2,38%) incluse dans notre série qui présente un taux de prolactine inférieur à la norme (prolactine < 3 ng/ml) (figure 17).

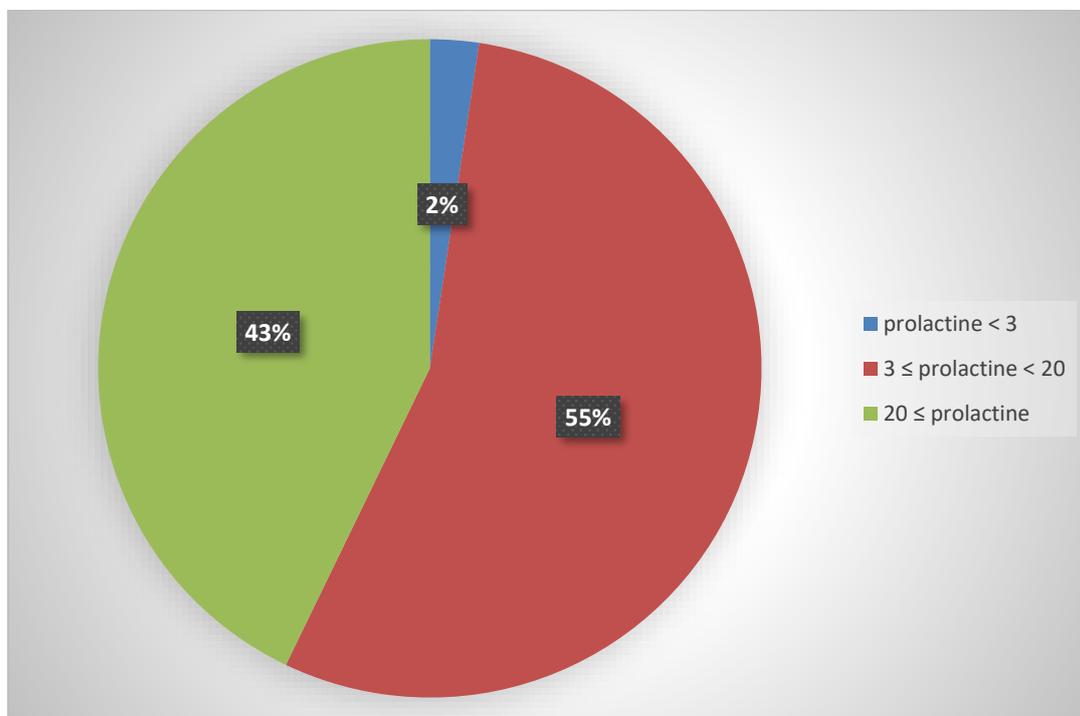


Figure 17. Répartition selon le dosage de la prolactine.

1.7. Œstradiol (E2)

La valeur normale de l'œstradiol en dehors de toute stimulation, dosée au 3^{ème} jour du cycle, se situe entre 25 et 75 pg/ml. L'idéal est que les niveaux de FSH et d'œstradiol soient bas (inférieur à 50 pg/ml). Élevés, ils indiquent un kyste ovarien ou une réserve diminuée (Makhlouf *et al.*, 2018).

Dans notre population d'étude, le dosage de l'œstradiol a été réalisé au début de la phase folliculaire (deuxième jour du cycle menstruel). La valeur de l'œstradiol a été rapportée pour 47 patientes (38,52%). Pour les autres, 75 des femmes incluses dans notre cohorte (61,48%), le résultat du dosage pour cette hormone n'est pas inscrit dans le dossier. Pour les 47 patientes dont la valeur de l'œstradiol a été énoncée, la moyenne de 60,99 pg/ml ($\pm 58,62$), avec une valeur minimale de 12,68 pg/ml et une valeur maximale de 176 pg/ml. Pour ces femmes, 36 (76,60%) d'entre elles avaient une valeur qui se situe dans les normes relatives au 3^{ème} jour de la phase pré-ovulatoire ($25 \leq \text{œstradiol} < 75$), 06 (12,77%) d'entre elles avaient une valeur supérieure à la norme ($75 \leq \text{œstradiol}$), alors que 05 (10,64%) arboraient une valeur inférieure à la norme ($\text{œstradiol} < 25$) (**figure 18**).

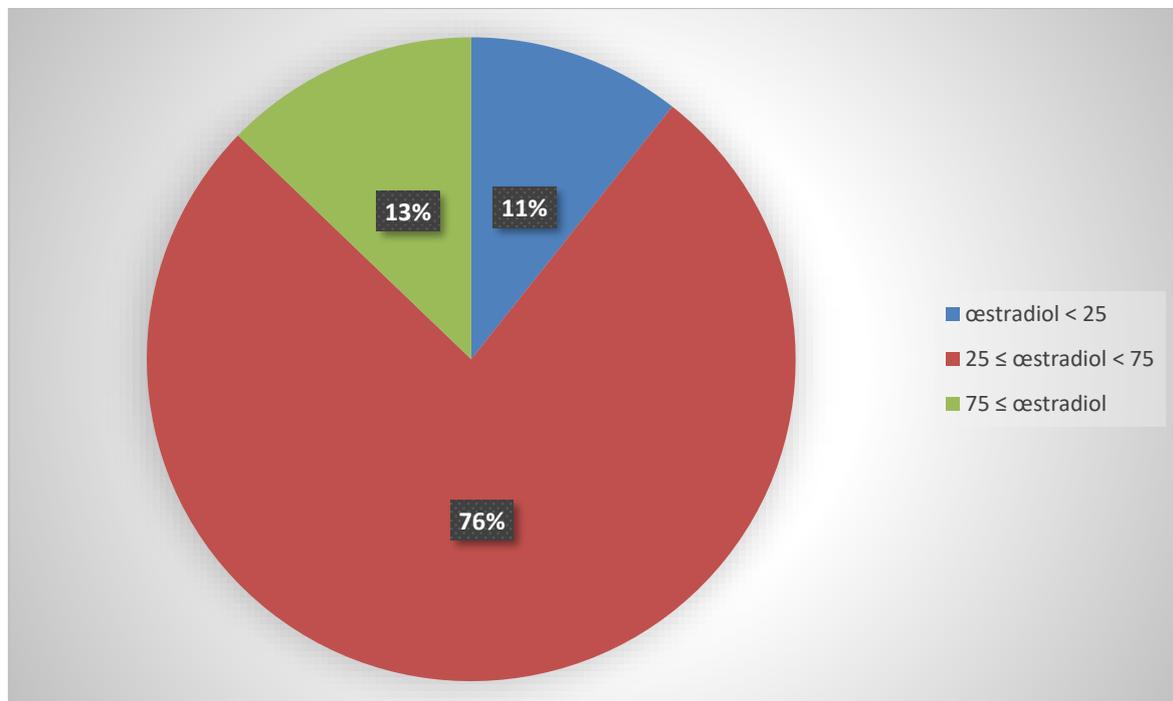


Figure 18. Répartition selon le dosage de l'œstradiol.

Principal œstrogène sécrété par les follicules ovariens, on le mesure par une prise de sang entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour du cycle. En grandissant et en mûrissant, les follicules produisent de l'E2, faisant épaissir l'endomètre. L'œstradiol aide à équilibrer le taux de FSH, l'empêchant d'être trop haut. Quand une femme approche la ménopause, elle ne produit plus assez d'œstradiol et ne peut donc plus contre-balancer la FSH, qui augmente (**Makhlouf et al., 2018**).

En cours de stimulation, en cas de chute ou de stagnation des taux, chez les patientes dites « mauvaises répondeuses », il peut être utile d'augmenter les doses ou bien d'annuler le cycle. La bonne gestion de la stimulation repose en partie sur le taux d'E2, mais celui-ci ne peut pas s'interpréter seul. En effet pour être pertinent, il doit toujours être corrélé avec le comptage échographique des follicules en croissance (**De Melo et al., 2017**).

1.8. TSH

Les valeurs normales de TSH sont comprises entre environ 0,15 et 5 mUI/L, mais elles peuvent varier selon la technique utilisée par le laboratoire d'analyses médicales. Un taux élevé de TSH est un signe que la thyroïde ne fonctionne pas assez et ne produit pas assez d'hormones thyroïdiennes puisqu'il existe un rétrocontrôle de la thyroïde sur l'hypophyse. Un taux élevé de TSH représente le signe précoce d'une hypothyroïdie. Un taux bas de TSH signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdiennes. Une diminution du taux sanguin de la TSH témoigne le plus fréquemment d'une hyperthyroïdie (**Berthéas, 2018 ; Makhlouf et al., 2018**).

Dans notre population d'étude, le dosage de la TSH a été réalisé pour 47 patientes (38,52%). Pour les autres, 75 des femmes incluses dans notre cohorte (61,48%), le résultat du dosage pour cette hormone n'est pas inscrit dans le dossier. Pour les 47 patientes dont la valeur de la TSH a été énoncée, la moyenne de 2,67 mUI/L ($\pm 1,69$), avec une valeur minimale de 0,05 mUI/L et une valeur maximale de 8,1 mUI/L. Pour ces femmes, 39 (82,98%) d'entre elles avaient une valeur qui se situe dans les normes ($0,15 \leq \text{TSH} < 5$), 06 (12,77%) d'entre elles avaient une valeur supérieure à la norme ($5 \leq \text{TSH}$), alors que 02 (4,26%) arboraient une valeur inférieure à la norme ($\text{TSH} < 0,15$) (**figure 19**).

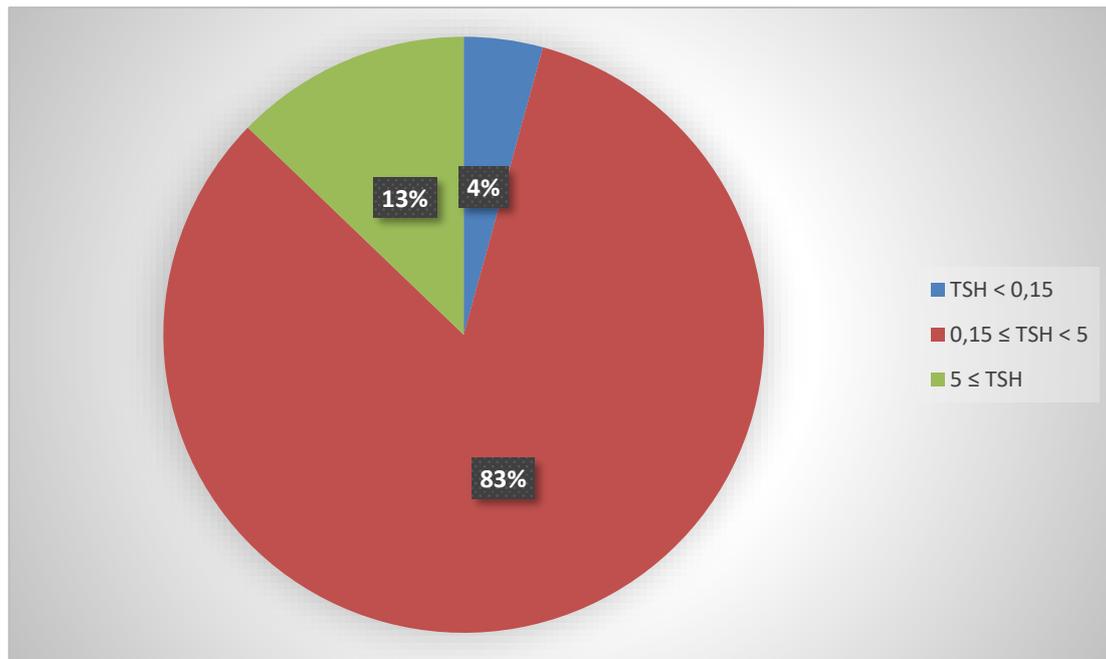


Figure 19. Répartition selon le dosage de la TSH.

Le bon fonctionnement de la glande thyroïde est essentiel lors de la conception et de la grossesse pour l'expression de la fertilité humaine. En effet, les femmes avec une TSH supérieure à 15 mUI/L ont plus souvent des cycles menstruels irréguliers (68%) comparativement aux femmes euthyroïdiennes (12%). L'hypothyroïdie franche apparaît donc comme un facteur de risque avéré d'infertilité, toutefois les données concernant l'hypothyroïdie fruste sont plus nuancées (Abderrahim, 2019).

1.9. Follicules recueillis et maturité ovocytaire

Devant les difficultés de stimulation dans le cadre d'une PMA (FIV ou ICSI) engendrées par le SOPK, et observant certaines anomalies ovocytaires, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une qualité ovocytaire et embryonnaire moindre chez les patientes atteintes de cette maladie (Franks *et al.*, 2008).

Dans ce sens, nous avons évalué le nombre et la qualité (maturité) des ovocytes des patientes ayant un SOPK candidate à une PMA. Le nombre de follicules recueillis, d'ovocytes matures, ainsi que la proportion d'ovocytes immatures ont été déterminés pour 76 (62,30%) des femmes incluses dans notre série. Malheureusement, au moins une de ces trois variables n'a pas été inscrite dans les dossiers de 46 (37,70%) d'entre elles. Les données recueillies sont indiquées ci-après (tableau VI).

Tableau VI. Follicules recueillis et maturité ovocytaire.

	Follicules recueillis (n)	Ovocytes matures (n)	Ovocytes immatures (%)
Série (n)	76	76	76
Moyenne	11,09	8,91	16,41
Médiane	10	9	12,77
Écart moyen	4,26	3,18	14,07
Écart type	5,28	4,02	17,07
Variance	27,92	16,14	/
Coefficient de variation	48%	45%	104%
Asymétrie	0,54	0,33	0,93
Aplatissement	-0,18	-0,17	0,12
Minimum	1	1	0
Maximum	25	20	64,28
Étendue	24	19	64,28
Premier quartile	7	5	0
Troisième quartile	14	11	28,57
Int. semi-interquartile	3,5	3	14,28
Premier décile	5	4	0
Neuvième décile	19,5	14	42,83

Pour les patientes dont ce paramètre a été évalué, le nombre de follicules recueillis était en moyenne de 11,09 ($\pm 5,28$), avec un minimum de 1 et un maximum de 25 (**figure 20**).

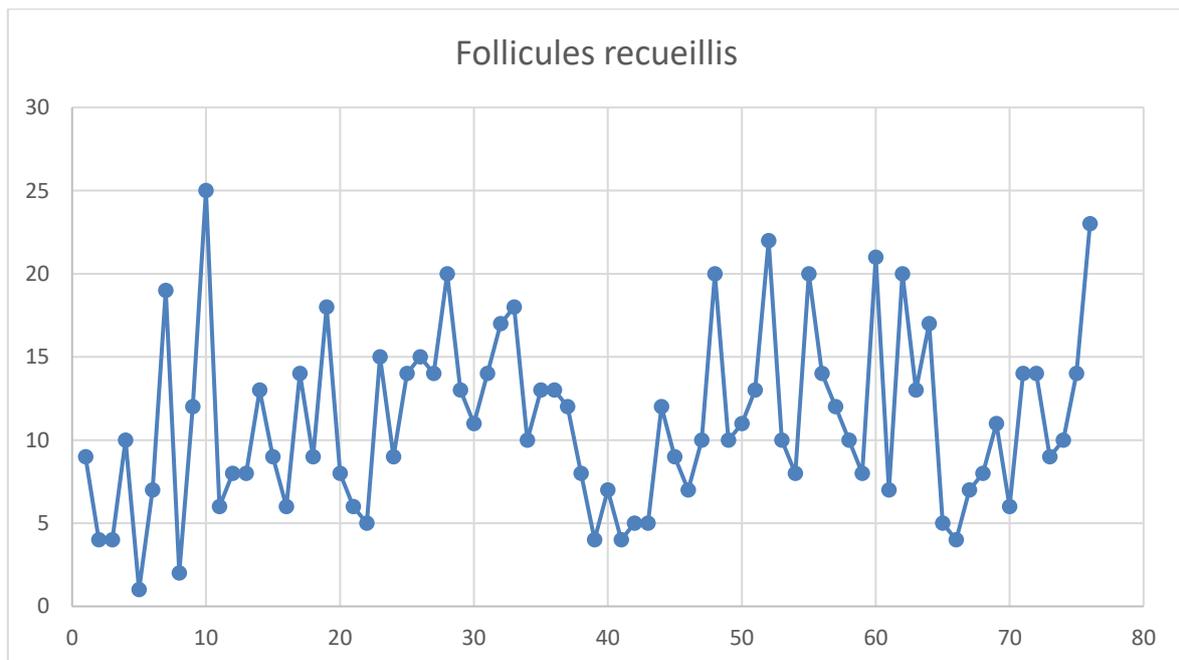


Figure 20. Évaluation du nombre de follicules recueillis.

Le nombre des ovocytes matures était en moyenne de 8,91 ($\pm 4,02$), avec un minimum de 1 et un maximum de 20 (**figure 21**).

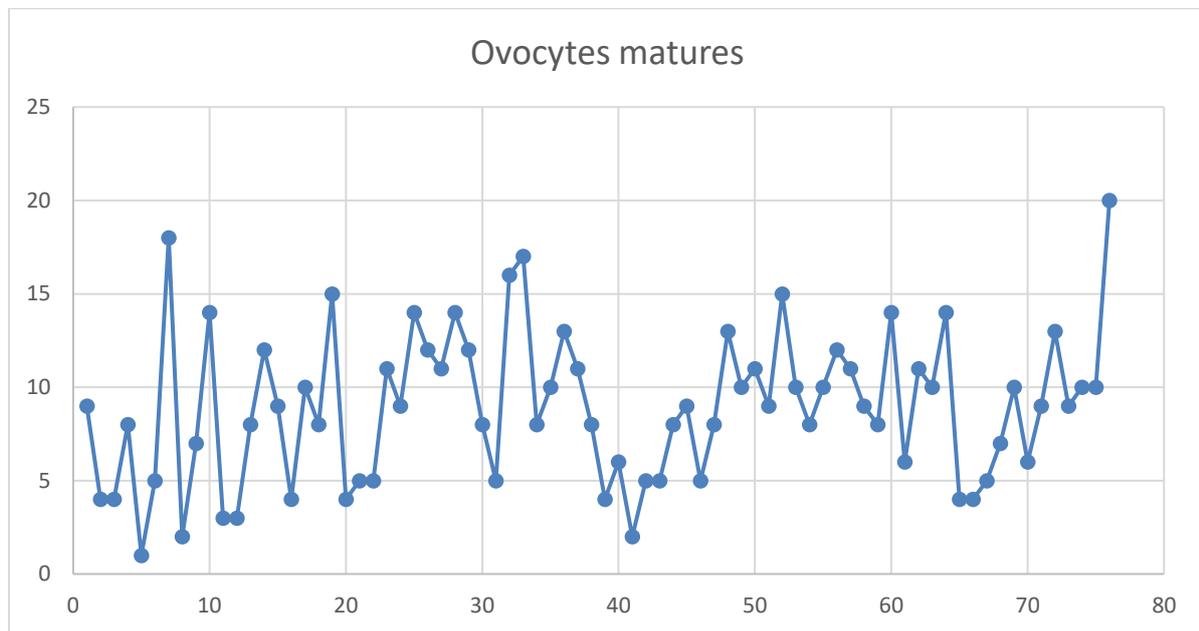


Figure 21. Évaluation du nombre d'ovocytes matures.

La proportion d'ovocytes immatures était de 16,41% ($\pm 17,07$) avec un minimum de 0% (absence d'ovocytes immatures) et un maximum de 64,28%. La proportion d'ovocytes immatures était inférieure à 25% ($OI < 25\%$) pour 54 (71,05%) des patientes OPK pour lesquelles ce paramètre a été évalué, entre 25 et 50% ($25\% \leq OI < 50\%$) pour 16 (21,05%) d'entre elles, et supérieur à 50% pour 6 (7,89%) (**figure 22**).

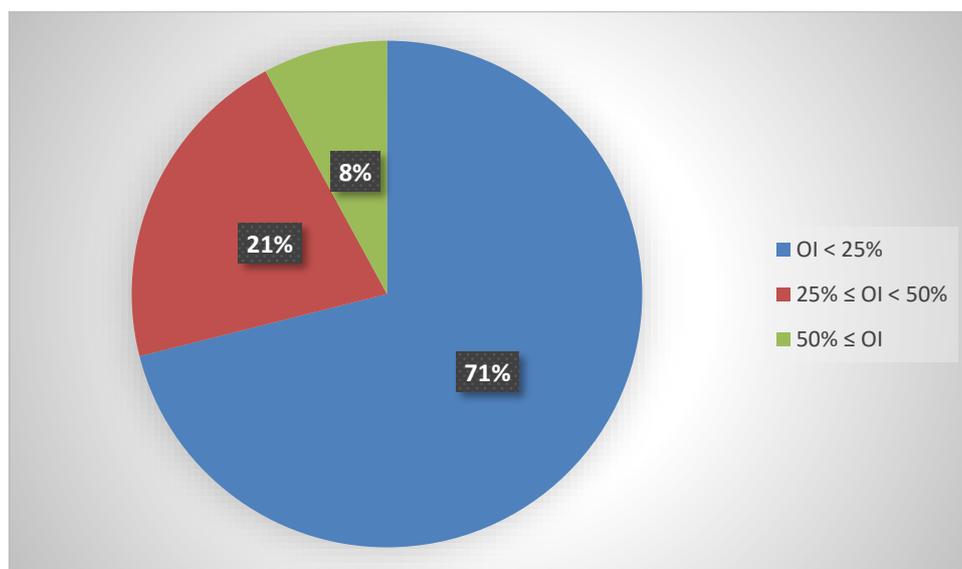


Figure 22. Évaluation de la proportion des ovocytes immatures recueillis.

1.10. Influence des paramètres hormonaux sur la maturité ovocytaire

Durant un protocole d’AMP, la deuxième division méiotique intervient dans les 36 heures après l’injection de l’HCG qui induit la lutéinisation des cellules de la granulosa grâce à son effet LH-like. Les ovocytes sont alors en métaphase 2. Les protocoles de FIV ont pour but d’obtenir une quantité suffisamment importante d’ovocytes matures, afin d’augmenter le nombre d’embryons et ainsi les chances de grossesse (De Melo *et al.*, 2017).

Après la ponction folliculaire, il n’est pas rare de retrouver des ovocytes immatures. Il s’agit d’ovocytes pour lesquels la deuxième division méiotique n’a pas eu lieu et qui restent au stade de vésicule germinative ou au stade de métaphase I. Entre 9% et 20% des ovocytes ponctionnés sont immatures. Or une proportion d’ovocytes immatures >25% induit une diminution du taux de réussite de FIV puisque tous ces ovocytes ne sont pas fécondables (Sermondade *et al.*, 2013).

Les ovocytes recueillis sont isolés des cellules du cumulus par dissociation enzymatique et mécanique par aspiration refoulement avec un stripper. Ensuite, l’observation au microscope permettait d’évaluer le stade de maturité ovocytaire. Seuls les ovocytes en métaphase II étaient micro-injectés.

L’immaturité ovocytaire était définie par une proportion de vésicules germinatives et d’ovocytes en métaphase I > 25% de la cohorte totale des ovocytes ponctionnés (Kumar *et al.*, 2013). La détermination des paramètres hormonaux associés à la présence de >25% d’ovocytes immatures a été obtenue par l’intermédiaire de régression logistique univariée puis multivariée. Les différences étaient considérées significatives si $p < 0,05$. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau VII. Influence des paramètres hormonaux sur la maturité ovocytaire.

	Âge	FSH	LH	LH/FSH	PRL	TSH	E2
OI (%)	0,398	0,767	0,48	0,819	0,38	0,979	0,136
	<i>n.s</i>						

Toutes les valeurs obtenues étaient non significatives au seuil de significativité fixé, et ce pour les 7 paramètres prospectés : âge, FSH, LH, LH/FSH, prolactine, TSH et œstradiol. Ces résultats suggèrent que ces paramètres prospectés sans aucune influence sur la proportion de la maturité ovocytaire chez les femmes avec SOPK après stimulation lors d'une PMA, du moins dans notre population d'étude.

1.11. Discussion générale des résultats de l'étude statistique

L'anovulation est un élément central de la physiopathologie du SOPK. Le taux sérique de la LH est habituellement élevé chez ces patientes, avec une fréquence accrue des pulses de cette hormone. Cette sécrétion paraît être liée à une augmentation de la fréquence de la sécrétion d'une autre hormone ; la GnRH. En parallèle, la sécrétion de la FSH est insuffisante, et le ratio LH/FSH est accru. La LH stimule les cellules de la thèque ce qui induit une production accrue d'androgènes ; ceux-ci sont ensuite convertis en estrogènes dans les cellules de la granulosa par l'aromatase sous l'influence de la FSH (Balen, 2004 ; Ghetemme, 2016).

L'insulino-résistance conduit chez ces patientes avec SOPK à une hyperinsulinémie, entraînant secondairement une réduction du taux de SHBG, qui est une protéine de liaison des androgènes, et ainsi une hyperandrogénémie. L'insuline en excédent joue également un rôle sur l'ovaire via son propre récepteur ou via le récepteur à l'IGF-1 et sur les cellules de la thèque et accentue ainsi la synthèse d'androgènes sous l'influence de la LH. L'hyperinsulinisme a ainsi un effet d'amplification et d'aggravation du phénotype OPK (Azziz, 2003 ; Ghetemme, 2016).

Les ovaires avec un aspect polykystique typique montrent de nombreux petits follicules préantraux (que l'on croyait à tort être des kystes). Les androgènes intra-ovariens sont responsables d'un excédent de follicules en croissance, avec en parallèle un défaut de sélection (choix) du follicule dominant appelé « *follicular arrest* » conséquence d'une insuffisance relative de la FSH face à l'excès de follicules (Franks *et al.*, 2008). La production d'AMH par ces follicules est donc accrue, responsable ainsi d'un effet anti-aromatase en antagonisme avec la FSH. L'apoptose est également diminuée, mais les mécanismes responsables de cette diminution sont peu documentés. On observe ainsi chez les patientes OPK un défaut de la maturation folliculaire ainsi qu'une atresie folliculaire accrue. Ces phénomènes sont responsables des troubles de l'ovulation constatés dans le SOPK (Ghetemme, 2016 ; Fournier, 2017).

Face à des difficultés de stimulation engendrées par le SOPK chez les femmes candidates à une PMA (FIV ou ICSI), et considérant certaines anomalies ovocytaires associées à ce dysfonctionnement, certains auteurs ont formulé l'hypothèse d'une qualité ovocytaire et embryonnaire moindre chez les patientes atteintes de cette maladie, avec de nombreuses approches peuvent être envisagées afin d'expliquer cela (**Heijnen *et al.*, 2006 ; Sermondade *et al.*, 2013**). En vue de la physiopathologie du SOPK, il est légitime de penser que les patientes qui en sont porteuses pourraient avoir un moindre taux de maturité ovocytaire, mais cela reste très controversé parmi les spécialistes de cette thématique de recherche : les résultats en termes de taux de fécondation sont également très différents et certains auteurs retrouvent des taux de fécondation inférieurs chez les patientes avec SOPK (**Kumar *et al.*, 2013**), tandis que d'autres études le taux de fécondation observé est identique, voire supérieur, dans les populations SOPK et témoins (**Sigala *et al.*, 2015**).

Plusieurs études cas-témoins ne présentent pas de dissemblance significative concernant le nombre d'ovocytes en métaphase II (ovocytes matures) et le taux de fécondation en ICSI entre les groupes SOPK et témoins. Ils montrent cependant un taux plus élevé de fausses couches dans le groupe SOPK, et évoquent la possibilité d'une influence négative de facteurs cytoplasmiques sur le développement embryonnaire en l'absence d'arguments pour une cause nucléaire (**Ludwig *et al.*, 1999 ; Heijnen *et al.*, 2006**). Néanmoins, cette hétérogénéité des résultats de la littérature concernant le taux de fécondation peuvent être expliqués par l'hétérogénéité des indications d'ICSI dans le cadre d'une PMA chez les femmes souffrant de ce dysfonctionnement. En effet, l'ICSI n'est pas recommandée de manière systématique dans les cas de SOPK, quand une PMA est nécessaire. Cependant certaines études tendent à observer dans cette population un taux de fécondation supérieur en ICSI par rapport à la technique de FIV classique. Une explication avancée par certains auteurs dont les conclusions vont dans ce sens est la possibilité d'une anomalie de la zone pellucide qui pourrait expliquer le taux élevé d'échec de fécondation lors des FIV classiques chez les patientes porteuses du SOPK, et que cette anomalie morphologique de l'ovocyte serait court-circuitée par l'utilisation de la micro-injection dans le cadre de la réalisation d'une ICSI (**Hwang *et al.*, 2005 ; Fournier, 2017**).

Une étude cas-témoins menée par **Sigala *et al.*, 2015** montrent une qualité ovocytaire équivalente entre les cohortes d'ovocytes matures des deux groupes, basée sur l'étude détaillée des anomalies extra-cytoplasmiques (forme des ovocytes, fragmentation du globule polaire, anomalie de la zone pellucide, espace péri-vitellin élargi ou présentant des débris), et intracytoplasmiques (présence de vacuoles, granulosité). Les patientes avec ovaires polykystiques ne semblent donc pas présenter une morphologie ovocytaire altérée (**De Melo *et al.*, 2017**).

Plusieurs auteurs avaient émis l'hypothèse que l'âge maternel croissant était un facteur de risque d'immaturation ovocytaire du fait de l'altération de la réserve ovarienne, mais les études récentes n'ont pas confirmé ce postulat de départ (**Franks *et al.*, 2008**). Chez les femmes jeunes, considérées comme de bonnes répondeuses au protocole de stimulation ovarienne dans le cadre d'une PMA, la ponction de petits follicules antraux pourrait expliquer l'obtention d'ovocytes à différents stades de maturation (**Fournier, 2017**). Ainsi, les ovocytes immatures retrouvés chez les patientes plus âgées, généralement dont l'âge est supérieur à 40 ans, seraient secondaires à la sénescence ovarienne : les follicules seraient moins sensibles à la FSH entraînant une diminution importante du nombre d'ovocytes matures. De plus, ces femmes ayant un statut ovarien déficitaire présentent une élévation progressive de la FSH entraînant une croissance variable des follicules antraux. L'inhomogénéité folliculaire serait ainsi liée à une exposition prématurée à la FSH en fin de phase lutéale. Des auteurs supposent que le facteur âge, en synergie avec la condition OPK, pourrait diminuer la qualité ovocytaire, et par la même occasion les probabilités de réussite d'une FIV/ISCI (**Insua *et al.*, 2017 ; Lie Fong *et al.*, 2017**).

2. Étude moléculaire

Après extraction de l'ADN, réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :

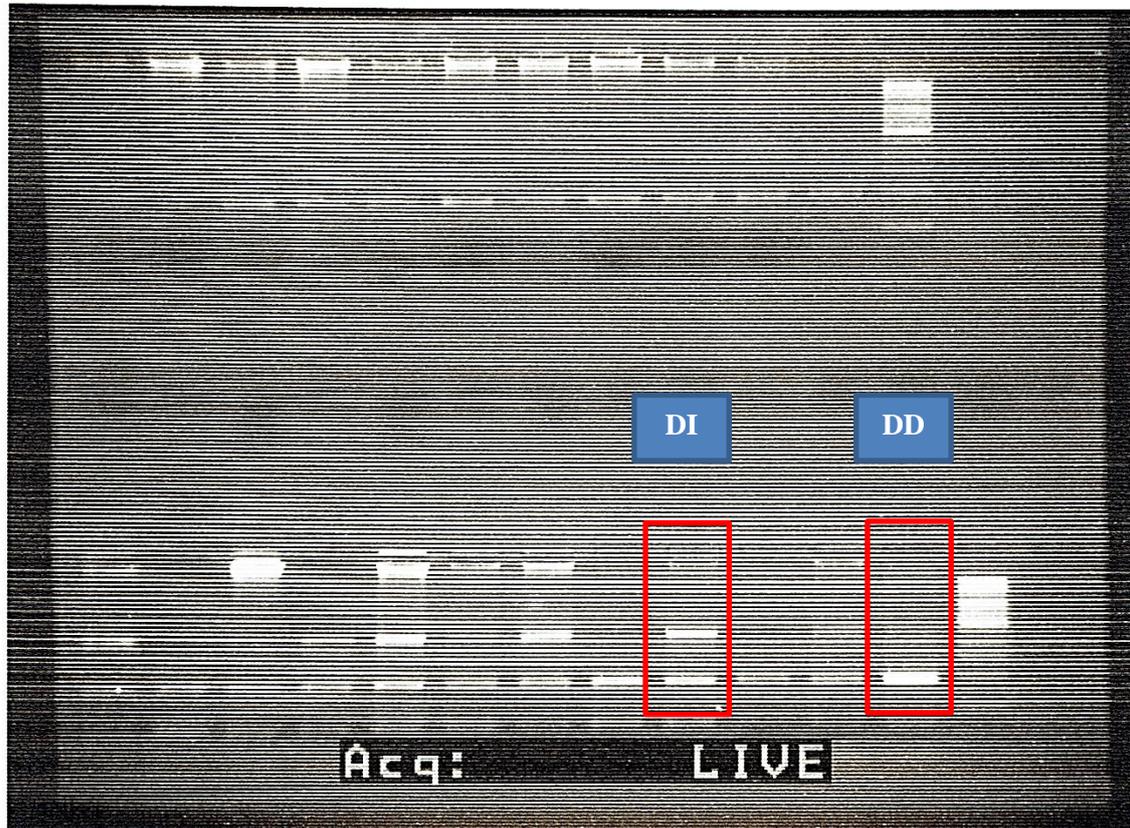


Figure 23. Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration.
M: marqueur DD : homozygote délétion II : homozygote insertion ID : hétérozygote I/D

Il est à signaler que nous avons soumis 9 prélèvements de femmes avec SOPK à l'analyse génétique visant à révéler le polymorphisme I/D du gène *ACE*.

La lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis d'établir les génotypes de nos 09 patientes et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. Pour rappel, notre population de témoins (définie dans la partie patients et méthodes) provient d'une étude antérieure qui a été réalisée sur notre variant génique d'intérêt en association avec un autre dysfonctionnement. À propos, nous nous sommes contentés de relever les fréquences génotypiques et alléliques mentionnées dans l'étude. Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-après (**tableau VIII**).

Tableau VIII. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre population d'étude.

SOPK					Témoins				
DD	ID	II	D	I	DD	ID	II	D	I
03 33,33%	06 66,67%	00 00,00%	12 66,67%	06 33,33%	16 51,61%	08 25,81%	07 22,58%	40 64,52%	22 35,48%
09 100%			18 100%		31 100%			62 100%	

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de femmes avec SOPK et de témoins a mis en exergue des variations notables. En effet, dans la cohorte des témoins le génotype homozygote sauvage DD était le plus fréquent avec 51,61%, alors que chez les patientes OPK c'est le génotype hétérozygote DI qui était le plus fréquent avec 66,67%. Une autre différence notable consiste en l'absence totale du génotype homozygote muté chez les femmes OPK, alors qu'il est présent chez les témoins à une fréquence de 22,58% (**figure 24**).

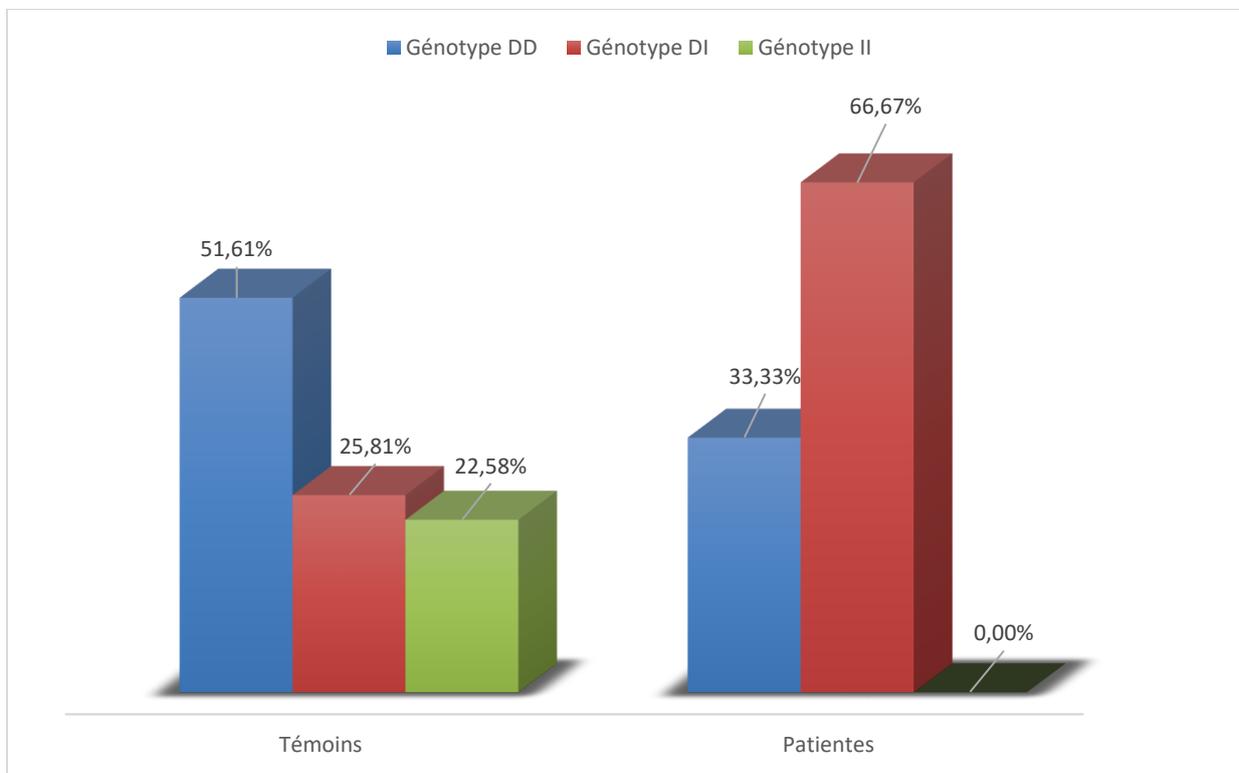


Figure 24. Fréquences génotypiques.

Pour les fréquences alléliques, les répartitions des allèles D et I dans nos deux séries étaient assez proches. En effet, dans les deux séries l'allèle sauvage D était le plus fréquent, présent à une proportion de 66,67% et 64,52% chez les patientes et les témoins respectivement. Quant à l'allèle I, le moins fréquente, il a été trouvé à une fréquence de 32,33% chez les patientes et 35,48% chez les témoins (**figure 25**).

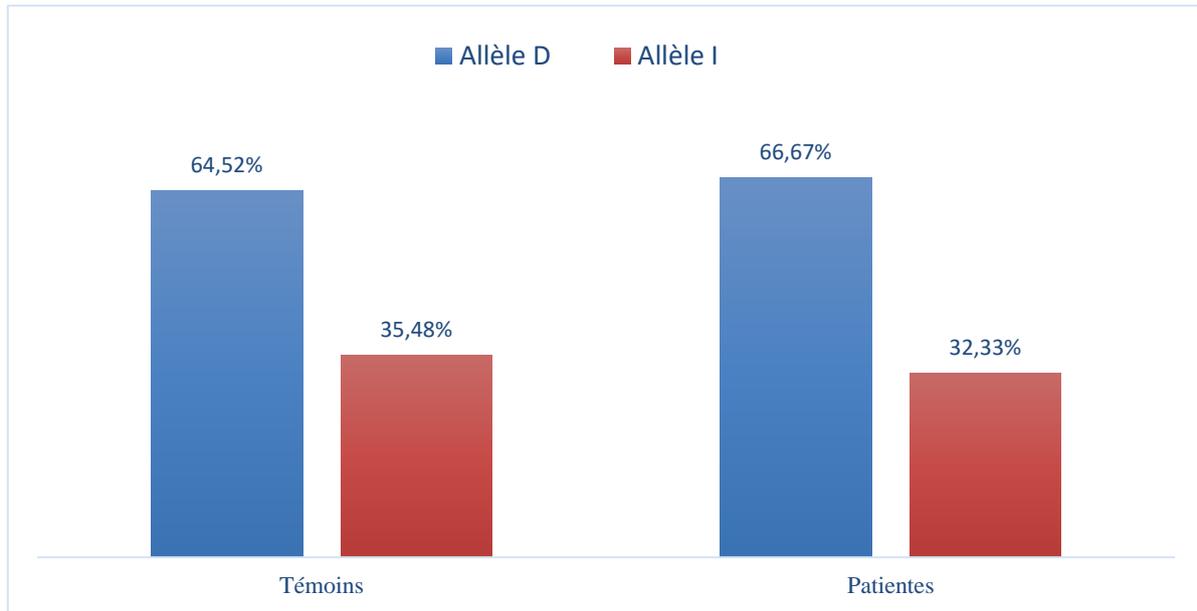


Figure 25. Fréquences alléliques.

Pour évaluer la signification réelle de cette hétérogénéité constatée surtout sur les fréquences génotypiques entre les deux cohortes, nous avons été amenés à réaliser une étude statistique de type cas-témoins. Cependant, avant de procéder à l'analyse statistique, nous avons soumis les valeurs de la distribution des différents génotypes dans la cohorte des patients au test visant à déterminer si une population d'étude est bien en équilibre de *Hardy-Weinberg*. Nous avons obtenu une *p-value* de **0,0151 ; valeur inférieure à 0,05 ce qui suggère que notre population n'est pas en équilibre**. Cette observation conditionne la fiabilité des résultats obtenus à l'issue de cette étude.

L'analyse des résultats du génotypage du gène *ACE* pour le polymorphisme étudié selon les quatre modèles de comparaison génétique utilisés a révélé une différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre patients et témoins selon le modèle dit hétérozygote (ID vs $DD + II$). En effet, selon ce modèle de comparaison, nous avons obtenu un OR de **5,7500 [1,8517 ; 17,8557]** et *p-value* de **0,002 002** inférieure au seuil de signification fixé à 0,05 dans notre étude.

Pour les trois autres modèles de comparaison ; dominant (DD vs DI + II), récessif (II vs DI + DD) et allélique (I vs D), les valeurs de *p* obtenues étaient respectivement de 0,176, 0,099 et 0,811 ; toutes supérieures au seuil de significativité de 0,05 ce qui indique l'absence d'association statistiquement significative entre le variant génique et le dysfonctionnement étudié dans notre série (**tableau IX**).

Tableau IX. Résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* établi par le test du χ^2 .

	Témoins		Patients		OR (IC 95%)	<i>p value</i>
	%	n	%	n		
DD vs DI + II (Modèle dominant)	51,61	16	33,33	03	2,1333 [0,7106; 6,4044]	0,176
ID vs DD + II (Modèle hétérozygote)	25,81	08	66,67	06	5,7500 [1,8517; 17,8557]	0,002
II vs DI + DD (Modèle récessif)	22,58	07	00,00	00	0,1719 [0,0212; 1,3934]	0,099
Allèle D	64,52	40	66,67	12	0,9091 [0,4148; 1,9922]	0,811
Allèle I	35,48	22	33,33	06		

Selon les résultats obtenus dans notre étude, les femmes algériennes de la population d'étude qui ont le génotype DI sont plus exposées au risque de développer un SOPK par rapport à celle qui présentent le génotype DD et II, et l'allèle D, sauvage, peut être considéré comme un facteur de risque, par rapport à l'allèle I, dans la population étudiée. Ces conclusions qui ont été formulées après la réalisation de la présente étude ont été tirées après le génotypage et la comparaison des résultats pour le polymorphisme I/D du gène *ACE* entre une série assez réduite composée de 9 femmes OPK et une série peu conséquente de témoins saines composée de 31 femmes. De plus, l'un des génotypes, l'homozygote récessif II est totalement absent chez les patients. S'ajoute à cela que notre population de patientes n'est pas en équilibre de *HWE*.

Même si les données obtenues suggèrent le polymorphisme I/D du gène *ACE* joue certains rôles dans le risque de développer un SOPK et que les porteurs du génotype hétérozygote ID présente un risque significativement accru par rapport à ceux qui portent le génotype homozygote DD et homozygote II, face à l'effectif extrêmement réduit de la cohorte des patientes (9 cas), ces résultats ne nous permettent pas de tirer des conclusions claires et définitives quant au degré d'incrimination du polymorphisme étudié dans genèse du SOPK chez les femmes constantinoises.

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la pathogenèse du SPOK. L'étude de cette association a été initiée pour la première fois en **1999** par **Cao *et al.***, et la dernière en date de **2022** menée par **Ramanathan *et al.*** Toutes ces études ont été réalisées dans différents pays (Chine, Turquie, Grèce, Inde, Pologne, Brésil, Pakistan et Algérie) et sur différentes ethnies (caucasiens, afro-américains et Asiatiques). Ces 15 études antérieures à la nôtre ayant prospecté l'association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et le risque de survenue du SOPK ont rapporté des résultats assez contradictoires. Sur ces études, 11 d'entre elles ont rapporté une association positive et suggèrent que l'allèle D constitue bien un facteur de risque du dysfonctionnement étudié (**Cao *et al.*, 1999** **Cao *et al.*, 2002** ; **Li *et al.*, 2008** ; **Che *et al.*, 2009** ; **Bayram *et al.*, 2011** ; **Koika *et al.*, 2012** ; **Deepika *et al.*, 2012** ; **Ozegowska *et al.*, 2016** ; **Cintra *et al.*, 2018** ; **Nazeer *et al.*, 2021** ; **Dif et Lebrima, 2021**). Quatre études seulement, dont deux menées sur la population turque, ont infirmé la présence d'une telle association et rapportent qu'il n'y a aucune différence statistiquement positive dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre les patientes SOPK et les témoins saines (**Sun *et al.*, 2010** ; **Karabulut *et al.*, 2010** ; **Celik *et al.*, 2010** ; **Ramanathan *et al.*, 2022**). L'étude algérienne réalisée l'année passée par **Dif et Lebrima** dans le cadre d'un mémoire de Master en PCPP a conclu à une association positive. Cette étude construite selon le même modèle a été menée sur une série de 18 patientes atteintes de SOPK et a mis en évidence des différences de distribution statistiquement significatives selon les modèles de comparaison récessif ($p = 0,02943$) et allélique ($p = 0,0468$).

Les différents résultats obtenus de ces études sont regroupés dans le **tableau X** et illustrés dans les **figures 26 et 27**

Tableau X. Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans le développement du SOPK.

S : association statistiquement significative

NS : association statistiquement non-significative

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Association	SOPK										Témoins											
				Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)	Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)
1	Cao <i>et al.</i> , 1999	Chine	S	56	16	28,57	15	26,79	25	44,64	47	41,96	65	58,04	30	3	10,00	10	33,33	17	56,67	16	26,67	44	73,33
2	Cao <i>et al.</i> , 2002	Chine	S	50	14	28,00	13	26,00	23	46,00	41	41,00	59	59,00	30	3	10,00	10	33,33	17	56,67	16	26,67	44	73,33
3	Li <i>et al.</i> , 2008	Chine	S	102	52	50,98	23	22,55	27	26,47	127	62,25	77	37,75	101	23	22,77	17	16,83	61	60,40	63	31,19	139	68,81
4	Che <i>et al.</i> , 2009	Chine	S	346	98	28,32	160	46,24	88	25,43	356	51,45	336	48,55	236	77	32,63	107	45,34	52	22,03	261	55,30	211	44,70
5	Sun <i>et al.</i> , 2010	Chine	NS	142	47	33,10	67	47,18	28	19,72	161	56,69	123	43,31	107	26	24,30	52	48,60	29	27,10	104	48,60	110	51,40
6	Karabulut <i>et al.</i> , 2010	Turquie	NS	30	19	63,33	7	23,33	4	13,33	45	75,00	15	25,00	33	15	45,45	14	42,42	4	12,12	44	66,67	22	33,33
7	Celik <i>et al.</i> , 2010	Turquie	NS	32	16	50,00	12	37,50	4	12,50	44	68,75	20	31,25	31	7	22,58	20	64,52	4	12,90	34	54,84	28	45,16
8	Bayram <i>et al.</i> , 2011	Turquie	S	100	56	56,00	24	24,00	20	20,00	136	68,00	64	32,00	100	28	28,00	47	47,00	25	25,00	103	51,50	97	48,50
9	Koika <i>et al.</i> , 2012	Grèce	S	801	313	39,08	395	49,31	93	11,61	1021	63,73	581	36,27	266	109	40,98	112	42,11	45	16,92	330	62,03	202	37,97
10	Deepika <i>et al.</i> , 2012	Inde	S	259	100	38,61	97	37,45	62	23,94	297	57,34	221	42,66	315	97	30,79	162	51,43	56	17,78	356	56,51	274	43,49
11	Ozegowska <i>et al.</i> , 2016	Pologne	S	138	79	57,25	52	37,68	7	5,07	210	76,09	66	23,91	110	29	26,36	49	44,55	32	29,09	107	48,64	113	51,36
12	Cintra <i>et al.</i> , 2018	Brazil	S	97	53	54,64	24	24,74	20	20,62	130	67,01	64	32,99	94	51	54,26	29	30,85	14	14,89	131	69,68	57	30,32
13	Nazeer <i>et al.</i> , 2021	Pakistan	S	161	91	56,52	12	7,45	58	36,02	194	60,25	128	39,75	90	35	38,89	15	16,67	40	44,44	85	47,22	95	52,78
14	Dif et Lebrima, 2021	Algérie	S	18	12	66,67	6	33,33	0	0,00	30	83,33	6	16,67	31	16	51,61	8	25,81	7	22,58	40	64,52	22	35,48
15	Ramanathan <i>et al.</i> , 2022	Inde	NS	100	15	15,00	55	55,00	30	30,00	85	42,50	115	57,50	100	60	60,00	30	30,00	10	10,00	150	75,00	50	25,00

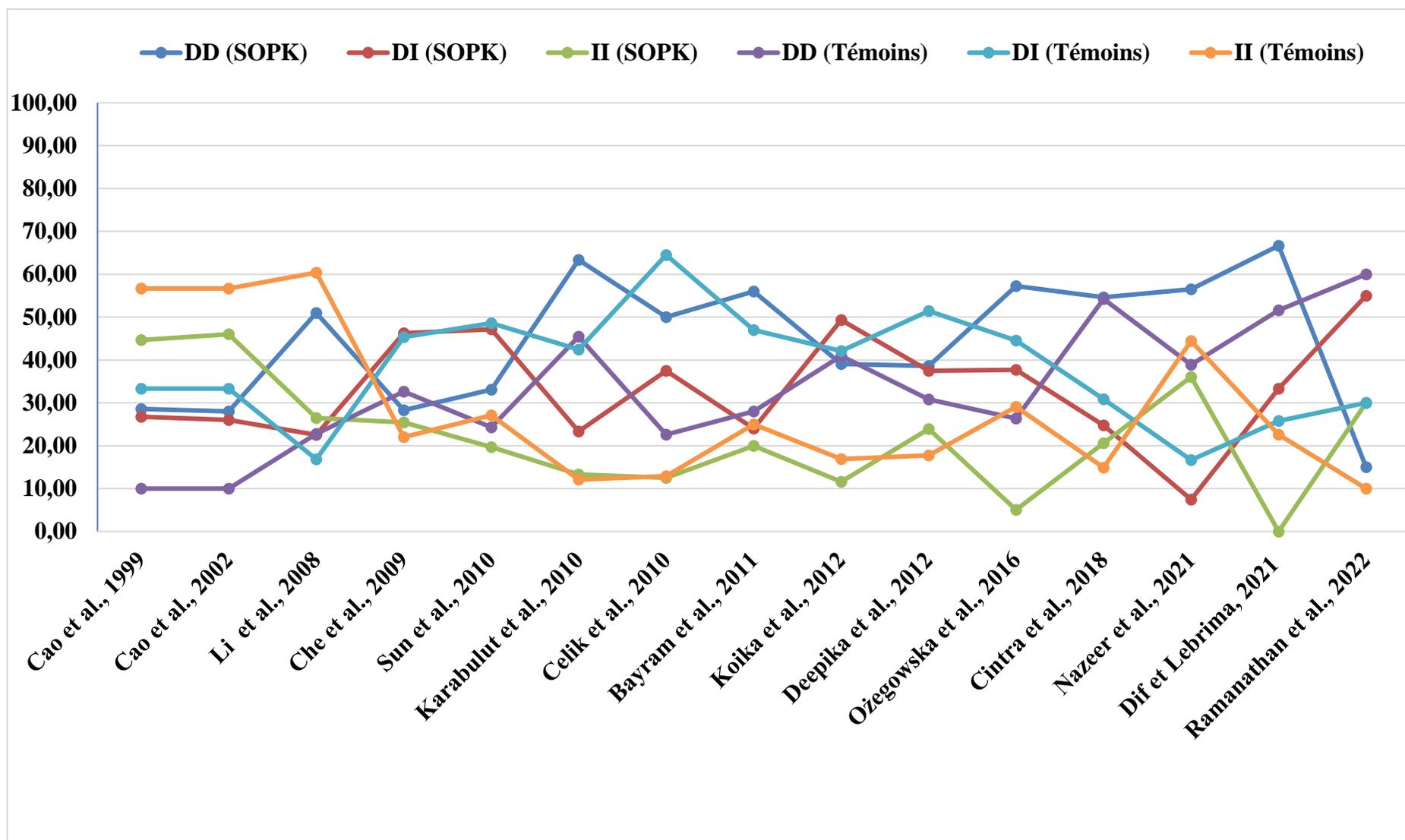


Figure 26. Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans le développement du SOPK.

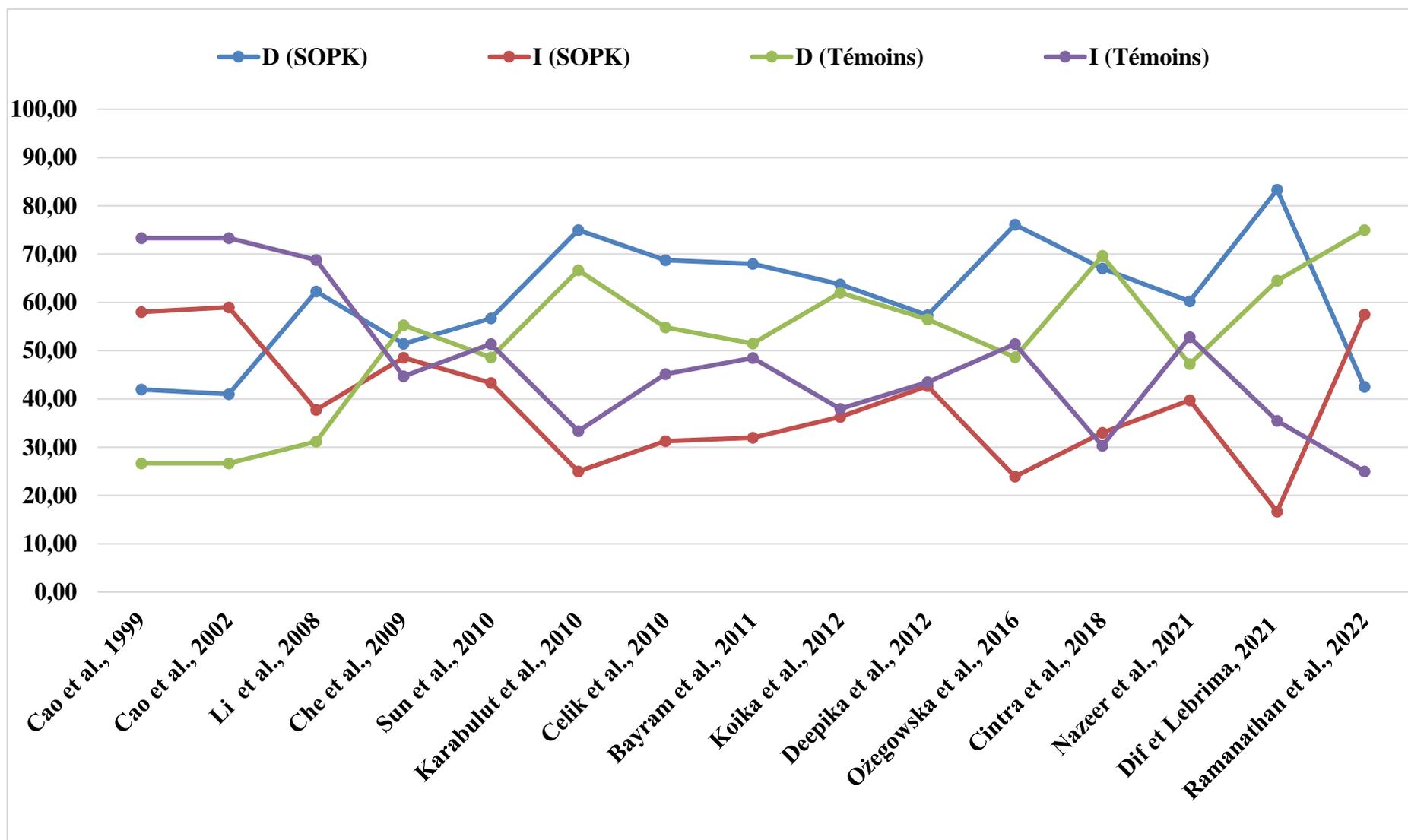


Figure 27. Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans le développement du SOPK.

L'ACE ou enzyme de conversion de l'angiotensine est un élément clef du système rénine-angiotensine. C'est une métalloprotéase à zinc qui peut convertir l'angiotensine I en angiotensine II, qui est le principal peptide effecteur du système. Il existe à la fois sous forme ancrée à la membrane, à la surface des cellules endothéliales et épithéliales, et sous forme de circulante dans le plasma (**Karabulut et al., 2010**). Compte tenu du rôle central de l'ACE dans le SRA, il est raisonnable de supposer que cette enzyme pourrait être un candidat potentiel pour expliquer la physiopathologie du SOPK (**Schwentner et al., 2011**).

Le gène *ACE*, situé sur le chromosome 17q23, contient un polymorphisme basé sur la présence (insertion, I) ou l'absence (délétion, D) dans l'intron 16, d'une séquence répétée Alu de 287 paires de bases. Il en résulte ainsi 3 génotypes : deux homozygotes, DD et II, et un génotype hétérozygote ID (**Deepika et al., 2013**). Les niveaux plasmatiques d'ACE varient avec le polymorphisme ; les individus homozygotes pour l'allèle D ont les niveaux les plus élevés de l'enzyme, ceux homozygotes pour l'allèle I ont les plus bas, et les sujets hétérozygotes ont un niveau intermédiaire (**Giacchetti et al., 2005**). Il a été démontré que l'allèle D est associé à plusieurs processus pathologiques, tels que les maladies coronariennes et l'hypertension (**Jia et al., 2013**).

Les tissus ovariens contiennent tous les éléments nécessaires à la production d'angiotensine, y compris la pro-rénine / rénine, l'angiotensinogène et l'ECA. Il est admis aujourd'hui que l'enzyme ACE joue un rôle important dans le système rénine-angiotensine qui régule la pression artérielle, et qui participe à l'angiogenèse de l'épithélium ovarien, à la croissance folliculaire, à la stéroïdogenèse et à l'inflammation. Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène *ACE* est associé à des modifications de la concentration plasmatique de cette enzyme. La présence de l'allèle D entraîne des taux plasmatiques élevés, ce qui entraîne par la suite une élévation des taux d'angiotensine II et des altérations de la synthèse des hormones stéroïdes (**Cintra et al., 2018**).

Le système rénine-angiotensine ovarien peut avoir des actions importantes dans l'ovaire, et qui vont de la régulation de l'ovulation au dysfonctionnement ovarien, comme les syndromes hyperandrogénies chez la femme, suggérant que l'effet potentiellement fonctionnel du polymorphisme I/D peut être d'une importance particulière dans le SOPK (**Nemeth et al., 1994**). Ces effets sont encore plus importants après l'activation du système SRA en particulier chez les femmes avec un SOPK comme l'ont souligné plusieurs auteurs (**Palumbo et al., 1993 Hacihanefioglu et al., 2000**). Des études antérieures suggèrent que la résistance à l'insuline régule à la hausse le SRA ovarien par divers mécanismes, ce qui contribue à la pathogenèse du SOPK (**Celik et al., 2010**).

Une étude a rapporté que le RAS ovarien active la résistance à l'insuline par l'angiotensine-II et le blocage des effets du système de transduction du signal intra-cellulaire d'insuline et par le stress oxydatif, dont les effets sont induits par l'angiotensine II (Celik *et al.*, 2010 ; Deepika *et al.*, 2013).

Toujours dans ce sens, il a été suggéré que le SRA pouvait influencer l'axe hypothalamo-hypophysaire. Des preuves provenant d'expériences animales suggèrent que l'angiotensine II endogène ou exogène dans le cerveau pourrait stimuler la sécrétion de LH et de GnRH, qui à son tour module la fonction de l'ovaire, telle que l'ovulation (Bayram *et al.*, 2011 ; Koika *et al.*, 2012). Deuxièmement, comme tous les composants du RAS, tels que la pro-rénine, la rénine, l'ECA et l'angiotensinogène, ont été identifiés dans les tissus ovariens, il est désormais prouvé et admis que le SRA ovarien est impliqué dans le développement folliculaire, l'ovulation et la stéroïdogenèse. De plus, il a été démontré que les produits de ce système étaient massivement régulés positivement chez les femmes atteintes du SOPK, et il a été même suggéré que cette activité accrue était liée à l'hyperandrogénie (Ozegowska *et al.*, 2016 ; Cintra *et al.*, 2018). Troisièmement, l'accumulation de preuves a indiqué que le RAS était un contributeur potentiel à la résistance à l'insuline, qui à son tour jouait un rôle central dans la pathogenèse du SOPK (Palumbo *et al.*, 2016). Les études les plus récentes sur ce sujet ont démontré que l'angiotensine II pouvait diminuer la sensibilité à l'insuline non seulement en modifiant les voies de signalisation de l'insuline, mais également en diminuant le flux sanguin vers les muscles (Nazeer *et al.*, 2021). L'inhibition pharmacologique du SRA par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et atténuer, en conséquence, l'expression phénotypique de certains symptômes associés à cette condition (Ramanathan *et al.*, 2022).

L'étude de Sun *et al.*, 2010, qui a évalué l'effet de ce polymorphisme sur 142 patients et 100 témoins chinois, n'a pas observé de différences entre les groupes et n'a trouvé aucune association entre le polymorphisme et le SOPK. Cependant, une étude dans la population turque qui a analysé 100 patients atteints de SOPK et 100 témoins (Bayram *et al.*, 2011), et une autre étude polonaise avec 138 patients et 110 témoins ont montré des différences entre les groupes utilisant la même analyse (Ozegowska *et al.*, 2016), indiquant que la suppression peut être un facteur de risque pour le SOPK.

Les travaux de **Sun *et al.*, 2010** n'ont pas montré d'association du polymorphisme I/D du gène *ACE* avec le SOPK. Néanmoins, dans cette étude menée sur série de femmes chinoises, des différences de concentration de testostérone entre les trois génotypes ont été observées chez les patients et les témoins.

L'existence d'une association entre le polymorphisme *ACE* I/D et le SOPK est controversée. Plusieurs études n'ont rapporté aucune contribution de ce polymorphisme dans la susceptibilité au SOPK, alors que d'autres ont trouvé une relation avec la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et les manifestations cliniques aggravées du SOPK (**Celika *et al.*, 2010 ; Karabulut *et al.*, 2010**).

Une méta-analyse réalisée pour clarifier l'effet de ce polymorphisme dans la genèse du SOPK a été menée par **Jia *et al.*, 2012** et a rapporté une relation significative entre ce polymorphisme et le risque de SOPK chez les Caucasiens, mais pas chez les Asiatiques.

La résistance périphérique à l'insuline a un rôle crucial dans la pathogenèse du SOPK. De nombreuses femmes atteintes du SOPK présentent également une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie, ce qui peut contribuer aux anomalies cliniques et biologiques qui caractérisent ce dysfonctionnement (**Diamanti-Kandarakis, 2008**). Une augmentation significative de la concentration sérique d'insuline et l'indice HOMA-IR chez les femmes atteintes du SOPK présentant le génotype *ACE* DD ont été observés. Pour précision, la méthode HOMA-IR ou indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) est à l'heure actuelle le moyen le plus utilisé et le mieux validé pour l'évaluation de l'insulino-sensibilité. Le génotype DD était associé à une concentration d'insuline plus élevée que le génotype ID ou II, ce qui implique que les polymorphismes I/D du gène *ACE* peuvent contribuer directement ou indirectement à la résistance à l'insuline chez les sujets SOPK. En revanche, aucune association entre les polymorphismes *ACE* ID, II et la résistance à l'insuline ou d'autres profils métaboliques correspondants n'a été observée chez les sujets SOPK. Cela suggère que les génotypes *ACE* ID et II peuvent ne pas être un facteur critique dans la détermination de la concentration d'insuline sérique et de la résistance à l'insuline de ces patients (**Marcondes *et al.*, 2007**). La raison la plus probable peut être que les polymorphismes *ACE* et I/D ne sont que l'un des cofacteurs qui affectent l'étiopathogénie du SOPK en interagissant avec d'autres facteurs. Le génotype DD est plus sensible à l'hyperinsulinémie. L'activité accrue de l'allèle D peut altérer l'expression des récepteurs de l'insuline par un mécanisme pré- ou post-récepteur (**Echiburu *et al.*, 2008**).

Les deux dernières études en date sur cette thématique confirment cette tendance (**Nazeer et al., 2021 ; Ramanathan et al., 2022**). En effet, dans une étude conçue pour prospecter l'association du polymorphisme I/D du gène *ACE* avec le SOPK chez les femmes pakistanaises en âge de procréer, a rapporté que ce polymorphisme était significativement associé à un rapport LH/FSH atypique chez les patients SOPK de la population pakistanaise. Par conséquent, la présence de l'allèle D est susceptible d'affecter le processus de stéroïdogénèse, qui à son tour peut déclencher le développement du SOPK chez les femmes en âge de procréer. Cette étude a conclu que ce polymorphisme peut jouer un rôle dans la pathogénèse de la maladie, mais qu'il n'est pas le principal facteur étiologique du SOPK (**Nazeer et al., 2021**).

Quant à la dernière étude en date publiée en 2022, elle a été conduite **Ramanathan et al** sur une population de 100 femmes OPK et 100 témoins originaires de la région Sud de l'Inde. Malgré le fait qu'il y'avait des différences notables entre les fréquences génotypiques des patientes et des témoins, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée. En effet, la valeur de *p* obtenu était de 0,504. Ce qui intéressant dans cette étude est que, dans la cohorte des témoins, le génotype homozygote sauvage DD était le plus fréquent, alors que chez les patientes OPK c'est le génotype hétérozygote DI qui était le plus fréquent. Cette différence notable est conforme à ce que nous avons relevé dans notre étude.

La dernière métaanalyse sur ce sujet (**Chen et al., 2021**) qui a inclus au total 12 études cas-témoins publiées avec 2248 patients et 1759 témoins, a rapporté un risque accru, très significatif, selon les quatre modèles génétiques de comparaison, chez les femmes qui présentent l'allèle D (génotypes DD et DI).

La grande majorité des études publiées dans la littérature apportent des éléments de preuves que le polymorphisme I/D du gène *ACE* joue un rôle plus ou moins important dans le développement du SOPK, tant chez les asiatiques que caucasiens, indépendamment des autres facteurs de risque. Même si les mécanismes exacts ne sont pas encore clairement identifiés, son implication dans la physiopathologie de ce dysfonctionnement est de plus en plus argumentée.

Conclusion
et
Perspectives

Depuis la définition du syndrome des ovaires polykystiques pour la première fois en 1935, notre compréhension de cette condition n'a cessé d'évoluer. La dernière date des critères de Rotterdam publiés en 2016, associant plusieurs critères diagnostiques, à savoir : une hyperandrogénie, une anovulation chronique et des ovaires polykystiques en échographie. Néanmoins, il demeure jusqu'à ce jour un dysfonctionnement assez méconnu. Son origine est pour l'instant indéterminée, mais différentes hypothèses sont proposées sur le plan génétique, épigénétique et à type de reprogrammation fœtale. Ce syndrome a un impact majeur sur la qualité de vie des femmes, car il s'accompagne d'un déséquilibre hormonal majeur (particulièrement l'hyperandrogénie et la résistance à l'insuline). Il est souvent associé à une surcharge pondérale et entraîne de nombreuses complications à court et long terme.

Malgré le fait qu'il s'agit de la pathologie endocrinienne la plus répandue chez la femme en âge de procréer, le SOPK est peu diagnostiqué du fait de son expression clinique variable et de la faible coordination des soins entre les nombreux spécialistes pouvant intervenir dans la prise en charge de ces femmes qui est souvent décentralisée au niveau des cabinets de gynécologie privée. Les patientes sont donc fréquemment soignées pour leurs symptômes du moment, mais rarement pour le SOPK dans sa globalité et reçoivent peu d'informations concernant leur trouble. Pourtant elles sont demandeuses d'explications sur le syndrome en lui-même, mais aussi sur ses complications et la manière de le prendre en charge. De plus il est reconnu qu'une modification du mode de vie permet une nette amélioration du phénotype de cette pathologie et en diminue les complications. La prise en charge de ce syndrome diffère d'une femme à l'autre selon le type des symptômes qu'elles présentent et dont le médecin se base sur le traitement de l'hyper androgénie par des médicaments à action anti-androgéniques, et l'anovulation par des traitements oestro-progestatifs, ainsi les traitements de l'hyperinsulinisme. La PMA peut aider à solutionner le SOPK en cas de désir de grossesse. D'ailleurs, il n'est pas rare que des femmes découvrent leurs conditions OPK suite à un échec de conception naturelle après le mariage.

La communauté scientifique considère aujourd'hui le SOPK comme un désordre polygénique complexe. L'exploration de la piste génétique a donné de nouvelles informations sur les voies biologiques pouvant être impliquées dans la pathogenèse du SOPK, et il semble que les gènes responsables sont en grande partie ceux impliqués dans la folliculogénèse, la synthèse des androgènes et le diabète de type 2. Suivant ce postulat, dans ce travail de recherche, notre attention a porté sur le gène *ACE* dont le polymorphisme I/D a été incriminé dans plusieurs études comme étant impliqué dans le risque de survenue du SOPK.

Nos résultats mettent en évidence le fait que l'allèle D pourrait constituer un facteur de risque dans le développement du SOPK. Les femmes qui en sont porteuses (génotype ID et à moindre degré DD), et qui seraient plus à risque de développer un SOPK que les femmes avec l'allèle I. En conjonction avec les données de la littérature recueillies sur cette thématique de recherche, il paraît évident que le polymorphisme étudié constitue un facteur de risque probable impliqué dans le développement et/ou l'aggravation du tableau clinique, particulièrement celui lié à l'hyperandrogénie et la résistance à l'insuline. Cependant, nos résultats restent préliminaires du fait de la taille très faible de l'échantillon et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large pour confirmer cette corrélation sur les femmes algériennes.

Le SOPK reste à l'heure actuelle une pathologie complexe, qui impacte les fonctions reproductrices et le désir d'avoir un enfant. L'hypothèse fréquente d'une qualité ovocytaire et embryonnaire altérée chez les patientes qui en sont atteintes qui les poussent souvent vers les techniques de PMA (FIV/ICSI).

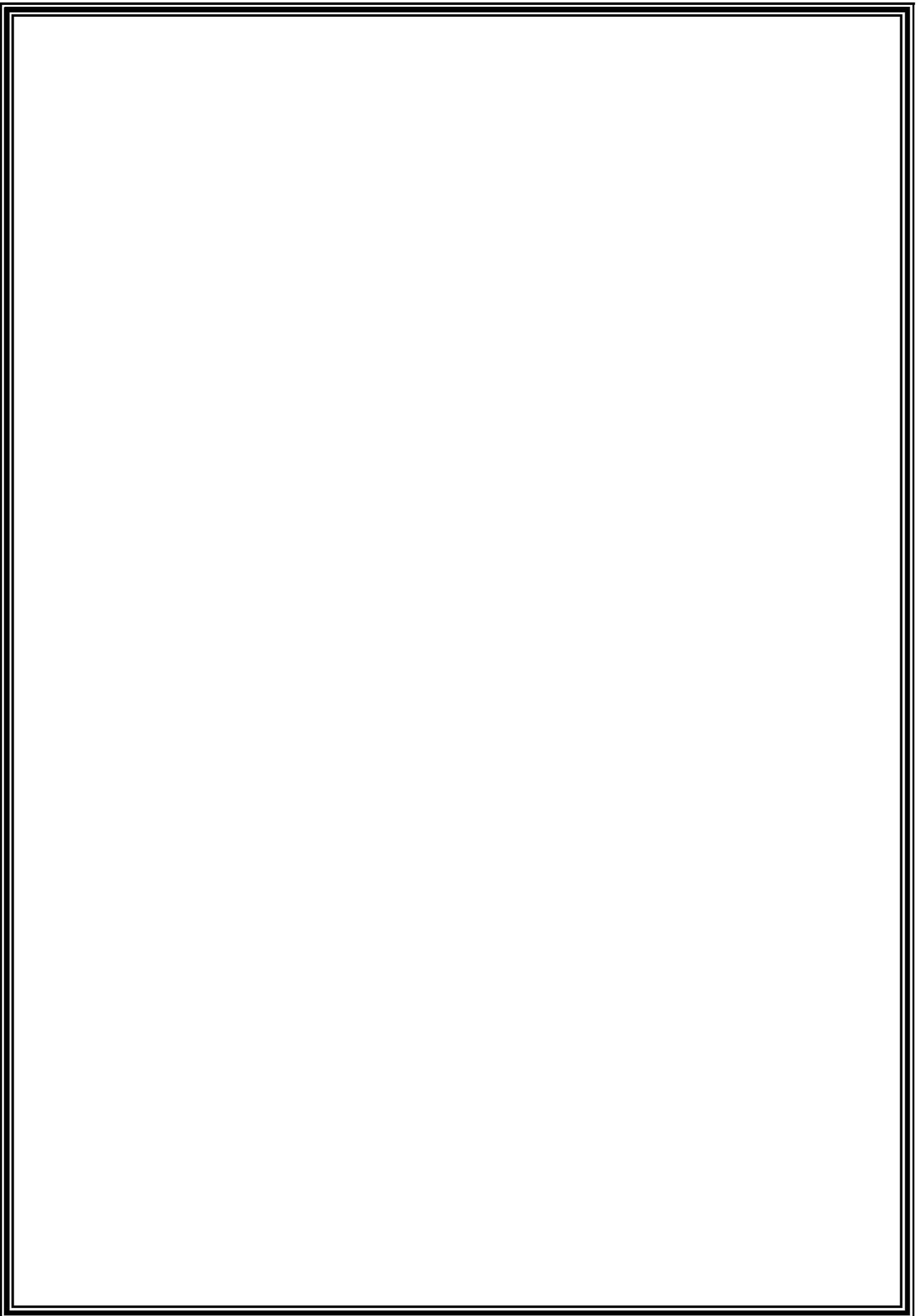
Dans ce sens, et dans un autre volet de ce travail de recherche, nous nous sommes assignés comme objectif, la détermination des paramètres hormonaux prédictifs d'immaturation ovocytaire chez les femmes avec SOPK lors de FIV-ICSI en analysant, comparant et recoupant le profil hormonal des patientes ayant un taux d'ovocytes immatures élevé à la ponction.

Le postulat fréquent d'une qualité ovocytaire altérée chez les patientes OPK n'a pas été étayé par nos résultats. Néanmoins, notre étude a mis en exergue une perturbation des paramètres hormonaux (FSH, LH, Prolactine, TSH et Œstradiol) qui semble avoir une influence néfaste sur la qualité ovocytaire, et par la même occasion sur les chances de réussites d'avoir une grossesse à terme à l'issue de PMA à un niveau non détecté sur notre cohorte. Toutefois, la prise en charge de l'infertilité de ces patientes demeure difficile, et les femmes avec un SOPK candidate à une PMA doivent bénéficier d'une attention particulière.

Après la finalisation de ce travail de recherche, des perspectives d'avenir nous paraissent importantes et peuvent être proposées :

- Réaliser une enquête épidémiologique à l'échelle nationale pour avoir une idée sur la prévalence de ce syndrome en Algérie. Elle pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques et rationnels typiques à la population algérienne.
- Réaliser davantage de recherches pour explorer la piste génétique du développement du SOPK, particulièrement les gènes candidats et les polymorphismes supposés délétères qui peuvent constituer des facteurs de risque non négligeables dans le développement de ce dysfonctionnement. On peut penser que la découverte de nouveaux gènes de susceptibilité ouvrira la voie à de nouvelles thérapeutiques et à la mise en place d'études de prévention, qui viseront à préserver la fécondité, à atténuer les conséquences préjudiciables de l'hyperandrogénie et à contrôler l'évolution du syndrome métabolique.
- Devant la demande d'informations des patientes, le manque de formation des praticiens de santé face à ce syndrome et ses conséquences médico-économiques, il semble nécessaire de proposer de nouveaux outils pour améliorer la prise en charge du SOPK. L'éducation thérapeutique du patient fait partie intégrante du protocole de soins de certaines pathologies chroniques, notamment le diabète pour laquelle elle a été développée. Actuellement en plein essor en Europe et aux États-Unis d'Amérique, elle pourrait être un moyen indispensable de compléter la prise en charge des patientes avec un SOPK.

Références bibliographiques



1. Abderrahim, K. (2019). *Synthèse bibliographique et étude rétrospective de l'infertilité féminine* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
2. Adamo, C., Antignac, J. P., Auger, J., Balaguer, P., Bourc'his, D., Bujan, L., ... & Slama, R. (2011). *Reproduction et environnement* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
3. Amalou, M., & Ouanouche, Z. (2017). *Etude prospective sur le syndrome des ovaires polykystiques au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
4. Amato, P., & Simpson, J. L. (2004). Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. *La revue Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*, 18, 707-18.
5. Azziz, R. (2003). Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 80(2), 252-254.
6. Bagos, P. G. (2009). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Molecular human reproduction*, 15(1), 19-26.
7. Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*, 18(5), 685-706.
8. Barrea, L., Marzullo, P., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Scacchi, M., Orio, F., ... & Savastano, S. (2018). Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition research reviews*, 31(2), 291-301.
9. Bayram, B., Kılıççı, Ç., Önlü, H., Özkurt, M., Erkasap, N., Yıldırım, E., & Şahin, F. (2011). Association of angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*, 489(2), 86-88.
10. Bazot, M., Fédida, B., Dechoux-Vodovar, S., Beldjord, S., & Thomassin-Naggara, I. (2016). Ovaires: variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Feuillets de Radiologie*, 56(2), 65-84.
11. Bazot, M., Nassar, J., Jonard, S., Rocourt, N., & Robert, Y. (2004). Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. *EMC-Radiologie*, 1(6), 647-664.
12. Bénard, J., Calvo, J., Comtet, M., Benoit, A., Sifer, C., & Grynberg, M. (2016). Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer: indications et stratégies. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(5), 424-444.

13. Benson, S., Hahn, S., Tan, S., Janssen, O. E., Schedlowski, M., & Elsenbruch, S. (2010). Maladaptive coping with illness in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 39(1), 37-45.
14. Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., & World Health Organization. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. World Health Organization.
15. Berthéas, M. (2018). *Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI: étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges* (Doctoral dissertation).
16. Biron, D., Pharm, B., & Daris, M. (2006). Traitement des saignements utérins dysfonctionnels. *Québec Pharmacie*, 53(4), 205.
17. Bouchard, P. (2016). Syndrome des ovaires polykystiques, une pathologie fréquente, et mal nommée. In *Infertilité* (pp. 82-86). Elsevier Masson.
18. Bouvattier, C. (2018, September). Résistance aux androgènes. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, pp. 196-197). Elsevier Masson.
19. Bruyneel, A., Catteau-Jonard, S., Decanter, C., Clouqueur, E., Tomaszewski, C., Subtil, D., ... & Robin, G. (2014). Syndrome des ovaires polymicrokystiques: une pathologie à risque obstétrical?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(2), 104-111.
20. Cao, Y., & Cao, R. (1999). Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*, 398(6726), 381-381.
21. Cao, Y., Wang, Y., Zhou, P. (2002). Relationship between ACE gene polymorphism and the renin angiotensin system in PCOS patients. *Chin. J. Pract. Gynecol. Obstet*, 18, 665-666.
22. Carey, A. H., Waterworth, D., Patel, K., White, D., Little, J., Novelli, P., ... & Williamson, R. (1994). Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Human molecular genetics*, 3(10), 1873-1876.
23. Casarini, L., & Crépieux, P. (2019). Molecular mechanisms of action of FSH. *Frontiers in endocrinology*, 10, 305.
24. Celik, O., Yesilada, E., Hascalik, S., Celik, N., Sahin, I., Keskin, L., & Ozerol, E. (2010). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS. *Reproductive biomedicine online*, 20(4), 492-498.
25. Chaudhari, AP, Mazumdar, K., et Mehta, PD (2018). Anxiete, depression et qualite de vie chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal indien de médecine psychologique*, 40(3), 239-246.

26. Che, Y., Cao, Y., Wu, X., Sun, H. X., Liang, F., Yi, L., & Wang, Y. (2009). Association between *ACE* gene I/D polymorphisms and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and controls. *BMC medical genetics*, 10(1), 1-6.
27. Chen, C., Wang, W. F., Yang, G. L., & Guo, C. (2021). Association Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome Susceptibility: a Meta-analysis. *Reproductive Sciences*, 1-10.
28. Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., Messina, A., Parkash, J., Jamin, S. P., ... & Giacobini, P. (2016). Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature communications*, 7(1), 1-12.
29. Cintra, M. T. R., Balarin, M. A. S., Tanaka, S. C. S. V., Silva, V. I. M. D., Marqui, A. B. T. D., Resende, E. A. M. R. D., ... & Gomes, M. K. O. (2018). Polycystic ovarian syndrome: rs1799752 polymorphism of *ACE* gene. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64, 1017-1022.
30. Corvol, P., Eyries, M., & Soubrier, F. (2004). Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme. *Handbook of proteolytic enzymes*, 332-346.
31. Darde, T. (2017). *Identification et classification de composés reprotoxiques par des approches de toxicogénomique prédictive* (Doctoral dissertation, Rennes 1).
32. Das, N., & Kumar, T. R. (2018). Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *Journal of molecular endocrinology*, 60(3), R131-R155.
33. De Leo, V., Musacchio, M. C., Cappelli, V., Massaro, M. G., Morgante, G., & Petraglia, F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), 1-17.
34. De Melo, A. S., Rodrigues, J. K., Junior, A. A. J., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2017). Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: an evaluation during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Reproduction*, 153(1), 97-105.
35. De Tourris, H., Magnin, G., & Pierre, F. (2000). *Gynécologie et obstétrique: manuel illustré*. Elsevier Masson.
36. De Vet, A., Laven, J. S., de Jong, F. H., Themmen, A. P., & Fauser, B. C. (2002). Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*, 77(2), 357-362.
37. Deepika, M. L. N., Reddy, K. R., Rani, V. U., Balakrishna, N., Latha, K. P., & Jahan, P. (2013). Do *ACE* I/D gene polymorphism serve as a predictive marker for age at onset in PCOS? *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(1), 125-130.

38. Deffieux, X., & Antoine, J. M. (2003). Inhibines, activines et hormone anti-müllérienne: structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 31(11), 900-911.
39. Diamanti-Kandarakis, E. (2008). Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Reviews in molecular medicine*, 10.
40. Diancoumba, A. (2020). *Connaissance du cycle menstruel, et attitude pratique de la planification familiale des étudiantes de la FMOS* (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).
41. Diarra, M. (2020). *Syndrome des ovaires polykystiques: Observation clinique à propos de 08 cas au service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali* (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).
42. Dif, Chi., Lebrima, LY. (2021). Étude statistique et moléculaire du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sur une population de Constantine. Mémoire de Master. Université frères Mentouri - Constantine 1.
43. Durand, G., & Beaudeau, J. L. (2011). *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier.
44. Durlinger, A. L., Kramer, P., Karels, B., de Jong, F. H., Uilenbroek, J. T. J., Grootegoed, J. A., & Themmen, A. P. (1999). Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140(12), 5789-5796.
45. Echiburu, B., Recabarren, S. E., Smith, R., Rios, R., Maliqueo, M., Codner, E., ... & Sir-Petermann, T. (2008). Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1820-1826.
46. Escobar-Morreale, H. F., Luque-Ramírez, M., & San Millán, J. L. (2005). The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 26(2), 251-282.
47. ESHRE, T. R., & ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25.
48. Esinler, I., Bayar, U., Bozdog, G., & Yarali, H. (2005). Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertility and sterility*, 84(4), 932-937.
49. Fang, H., Tong, W., Shi, L. M., Blair, R., Perkins, R., Branham, W., ... & Sheehan, D. M. (2001). Structure– activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chemical research in toxicology*, 14(3), 280-294.

50. Fournier, A. (2017). *L'ADN libre intra-folliculaire: biomarqueur non invasif de la qualité embryonnaire chez les patientes avec syndrome des ovaires polykystiques* (Doctoral dissertation).
51. Franks, S., Gharani, N., & McCarthy, M. (2001). Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 7(4), 405-410.
52. Franks, S., McCarthy, M. I., & Hardy, K. (2006). Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International journal of andrology*, 29(1), 278-285.
53. Franks, S., Stark, J., & Hardy, K. (2008). Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 14(4), 367-378.
54. Gardner, D. G., & Shoback, D. M. (2017). *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. McGraw-Hill Education.
55. Gatti, K., Zouaghi, M., & Boulkhssaim, M. (2018). Contribution à l'étude des facteurs favorisant l'apparition de kyste ovarien dans la région d'Oum-El-Bouaghi.
56. Ghetemme, J. T. (2016). *Facteurs de risques d'immaturité ovocytaire: étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy (janvier 2014-décembre 2015)* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
57. Giacchetti, G., Sechi, L. A., Rilli, S., & Carey, R. M. (2005). The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16(3), 120-126.
58. Giacobini, P., Piltonen, T. T., Edvinsson, Å., Hustad, S., Lager, S., Morin-Papunen, L., ... & Arffman, R. K. (2019). Circulating antimüllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term. *Fertility and sterility*, 111(3), 588-596.
59. Ginther, O. J., Bergfelt, D. R., Beg, M. A., & Kot, K. (2001). Follicle selection in cattle: role of luteinizing hormone. *Biology of reproduction*, 64(1), 197-205.
60. Goodarzi, M. O., & Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 20(2), 193-205.
61. Grasso, A., Di Zazzo, A., Giannaccare, G., Sung, J., Inomata, T., Shih, K. C., ... & Altomare, V. (2021). Sex hormones related ocular dryness in breast cancer women. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2620.

62. Hacıhanefioglu, B., Seyisoglu, H., Karsıdag, K., Elter, K., Aksu, F., Yılmaz, T., & Gurol, A. O. (2000). Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 73(2), 261-265.
63. Hashemi, A. H., Mozdarani, H., & Mozdarani, S. (2017). The relationship between hormones level and body mass index with insertion and deletion (D/I) polymorphism of ACE gene in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *bmj*, 6, 382.
64. Heijnen, E. M. E. W., Eijkemans, M. J. C., Hughes, E. G., Laven, J. S. E., Macklon, N. S., & Fauser, B. C. J. M. (2006). A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 12(1), 13-21.
65. Hilal, J. (2012). Étude sur l'oxygénation des lits capillaires du disque optique au cours du cycle menstruel chez les femmes.
66. Howles, C. M. (2000). Role of LH and FSH in ovarian function. *Molecular and cellular endocrinology*, 161(1-2), 25-30.
67. Hwang, J. L., Seow, K. M., Lin, Y. H., Hsieh, B. C., Huang, L. W., Chen, H. J., ... & Tzeng, C. R. (2005). IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 20(5), 1261-1265.
68. Insua, M. F., Cobo, A. C., Larreategui, Z., Ferrando, M., Serra, V., & Meseguer, M. (2017). Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies conceived with embryos cultured in a time-lapse monitoring system. *Fertility and sterility*, 108(3), 498-504.
69. Jia, H., Wang, B., Yu, L., & Jiang, Z. (2013). Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 14(3), 255-262.
70. Jia, H., Yu, L., Guo, X., Gao, W., & Jiang, Z. (2012). Associations of adiponectin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocrine*, 42(2), 299-306.
71. Jonard, S., Pigny, P., Jacquesson, L., Demerle-Roux, C., Robert, Y., & Dewailly, D. (2005). The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhoea. *Human Reproduction*, 20(1), 101-107.
72. Jones MR et Goodarzi MO. 2016. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertility and Sterility*. 106(1) : 25-32.
73. Juhan, V., Siles, P., Barthelley, M., & Bartoli, J. M. (2013). Hormones et imagerie: quel impact sur l'utérus et les ovaires?. *Imagerie de la Femme*, 23(2), 107-115.

74. Karabulut, A., Turgut, S., & Turgut, G. (2010). Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 26(6), 393-398.
75. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.
76. Koika, V., Georgopoulos, N. A., Piouka, A., Roupas, N. D., Karela, A., Armeni, A. K., ... & Panidis, D. (2012). Increased frequency of the DI genotype of the angiotensin-I converting enzyme and association of the II genotype with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 166(4), 695.
77. Krishnan, A., & Muthusami, S. (2017). Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology*, 232(2), R99-R113.
78. Kumar, P., Nawani, N., Malhotra, N., Malhotra, J., Patil, M., Jayakrishnan, K., ... & Mahajan, N. (2013). Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6(1), 49.
79. Ladd, A. M. G. Z., Vásquez, A. A., Sayed-Tabatabaei, F. A., Coebergh, J. W., Hofman, A., Njajou, O., ... & van Duijn, C. (2005). Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(9), 2143-2146.
80. Lansac, J., Lecomte, P., & Marret, H. (2012). *Gynécologie pour le praticien*. 8 ème edition. *Mars*1994, 14.
81. Laraqui, A. 2006. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Mohammed V - Rabat, Maroc. Pagination multiple.
82. Li, T. C., Saravelos, H., Chow, M. S., Chisabingo, R., & Cooke, I. D. (1998). Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(3), 338-344.
83. Lie Fong, S., Laven, J. S. E., Duhamel, A., & Dewailly, D. (2017). Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Human Reproduction*, 32(8), 1723-1731.
84. Ludwig, M., Finas, D. F., Al-Hasani, S., Diedrich, K., & Ortmann, O. (1999). Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Human Reproduction*, 14(2), 354-358.

85. Ludwig, S. (2011). *Comportement d'un" Perturbateur Endocrinien" et d'un" non Perturbateur Endocrinien" vis à vis de la toxicité testiculaire chez le rat* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
86. Lujan, M. E., Chizen, D. R., & Pierson, R. A. (2008). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 30(8), 671-679.
87. Ma, W. D., Fan, P., Liu, H. W., Liu, Q. Q., Hu, K. F., Bai, H., & Li, S. Y. (2021). Clinical Study of the Impact of ACE I/D Gene Variation on the Clinical Parameters of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition*, 52(5), 877-882.
88. Maheshwari, A., Fowler, P., & Bhattacharya, S. (2006). Assessment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely?. *Human Reproduction*, 21(11), 2729-2735.
89. Makhoul, R., Naifar, M., Hadjkacem, F., Ghazlen, A. B., Chaabouni, K., Smaoui, E., ... & Ayadi, F. (2018, September). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK): exploration hormonale et métabolique. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, p. 435). Elsevier Masson.
90. Manucha, W., Ritchie, B., & Ferder, L. (2015). Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Current hypertension reports*, 17(1), 1-7.
91. Marcondes, J. A. M., Hayashida, S. A., Barcellos, C. R., Rocha, M. P., Maciel, G. A., & Baracat, E. C. (2007). Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(6), 972-979.
92. Marieb, E. N., Hoehn, K., Moussakova, L., & Lachaine, R. (2005). Anatomie et physiologie humaines (4e éd.). *Saint-Laurent: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc.*
93. Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. Pearson Education France.
94. Mehri, S., Baudin, B., Mahjoub, S., Zaroui, A., Bénéteau-Burnat, B., Mechmeche, R., ... & Arab, S. B. (2010). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Tunisian healthy and acute myocardial infarction population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 14(1), 85-91.
95. Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal reproduction science*, 124(3-4), 229-236.

96. Miller, K. K., Rosner, W., Lee, H., Hier, J., Sesmilo, G., Schoenfeld, D., ... & Klibanski, A. (2004). Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 525-533.
97. Mirghafourvand, M., Charandabi, S. M. A., & Aliasghari, F. (2018). Predictors of depression in Iranian women with polycystic ovarian syndrome. *Community mental health journal*, 54(8), 1274-1283.
98. Nautiyal, H., Imam, S. S., Alshehri, S., Ghoneim, M. M., Afzal, M., Alzarea, S. I., ... & Kazmi, I. (2022). Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicines*, 10(3), 540.
99. Nazeer, K., Lone, N. M., Sadique, S., Sultan, S., Eupash, A. Z., & Riaz, S. (2021). Association of Angiotensin-Converting Enzyme gene polymorphism in Pakistani women with the atypical steroidogenesis in Polycystic ovarian syndrome: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
100. Nemth, G., Pepperell, J. R., Yamada, Y., Palumbo, A., & Naftolin, F. (1994). The basis and evidence of a role for the ovarian renin-angiotensin system in health and disease. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*, 1(2), 118-127.
101. Netter, F. H., & SCOTT, J. (2019). *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences.
102. Nguyen, A. (2014). *Mécanismes de résistance à la chimiothérapie dans les gliomes de haut grade de l'enfant: implications des systèmes de réparation de l'ADN et de l'hypoxie intra-tumorale* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
103. Ożegowska, K., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., & Pawelczyk, L. (2016). Association between the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Molecular medicine reports*, 14(6), 5401-5407.
104. Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., Tolino, A., Orio, F., & Zullo, F. (2010). Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertility and sterility*, 94(5), 1805-1811.
105. Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A., & La Sala, G. B. (2015). Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International journal of women's health*, 7, 745.
106. Palumbo, A., Ávila, J., & Naftolin, F. (2016). The Ovarian Renin-Angiotensin System (OVRAS) A Major Factor in Ovarian Function and Disease. *Reproductive Sciences*, 23(12), 1644-1655.

107. Palumbo, A., Pourmotabbed, G., Carcangiu, M. L., Andrade-Gordon, P., Roa, L., DeCherney, A., & Naftolin, F. (1993). Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. *Fertility and sterility*, 60(2), 280-284.
108. Parker, J. A., & Bloom, S. R. (2012). Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 63(1), 18-30.
109. Pellatt, L., Rice, S., Dilaver, N., Heshri, A., Galea, R., Brincat, M., ... & Mason, H. D. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and sterility*, 96(5), 1246-1251.
110. Pillon, F. (2012). Rôle des hormones sexuelles et hypothalamo-hypophysaires, et stérilité. *Actualités Pharmaceutiques*, 51(512), 12-15.
111. Poirot, C., Chevillon, F., Drouineaud, V., Chalas, C., & Dhedin, N. (2018). Préservation de la fertilité féminine. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(504), 52-56.
112. Puder, J., & Pralong, F. (2009). Polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Revue médicale suisse*, 5(198), 779-782.
113. Raghupathy, R., & Szekeres-Bartho, J. (2022). Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1333.
114. Ramalingam, L., Menikdiwela, K., LeMieux, M., Dufour, J. M., Kaur, G., Kalupahana, N., & Moustaid-Moussa, N. (2017). The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1106-1114.
115. Ramanathan, B., Murugan, J., & Velayutham, K. (2022). Pilot study on evaluation and determination of the prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) associated gene markers in the South Indian population. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 25(6), 551.
116. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of clinical investigation*, 86(4), 1343-1346.
117. Röblitz, S., Stötzel, C., Deuflhard, P., Jones, H. M., Azulay, D. O., van der Graaf, P. H., & Martin, S. W. (2013). A mathematical model of the human menstrual cycle for the administration of GnRH analogues. *Journal of theoretical biology*, 321, 8-27.

118. Rosenfield, R. L. (2008). What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatologic therapy*, 21(5), 354-361.
119. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467-520.
120. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467-520.
121. Rutkowska, A. Z., & Diamanti-Kandarakis, E. (2016). Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility and sterility*, 106(4), 948-958.
122. Rutkowska, A., & Rachoń, D. (2014). Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*, 30(4), 260-265.
123. Sadler, T., & Langman, J. (2018). *Embryologie médicale: 9e édition française/13e édition américaine*. Pradel-John Libbey Eurotext.
124. Sameer, A. S., Nissar, S., Bashir, S., Bashir, A., & Siddiqi, M. A. (2011). ACE Polymorphism in Colorectal Cancer Patients of Kashmiri Population-A Short Report. *The Open Colorectal Cancer Journal*, 4(1).
125. Sanchez, N. (2020). Women with polycystic ovary syndrome: a marginalized population in the United States. *Health & Social Work*, 45(1), 40-46.
126. Sanchez, N. (2020). Women with polycystic ovary syndrome: a marginalized population in the United States. *Health & Social Work*, 45(1), 40-46.
127. Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., Van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE polymorphisms. *Circulation research*, 98(9), 1123-1133.
128. Schmid, J., Kirchengast, S., Vytiska-Binstorfer, E., & Huber, J. (2004). Infertility caused by PCOS—health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Human reproduction*, 19(10), 2251-2257.
129. Schmid, J., Kirchengast, S., Vytiska-Binstorfer, E., & Huber, J. (2004). Infertility caused by PCOS-health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Human reproduction*, 19(10), 2251-2257.
130. Schwentner, L., Wöckel, A., Herr, D., & Wulff, C. (2011). Is there a role of the local tissue RAS in the regulation of physiologic and pathophysiologic conditions in the reproductive tract?. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 12(4), 385-393.

131. Sèdes, L. (2014). *Voie de signalisation et gènes cibles de l'AMH dans le tractus génital femelle* (Doctoral dissertation, Paris 11).
132. Semmam O. 2017. Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université des frères Mentouri - Constantine 1. Pagination multiple.
133. Sermondade, N., Dupont, C., Massart, P., Cédric-Durnerin, I., Lévy, R., & Sifer, C. (2013). Influence du syndrome des ovaires polykystiques sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 41(1), 27-30.
134. Shen, W., Li, T., Hu, Y., Liu, H., & Song, M. (2014). Common polymorphisms in the *CYP11A1* and *CYP17A1* genes and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis and meta-regression. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289(1), 107-118.
135. Sigala, J., Sifer, C., Dewailly, D., Robin, G., Bruyneel, A., Ramdane, N., ... & Decanter, C. (2015). Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertility and sterility*, 103(1), 112-118.
136. Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., & Corvol, P. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(24), 9386-9390.
137. Soudou, I. (2021). *Syndrome des ovaires polykystiques* (Doctoral dissertation).
138. Strauss, J. F. (2003). Epidémiologie et génétique du syndrome des ovaires polykystiques: les données récentes. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 32(3), 2S11-2S16.
139. Sun, L., Lv, H., Wei, W., Zhang, D., & Guan, Y. (2010). Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 33(2), 77-82.
140. Teede, H. J., Misso, M. L., Deeks, A. A., Moran, L. J., Stuckey, B. G., Wong, J. L., ... & Costello, M. F. (2011). Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *The Medical Journal of Australia*, 195(6), S65.
141. Torre, A., & Fernandez, H. (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 36(5), 423-446.

142. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. De Boeck supérieur.
143. Toufexis, D., Rivarola, M. A., Lara, H., & Viau, V. (2014). Stress and the reproductive axis. *Journal of neuroendocrinology*, 26(9), 573-586.
144. Unsal, T., Konac, E., Yesilkaya, E., Yilmaz, A., Bideci, A., Onen, H. I., ... & Menevse, A. (2009). Genetic polymorphisms of *FSHR*, *CYP17*, *CYP11A1*, *CAPN10*, *INSR*, *SERPINE1* genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 26(4), 205-216.
145. Vescovi, J. D. (2011). The menstrual cycle and anterior cruciate ligament injury risk. *Sports Medicine*, 41(2), 91-101.
146. Villuendas, G., Tosi, F., Sancho, J., Moghetti, P., & San Millán, J. L. (2003). Association between the D19S884 marker at the insulin receptor gene locus and polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 79(1), 219-220.
147. Wang, L. H., Zhang, W., Gao, Q. X., & Wang, F. (2012). Expression of the luteinizing hormone receptor (LHR) gene in ovine non-gonadal tissues during estrous cycle. *Genet Mol Res*, 11, 3766-3780.
148. Waugh, A., & Grant, A. (2004). *Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. Maloine, Paris.
149. Weissgerber, T. L., & Wolfe, L. A. (2006). Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 31(1), 1-11.
150. Yari, F., Aeinfar, K., Abbaszadeh, S., Anbari, K., & Ahmadi, S. A. Y. (2017). Polycystic ovary syndrome is affected and protected by DD and DI genotypes of angiotensin converting enzyme, respectively: an update of a meta-analysis. *International Journal Of Womens Health And Reproduction Sciences*, 5, 164-170.
151. Yoshimura, Y. (1997). The ovarian renin-angiotensin system in reproductive physiology. *Frontiers in neuroendocrinology*, 18(3), 247-291.
152. Zerrouki, D., Bouichrat, N., Derbel, S., Benouda, S., Rouf, S., & Latrech, H. (2021, October). Rapport LH/FSH dans le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 82, No. 5, p. 424). Elsevier Masson.
153. Zhang, K., Cheng, D., Yi, L., Shi, H., & Zhen, G. (2014). Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(9), 6291.

Annexes

Annexe I : consentement pour utilisation de données biologiques.

Melles ABADI Asma et CHAREF Wissame

Étudiant(e)(s) Master 2 Biochimie Appliquée

Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire - Faculté SNV

Université frères Mentouri - Constantine I

Je soussignée : née le/...../..... à

Certifie avoir reçu de **M^{elles} ABADI Asma et CHAREF Wissame** une information exhaustive et compréhensible concernant les causes possibles de mon problème de santé. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai compris qu'une analyse génétique m'est proposée à partir d'un prélèvement sanguin duquel mon ADN sera extrait. Cette analyse a pour but de déterminer si mon génome présente une anomalie ou une variation en rapport avec mon problème de santé. J'ai bien compris les implications possibles de cette étude et je pourrais obtenir, si je le souhaitais, toute information complémentaire.

Les résultats de ces analyses me seront transmis si je le désire. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'avec mon autorisation exclusive.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande.

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

Fait à le/...../.....

Signature de l'intéressé

Signature du chercheur

- Consentement établi selon la déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964.
- En accord avec les recommandations du conseil national de l'éthique des sciences de la santé Algérien.

Annexe I : fiche de renseignements

Nom : Prénom : Âge :
Adresse : Situation familiale :
Profession : Niveau d'étude : Âge du diagnostic :
Médecin traitant : Structure de prise en charge :

Paramètres anthropométriques de la femme

Taille : Poids actuel : ... IMC :
Tour de taille : Tour de hanches : RTH :
Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ? Oui Non

Paramètres liés à la santé reproductive de la femme

Caractère des cycles : Réguliers Irréguliers Durée jours
Durée du cycle menstruel (jours) : Nombre annuel de menstruations :
Problèmes associés aux menstruations (problèmes de ménorragies) :
Âge des premières règles : Âge de mariage : Nombre d'enfants :
Problème d'infertilité ? Oui Non Si oui, précisez la durée :
Si infertilité ; primaire secondaire

Paramètres liés au syndrome des ovaires polykystiques

Signes cliniques

Hirsutisme : Localisation :
Acné : Autres problèmes de peau (*acanthosis nigérians*) :
Si oui, localisation et intensité :
Autres signes :
Problèmes du sommeil : Oui Non / troubles psychiques Oui Non
Aspect des ovaires à l'échographie :

Bilan hormonal

FSH : LH : LH/FSH : Testostérone : Prolactine :
Delta 4 androsténone : Œstradiol, 17 hydroxyprogestérone :
Autre :

Syndrome métabolique

Glycémie à jeun : Glycémie post-prandial : Hémoglobine glyquée (HbA1c) : ...
LDL : HDL : Triglycérides : Tension artérielle :/.....
Autre :

Traitement prescrit par le médecin traitant / durée

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

Antécédents personnels et familiaux

Avez-vous d'autres pathologies ? Oui Non Si oui, lesquelles :

Âge du diagnostic : Traitement suivi :

.....

Avez-vous dans la famille des femmes avec un OPK ? Oui Non

Si oui, précisez le lien de parenté :

.....

.....

.....

.....

Informations complémentaires

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Arbre généalogique (si plus de deux femmes avec SOPK dans une même famille)

Consentement pour participer à l'étude moléculaire Oui Non

Si oui, date du prélèvement :

Résultat de l'analyse génétique (génotypage) :

.....

.....

Résumés

Statistical study of hormonal parameters and molecular of *ACE* gene in women with polycystic ovary syndrome who are candidates for IVF-ICSI

Abstract:

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women of childbearing age and the first cause of female infertility. This dysfunction affects the ovaries, but as it is an endocrine disease, it has an impact on the entire hormonal balance and can cause various complications at the metabolic, cardiovascular, reproductive and general level. The clinical, biological and ultrasound signs vary greatly from one woman to another in terms of presence, association and severity. Although the etiology and pathophysiological mechanisms of PCOS still largely unknown, several genetic studies, approaches and analyzes at the genomic scale, have uncovered new regions of the genome that may increase its occurrence risk.

Our objectives led us to the realization of one or two components. The first one consists of a statistical study aimed at characterizing the hormonal and metabolic profile in patients with PCOS candidates for the realization of a technique of Medically Assisted Procreation (MAP) at the level of the private clinic Ibn Rochd - Constantine. The second part includes a molecular case study aimed at exploring the effect of the I/D polymorphism of the *ACE* gene in the onset of PCOS for a group of women from Constantine.

Our statistical study carried out on a series of 122 women with PCOS from Constantine region. They were recruited between the 3rd of April and the 26th of May 2022 at Ibn Rochd clinic - Constantine. We highlighted a disturbance of hormonal parameters (FSH, LH, Prolactin, TSH and Estradiol) which seems to have a detrimental influence on oocyte quality and at the same time on the chances of success in having a full-term pregnancy at the outcome of MAP. The molecular study, of the case-control type, involved 9 patients with PCOS and 31 healthy controls. After DNA extraction, genotyping for the I/D polymorphism of the *ACE* gene by PCR, followed by the comparison of genotypic and allelic frequencies between patients and controls, we found statistically significant differences in distribution according to the heterozygous model ($p=0.002$). According to these observations, women with the D allele (DD genotype and to a lesser degree DI) are more at risk of developing PCOS than women homozygous for the I allele, having reduced activity compared to the D allele. These results meet those reported by other previous studies (case-control and meta-analyses) which concluded that the presence of the D allele constitutes a probable risk factor in the genesis of this dysfunction.

The obtained results enabled us to conclude; on the one hand, that women with PCOS who are candidates for assisted reproduction (IVF or ICSI) must benefit from special care; on the other hand, that the polymorphism studied constitutes a probable risk factor involved in the development and/or aggravation of the clinical picture, particularly that linked to hyperandrogenism and insulin resistance.

Keywords: polycystic ovary syndrome, IVF-ICSI, hormonal profile, *ACE*.

دراسة إحصائية للمعلمات الهرمونية وجزئية لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض والمرشحات لإجراء التلقيح الاصطناعي - الحقن المجهرية.

الملخص:

تعد متلازمة تكيس المبايض (PCOS) أكثر اضطرابات الغدد الصماء شيوعاً لدى النساء في سن الإنجاب والسبب الرئيسي لعقم النساء. يؤثر هذا الخلل الوظيفي على المبايض، ولكن نظراً لأنه أحد أمراض الغدد الصماء، فإنه يؤثر على التوازن الهرموني بالكامل ويمكن أن يؤدي إلى مضاعفات مختلفة على مستوى التمثيل الغذائي والقلب والأوعية الدموية والتناسلية، ولكن أيضاً بشكل عام. تختلف العلامات السريرية والبيولوجية والموجات فوق الصوتية بشكل كبير من امرأة إلى أخرى من حيث الوجود والارتباط والخطورة. على الرغم من أن المسببات والآليات الفيزيولوجية المرضية لمتلازمة تكيس المبايض لا تزال غير معروفة إلى حد كبير، فقد كشفت العديد من الدراسات الجينية، ونهج المقياس الجينومية والتحليلات عن مناطق جديدة من الجينوم قد تزيد من خطر حدوثه.

أهدافنا قادتنا إلى تحقيق مكون من عنصرين: الأول الذي يتكون من دراسة إحصائية تهدف إلى توصيف المظهر الهرموني والتمثيل الغذائي في مرضى متلازمة تكيس المبايض، المرشحين لتحقيق تقنية الإنجاب بمساعدة طبية (PMA) على مستوى العيادة المتخصصة ابن رشد - قسنطينة. يتضمن الجزء الثاني دراسة الحالة الجزئية التي تهدف إلى استكشاف تأثير تعدد الأشكال I / D لجين ACE في ظهور متلازمة تكيس المبايض في مجموعة من النساء من قسنطينة.

جريت دراستنا الإحصائية على سلسلة من 122 امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض من منطقة قسنطينة، بين 3 أبريل و26 مايو 2022 في عيادة ابن رشد - قسنطينة، حيث سلط الضوء على اضطراب في المعلمات الهرمونية (FSH، LH، Prolactin، TSH، Estradiol) الذي يبدو أن له تأثيراً ضاراً على جودة البويضات، وفي نفس الوقت عن فرص نجاح الحمل الكامل بعد المساعدة على الإنجاب PMA. تضمنت الدراسة الجزئية وضبط الحالات 9 مرضى يعانون من متلازمة تكيس المبايض و31 عنصر شاهد. بعد استخراج الحمض النووي، التنميط الجيني لتعدد الأشكال I / D لجين ACE بواسطة PCR، متبوعاً بمقارنة الترددات الوراثية والأليلية بين المرضى والشواهد، وجدنا فروقاً ذات دلالة إحصائية في التوزيع وفقاً للنموذج المتغير ($P = 0.002$). وفقاً لهذه الملاحظات، فإن النساء ذوات الأليل D (النمط الوراثي DD وبدرجة أقل DI) أكثر عرضة للإصابة بمتلازمة تكيس المبايض من النساء المتماثلات للأليل I، ولديهن نشاط أقل مقارنة بالأليل D. تتماشى مع تلك التي أبلغت عنها دراسات سابقة أخرى (ضوابط الحالة والتحليلات التلوية) والتي خلصت إلى أن وجود الأليل D يشكل عامل خطر محتملاً في نشأة هذا الخلل الوظيفي.

مكنتنا النتائج التي تم الحصول عليها من الاستنتاج، من ناحية، أن النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض والمرشحات للمساعدة على الإنجاب (أطفال الأنابيب أو الحقن المجهرية) يجب أن يستفيدن من رعاية خاصة ومن ناحية أخرى، فإن تعدد الأشكال المدروس يشكل عامل خطر محتملاً متورطاً. في تطور و / أو تقاوم الصورة السريرية، لا سيما تلك المرتبطة بفرط الأندروجين ومقاومة الأنسولين.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض، التلقيح الاصطناعي-الحقن المجهرية، الهرمونات، جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : ABADI Asma
CHAREF Wissame

Étude statistique des paramètres hormonaux et moléculaire du gène *ACE* chez les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques candidates à la réalisation d'une FIV-ICSI

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) est le désordre endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer et la première cause d'infertilité féminine. Ce dysfonctionnement touche les ovaires, mais comme il s'agit d'une maladie endocrinienne, il a un impact sur tout l'équilibre hormonal et peut entraîner différentes complications au niveau, métabolique, cardiovasculaire, reproductif, mais aussi général. Les signes cliniques, biologiques, échographiques varient fortement d'une femme à l'autre en termes de présence, d'association et de gravité. Même si l'étiologie et les mécanismes physiopathologiques du SOPK demeurent en grande partie méconnus, plusieurs études génétiques, approches et analyses à l'échelle génomique ont permis de découvrir de nouvelles régions du génome qui peuvent augmenter son risque de survenue.

Nos objectifs nous ont conduits à la réalisation d'une à deux volets ; le premier, qui consiste en une étude statistique visant à caractériser le profil hormonal et métabolique chez des patientes présentant un SOPK, candidates à la réalisation d'une technique de Procréation Médicalement Assistée (PMA) au niveau de la clinique privée spécialisée Ibn Rochd - Constantine. Le deuxième volet comprend une étude moléculaire de type cas-témoins visant à prospecter l'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la survenue du SOPK chez une cohorte de femmes constantinoises.

Notre étude statistique réalisée sur série de 122 femmes avec SOPK issues de la région de Constantine, recrutées entre le 3 avril et le 26 mai 2022 au niveau de la clinique Ibn Rochd - Constantine, a mis en exergue une perturbation des paramètres hormonaux (FSH, LH, Prolactine, TSH et Œstradiol) qui semble avoir une influence néfaste sur la qualité ovocytaire, et par la même occasion sur les chances de réussites d'avoir une grossesse à terme à l'issue de PMA. L'étude moléculaire, de type cas-témoins, a porté sur 9 patientes atteintes de SOPK et 31 témoins saines. Après extraction d'ADN, le génotypage pour le polymorphisme I/D du gène *ACE* par PCR, suivi par la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques entre patientes et témoins, nous avons relevé des différences de distribution statistiquement significatives selon le modèle hétérozygote ($p=0,002$). Selon ces observations, les femmes avec l'allèle D (génotype DD et à moindre degré DI) sont plus à risque de développer un SOPK que les femmes homozygotes pour l'allèle I, ayant une activité réduite en comparaison avec l'allèle D. Ces résultats rejoignent ceux rapportés par d'autres études (cas-témoins et métaanalyses) antérieures qui ont conclu que la présence de l'allèle D constitue un facteur de risque probable dans la genèse de ce dysfonctionnement.

Les résultats obtenus nous ont permis de conclure, d'une part, que les femmes avec SOPK candidates à la réalisation d'une PMA (FIV ou ICSI) doivent bénéficier d'une prise en charge particulière, et d'autre part, que le polymorphisme étudié constitue un facteur de risque probable impliqué dans le développement et/ou l'aggravation du tableau clinique, particulièrement celui lié à l'hyperandrogénie et la résistance à l'insuline.

Mots-clefs : syndrome des ovaires polykystiques, FIV-ICSI, profil hormonal, *ACE*.

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

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 1 : CHELLAT Djalila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur 2 : MOKRANI El Hassen (MC-B - Université frères Mentouri - Constantine 1).