

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 Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Association entre le polymorphisme du gène de conversion de l'angiotensine (ECA) et le risque de l'ovaire polykystique

Présenté par :

Le 19/06/2023

BECILA Zahra

BENMESSIOUD Mohamed Lakhder

MESSAOUDI Hadjer

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHAOUI Naouel

Pr. Université frères Mentouri Constantine 1

Encadrant: CHELLAT Djalila

Pr. Université frères Mentouri Constantine 1

Examineur : REZGOUN M^{ed} Larbi

MCA. Université frères Mentouri Constantine 1

Année universitaire
2022- 2023

Remerciements

Tout d'abord nous remercions du fond du cœur le bon **Dieu** tout puissant qui nous a honorés par ce savoir, et qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à remercier infiniment, en premier lieu, notre encadrant, professeur **REZGOUNE-CHELLAT Dj**, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, son aide, ses remarques avisées, ses encouragements qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port et nous avons énormément appris avec elle, autant sur le plan scientifique que personnel.

Au Professeur **CHAOUI Naouel**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail. Nous vous remercions de votre savoir-faire, votre soutien moral et gentillesse, votre disponibilité pendant toutes ces longues années et de vos connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À Monsieur le Docteur **REZGOUN Med Larbi**, de l'Université des frères Mentouri Constantine 1, nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et de nous avoir guidés pendant toutes ces années. Nous sommes admiratives de votre énergie et de votre vivacité d'esprit. Nous avons été honorés de pouvoir travailler à vos côtés et apprendre à votre contact.

Il nous est agréable d'exprimer nos remerciements les plus sincères à Monsieur **BOULDJADJ Redouane**, de l'Université frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, pour sa bonne humeur, sa disponibilité, sa confiance, pour son aide précieuse et qui a été un excellent formateur depuis ces dernières années autant sur le plan scientifique que personnel.

Un merci tout particulier au Doctorante **LAOUAR Rania**, à l'Université frères Mentouri Constantine 1, qui nous a épaulés à chaque étape de ce travail de mémoire. Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité et votre rigueur dans le travail.

Nous remercions chaleureusement **Docteur Karima** Gynécologue de la maternité Sidi-Mabrouk qui nous a énormément aidés pour le recrutement des malades

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

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

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

À mon père Mohamed

Ce travail est dédié à mon père. Je suis très fière d'être votre fille et ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mes études et ma formation. Sans toi ce jour n'aurais pas existé ! Merci beaucoup... Je t'aime énormément papa

À ma mère Samia

La plus belle chose dans ma vie. J'aimerais toujours te remercier pour tous tes efforts et ton soutien et ton amour inconditionnel, tu m'as entouré d'affection et Tu as fait tout pour ma réussite, Que Dieu ait pitié de toi et t'accueille dans Ses vastes paradis. Tu es la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la femme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman
Je t'adore.

À mes frères & sœurs Youcef, Chawki, Mehdi, Dounia, Chahra, et le petit Yahia

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, m'encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mes grand- parents maternels & paternels

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A mes tantes et oncles paternels et leurs conjoints. A mes tantes et oncles maternels et leurs conjoints.

A mes cousins et cousines 'Malak'

À toute la famille BECILA & LAHMER.

**À mes amies : Hadjer, Cheima, Maroua, Manar, Amina, Malak, Maissa, Rayen, Doria,
Youssra, Ines.**

À mes binôme Hadjer et Mohamed.

En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

ZAHRA

Mon parcours universitaire arrive à sa fin, après beaucoup d'efforts et de sacrifices.

Me voici aujourd'hui achevant la rédaction de mon mémoire de fin d'études universitaires (Master), avec beaucoup de fierté.

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

En ce jour spécial où je termine mes études de mémoire, je tiens à dédier ces mots empreints de gratitude et d'amour aux personnes les plus chers à mon cœur, mon père **Djamel** et ma mère **BOURAD El Djida Rahima**, Votre soutien inconditionnel tout au long de ce parcours a été une source infinie d'inspiration et de motivation pour moi.

Votre amour inébranlable m'a donné la confiance nécessaire pour me lancer dans cette aventure académique, et aujourd'hui, je peux fièrement affirmer que cette réussite est aussi la vôtre. Vos sacrifices, vos sacrifices et vos sacrifices ont ouvert la voie à cette réalisation, et je suis profondément reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour moi.

Ce mémoire est le fruit de nombreuses heures de travail acharné, de recherches approfondies et de réflexions intenses. Mais il est aussi le reflet de vos valeurs, de vos enseignements et de vos idéaux. Votre éducation et vos conseils m'ont doté des compétences nécessaires pour mener à bien ce projet, et je suis convaincu que les leçons que j'ai apprises grâce à vous me guideront tout au long de ma vie.

J'adresse également mes remerciements chaleureux :

À ma très chère Grand-mère, **BELHADJ BAKIR Salima**, vous êtes la source intarissable de sagesse et de soutien dans ma vie.

À mon très cher frère **Mehdi** et ma petite sœur **Choubeila**, au cœur tendre et généreux, qu'Allah vous garde à moi, en tant que mes fidèles alliés.

À mes chers oncles **Yahia, Abdelhamid, Mohamed, Nouredine, Ferhat, Saad Eddine, Antar, et leurs conjointes**. Qu'Allah les préserve de tout mal

À mes chères tantes **Saliha, Fella, Dalila, Leïla, Aïcha, Messaouda, Sabrina** et **Selma**

À mes chères cousins et cousines '**Israa**'

À tous mes fidèles amis : **Larbi, Walid, Islem**

À tous mes amis que j'ai eu l'honneur de les rencontrer à l'Université : **Djawad, Yahia, Imen**

Je tiens à remercier tous **les enseignants et enseignantes** qui m'ont aidé durant toutes mes années d'études avec une grande admiration et un profond respect

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

MOHAMED

En premier lieu, je remercie le bon Dieu tout-puissant qui m'a éclairé tout au long de mon parcours et m'a donné la santé, le courage, la force et la patience pour mener à bien mon projet de fin d'études comme je l'ai toujours souhaité.

Je dédie avec joie ce mémoire de fin d'étude :

À mon très cher père : « MESSAOUDI Abed El Baki » : Papa, tu as toujours été mon modèle, ma source d'inspiration et mon guide. Tu m'as enseigné la valeur du travail acharné, de la persévérance et de l'intégrité. Ta sagesse, tes conseils avisés et ton amour inconditionnel m'ont donné la force et la confiance nécessaires pour poursuivre mes rêves. Tu as été mon roc, et je suis fière de pouvoir te rendre fier chaque jour.

À ma merveilleuse maman : « AMAMRA Halima »

Je souhaite ajouter un hommage spécial à ma mère, dont le cœur aimant a été planté en moi et que je transmettrai à mes futurs enfants. Ta bonté, ta bienveillance et ton amour inconditionnel ont façonné la personne que je suis devenue aujourd'hui. Maman, tu as été mon roc, ma confidente et mon pilier de force. Tu as consacré ta vie à prendre soin de moi et de notre famille, sacrifiant tes propres besoins pour nous permettre de grandir et de réussir. Tes sacrifices désintéressés et ton dévouement infini sont une source d'inspiration pour moi, et je suis déterminée à perpétuer ton héritage d'amour et de compassion. Tu m'as appris l'importance de l'empathie, de la générosité et de la gentillesse envers les autres. Tu m'as montré comment être une personne aimante, attentionnée et respectueuse envers chaque individu que je rencontre. Je suis fière de porter en moi les valeurs que tu m'as inculquées. Ta présence réconfortante, tes câlins chaleureux et ton soutien inébranlable ont été mes sources de réconfort tout au long de ma vie. Tu as été là pour sécher mes larmes, pour me guider sur le bon chemin et pour célébrer mes succès avec une joie indescriptible. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir comme mère, et je te chéris plus que les mots ne pourraient l'exprimer

Chères grands-mères regrettées,

Zakia, Yamina, votre absence laisse un vide immense dans nos vies. Vos sourires, vos conseils et votre amour inconditionnel nous manquent profondément. Vous resterez à jamais dans nos cœurs et vos souvenirs continueront à illuminer nos jours. Votre héritage de sagesse et d'amour perdurera à travers nous. Nous vous aimons et vous rendons hommage avec tendresse et gratitude.

À mes frères et ma chère sœur :

Boubaker, Adel Daya Adine, Mohamed, vous êtes mes frères adorés. Nos moments de complicité, de rires et de partage resteront gravés dans ma mémoire pour toujours. Votre soutien inconditionnel et votre amour sans limites m'ont donné la force de surmonter les obstacles et de croire en moi-même.

À ma sœur Chaima, ta résilience face à l'épilepsie est une source d'admiration. Ta force intérieure et ton courage sont inspirants. Je suis reconnaissante de t'avoir comme sœur.

À mon cher fiancé, Wahid

Tu as toujours été là pour me soutenir et m'encourager tout au long de cette année d'étude. Tu es un exemple d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. Ce travail est un témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle envers toi. Que Dieu te protège.

À mes merveilleuses amies,

Zahra, Chaima, Malak, Doria, Rayen, Youssra, aya, Bassema, votre amitié est un cadeau précieux qui illumine ma vie. Vos sourires, vos rires et vos encouragements sont une source de bonheur inépuisable. Je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés, de partager des moments inoubliables et de savoir que vous êtes là pour moi.

HADJER

Tables des matières

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

Introduction.....	Page 1
-------------------	-----------

Bibliographie

Chapitre 01 : Physiologie et anatomie de l’ovaire

1. Le système reproducteur féminin	3
1.1. Mons Pubis.....	4
1.2. Glandes de Bartholin.....	4
2. Organes génitaux externes de l’appareil génital féminin.....	4
3. Organes génitaux internes de l’appareil génital féminin.....	4
3.1. Trompes de Fallope.....	4
3.2. Utérus.....	5
3.3. Vagin.....	5
3.4. Ovaires.....	5
4. Cycle menstruel.....	6
4.1. Phase menstruelle.....	7
4.2. Phase folliculaire.....	7
4.3. Phase lutéale.....	7

Chapitre 02 : Syndrome des ovaires polykystiques

1. Définition.....	9
2. Épidémiologie.....	10
3. Étiologie.....	10
3.1. Facteurs environnementaux.....	11
3.2. Facteurs génétiques.....	12
4. Symptômes.....	12
5. Mécanisme physiopathologique.....	13
5.1. Hyperandrogénie.....	13
5.2. Résistance à l’insuline.....	13
6. Diagnostic, traitement et prévention	15

Chapitre 03 : Génétique du syndrome des ovaires polykystiques

1. Variations associées au SOPK.....	19
1.1. Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne et surrénale.....	20

1.1.1. Gène CYP11A.....	20
1.1.2. Gène CYP17.....	21
1.1.3. Gène CYP19.....	21
1.1.4. Gène CYP21.....	22
1.2. Gènes impliqués dans les effets des hormones stéroïdes.....	22
1.2.1. Gène du récepteur aux androgènes AR.....	22
1.2.2. Gène SHBG.....	23
1.3. Gènes impliqués dans l'action et la régulation des Gonadotrophines.....	23
1.3.1. LHCGR.....	23
1.3.2. Récepteur de l'hormone de stimulation folliculaire (<i>FSHR</i>).....	23
1.3.3. GnRHR.....	24
1.4. Gènes impliqués dans l'action de l'insuline et Sécrétion.....	24
1.4.1. Le gène de l'insuline (INS).....	24
1.4.2. Gène du récepteur de l'insuline (INSR).....	25
1.4.3. Protéines du substrat du récepteur de l'insuline (IRS).....	25
1.4.4. Calpain10.....	26
1.5. Autres gènes.....	26
1.5.1. Fat Mass Obesity (FTO).....	26
1.6. Épigénétique du SOPK.....	26
2. Gène <i>ECA</i> et SOPK.....	28
2.1. Protéine ECA.....	29
2.2. Structure de l'ECA.....	29
2.3. Rôle de l'ECA.....	30
2.4. Gène <i>ECA</i>	31
2.5. Polymorphisme du gène <i>ECA</i>	32

Partie Pratique

Patients et Méthodes 34

1. Type de l'étude.....	34
2. Population d'étude.....	34
2.1. Groupe témoin.....	34
2.2. Groupe patient.....	34
3. Méthodologie.....	35
.....	
3.1. Collecte des données.....	35
3.2. Prélèvements sanguins et conservation.....	35
4. Etude moléculaire.....	35
2.1. Extraction d'ADN.....	35
2.1.1. Extraction d'ADN.....	35
2.1.2. Préparation des leucocytes.....	36
2.2. Solubilisation de l'ADN.....	37
2.3. Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA.....	37

2.3.1. Préparation du milieu réactionnel (mix).....	38
2.3.2. Vérification des produits de la PCR.....	39
4.3.2.1. Préparation du gel d'agarose avec une concentration de 2%.....	39
4.3.2.2. Migration électrophorétique et révélation de la PCR.....	40
5. Analyse statistique	40
5.1. Odds Ratio (OR).....	40
5.2. Intervalle de Confiance (IC).....	41
5.3. Choix de la p-value (p).....	42

Résultats et discussion

1. Etude statistique	42
1.1. Répartition selon l'âge.....	42
1.2. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	43
1.3. Répartition des patientes selon l'aspect clinique.....	44
1.3.A. Hirsutisme.....	44
1.3.B. Acné.....	45
1.3.C. Infertilité.....	45
1.3.D. Irrégularité menstruel	46
1.4. Répartition selon le type de diagnostic.....	47
1.5. Répartition selon l'efficacité du traitement.....	48
2. Etude moléculaire	48
Conclusion et perspectives	52
Références bibliographiques	54

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AHR :	Aryl Hydrocarbon Receptor
Ang :	Angiantosine
AR :	Androgen receptor
ARN :	L'acide ribonucléique
ASRM :	American Society for Reproductive Medicine
BET :	Bromure d'éthidium
CAPN10 :	Calpaïne-10
CYP11A1 :	Cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1
CYP17 :	Cytochrome P450 family 17
CYP19 :	Cytochrome P450 family 19
CYP21 :	Cytochrome P450 family21
DHEA-S :	déhydroépiandrostérone sulfate
dNTP :	deoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphate
DO :	Densité optique
EDTA :	Ethylene Diamino Tetracetic Acid
ESHRE :	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH :	Follicle Stimulating Hormone
FSHR :	Follicle stimulating hormone receptor
FTO :	The human Fat Mass and Obesity-Associated Protein
GnRH :	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHR :	Gonadotropin-releasing hormone receptor
GWAS :	Genome Wide Association Study
HAIR-AN :	Hyperandrogénisme, résistance à l'insuline et acanthosisnigricans
HPE :	Examen physique approfondis
I / D :	Insertion/délétion
IC :	Intervalle de Confiance
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INS :	Insulin
INSR :	Insulin Receptor
IRS :	Insulin Receptor Substrate Proteins

LH :	Luteinizing Hormone
LHCGR :	Luteinizing Hormone/Chorio Gonadotropin Receptor
NICHD :	National Institute of Child Health and Human Development
NIH :	National Institutes of Health
OR :	Odds Ratio
P450SCC :	Cholesterol side-chain cleavage enzyme
PCR :	Polymerase Chain Reaction
SDS :	Sodium Dodécyle Sulfate
SHBG :	Sex Hormone-Binding Globulin
SNP :	Single Nucleotide Polymorphism
SOPK :	Syndrome des ovaires polykystiques
SRAA :	Single-Reads Alignment and Analysis
Taq :	Thermus aquaticus
TBE :	Tris-Borate EDTA
TE :	Tris- EDTA
TM :	Température melting
UTR :	Untranslated Region

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Critères d'inclusion et d'exclusion des patients	34
2	Préparation du mélange réactionnel	39
3	Tableau de contingence	40
4	Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène ECA dans notre population d'étude.	49

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Le système reproducteur de la femme	3
2	Les organes internes de l'appareil génital féminin	6
3	Coupe transversale de l'ovaire	6
4	Le cycle menstruel.	8
5	Facteurs environnementaux influençant le SOPK	11
6	Mécanisme physiopathologique de l'ovaire polykystique	15
7	Follicules ovariens chez une femme ayant des cycles ovulatoires réguliers	16
8	Image en échographie 2D d'un ovaire multifolliculaire (aspect d'ovaire polymicrokystique)	16
9	Résumé des gènes impliqués dans le SOPK	20
10	Physiopathologie du SOPK : interaction entre facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux	28
11	Structure tridimensionnelle de l'ECA	30
12	Fonctions de l'ECA	31
13	Gène ECA en position génomique	31
14	Composition du gène <i>ECA</i>	32
15	Répartition des patientes selon la tranche d'âge	42
16	Répartition des patientes selon les antécédents familiaux	43
17	Répartition des patientes selon l'hirsutisme	44
18	Répartition des patientes OPK selon la présence d'acné	45
19	Répartition selon l'infertilité	46
20	Répartition selon la nature du cycle menstruel	46
21	Répartition selon le type de diagnostic	48
22	Répartition selon l'efficacité du traitement	49
23	Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration	49

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une affection complexe et hétérogène qui affecte un nombre significatif de femmes en âge de procréer. Il se caractérise par une combinaison de symptômes cliniques, hormonaux et échographiques, tels que des troubles du cycle menstruel, une hyperandrogénie et des ovaires présentant un aspect polykystique (Asunción *et al.*, 2000 ; Carmina *et al.*, 2013).

Initialement décrit par Stein et Leventhal en 1935, le SOPK suscite toujours des interrogations quant à son étiologie et à sa physiopathologie précises (Stein and Leventhal, 1935). Au fil des décennies, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du SOPK. Des facteurs génétiques et environnementaux sont maintenant reconnus comme contribuant au développement de cette affection (Dapas *et al.*, 2018 ; Franks, 2016). Les recherches ont également montré que le SOPK est une maladie complexe impliquant des mécanismes multifactoriels, tels que des dysfonctionnements hormonaux, une résistance à l'insuline et une inflammation chronique (Moran *et al.*, 2011 ; Franks, 2016 ; Dapas *et al.*, 2018).

De nombreux gènes ont été associés au SOPK, qui affectent directement ou indirectement la fertilité. Toutefois, les études menées sur des patientes atteintes de SOPK issus de plusieurs familles n'ont pas permis de mettre en évidence une ou plusieurs variantes totalement pénétrantes (Khan *et al.*, 2019).

Parmi les nombreux gènes étudiés, le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ECA a émergé comme un candidat potentiellement lié au SOPK (Anastácio *et al.*, 2017).

Le gène *ECA*, localisé sur le chromosome 17q23, présente un polymorphisme insertion/délétion (I/D) dans l'intron 16. Ce variant génétique a été associé à des variations dans les concentrations d'ECA chez les individus porteurs de l'allèle D (Costa *et al.*, 2012 ; Fatemeh *et al.*, 2019).

Des études antérieures ont examiné le rôle du polymorphisme I/D de l'ECA dans différents cancers et ont mis en évidence des associations significatives (Igase *et al.*, 2003 ; Wang *et al.*, 2019). Cependant, la relation entre le gène *ECA* et le SOPK reste à élucider.

L'objectif de cette étude est donc de contribuer à la compréhension de la relation potentielle entre le variant ID du gène *ECA* et le SOPK. En utilisant une approche méthodologique rigoureuse, incluant une revue bibliographique approfondie et des analyses moléculaires.

Les résultats de cette étude pourraient avoir des implications significatives dans la compréhension des mécanismes sous-jacents au SOPK et ouvrir de nouvelles perspectives dans le développement de stratégies de diagnostic et de traitement plus personnalisées.

1. Système reproducteur féminin

Le système reproducteur d'une femme produit des gamètes fonctionnels et des hormones sexuellement actives. En outre, il doit être capable de sauvegarder et de soutenir un embryon pendant son développement, de maintenir un fœtus pendant sa croissance active et de nourrir un nouveau-né. L'appareil reproducteur féminin est composé d'organes génito-urinaires internes et externes.

La vulve, terme général désignant les organes externes de l'appareil reproducteur féminin, et les composants qui lui sont liés sont inclus. Elle comprend le clitoris, les grandes et les petites lèvres, ainsi que les glandes de Bartholin

Les organes internes de la reproduction féminine comprennent les ovaires, les cornes utérines, le fœtus et le vagin (Martini *et al.*, 2010)

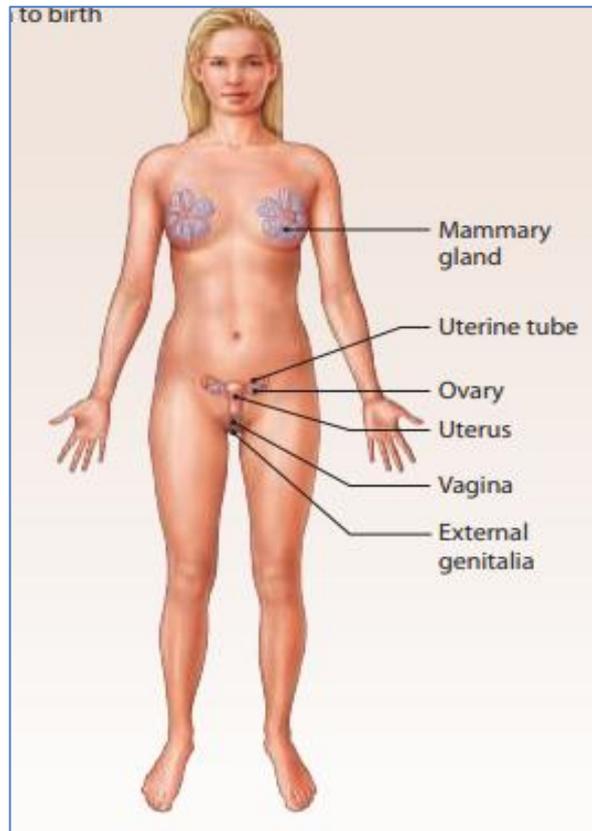


Figure 01 : Le système reproducteur de la femme (Martini *et al.*, 2010).

2. Organes génitaux externes de l'appareil génital féminin

2.1 Clitoris

Le clitoris est une petite masse de tissu érectile située en avant de l'orifice urétral. La seule fonction du clitoris est sensorielle ; Il réagit à la stimulation sexuelle, et ses sinus vasculaires se remplissent de sang (Scanlon & Sanders, 2015).

2.2 Mons pubis

Le Mons pubis est un coussinet de graisse situé au-dessus de la symphyse pubienne, recouvert de peau et de poils pubiens. S'étendant postérieurement, les grandes lèvres (latérales) et les petites lèvres (médiales), qui sont des plis cutanés jumelés. La zone située entre les petites lèvres s'appelle le vestibule et contient les ouvertures de l'urètre et du vagin. Les lèvres recouvrent ces orifices et empêchent le dessèchement de leurs muqueuses (Scanlon & Sanders, 2015).

2.3 Glandes de Bartholin

Les glandes de Bartholin également appelées glandes vestibulaires, se trouvent dans le fond du vestibule ; leurs canaux s'ouvrent sur la muqueuse au niveau de l'orifice vaginal. La sécrétion de ces glandes maintient la muqueuse et lubrifie le vagin pendant les rapports sexuels (Scanlon & Sanders, 2015).

3. Organes génitaux internes de l'appareil génital féminin

Les organes génitaux internes de l'appareil génital féminin sont les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin.

3.1 Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope (également appelées trompes utérines ou oviductes) sont au nombre de deux; chacune mesure environ 10 cm de long. L'extrémité latérale d'une trompe de Fallope renferme un ovaire, et l'extrémité médiane s'ouvre dans l'utérus. L'extrémité de la trompe qui entoure l'ovaire possède des fimbriae, des projections en forme de franges qui créent des courants dans le liquide entourant l'ovaire pour attirer l'ovule dans la trompe de Fallope (Scanlon & Sanders, 2015).

3.2 Utérus

L'utérus a la forme d'une poire renversée. 3 pouces de long sur 2 pouces de large et 1 pouce de profondeur (7,5 cm sur 5 cm sur 2,5 cm), au-dessus de la vessie urinaire par 5 cm par 2,5 cm), supérieur à la vessie et entre les deux ovaires dans la cavité pelvienne (Scanlon &

Sanders, 2015). Le ligament large recouvre également l'utérus. Pendant la grossesse, l'utérus augmente considérablement de volume, contient le placenta qui nourrit l'embryon-fœtus et expulse le bébé à la fin de la gestation (Scanlon & Sanders, 2015).

3.3 Vagin

Le vagin est un tube musculaire d'environ 10 cm de long qui s'étend du col de l'utérus à l'orifice vaginal situé dans le périnée (plancher pelvien) dans le périnée (plancher pelvien). Il est postérieur à l'urètre et antérieur au rectum. L'orifice vaginal est généralement partiellement recouvert d'une fine membrane appelée hymen. Les fonctions du vagin sont de recevoir le sperme du pénis lors d'un rapport sexuel, d'assurer la sortie du sang dès l'écoulement du sang des menstruations et de devenir la voie canal d'accouchement à la fin de la grossesse (Scanlon & Sanders, 2015).

3.4 Ovaires

Les ovaires sont les gonades femelles qui produisent les ovocytes. Ils sont au nombre deux, de forme ovoïde et de 3 à 4 cm de diamètre. Les ovaires sont des glandes génitales paires de la femme. Ils sont impliqués dans la reproduction et au sein desquels les gamètes femelles sont produits. Les ovaires ont une anatomie, une embryologie et une physiologie spécifiques (**Gougeon, 2008**).

Chaque ovaire est soutenu par un certain nombre de tendons péritonéaux épais ressemblant à des ligaments. Il s'agit d'une vue supérieure-postérieure avec le lobe utérin gauche séparé de l'ovaire pour mieux montrer les ligaments (Martini *et al.*, 2010).

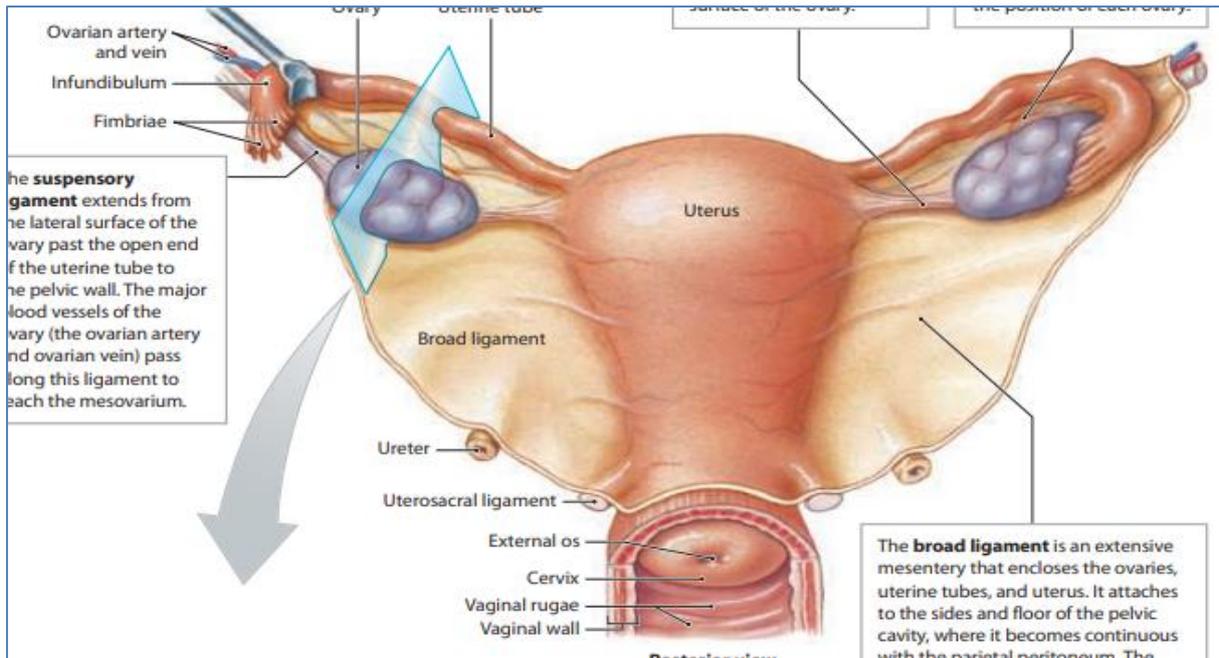


Figure 02 : les organes internes de l'appareil génital féminin (Martini *et al.*, 2010).

Il s'agit d'une coupe transversale du ligament large et du mésovarium. Un ovaire normal mesure 2 pouces sur 1 pouce sur 0,33 pouce, soit 5 cm sur 2,5 cm, et 8 mm d'épaisseur.

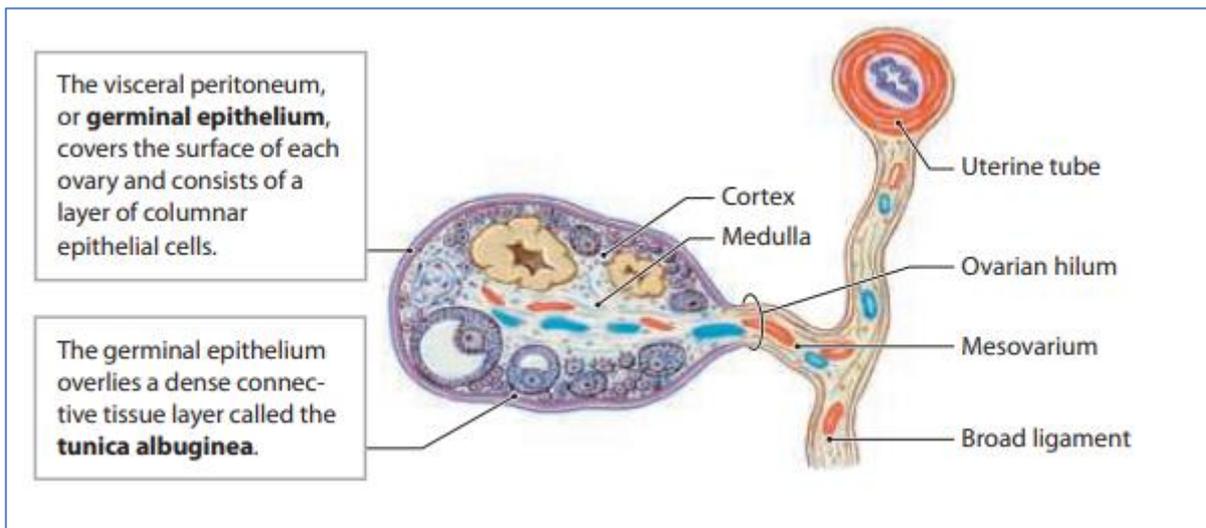


Figure 03 : coupe transversale de l'ovaire (Martini *et al.*, 2010)

Il mesure environ 6-8 g (0,25 oz). Au niveau du hile ovarien, là où l'ovaire est relié au mésovarium, les artères sanguines entrent et sortent de l'ovaire. À l'intérieur de l'ovaire, on trouve un cortex superficiel et une médulla plus profonde (Martini *et al.*, 2010).

4. Cycle menstruel

Le cycle menstruel comprend l'activité des hormones des ovaires et de l'hypophyse antérieure et les changements qui en résultent au niveau des ovaires (cycle ovarien) et de l'utérus (cycle utérin) (Martini *et al.*, 2010).

Quatre hormones sont impliquées dans le cycle menstruel : FSH, LH de l'hypophyse antérieure, l'œstrogène du follicule ovarien et la progestérone du corps jaunedu follicule ovarien et la progestérone du corps jaune. Les fluctuations de ces hormones sont représentées telles qu'elles se produisent au cours d'un cycle moyen de 28 jours (Scanlon & Sanders, 2015).

Un cycle peut être décrit en trois phases : la phase menstruelle, la phase folliculaire et la phase lutéale.

4.1 Phase menstruelle : la perte de la couche fonctionnelle de l'endomètre est appelée menstruation fonctionnelle de l'endomètre bien qu'il s'agisse en fait de la fin d'un cycle menstruel, le début des menstruations est facilement repérable et constitue donc un point de départ utile. Les règles peuvent durer de 2 à 8 jours, avec une moyenne de 3 à 6 jours. À ce moment-là, la sécrétion de FSH augmente et plusieurs follicules ovariens commencent à se développer (Scanlon & Sanders, 2015).

4.2 Phase folliculaire : la FSH stimule la croissance des follicules ovariens et la sécrétion d'œstrogènes par les ovaires. Les follicules ovariens et la sécrétion d'œstrogènes par les cellules folliculaires. La sécrétion de LH augmente également, mais plus lentement. La FSH et les œstrogènes favorisent la croissance et la maturation de l'ovule, et l'œstrogène stimule la croissance des vaisseaux sanguins dans l'endomètre pour régénérer la couche fonctionnelle. Cette phase se termine par l'ovulation, lorsqu'une forte augmentation de la LH provoque la rupture d'un follicule ovarien mature (Scanlon & Sanders, 2015).

4.3 Phase lutéale : Sous l'influence de la LH, le follicule rompu se transforme en corps jaune et devient un organe de reproduction, le follicule rompu devient le corps jaune et commence à sécréter de la progestérone et des œstrogènes. La progestérone stimule la croissance des vaisseaux sanguins dans la couche fonctionnelle de l'endomètre et favorise le stockage de nutriments tels que le glycogène (Scanlon & Sanders, 2015).

Au fur et à mesure que la sécrétion de progestérone augmente, la sécrétion de LH diminue, et si l'ovule n'est pas fécondé, la sécrétion de progestérone commence également à

diminuer. Sans progestérone, l'endomètre ne peut pas être maintenu et commence à se dégrader pendant les règles (Scanlon & Sanders, 2015). La sécrétion de FSH commence à augmenter (à mesure que l'œstrogène et la progestérone diminuent).

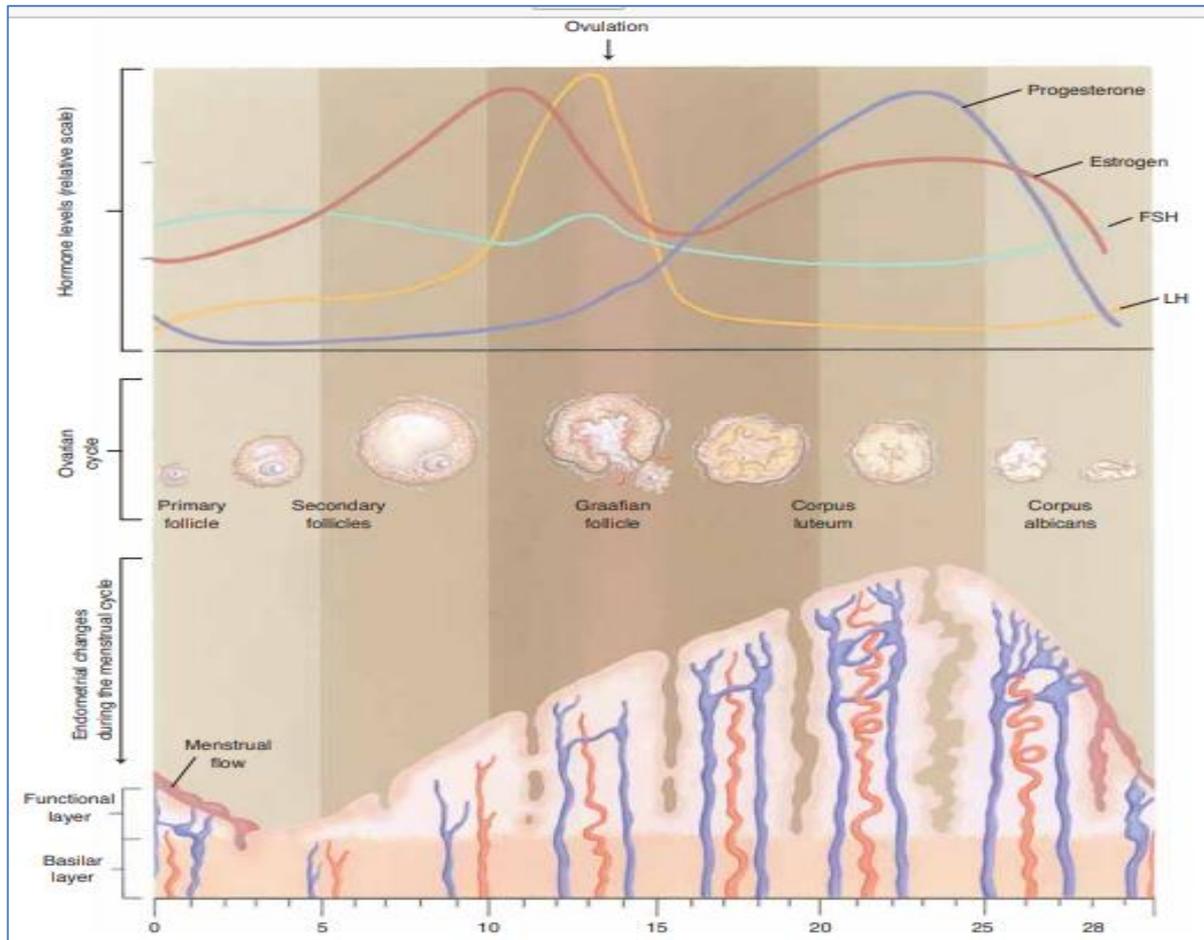


Figure 04 : Le cycle menstruel. Les niveaux des hormones importantes sont représentés les uns par rapport aux autres tout au long du cycle. Les changements dans le follicule ovarien sont représentés. L'épaisseur relative de l'endomètre est également représentée (Scanlon & Sanders, 2015).

1. Définition

Le SOPK est un trouble endocrinien courant touchant jusqu'à 10% des femmes en âge de procréer. Il peut entraîner des troubles de la fertilité et de la pilosité (hirsutisme), ainsi qu'un risque accru d'obésité, d'insulino-résistance, de maladies cardiovasculaires et une mortalité globale plus élevée (Gourbesville *et al.*, 2019).

1 femme sur 10 est concernée par cette maladie hormonale. Il s'agit de la première cause d'infertilité féminine.

Le syndrome des ovaires polykystiques", décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal, il s'agit d'un syndrome hétérogène qui doit son nom de « polykystique » à un aspect bosselé des ovaires observé à l'époque où l'on pratiquait des explorations chirurgicales sur des femmes. Mais à présent cette appellation est impropre et qu'il s'agit d'ovaires multifolliculaires (Bachelot, 2016).

Le syndrome des ovaires polykystiques est dû à un dysfonctionnement hormonal d'origine ovarienne et/ou centrale (au niveau du cerveau). Par lequel de multitudes de follicules au développement inachevé contenues dans les ovaires ; secrètent trop d'androgènes, en particulier de testostérone, généralement produite en petite quantité chez la femme, qui est à l'origine de ce syndrome. Les symptômes du SOPK apparaissent généralement à la puberté, au moment des premières règles, mais peuvent aussi survenir bien plus tard. Ils sont très variables d'une personne à l'autre dont les plus fréquents sont : une anovulation qui se traduit par des cycles irréguliers d'une durée supérieure à 35 jours, voire par l'absence totale de menstruation (aménorrhée) ; Ce qui provoquent une infertilité chez environ la moitié des patientes atteintes. Une Hyperandrogénie (excès d'hormones mâles) se traduit par une hyperpilosité (hirsutisme), de l'acné et une chute des cheveux (alopécie). Des ovaires polykystiques, une obésité ou encore des difficultés à tomber enceinte (Meier, 2018).

Les femmes atteintes du SOPK sont confrontées à de nombreux autres problèmes de santé dont le syndrome métabolique (surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle, trouble de la glycémie) est plus fréquent, conduisant lui aussi à l'insulino-résistance puis au diabète de type 2 et constituant un facteur de risque accru de problèmes cérébro-vasculaires et cardio-vasculaires (Meier, 2018).

Le SOPK est une pathologie multifactorielle impliquant des facteurs métaboliques, génétiques, épigénétiques et environnementales (Gourbesville, 2019).

2. Épidémiologie

Le syndrome des ovaires polykystiques est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, 5 à 10 %. Ce syndrome est responsable d'environ 85 à 90 % des femmes souffrant d'oligoménorrhée et plus de 80% des femmes présentant des symptômes d'excès d'androgènes (Sirmans & Pate, 2013).

Il est important de comprendre la prévalence mondiale et le phénotype du SOPK, étant donné que les facteurs géographiques et les variations ethniques/raciales peuvent influencer la présentation clinique du SOPK. Récemment, plusieurs groupes ont démontré que la prévalence du SOPK varie en fonction des critères diagnostiques utilisés. La prévalence du SOPK dans différentes régions géographiques varie de 5 % à 10 % selon les critères du NIH 1990 ; De 10 % à 15 % selon les critères AE-PCOS 2006, et de 6 % à 21 % lorsque les critères ESHRE/ASRM 2003 ont été appliqués. Ces études rapportent systématiquement que les estimations de prévalence utilisant les critères de Rotterdam sont deux à trois fois plus importantes que celles obtenues avec les critères du NIH/NICHD. Les variations de la prévalence signalée au sein de la même définition d'un pays à l'autre peuvent en partie s'expliquer par des différences ethniques, par la variété des approches utilisées pour définir la ou les populations étudiées et par l'application de différentes méthodes pour évaluer les principales caractéristiques du SOPK (Lizneva *et al.*, 2016).

3. Étiologie

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des troubles endocriniens et métaboliques les plus courants chez les femmes pré ménopausées. De nature hétérogène, le SOPK est défini par une combinaison de signes et de symptômes d'excès d'androgènes et de dysfonctionnement ovarien en l'absence d'autres diagnostics spécifiques. L'étiologie de ce syndrome reste largement inconnue, mais preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le SOPK pourrait être un trouble multigénique complexe avec de fortes influences épigénétiques et environnementales, y compris des facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie (Escobar-Morreale, 2018).

3.1 Facteurs environnementaux

Dans les temps anciens, les humains étaient exposés à des conditions environnementales extrêmement stressantes caractérisées par une activité physique quasi continue, une alimentation riche en glucides complexes et en protéines mais pauvre en graisses et de longues périodes de famine, de traumatismes et d'infections. Dans de telles

conditions, la combinaison de génotypes et de phénotypes économes pourrait être essentielle à la survie et donc faciliter leur sélection au cours de l'évolution.

Cependant, au cours du dernier siècle, l'accès à la nourriture dans de nombreux pays est devenu illimité, la fréquence des traumatismes et des épidémies a diminué et l'espérance de vie a nettement augmenté. Les mécanismes défensifs des génotypes et phénotypes économes n'étaient donc plus bénéfiques, entraînant une augmentation spectaculaire de la prévalence de l'obésité, du diabète sucré et des maladies cardiovasculaires. La résistance à l'insuline pourrait en avoir joué un rôle majeur (Escobar-Morreale, 2018).

En outre, l'exposition à des toxines environnementales, telles que des perturbateurs endocriniens chimiques qui imitent les hormones endogènes et les produits finaux de glycation avancée, pourrait programmer la fonction reproductive et métabolique, entraînant le SOPK et ses dysfonctionnements métaboliques associés, en particulier si une telle exposition est persistante (Rutkowska & Diamanti-Kandarakis, 2016).

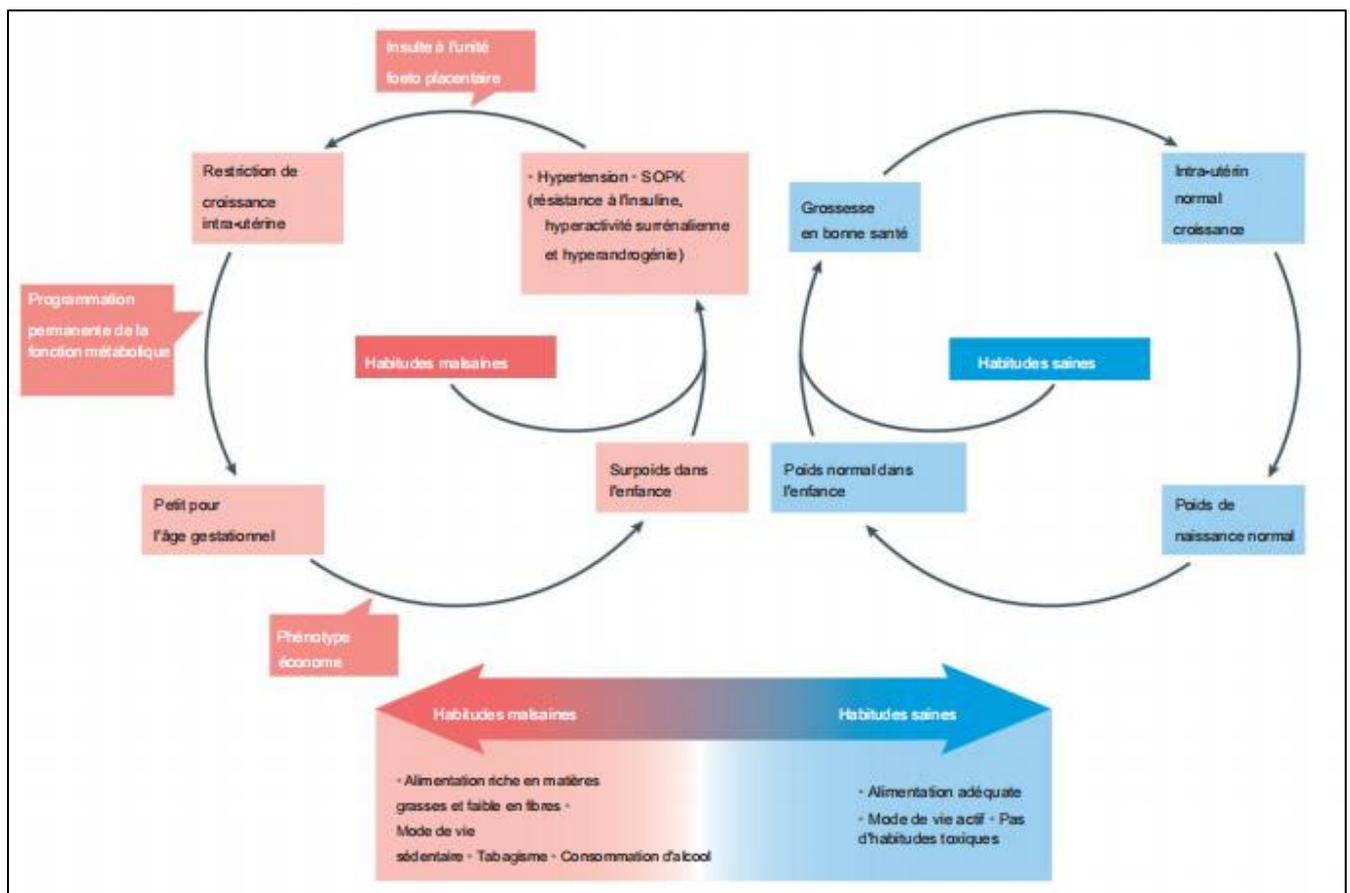


Figure 05 : Facteurs environnementaux influençant le SOPK (Escobar-Morreale, 2018).

3.2 Facteurs génétiques

Les premières données à l'appui d'une étiologie à un seul gène du SOPK ont été réfutées par plusieurs scientifiques montrant que le SOPK est désormais considéré comme un trouble multigénique complexe en termes d'étiologie (Dumesic *et al.*, 2015).

Outre les facteurs environnementaux, il existe des facteurs génétiques qui sont responsables de l'étiologie du SOPK impliquant des gènes candidats, des variations génétiques, polymorphisme ou tout changement de nucléotide provoquant un défaut dans l'activité transcriptionnelle d'un gène qui conduit au SOPK (Ajmal *et al.*, 2019).

L'agrégation familiale du SOPK et de ses traits apparentés avec des sœurs plus susceptibles d'être affectées par des signes et des symptômes de la maladie, et des parents au premier degré ayant des taux plus élevés d'anomalies métaboliques y compris la résistance à l'insuline (Dumesic *et al.*, 2015).

4. Symptômes

Les symptômes du SOPK peuvent varier d'une personne à l'autre, mais les plus courants sont:

4.1 Cycles menstruels irréguliers : le SOPK est une maladie endocrinienne courante caractérisée par une hyperandrogénie, une dysfonction ovulatoire et des ovaires polykystiques. Les manifestations cliniques comprennent l'oligoménorrhée, l'aménorrhée, l'infertilité, l'hirsutisme et l'acné (Azziz *et al.*, 2004).

4.2 Croissance excessive des poils (hirsutisme) : "L'hirsutisme et l'acné, qui résultent de l'hyperandrogénie, sont les manifestations cliniques les plus courantes du SOPK (Azziz *et al.*, 2004).

4.3 Acné : l'hirsutisme et l'acné, qui résultent de l'hyperandrogénie, sont les manifestations cliniques les plus courantes du SOPK (Azziz *et al.*, 2004).

4.4 Ovaires polykystiques : la présence de multiples kystes dans les ovaires n'est pas un critère diagnostique du SOPK, mais constitue une caractéristique courante (Teede *et al.*, 2018).

4.5 Infertilité : l'anovulation, qui est courante chez les femmes atteintes de SOPK, est une cause majeure d'infertilité (Teede *et al.*, 2018).

4.6 Résistance à l'insuline et/ou diabète de type 2 : la résistance à l'insuline est une caractéristique clé du SOPK, et les femmes atteintes de ce trouble sont à risque accru de développer un diabète de type 2 (Teede *et al.*, 2018).

4.7 Obésité ou prise de poids : l'obésité est fréquente chez les femmes atteintes de SOPK et est associée à un phénotype plus sévère (Teede *et al.*, 2018).

5. Mécanisme physiopathologique

La physiopathologie de l'ovaire polykystique n'est pas encore complètement comprise, mais elle implique des interactions complexes entre des facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux. L'éventail des anomalies rencontrées dans un kyste ovarien ne peut être expliqué par une cause unique. Si les anomalies de sécrétions des gonadotrophines contribuent au mécanisme pathologique il semble que la maladie soit d'origine primitivement ovarienne. Plusieurs étapes, contribuant à ce qui semble être un cercle vicieux, sont maintenant établie (Dewailly, 1999).

5.1 Hyperandrogénie

La LH stimule la synthèse d'androgènes par la thèque, qui nécessite le cytochrome P-450c17 pour produire l'androstènedione. Cette molécule est ensuite transformée en testostérone par la 17-hydroxysteroid-déshydrogénase ou aromatisée en estrone par l'aromatase. Les femmes atteintes d'OPK ont une thèque qui convertit plus facilement les précurseurs androgènes en testostérone, expliquant en partie l'hyperandrogénie. Des études suggèrent que cela pourrait être dû à une altération de la voie des mitogen-activated protéine kinases dans les cellules de la thèque, tant in vivo qu'in vitro. Les cellules de la thèque synthétisent des androgènes sous le contrôle de la LH tandis que la FSH stimule l'activité aromatase des cellules de la granulosa. Lorsque la sécrétion de LH dépasse celle de la FSH, les ovaires produisent principalement des androgènes. La proportion relative de LH et de FSH synthétisée par l'antéhypophyse dépend en partie de la fréquence de libération de GnRH. Une fréquence élevée de libération de GnRH chez les femmes atteintes de kyste ovarien semble contribuer à l'hyperandrogénie en favorisant la synthèse de LH au détriment de la FSH. On ignore si cette anomalie est due à une perturbation intrinsèque du générateur d'impulsions de GnRH ou à des niveaux relativement faibles de progestérone résultant de la pauci-ovulation. La progestérone ralentit habituellement l'oscillateur arqué, ce qui pourrait expliquer l'accélération de la pulsativité de la GnRH chez les femmes atteintes de kyste ovarien, ainsi que l'augmentation de la LH et de la surproduction d'androgènes d'origine ovarienne (Eagleson *et al.*, 2000).

5.2 Résistance à l'insuline: qui est présente chez environ 70% des femmes atteintes de SOPK. La résistance à l'insuline est un état dans lequel les cellules du corps ne répondent pas

de manière normale à l'insuline produite par le pancréas. L'insuline est une hormone produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas, qui est responsable de la régulation de la glycémie en augmentant la captation de glucose par les cellules du corps. Dans la résistance à l'insuline, les cellules du corps ne répondent pas normalement à l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de la production d'insuline par le pancréas, afin de maintenir la glycémie dans les limites normales. En ce qui concerne le SOPK, la résistance à l'insuline peut entraîner l'augmentation de l'insuline, ce qui stimule à son tour les androgènes ovariens (androgènes). Des androgènes excessifs dans le sang peuvent entraîner une augmentation des follicules ovariens et une diminution de la production d'œstrogène. La réduction des œstrogènes peut entraîner un manque d'ovulation, ce qui peut conduire à l'infertilité des femmes SOPK (Dumesic, 2013).

De plus, la résistance à l'insuline peut également provoquer l'obésité des femmes SOPK. Enfin, la résistance à l'insuline peut également avoir des effets nocifs sur la santé cardiovasculaire. Les femmes atteintes de SOPK ont un risque accru de maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'athérosclérose et les accidents vasculaires cérébraux. La résistance à l'insuline peut augmenter ce risque en favorisant l'accumulation de graisse dans les vaisseaux sanguins et interférer avec la fonction normale des vaisseaux sanguins (Moran *et al.*, 2010).

Dans l'ensemble, la résistance à l'insuline est un mécanisme important pour la pathogenèse du SOPK. Ce mécanisme peut conduire à l'infertilité, à l'obésité et aux maladies cardiovasculaires de cette maladie.

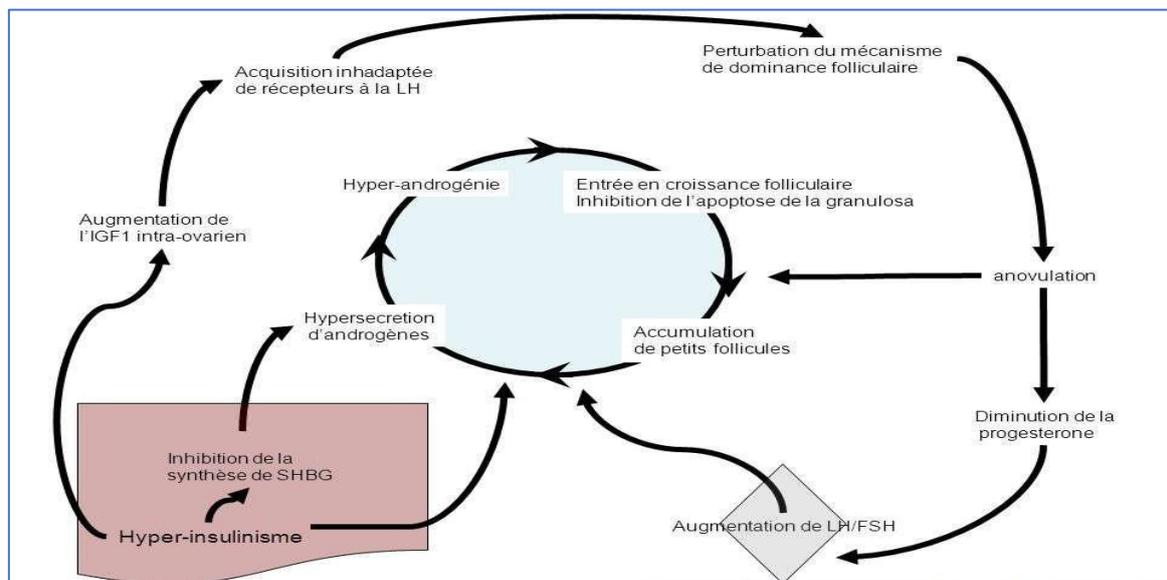


Figure 06 : Mécanisme physiopathologique de l'ovaire polykystique (Torre, 2007).

6. Diagnostic, traitement et prévention

6.1 Diagnostic

Pour les patientes qui présentent des signes ou des symptômes de SOPK, le bilan diagnostique doit toujours commencer par une anamnèse et un examen physique approfondis (HPE) axés sur les antécédents menstruels, les signes d'hirsutisme (acné, alopecie, acanthosis nigricans, taches cutanées), le poids et son interaction avec les symptômes susmentionnés (Meier, 2018).

Étant donné que le diagnostic du SOPK selon les critères de Rotterdam nécessite 2 des 3 constatations (hyperandrogénisme, dysfonctionnement ovulatoire ou ovaires polykystiques), le diagnostic peut généralement être réalisé avec l'EPS et les tests de laboratoire de base sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'échographie ou à d'autres techniques d'imagerie. Cependant, pour une stratification des risques la plus efficace possible et pour identifier le sous-type de SOPK, une échographie serait nécessaire

6.1.1 Hyperandrogénie clinique ou biochimique : signes cliniques tels qu'une croissance excessive des poils, une acné, ou une alopecie androgénique (perte de cheveux de type masculin) ou taux sanguins élevés d'androgènes tels que la testostérone (Carmina & Pasquali, 2012)

6.1.2 Échographie pelvienne : l'échographie pelvienne permet de visualiser les ovaires et de mesurer leur taille et leur nombre de follicules : la présence d'au moins 12 follicules ovariens de 2 à 9 mm de diamètre ou un volume ovarien supérieur à 10 ml (Legro *et al.*, 2013).

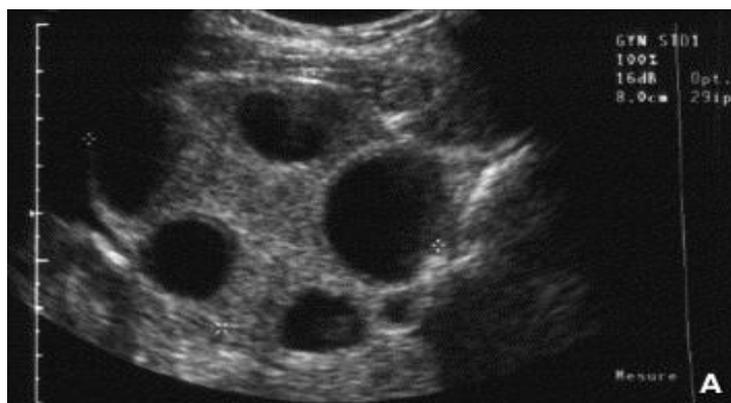


Figure 07 : Follicules ovariens chez une femme ayant des cycles ovulatoires réguliers (Bazot *et al.*, 2004).



Figure 08 : Image en échographie 2D d'un ovaire multifolliculaire (aspect d'ovaire polymicrokystique) (Robin *et al.*, 2006).

6.1.3 Hystérosalpingographie : l'hystérosalpingographie est un examen radiologique qui permet d'évaluer la perméabilité des trompes de Fallope et la forme de l'utérus (Teede *et al.*, 2018).

6.1.4 Biopsie ovarienne : une biopsie ovarienne peut être effectuée pour évaluer la présence d'ovaires polykystiques et éliminer d'autres affections telles que des tumeurs ovariennes (Mehedințu & Cărăuleanu, 2020).

6.1.5 Examen biologique

6.1.5.1 Dosage hormonal : le dosage hormonal peut aider à identifier des taux élevés d'hormones androgènes (telles que la testostérone), ainsi qu'une résistance à l'insuline. Les dosages hormonaux fréquemment utilisés incluent la testostérone totale et libre, l'androstènedione, la DHEA-S et la LH/FSH (Rotterdam, 2004).

6.1.5.2 Dosage de la glycémie à jeun : un test de glucose sanguin à jeun peut être effectué pour évaluer la tolérance au glucose et détecter une résistance à l'insuline (Teede, 2018).

6.1.5.3 Dosage de l'insuline : le dosage de l'insuline peut être utile pour détecter une résistance à l'insuline (Teede, 2018).

6.1.5.4 Dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH) : l'AMH est un marqueur de la réserve ovarienne et est souvent élevé chez les femmes atteintes du SOPK (Dewailly *et al.*, 2014).

6.2 Traitement

Le traitement du SOPK peut inclure des modifications du mode de vie, comme l'exercice régulier, une alimentation équilibrée et une perte de poids si nécessaire. Des médicaments peuvent également être utilisés pour réguler les niveaux d'hormones et améliorer l'ovulation (Teede *et al.*, 2018).

Ci après quelques traitements courants pour le SOPK :

6.2.1 Metformine : la metformine est un médicament couramment utilisé pour traiter le diabète de type 2, mais il peut également être utilisé pour traiter le SOPK. Elle améliore la sensibilité à l'insuline, réduit la production d'androgènes et peut aider à réguler les cycles menstruels (Morin *et al.*, 2012).

6.2.2 Inhibiteurs de l'aromatase : ces médicaments bloquent la production d'œstrogènes à partir des androgènes. Ils peuvent être utilisés pour stimuler l'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK qui ne répondent pas aux traitements conventionnels (Timmons *et al.*, 2019).

6.2.3 Citrate de clomifène : le citrate de clomifène est un médicament qui stimule l'ovulation en augmentant les niveaux d'hormones qui déclenchent la libération de l'ovule. Il est souvent utilisé comme première ligne de traitement pour les femmes atteintes de SOPK qui cherchent à concevoir (Timmons *et al.*, 2019).

6.2.4 Gonadotrophine : les gonadotrophines sont des hormones qui stimulent l'ovulation. Elles peuvent être administrées par injection pour aider les femmes atteintes de SOPK à ovuler. Cependant, elles augmentent le risque de grossesse multiple et peuvent causer d'autres effets secondaires indésirables (Timmons *et al.*, 2019).

6.2.5 Laparoscopie ovarienne : la laparoscopie ovarienne est une intervention chirurgicale utilisée pour traiter les symptômes du SOPK. Elle peut réduire la taille des ovaires, améliorer la sensibilité à l'insuline et restaurer l'ovulation. Cependant, elle n'est pas souvent recommandée car elle comporte des risques et des complications possibles (Farquhar *et al.*, 2012).

6.3 Traitement chirurgical

6.4 Prévention

Il n'existe pas de moyen connu de prévenir complètement le syndrome des ovaires polykystique (SOPK), car la condition est souvent causée par des facteurs génétiques et hormonaux qui sont hors de notre contrôle. Cependant, il existe des mesures que les femmes peuvent prendre pour réduire leur risque de développer le SOPK ou pour aider à gérer les symptômes (Palomba *et al.*, 2010).

6.4.1 Maintenir un poids santé : les femmes atteintes de SOPK ont souvent une résistance à l'insuline, ce qui peut augmenter leur risque de prise de poids et de diabète. Maintenir un poids santé par l'exercice régulier et une alimentation équilibrée peut aider à prévenir ces problèmes. Des études ont montré que même une perte de poids modeste de 5 à 10% peut aider à améliorer les symptômes du SOPK et à restaurer l'ovulation (Teede *et al.*, 2018).

6.4.2 Éviter les aliments transformés et sucrés : les aliments transformés et riches en sucre peuvent contribuer à la résistance à l'insuline et au gain de poids. Éviter ces aliments et privilégier une alimentation riche en fruits, légumes, protéines maigres et grains entiers peut aider à réduire le risque de développer le SOPK (Marsh & Brand, 2005).

6.4.3 Contrôler le stress : le stress chronique peut affecter les niveaux d'hormones et la régulation du glucose dans le corps, ce qui peut contribuer au développement du SOPK. Des techniques de gestion du stress, comme la méditation, le yoga ou la thérapie peuvent aider à réduire le stress et à prévenir les symptômes du SOPK (Teede *et al.*, 2018).

Le SOPK est une maladie extrêmement hétérogène et complexe avec une influence prépondérante des facteurs génétiques et environnementaux. La base génétique du SOPK est différente entre les familles et au sein des familles, mais elle est liée à une voie commune. Les études de regroupement familial du SOPK suggèrent le fort effet des facteurs génétiques sur la pathogenèse du SOPK. Les antécédents héréditaires du SOPK sont bien documentés sur la base d'études familiales et d'attributs phénotypiques. Le SOPK est un trait oligogénique et a une héritabilité d'environ 70 %. Les preuves d'origine génétique du SOPK, basées sur les résultats de recherches antérieures, comprennent l'agrégation familiale, le phénotype masculin et les études de jumeaux. Bien qu'il existe une incidence accrue de traits phénotypiques du SOPK tels que l'hyperandrogénie et le diabète de type 2 chez les parents au premier degré. Le mode de transmission du SOPK n'est pas encore certain. Un mécanisme autosomique dominant (c'est-à-dire représentant un seul gène défectueux) est possible mais il est beaucoup plus susceptible d'être oligogénique ou peut-être même polygénique. Les anomalies moléculaires des gonadotrophines et de leurs récepteurs, des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse, ainsi que celles sous-jacentes aux voies d'action et de sécrétion de l'insuline, ont fait l'objet d'investigations continues et intenses avec des résultats variables (Shaaban *et al.*, 2019 ; Piri-Gharaghie, 2021).

Le dépistage du génome pour rechercher un gène candidat dans une maladie complexe comme le SOPK est irréaliste. Contrairement aux approches de gènes candidats qui étudient des échantillons relativement petits, les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) offrent aux chercheurs une approche plus systématique et impartiale pour explorer des milliers de variantes sur l'ensemble du génome chez les individus atteints et les individus témoins afin de découvrir l'association de variantes génétiques dans une maladie complexe comme le SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021).

1. Variations associées au SOPK

Le SOPK est une maladie multifactorielle et est causée par un certain nombre d'anomalies. Tous les gènes/mutations qui affectent les ovaires directement ou indirectement sont associés au SOPK.

Un aperçu de l'image génétique du SOPK est illustré à la figure 9. Ces groupes de gènes apparentés et leurs rôles dans le SOPK sont discutés ci-dessous en détail (Khan *et al.*, 2019).

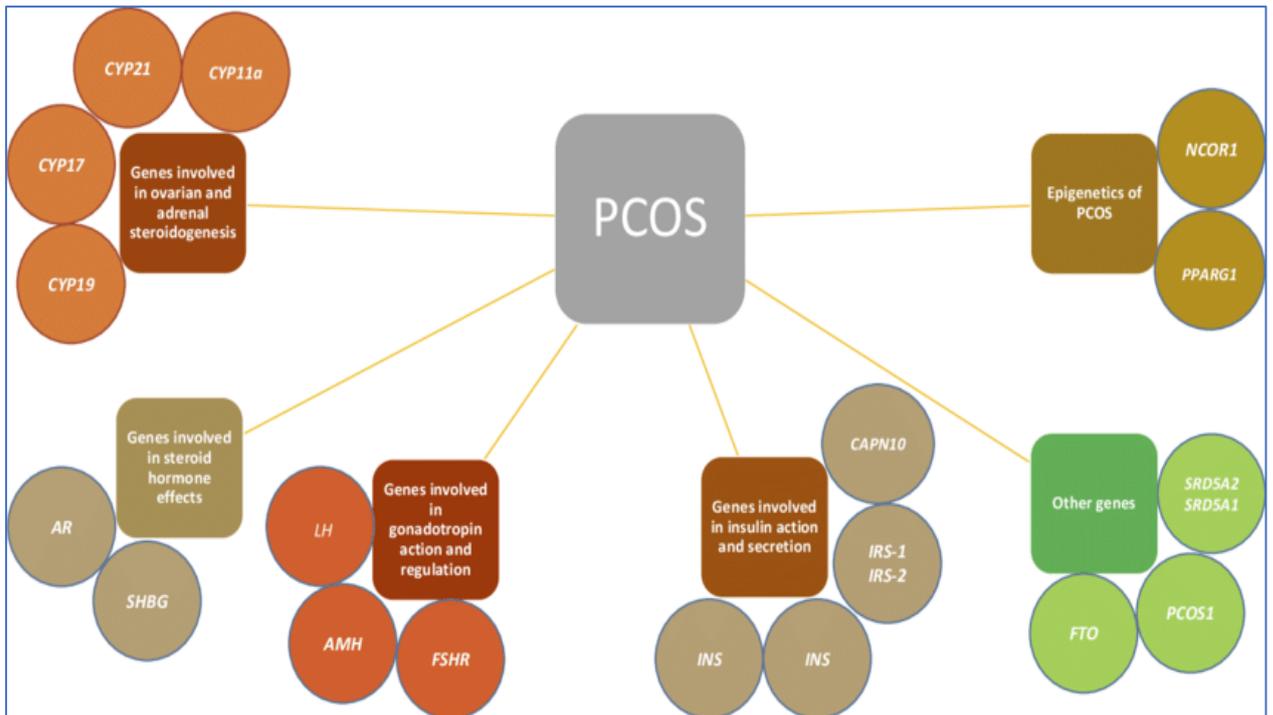


Figure 09 : Résumé des gènes impliqués dans le SOPK (Khan *et al.*, 2019).

1.1 Gènes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne et surrénale

Le trouble endocrinien le plus courant associé au SOPK est un niveau élevé d'androgènes. Ainsi, en découvrant la raison du niveau élevé d'androgènes, plusieurs gènes ont été signalés comme étant associés au SOPK, comme suit (Khan *et al.*, 2019).

1.1.1 Gène *CYP11A*

Le gène *CYP11A1* est situé sur le chromosome 15q24.1 et code pour l'enzyme *CYP11A1*, également appelée *P450_{scc}* (*SIDE Chain cleavage enzyme*), qui catalyse la conversion du cholestérol en prégnénolone, première étape conditionnant la stéroïdogénèse. Une surexpression de cette enzyme pourrait être à l'origine d'une hyperandrogénie. Dans la région promotrice du gène *CYP11A*, un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TTTTA) est associé au SOPK et à un taux de testostérone élevé. Ce polymorphisme est signalé chez des femmes espagnoles, chinoises, coréennes et indiennes atteintes du SOPK. Ainsi, les variations du gène *CYP11A* dépendent de diverses origines raciales ou interfèrent avec d'autres gènes et environnement (Shaaban *et al.*, 2019).

1.1.2 Gène *CYP17*

Le gène *CYP17* est situé en 10q24.3 et code pour l'enzyme cytochrome *P450_{c17α}* qui catalyse deux réactions d'oxydase à fonction mixte utilisant la cytochrome *P450*

oxydoréductase et le système de transfert d'électrons microsomal. L'activité 17-hydroxylase et 17-lyase de l'enzyme P450c17 catalyse la conversion de la prégnénolone en 17-hydroxy-pregnénone et de la progestérone en 17-hydroxy-progestérone, suivie du clivage de la liaison 17–20 pour créer la C19 stéroïdes déhydroépiandrostérone (DHEA) et androstènedione.

Il a été démontré que l'enzyme P450c17 a une activité et une expression accrues dans les cellules de la thèque ovarienne des femmes atteintes du SOPK, ainsi qu'une transactivation accrue du promoteur CYP17. Des études ont rapporté que le polymorphisme dans la région 5'UTR qui implique un changement d'une seule pb (TC), à une position –34 dans la région promotrice, régule l'expression du CYP17 et des niveaux d'androgènes, créant un site de liaison supplémentaire pour le facteur de transcription Sp1. Ce polymorphisme est certes associé au SOPK mais ne peut pas être une cause primaire du syndrome. Il semble être lié à l'importance de l'hyperandrogénie (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.1.3 Gène CYP19

Le gène *CYP19* est situé sur le chromosome 15q21.1 et code pour l'enzyme aromatasase P450 (P450arom) qui catalyse la transformation des androgènes C19, androstènedione et testostérone, en œstrogènes C18, œstrone et estradiol. Les principaux sites d'expression de P450arom se trouvent dans l'ovaire, les cellules stromales adipeuses, le placenta, l'os et divers tissus fœtaux. Dans l'ovaire, les cellules de la granulosa des follicules pré-ovulatoires montrent une expression plus élevée de P450arom que les petits follicules ainsi que dans le corps jaune des femmes ovulatoires. De nombreuses études ont rapporté le déficit de l'activité de l'aromatasase chez les patients atteints d'hyperandrogénie. De plus, il y a une diminution significative de l'activité de P450arom (quel que soit l'IMC chez les femmes atteintes de SOPK) chez les femmes maigres et obèses atteintes de SOPK. Des études ont rapporté que l'expression réduite du *CYP19A1* par l'hyperméthylation de la région promotrice diminue l'expression globale de l'aromatasase chez les femmes atteintes du SOPK.

En outre, un polymorphisme répétitif tétra nucléotidique (TTTA)_n dans le gène *CYP19* avec des allèles courts inhibe l'activité de l'aromatasase, ce qui entraîne un hyperandrogénisme et son association avec des niveaux de testostérone, des rapports LH : FSH élevés chez les femmes atteintes de SOPK ont été rapporté (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.1.4 Gène *CYP21*

Le gène *CYP21* est situé sur le chromosome 6p21.3 et code pour l'enzyme 21-hydroxylase qui catalyse l'hydroxylation des stéroïdes en convertissant la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone en 11-désoxycorticostérone et 11-désoxy cortisol. Le site majeur d'expression du *CYP21* est seulement dans le cortex surrénalien qui est vital pour la synthèse de stéroïdes spécifiques aux surrénales, les glucocorticoïdes, le cortisol et corticostérone, et le minéralocorticoïde, aldostérone. L'expression de l'enzyme P450c21 n'est pas détectée dans les reins, le foie, les testicules ou les ovaires.

Des études ont rapporté une fréquence accrue d'hétérozygotie pour la mutation du gène *CYP21* chez les femmes présentant une hyperandrogénie symptomatique, une pubarche prématurée et un phénotype de type SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.2 Gènes impliqués dans les effets des hormones stéroïdes

1.2.1 Gène du récepteur aux androgènes (AR)

Le gène *AR* (*Androgen Receptor*) est porté en Xq11-12 et code pour un récepteur aux androgènes. Un bon nombre des effets de l'hyperandrogénie chez les patients atteints de SOPK sont médiés par ce récepteur. La relation entre l'élévation de la testostérone sérique et la présence de séquences CAG plus longues dans le gène *AR* reste incertaine. La surexpression de l'AR a été observée dans les cellules de la granulosa, l'épithélium luminal et glandulaire de l'endomètre dans les ovaires polykystiques par rapport aux ovaires normaux.

Un polymorphisme de répétition CAG plus court dans le gène *AR* de l'exon 1 était associé à une augmentation de son activité et de la pathogenèse du SOPK. L'association de répétitions CAG plus courtes de l'AR avec le SOPK a été démontrée dans des recherches in vivo et in vitro. Ce polymorphisme entraîne l'augmentation de la régulation de l'AR et augmente la sensibilité aux androgènes chez les patients atteints du SOPK. Un autre mécanisme suggéré concernant cette association est une augmentation de la production intrinsèque d'androgènes. Cependant, certains chercheurs pensaient que la répétition androgénique CAG ne pouvait pas être le principal déterminant génétique des phénotypes du SOPK, mais d'autres ont exprimé que le polymorphisme répété CAG pourrait être le marqueur génétique modulateur dans les caractéristiques hétérogènes du SOPK et est même lié aux conséquences métaboliques (Shaaban *et al.*, 2019).

1.2.2 Gène *SHBG*

Le gène *SHBG* (*Sex hormone-binding globulin*) est situé sur le chromosome 17p13.1. La SHBG est principalement produite par les hépatocytes, se lie aux androgènes et aux œstrogènes avec une affinité élevée, contrôlant ainsi les niveaux d'hormones sexuelles dans la circulation et régule l'accès des tissus cibles aux androgènes.

Les femmes atteintes du SOPK se voient attribuer des niveaux accrus d'androgènes et présentent souvent une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie compensatoire, qui inhibent la synthèse hépatique et la sécrétion de SHBG, entraînant de faibles concentrations de SHBG circulantes. Des études ont rapporté que de faibles taux sériques de SHBG chez les femmes atteintes du SOPK entraînent des symptômes hyperandrogènes tels que l'hirsutisme, acné, alopecie. De plus, certaines variations génétiques du gène *SHBG* influencent également les niveaux de SHBG circulants et peuvent contribuer au type phénotypique du SOPK.

La corrélation entre un polymorphisme de répétition d'un motif penta-nucléotidique (TAAAA)_n situé dans le promoteur du gène *SHBG* et des niveaux de SHBG plus faibles chez les patientes présentant un hirsutisme suggère que le gène *SHBG* pourrait être un facteur de risque du SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.3 Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines

1.3.1 Gène *LHCGR*

Le gène du récepteur de l'hormone lutéinisante/choriogonadotropine (*LHCGR*), localisé sur le chromosome 2p16.3 est un récepteur couplé à la protéine G exprimé principalement dans les cellules de la granulosa des follicules pré-ovulatoires et responsable de l'ovulation en réponse au milieu du cycle poussée de LH. Les mutations inactivatrices de *LHCGR* provoquent une augmentation des taux de LH, des irrégularités menstruelles et une infertilité chez les femmes, tandis que les mutations activatrices provoquent un hyperandrogénisme (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.3.2 Gène *FSHR*

Le récepteur de l'hormone folliculo-stimulante (*FSHR*), situé sur le chromosome 2p21, est un récepteur couplé aux protéines G, exprimé dans les cellules de la granulosa de manière similaire au *LHCGR*. La *FSHR* stimule l'oogenèse, le développement folliculaire et la gamétogenèse, entraînant la maturation folliculaire et la prolifération des cellules de la granulosa lors de la liaison avec la FSH. La mutation inactivatrice du gène *FSHR* entraîne

un hypogonadisme hypogonadotrope et induit un arrêt du développement folliculaire au stade préantral.

Une récente étude GWAS a rapporté l'association du gène FSHR avec le SOPK dans la population chinoise et la population d'origine européenne. Les deux polymorphismes bien connus, Tr307Ala et Ser680Asn, qui se situent sur l'exon 10 du gène FSHR, ont été étudiés en association avec le SOPK. Cependant, les résultats de la méta-analyse ont montré l'association du SNP (Ser680Asn) avec les femmes SOPK, tandis que le SNP (Tr307Ala) n'a montré aucune association avec le SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.3.3 Gène *GnRHR*

Le récepteur de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHR) est un récepteur couplé à la protéine G présent dans la membrane gonadotrope de l'hypophyse antérieure et dans de nombreux tissus extra-hypophysaires tels que l'ovaire, le placenta, le sein et les tissus cancéreux. La GnRH en liaison avec son récepteur GnRHR active le système de second messager phosphatidylinositol-Ca²⁺ et modifie la synthèse et la sécrétion de LH et FSH. Le polymorphisme du gène GnRHR a été détecté à l'aide du test PCR-RFLP et les résultats ont révélé que les haplotypes TCC, CCC et CCT augmentaient le risque de SOPK, tandis que les haplotypes TTT, TCT et TTC réduisaient le risque. L'altération génétique de la GnRH et de son récepteur pourrait jouer un rôle dans le développement du SOPK. Cependant, les variantes sensibles de ce gène en tant que facteur de risque du SOPK ne sont toujours pas découvertes (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.4 Gènes impliqués dans l'action et la sécrétion de l'insuline

1.4.1 Gène de l'insuline (*INS*)

L'insuline joue également un rôle important dans la production d'androgènes par les récepteurs présents sur les cellules de la thèque. Cet acte de l'insuline est provoqué par la voie (phosphoinositide 3-kinase/ protéine kinase B), qui devient active dans les cellules de la thèque du SOPK. Un polymorphisme à nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) dans la région promotrice du gène *INS* régule son expression. Des anomalies de la sécrétion d'insuline ont été rapportées dans des études récentes sur des femmes atteintes du SOPK, avec ou sans antécédents familiaux de diabète non insulino-dépendant (Piri-Gharaghie, 2021).

1.4.2 Gène du récepteur de l'insuline (*INSR*)

Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine hétérotétramérique composée de deux sous-unités α et de deux sous-unités β et est codée par le gène du récepteur de l'insuline (*INSR*) situé sur le chromosome 19 qui joue un rôle important dans le métabolisme de l'insuline.

Le syndrome HAIR-AN (hyperandrogénisme, résistance à l'insuline et *acanthosis nigricans*), un sous-ensemble de SOPK marqué par une résistance extrême à l'insuline, démontre l'importance de la signalisation de l'insuline dans le SOPK. La résistance à l'insuline peut stimuler l'hypersécrétion de LH dans l'hypophyse, augmenter la production de testostérone dans les cellules de la thèque et l'activité de P450scc dans la granulosa, et perturber la maturation folliculaire, entraînant le SOPK.

En outre, des études d'analyse de liaison ont prédit un marqueur microsatellite D19S884, situé sur le chromosome 19p13.2, à proximité du gène *INSR* associé au SOPK et a été considéré comme un gène candidat et signalé comme l'association la plus forte avec le SOPK (Chaudhary *et al.*, 2021 ; Piri-Gharaghie, 2021).

1.4.3 Gène des protéines substrats du récepteur de l'insuline (*IRS*)

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline (*IRS* proteins : *IRS-1* et *IRS-2*) sont indispensables à la transduction du signal de l'insuline dans les cellules.

La phosphorylation de la tyrosine est le résultat de la liaison de l'insuline à son récepteur ; cela conduit à son tour à la phosphorylation de plusieurs substrats des protéines et des récepteurs de l'insuline (*IRS*), y compris principalement *IRS-1* et *IRS-2* pour initier et coordonner de multiples voies en aval et aident à activer plusieurs voies de signalisation pour la régulation de l'homéostasie du glucose par l'insuline. Le gène *IRS1* humain contient la totalité de la région non traduite en 5' et la région codante pour la protéine dans un seul exon et est localisé sur le chromosome 2q36-37 par hybridation in situ. Le gène *IRS2* est localisé sur le chromosome 13q34.

De nombreuses études ont rapporté l'association entre les polymorphismes des gènes codant pour *IRS-1* (Gly972Arg) et *IRS-2* (Gly1057Asp) tandis que d'autres études n'ont rien signalé. Ces différences mettent en évidence l'implication environnementale et ethnique (Lakkakula *et al.*, 2013).

1.4.4 Gène de la Calpaïne-10 (*CAPN10*)

Les calpaïnes sont des protéases intracellulaires non lysosomales calcium-dépendantes capables d'hydrolyser des substrats spécifiques impliqués dans les voies de signalisation régulées par le calcium.

La calpaïne-10 est un membre atypique de la famille des calpaïnes et est exprimée aux niveaux de l'ARNm et des protéines par plusieurs types de tissus, notamment les cellules des îlots pancréatiques β , foie, Muscle squelettique, et les adipocytes. Le gène codant pour la calpaïne-10 (*CAPN10*) est constitué de 15 exons et est situé sur le chromosome 2q37.3. Il a été démontré qu'il était lié au traitement de la proinsuline, à la sécrétion d'insuline et à la résistance à l'insuline.

Plusieurs SNP dans *CAPN 10* (UCSNP-63, -44, -43, -19) ont fait l'objet de recherches sur le SOPK et qui varient selon les populations. L'allèle *CAPN10 UCSNP-44* a montré une association significative dans les populations de femmes espagnoles, turques et indiennes (Lakkakula *et al.*, 2013).

1.5 Autres gènes

1.5.1 Fat Mass Obesity (*FTO*)

Le gène *FTO* (*The human Fat Mass and Obesity-Associated Protein*) se trouve sur le chromosome 16q12.2 et est exprimé dans presque tous les tissus. La protéine codée par le gène *FTO* est une déméthylase d'acide nucléique 2-oxoglutarate-dépendante impliquée dans le métabolisme énergétique. Une analyse d'association à l'échelle du génome publiée en 2007 a révélé que le *FTO* est lié à l'indice de masse corporelle (IMC) et à l'obésité. L'obésité est une caractéristique répandue chez les patientes atteintes du SOPK, plus de la moitié de tous les cas de SOPK étant en surpoids ou obèses. Un polymorphisme de nucléotide unique (SNP) commun (rs9939609) dans le premier intron du gène *FTO* avec un changement de T à A a récemment fait l'objet de recherches approfondies chez les femmes atteintes du SOPK.

Les études de corrélation ont supposé que le gène *FTO* pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du SOPK via l'IMC et/ou l'obésité (Chaudhary *et al.*, 2021).

1.6 Épigénétique du SOPK

Les marques épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et la régulation de l'ARN non codant, modifient la structure de la chromatine, conférant un programme différentiel d'expression des gènes, indépendamment des

changements dans la séquence d'ADN. Les modifications épigénétiques contrôlent l'expression des gènes de manière dynamique et réversible, car l'épigénome d'une cellule a une grande plasticité et peut être reprogrammé. La reprogrammation épigénétique modifie le destin cellulaire tout au long du développement et de l'âge adulte, et les facteurs environnementaux jouent un rôle crucial dans le maintien et l'établissement des marques épigénétiques (Eiras *et al.*, 2022).

Il semble maintenant probable que le SOPK survient à la suite de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, les variants génomiques, protecteurs ou sensibles, impliqués peuvent être influencés par des facteurs environnementaux par le biais de modifications épigénétiques. Il existe aujourd'hui de solides preuves expérimentales suggérant que ces changements épigénétiques induits (méthylation de l'ADN, modifications post-traductionnelles des histones et expression des microARN) peuvent contribuer à la programmation développementale de certaines maladies chroniques chez l'adulte et qui peuvent même être transmises à plusieurs générations. Le SOPK pourrait en faire partie. Ainsi, à partir de l'analyse du méthylome (taux de méthylation de la cytosine) dans la région promotrice des gènes candidats, certaines modifications ont été identifiées dans le cas du SOPK. L'hyperméthylation des îlots de CpG dans les promoteurs de plusieurs gènes candidats a été constatée. Dans une étude chinoise similaire comparant le profil de méthylation de l'ADN et l'analyse transcriptionnelle dans le tissu ovarien de femmes avec ou sans SOPK, une correspondance a pu être établie dans le cas du SOPK pour 54 gènes entre la perturbation de l'expression des gènes ovariens et la méthylation au niveau des sites CpG de leur promoteur. Certains de ces gènes étaient impliqués dans des processus de signalisation moléculaire, d'inflammation, de contrôle métabolique ou de prolifération compatibles avec leur implication dans le développement du SOPK. Ces résultats, qui demandent à être confirmés et consolidés, suggèrent donc fortement que des changements épigénétiques induits, par exemple, par des facteurs environnementaux pourraient influencer les mécanismes moléculaires conduisant au SOPK.

Les microARN ou miARN sont de petits ARN non codants impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Leur expression peut elle-même être modulée par des mécanismes épigénétiques au niveau du promoteur de leur gène. Leur étude systématique se développe dans de nombreux domaines dont l'oncologie car leur identification dans le sérum ou différents fluides biologiques pourrait représenter une source d'informations et de biomarqueurs facilement et rapidement disponibles. Plusieurs études récentes ont analysé

le profil des miARN dans le SOPK, des différences ont été trouvées pour certains miARN impliqués dans le contrôle des gènes nécessaires à la synthèse des androgènes, à l'inflammation, à l'adipogenèse et à la signalisation, pouvant ainsi s'intégrer dans la physiopathologie du SOPK. Deux miARN semblent être d'un intérêt particulier en tant que biomarqueurs dans le SOPK, l'un (miR-222) positivement corrélé avec l'insuline et l'autre (miR-146a) négativement corrélé avec la testostérone (Fenichel *et al.*, 2017).

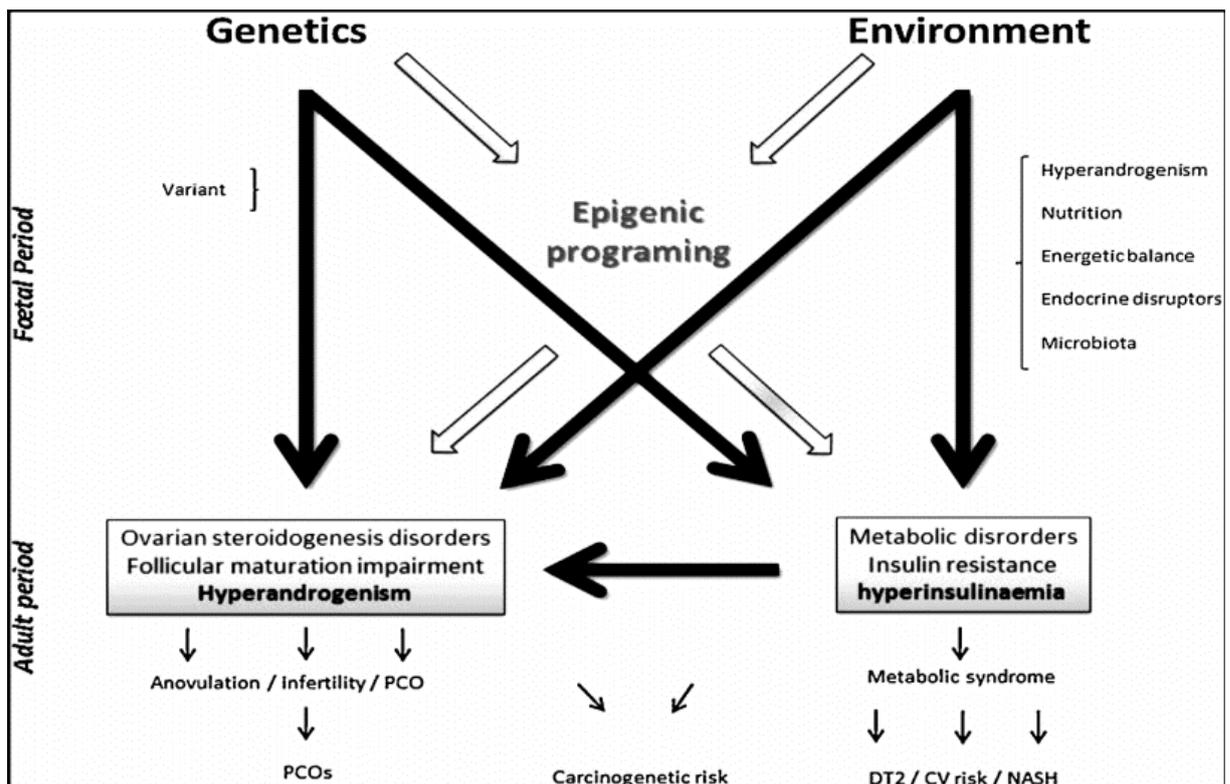


Figure 10 : Physiopathologie du SOPK : interaction entre facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (Fenichel *et al.*, 2017).

2. Gène *ECA* et SOPK

Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) a été découvert dans les années 1980 par une équipe de chercheurs dirigée par le Dr Edward O. Braunwald à l'Université Harvard. Les chercheurs cherchaient à comprendre comment l'enzyme *ECA* contribue à la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique chez l'homme (Soubrier *et al.*, 1988).

Le gène *ECA* a été isolé à partir d'une banque de gènes humains grâce à des sondes d'ADN spécifiques. Les chercheurs ont identifié la région chromosomique qui contenait le gène *ECA* et ont ensuite séquencé le gène pour déterminer sa séquence d'ADN. Ils ont constaté

qu'il est composé de 26 exons, et qu'il s'étend sur environ 21 kb sur le chromosome 17q23 (Rigat *et al.*, 1990).

Depuis sa découverte, le gène *ECA* a été largement étudié et des variants génétiques associés à des maladies telles que l'hypertension artérielle et le syndrome des ovaires polykystiques ont été identifiés (Danser *et al.*, 1998).

Des études ont suggéré que les niveaux d'ECA pourraient être perturbés chez les femmes atteintes de SOPK, ce qui pourrait avoir des implications pour le SRAA et la régulation hormonale chez ces femmes. La compréhension des liens entre le gène *ECA* et le SOPK pourrait permettre de développer de nouveaux traitements pour cette maladie complexe (Zhao *et al.*, 2019).

2.1 Protéine ECA

L'enzyme ECA, également connue sous le nom de kininase II, est une enzyme à zinc présente sur la surface des cellules endothéliales qui joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique chez l'homme (Wang *et al.*, 2017). L'ECA est une enzyme ubiquitaire qui a de nombreux substrats, notamment l'angiotensine I, la bradykinine, la substance P et l'enképhaline (Santos *et al.*, 2018). La séquence complète en acides aminés de l'enzyme ECA a été déterminée, et elle existe sous trois formes différentes, à savoir une forme membranaire de 160 kDa, une forme soluble circulante de 140 kDa et une forme testiculaire de 90 kDa (Bernstein *et al.*, 2017). L'enzyme ECA est hautement glycosylée, les sucres représentant environ 30% du poids moléculaire de l'enzyme (Tipnis *et al.*, 2000). L'ECA est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature (Laraqui, 2006).

2.2 Structure de l'ECA

La structure de l'enzyme ECA est complexe et se compose d'un domaine de liaison à la membrane, d'un domaine de liaison au substrat et d'un site actif contenant un ion zinc. Le domaine de liaison à la membrane est situé à l'extrémité N-terminale de la protéine et contient un peptide d'ancrage qui permet l'ancrage de l'enzyme à la surface cellulaire. Le domaine de liaison au substrat est situé à l'extrémité C-terminale de la protéine et contient un site de liaison spécifique pour les substrats de l'enzyme ECA, tels que l'angiotensine I et la bradykinine (Corradi *et al.*, 2006).

Le site actif de l'enzyme ECA contient un ion zinc, qui joue un rôle clé dans la catalyse de la réaction de clivage des peptides. Le zinc est coordonné par trois résidus d'acides aminés conservés dans la séquence de l'enzyme ECA, à savoir His383, His387 et Glu411. Le zinc est également coordonné par une molécule d'eau, qui agit comme un pont entre l'ion zinc et le groupe carboxyle du substrat (Corradi *et al.*, 2006).

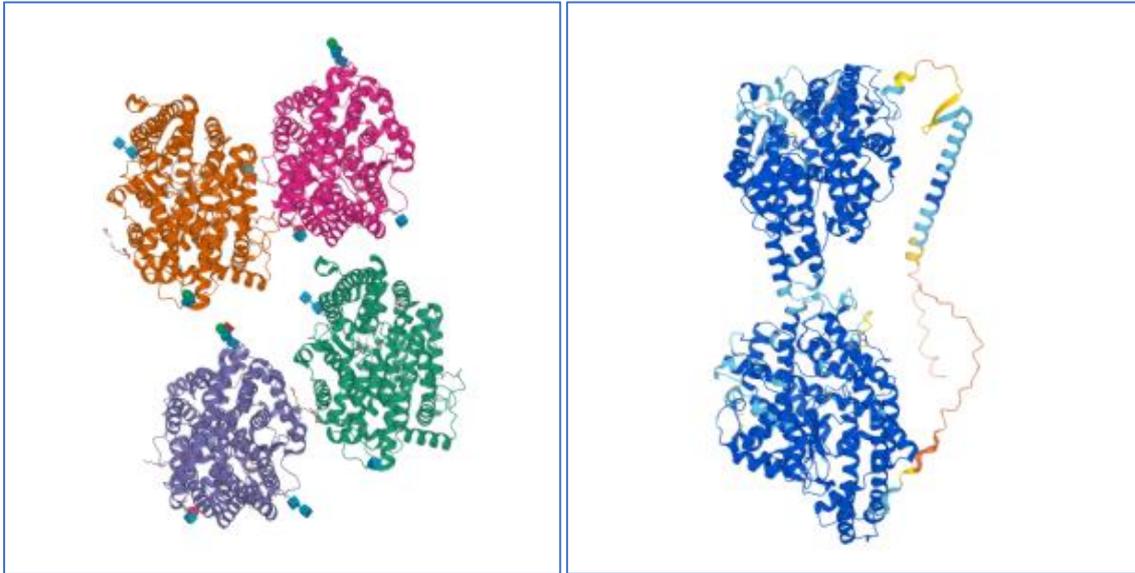


Figure 11 : structure tridimensionnelle de l'ECA (www.genecards.org).

2.3 Rôle de l'ECA

L'enzyme ECA est impliquée dans la régulation de divers processus physiologiques, notamment la régulation de la pression artérielle, l'équilibre hydrique et électrolytique, la rétention d'eau et le métabolisme des peptides vasoactifs. Elle joue également un rôle dans la formation de cicatrices, la croissance cellulaire et la régénération tissulaire (Lefebvre, 2008).

L'une des principales fonctions de l'ECA est de catalyser la conversion de l'angiotensine I (Ang I) en angiotensine II (Ang II) en clivant un dipeptide de la chaîne terminale. L'Ang II est un puissant vasoconstricteur qui augmente la résistance vasculaire périphérique, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle. L'Ang II a également des effets pro-inflammatoires et pro-fibrotiques, contribuant ainsi à la progression de maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et l'athérosclérose (Laraqui, 2006).

En outre, l'ECA est également impliquée dans la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodilatateur qui favorise la vasodilatation et la diminution de la pression artérielle. La

dégradation de la bradykinine par l'ECA peut contribuer à l'hypertension artérielle (Tchelougou, 2013).

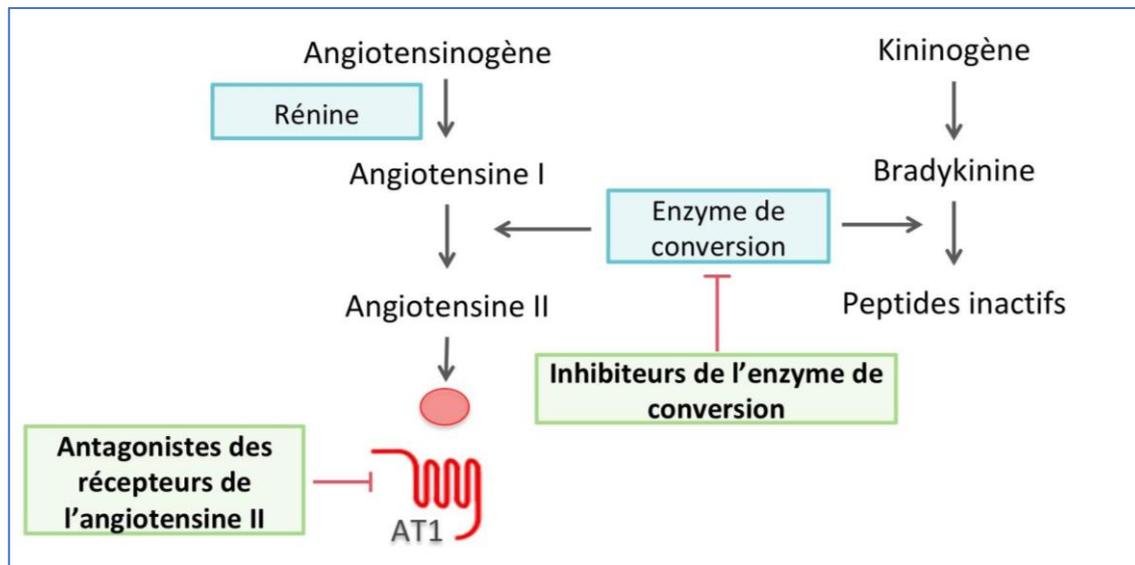


Figure 12 : fonctions de l'ECA (Vincent, 2023)

En résumé, l'ECA joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique et électrolytique en catalysant la conversion de l'Ang I en Ang II et la dégradation de la bradykinine. Cependant, la dysfonction de l'ECA peut conduire à des perturbations de ces processus physiologiques et à la progression de maladies cardiovasculaires (Lefebvre, 2008).

2.4 Gène ECA

Le gène de l'ECA est localisé en 17p23.3. Il est composé de 26 exons et s'étend sur environ 21 kb d'ADN. Le gène de l'ECA subit une transcription alternativement épissée, donnant lieu à plusieurs isoformes de l'ARNm qui peuvent être traduites en différentes formes de la protéine ECA. La transcription de l'ECA est régulée par des facteurs de transcription tels que AP-2 et AP-1 (Zemmyo *et al.*, 2002).

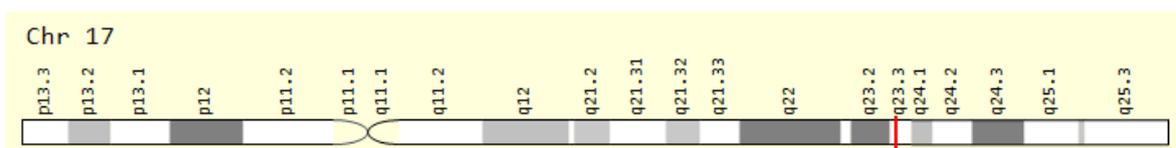


Figure 13 : Gène ECA en position génomique (www.genecards.org).

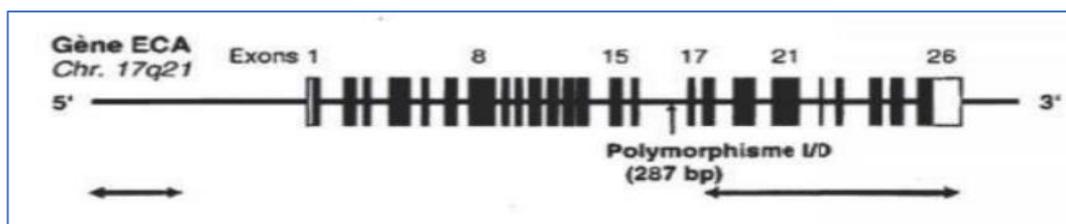


Figure 14 : Composition du gène ECA (Lefebvre, 2008).

La protéine ECA est synthétisée dans les ribosomes liés au réticulum endoplasmique rugueux, puis transportée vers la membrane plasmique via le système endomembranaire. L'ECA existe sous forme de deux isoformes, l'une ancrée à la membrane plasmique et l'autre circulante, résultant d'un clivage protéolytique de l'isoforme membranaire. La forme membranaire est constituée d'un domaine N-terminal extracellulaire, d'un domaine transmembranaire, et d'un domaine C-terminal intracellulaire. La forme circulante résulte d'un clivage protéolytique de la forme membranaire et correspond au domaine N-terminal extracellulaire (Masuyer *et al.*, 2014).

La régulation de l'expression de l'ECA est complexe et implique de nombreux facteurs, notamment l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), qui stimule l'expression de l'ECA dans de nombreux tissus, notamment les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires, les reins et les poumons. Des facteurs comme la cytokine TGF- β , la progestérone et les œstrogènes ont également été impliqués dans la régulation de l'expression de l'ECA (Savoia et Schiffrin, 2006 ; Bader et Ganten, 2008).

2.5 Polymorphisme du gène ECA

Le polymorphisme du gène ECA a été largement étudié en raison de son implication dans de nombreuses maladies et conditions physiologiques. Il s'agit d'une insertion/délétion (I/D) située dans l'intron 16 du gène (Rigat *et al.*, 1990).

Ce polymorphisme est caractérisé par la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb, connu sous le nom de séquence Alu. Les mécanismes moléculaires responsables de ce polymorphisme ne sont pas entièrement élucidés, mais des recherches suggèrent que les mutations sous-jacentes pourraient être localisées dans l'exon 18 ou dans la région 3' UTR du gène ECA (Lepedda *et al.*, 2019). Le polymorphisme I/D du gène ECA a été associé à un large éventail de troubles cliniques et physiologiques, notamment l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale, et d'autres pathologies liées au système rénine-angiotensine-aldostérone. Par exemple, des études ont

démontré une association entre l'allèle D (défété) du polymorphisme I/D et un risque accru de maladies cardiovasculaires, tandis que l'allèle I (inséré) a été associé à une prédisposition à l'hypertension artérielle (Zhang *et al.*, 2017 ; Hussain *et al.*, 2020).

Plusieurs études ont examiné le lien entre le gène ECA et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les résultats de ces études ont suggéré une association entre certaines variations alléliques du gène ECA et le SOPK (Li *et al.*, 2023).

1. Type de l'étude

Notre étude est transversale de type cas-témoins et avait pour but de rechercher d'éventuelle corrélation entre le polymorphisme du gène *ECA* et le SOPK. Les participantes de notre étude sont des femmes qui ont reçu un diagnostic confirmé de syndrome des ovaires polykystiques par des médecins cliniciens. Elles ont été sélectionnées parmi les patientes de la maternité Sidi-Mabrouk de la ville de Constantine, durant la période de 3 à 21 mai 2023.

L'extraction d'ADN a été faite au niveau du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Pôle de recherche Chaab Ersas) alors que la PCR a été accomplie au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

2. Population d'étude

L'étude enferme deux populations distinctes : le groupe des témoins et le groupe des patientes.

2.1. Groupe témoin

Il comprend 15 témoins pris à partir de la banque d'ADN du laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire.

2.2. Groupe patient

L'étude inclut 12 sujets qui ont été diagnostiqués avec un syndrome des ovaires polykystiques et qui répondent à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

Le tableau 1 présente les critères déterminant l'inclusion et l'exclusion des patientes ; Nous avons inclus dans notre étude toutes les patientes qui se sont présentées en consultation pendant la période de stage à la maternité Sidi Mabrouk Constantine.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- Oligo et/ou anovulation	- Tout sujet refusant de faire le prélèvement
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique	- Grossesse en cours ou récente
- Aspect échographique d'ovaires polykystiques	- Femmes qui sont difficiles à piquer

3. Méthodologie

2.2. Collecte des données

Toutes les patientes, après explication et lecture, ont accepté l'utilisation de leurs données clinique, biologique et génétique dans le cadre de cette étude. Ces individus ont répondu également au questionnaire visant à recueillir les données cliniques et biologiques en rapport avec le dysfonctionnement étudié tels que (les antécédents familiaux, le mode de vie ...). Un exemple de questionnaire est présenté en annexe 01.

2.3. Prélèvements sanguins et conservation

Le prélèvement sanguin a été effectué pour chaque patiente en respectant des conditions légales strictes et stériles. Le sang a été prélevé par ponction veineuse. Il a été recueilli dans des tubes vacutainer EDTA d'une quantité de 5 ml, ce dernier est un type de tube utilisé pour la collecte et la conservation des échantillons de sang ; EDTA, ou éthylène diamine tétraacétique, un anticoagulant présent dans le tube, qui empêche la coagulation du sang en se liant au calcium. Le tube Vacutainer EDTA est généralement utilisé pour les tests hématologiques et moléculaires. Son rôle est donc de maintenir le sang dans un état liquide, sans coagulation, afin de faciliter les analyses ultérieures en laboratoire. Les échantillons prélevés ont été conservés à une température de +4°C pendant 5 -7 jours, ainsi les tubes sont étiquetés avec les noms et prénoms et âges des sujets pour assurer leur identification correcte.

4. Etude moléculaire

4.1. Extraction d'ADN

Toute étude de génétique moléculaire implique la disposition d'échantillons d'acide nucléique et l'extraction de ce dernier est la première étape. Dans la majorité des recherches moléculaires, les leucocytes sanguins sont considérés comme la principale source d'ADN utilisée.

Les principaux procédés d'extraction de l'ADN sont différents : certaines méthodes utilisent des solvants organique, d'autres méthodes sont basées sur l'utilisation de micro-colonnes de résines échangeuses d'ions et les méthodes utilisant un solvant inorganique celle qui a été opté dans notre étude.

4.1.1. Principe de la méthode d'extraction d'ADN

4.1.1.1. Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon conique de 50 ml ; mettre le sang total (4- 5 ml) et compléter à 25ml avec du **TE 20**.
- Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 10min à 3900 g (3800 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le **TE 20:5** au culot jusqu'à 15-25 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 10 min à 3900 g (3800 rpm).
- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.

4.1.1.2. Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes et les centrifuger pendant 15 min à 3800 rpm si on les a gardés préalablement.
- Après obtention d'un culot de leucocytes : Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (**NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2**).
- Ajouter 200 µl de **SDS (Sodium dodécyle sulfate)** à 10 ; Il a la capacité de lyser les membranes cellulaires et de bloquer l'activité des nucléases tout en altérant la structure tertiaire des protéines par destruction.
- Ajouter 100 µl de **protéinase K** à 10 mg / ml. ; qui altère et décompose les protéines.
- Dans l'étuve, agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de **NaCl 4M** et agiter rigoureusement à la main ;Il est employé pour la digestion et la précipitation des diverses protéines liées à l'ADN.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume **d'éthanol absolu** (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube

plusieurs fois : la formation de la méduse visible à l'œil nu (laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).

- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans **l'éthanol à 70%** dans un tube Eppendorf stérile.

4.2. Solubilisation de l'ADN

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 μl de **TE 10:1** selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C , puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

4.3. Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été analysé en utilisant la méthode traditionnelle de PCR, suivie d'une électrophorèse sur gel d'agarose. Cette technique permet de détecter la présence de l'allèle I (insertion) ou l'absence de l'allèle D (délétion) d'une séquence de 287 paires de bases située dans l'intron 16 du gène ECA. En moyenne une PCR comporte 20 et 40 cycles et chaque cycle est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

Etape 1 : Dénaturation

Dans la première étape, appelée dénaturation thermique, les deux brins d'ADN sont séparés en utilisant la chaleur pour rompre les liaisons hydrogène entre eux. L'ADN double brin est chauffé à une température de 95°C , qui est supérieure à sa température de dénaturation (T_m). Cette élévation de température permet à l'ADN de passer d'une structure double brin à une structure simple brin. Ces brins simples d'ADN servent ensuite de matrice pendant les cycles d'amplification ultérieurs.

Etape 2 : Hybridation

Une fois les brins d'ADN séparés, la température de la réaction est abaissée (inférieure au T_m des amorces), généralement autour de $45-65^{\circ}\text{C}$. À cette température, des amorces spécifiques, courtes séquences d'ADN complémentaires aux extrémités de la séquence cible, sont ajoutées à l'échantillon. Les amorces se lient aux régions complémentaires de l'ADN simple brin, amorçant ainsi la synthèse d'une nouvelle chaîne d'ADN.

Etape 3 : Elongation

À cette étape, une ADN polymérase thermostable, généralement la Taq polymérase, est utilisée. La réaction est maintenue à une température optimale pour l'activité de l'ADN polymérase, généralement autour de 68-72°C. L'ADN polymérase utilise les brins d'ADN simple brin comme matrice et synthétise un nouveau brin d'ADN complémentaire pour chaque brin. Ainsi, des copies de la séquence cible sont produites, et Comme la PCR est un processus cyclique, plusieurs cycles d'élongation sont réalisés. À chaque cycle, les brins d'ADN nouvellement synthétisés servent de nouvelles matrices pour la synthèse de brins complémentaires supplémentaires. Cela conduit à une amplification exponentielle de la séquence d'ADN cible spécifique.

4.3.1. Préparation du milieu réactionnel (mix)

Le milieu réactionnel tamponné contient tous les composants nécessaires à la réaction de la PCR. Il comprend les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), qui sont les briques de construction de l'ADN, le cation MgCl₂, qui est indispensable pour assurer le bon fonctionnement de l'enzyme et permettre l'incorporation correcte des précurseurs, ainsi que l'ADN polymérase et les amorces. Lors de la préparation du milieu réactionnel, l'ADN extrait du milieu biologique que nous voulons étudier est ajouté à ce mélange. Cet ADN extrait constitue l'échantillon spécifique que nous souhaitons amplifier et analyser lors de la PCR.

Avant de procéder à cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR nécessitent une dilution préalable selon la formule suivante : $C1XV1=C2XV2$

La séquence des amorces utilisées est comme suit :

ECA sens : 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T3'

ECA anti sens: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

Le milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification du gène *ECA* est composé des volumes suivants de chaque constituant.

Tableau 2 : Préparation du mélange réactionnel

Réactif	Quantité
Eau distillée stérile	4,02 µl
Tampon 10x	1 µl
dNTP (2 mM)	1,6 µl
MgCl ₂ (50 mM)	0,3 µl
Amorce sens	1 µl
Amorce anti sens	1 µl
Taq polymérase	0,08 µl
ADN	1 µl

Une fois que le mélange réactionnel a été préparé, nous avons prélevé 9 µl de ce mélange dans chaque microtube de PCR. Ensuite, nous avons ajouté 1 µl d'ADN spécifique à chaque patient.

Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont :

Dénaturation initiale : 94 °C pendant 30 minutes.

Dénaturation : 94 °C pendant 30 secondes.

Hybridation : à 57 °C pendant 30 secondes.

Élongation : 72 °C pendant 30 secondes.

Élongation finale: réalisée à 72 °C pendant 4 minutes.

Nombre de cycles : n=35

4.3.2. Vérification des produits de la PCR

Après avoir réalisé la PCR, nous procédons à une étape de contrôle des produits obtenus. Cela nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique et de détecter toute contamination éventuelle de l'ADN. Pour cela, nous utilisons une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % dans une cuve horizontale.

4.3.2.1. Préparation du gel d'agarose avec une concentration de 2%

Tout d'abord, nous préparons le gel en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml de tampon TBE 1X (Tris Borate EDTA). Nous ajoutons ensuite 10 µl de bromure d'éthidium (BET), un colorant fluorescent qui se fixe à l'ADN. Le gel est coulé sur une plaque dans la cuve horizontale et laissé polymériser à l'air libre.

4.3.2.2. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Nous procédons à la migration électrophorétique. Pour chaque puits du gel, nous déposons 10 µl du produit de la PCR mélangé à 2 µl d'un colorant de migration (bleu de bromophénol) qui nous permet de suivre le front de migration. Nous incluons également un échantillon sans ADN (blanc) qui sert de contrôle négatif.

Pour déterminer la taille des fragments obtenus, nous ajoutons un marqueur de poids moléculaire de 100 pb dans le dernier puits. Ensuite, nous appliquons une tension de 100 volts sur le gel pendant 1 heure, ce qui provoque la migration des fragments d'ADN à travers le gel.

Une fois la migration terminée, le gel est exposé aux rayons UV dans un transilluminateur. Les fragments d'ADN marqués au bromure d'éthidium émettent une fluorescence visible, ce qui va permettre de visualiser les bandes correspondantes aux fragments amplifiés.

Cette étape de migration électrophorétique et de révélation nous permet de confirmer la présence des fragments amplifiés et de déterminer leur taille.

5. Analyse statistique

Dans cette partie, nous avons réalisé une analyse statistique afin d'évaluer l'association entre le polymorphisme du gène de conversion de l'angiotensine (ECA) et le risque de l'ovaire polykystique (OPK). Nous avons utilisé différentes mesures statistiques pour examiner cette association, notamment l'Odds Ratio (OR), l'intervalle de confiance (IC) et la valeur de p (p-value). Nous avons utilisé Epi info version 7.0 pour le calcul des OR et des *p-value*.

5.1. Odds Ratio (OR)

Pour calculer l'Odds Ratio, nous avons utilisé un tableau de contingence, il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. La présence ou l'absence d'OPK est présentée en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

Tableau 3 : tableau de contingence

	Patientes	Témoins	Total
Exposé	a	b	a + b
Non exposé	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b+ c+ d

Pour calculer l'Odds Ratio, nous avons utilisé la formule suivante : $OR = (ad) / (bc)$.

Cette mesure nous permet de déterminer si le polymorphisme de l'ECA est associé de manière significative au risque d'OPK.

OR = 1 L'exposition n'affecte pas les chances de résultat.

OR > 1 L'exposition associée à des chances de résultat plus élevées.

OR < 1 L'exposition associée à une moindre probabilité de résultat.

5.2. Intervalle de Confiance (IC)

Pour estimer l'intervalle de confiance, nous avons utilisé la méthode de l'intervalle de confiance à 95%. Cela nous donne une plage de valeurs dans laquelle l'Odds Ratio réel peut se situer. L'intervalle de confiance est calculé à l'aide de la formule suivante :

IC = $\exp(\ln(OR) \pm 1.96 * SE)$, où SE représente l'écart-type de $\ln(OR)$.

5.3. Choix de la p-value (p)

La valeur de p, ou *p-value*, est un indicateur utilisé pour évaluer la signification statistique de l'association entre le polymorphisme de l'ECA et l'OPK. Elle représente la probabilité d'obtenir des résultats aussi extrêmes ou plus extrêmes que ceux observés, si l'association entre les deux facteurs n'existe pas réellement. En d'autres termes, elle mesure à quel point les résultats sont surprenants ou improbables si l'association est due au hasard. Dans notre analyse, nous avons fixé un seuil de p à 0,05, ce qui est une valeur couramment utilisée dans les études scientifiques. Cela signifie que nous considérons une association comme statistiquement significative si la valeur p est inférieure à 0,05. En d'autres termes, si la *p-value* est inférieure à 0,05, cela suggère que les résultats observés sont peu probables si l'association entre le polymorphisme de l'ECA et l'OPK n'est pas réelle. Par conséquent, nous avons des preuves statistiques pour soutenir l'existence d'une association significative entre ces deux facteurs.

1. Etude statistique

Entre le 3 et le 21 mai 2023, 12 femmes présentant un SOPK typique confirmé par un gynécologue ont été enrôlées dans notre étude. Toutes ces femmes sont actuellement prises en charge pour ce dysfonctionnement au niveau de la polyclinique de PMA de maternité de Sidi Mabrouk de la région de Constantine.

1.1. Répartition des patientes selon l'âge

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 29, 83 ans, la plus jeune patiente avait 18 ans, la plus âgée 43 ans. Dans notre étude, 4 tranches d'âges de dix ans chacune, en fonction de l'âge auquel le diagnostic du SOPK a été posé ont été dressés, les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous (Figure 15).

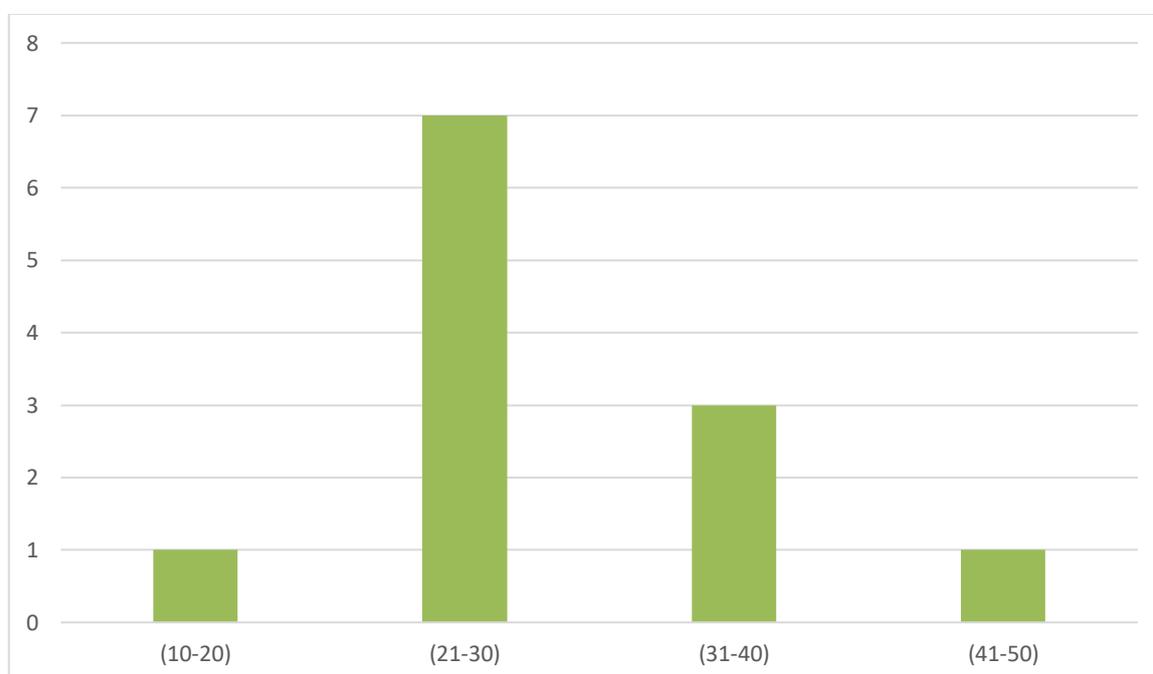


Figure 15 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge

Cette répartition montre que ce syndrome est diagnostiqué essentiellement entre 21 et 30 ans. En effet, la tranche d'âge au diagnostic la plus représentative dans notre série est celle des [21 à 30] avec 7 patientes avec une fréquence de 58,33%, suivie par la tranche d'âge des [31 à 40] avec 3 patientes ce qui représente 25% de notre cohorte. Il est à signaler qu'une seule patiente (8,33%) a été diagnostiquée après l'âge de 40 ans et l'autre après l'âge de 10 ans (8,33%).

Le SOPK peut se manifester dès l'adolescence, après la première apparition des règles (ménarche). Certaines adolescentes peuvent présenter des signes et des symptômes du

SOPK, tels que des cycles menstruels irréguliers et des symptômes d'hyperandrogénie comme l'hirsutisme et l'acné. Cependant, le diagnostic formel du SOPK peut être posé de manière plus précise lorsque les critères cliniques, hormonaux et échographiques sont réunis, et cela peut prendre du temps (Rosenfield et Ehrmann, 2016).

Quant à l'âge maximal, il n'y a pas de limite supérieure spécifique pour le développement du SOPK. Les femmes peuvent continuer à présenter les caractéristiques du SOPK pendant la période de transition ménopausique et au-delà. Cependant, les symptômes peuvent varier en intensité et en fréquence avec l'âge et peuvent être influencés par d'autres facteurs tels que la ménopause et les changements hormonaux qui l'accompagnent (Barber et Franks, 2012).

1.2. Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est considéré comme une affection complexe et multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, il n'est pas classé exclusivement comme une maladie génétique ou épigénétique, mais plutôt comme une condition qui peut être influencée par des variations génétiques et des facteurs épigénétiques. Pour cette raison nous avons inclut dans notre questionnaire ce paramètre. La répartition des patientes selon les antécédents est illustrée dans la figure ci-dessous (Figure 16).

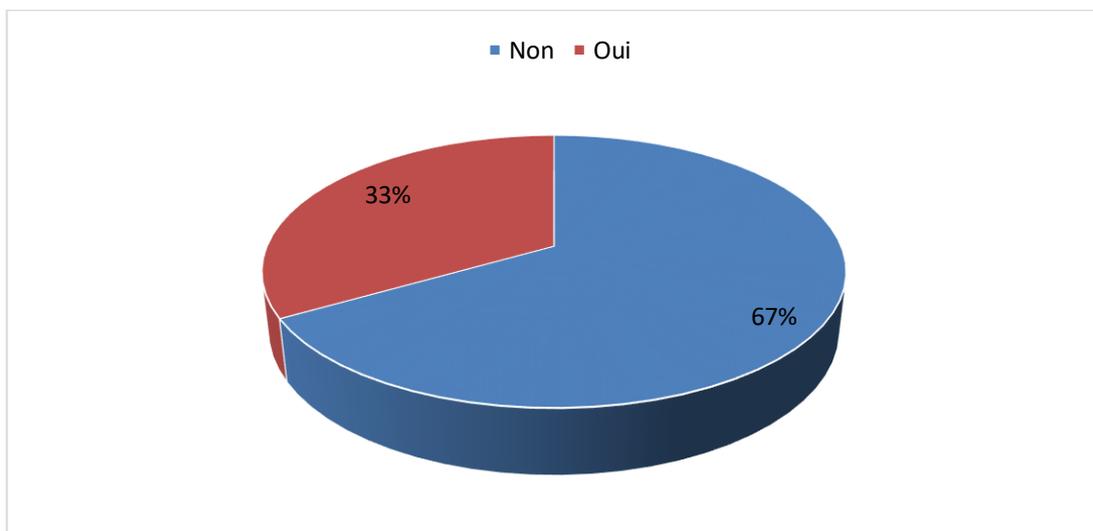


Figure 16 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

La repartition montre que 33,33% des patientes ont un membre de la famille qui est atteint par le SOPK, par contre 66,66% n'ont pas de personnes atteintes.

Selon Roldan *et al.* (2004), 45 à 50% des sœurs de femmes avec SOPK ont un SOPK ou une hyperandrogénie avec anovulation, suite à un mode de transmission génétique de type autosomique dominant. En 2013, Legro *et al.* ont sélectionné 115 sœurs de femmes ayant un SOPK et 70 sujets témoins : 22% des sœurs présentent un SOPK et 24% des sœurs ont une hyperandrogénie et des cycles réguliers, évoquant une transmission autosomique dominante de l'hyperandrogénie.

Imaouen *et al.* (2017) ont également déclaré que 15,87% des patientes avaient des antécédents familiaux de SOPK.

1.3. Répartition des patientes selon l'aspect clinique

Les principaux aspects cliniques retrouvés dans le SOPK sont une irrégularité menstruelle, une hyperandrogénie (Hirsutisme, Acné), prise de poids ou difficultés à perdre du poids, fatigue chronique, infertilité ou difficultés à concevoir.

1.3.1. Hirsutisme

La répartition des patientes selon l'hirsutisme est représentée en figure 17

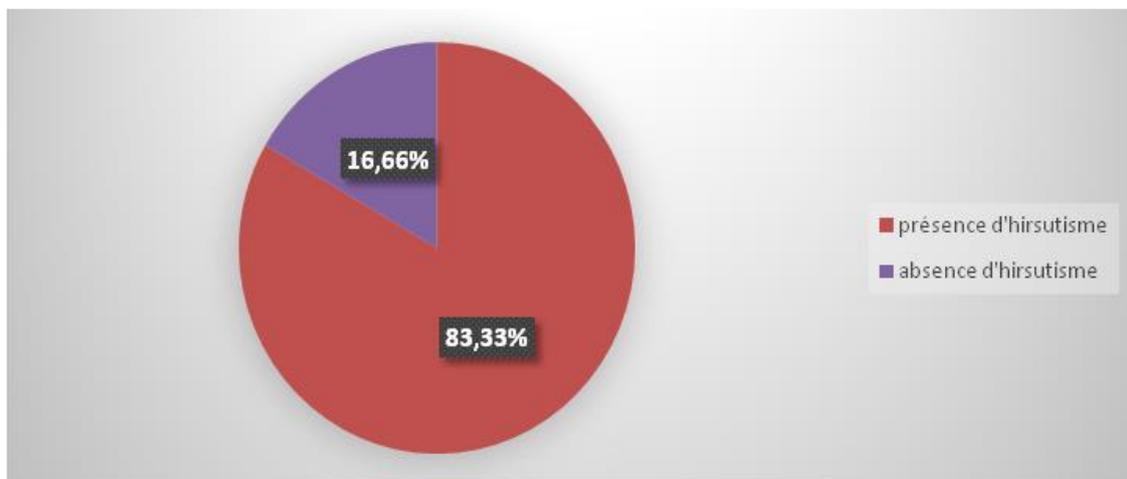


Figure 17 : Répartition des patientes selon l'hirsutisme

Selon les résultats obtenus 83,33% des patientes avaient un hirsutisme contre 16,66% sans hirsutisme. D'après les données de la littérature, l'hirsutisme qui figure parmi les principaux signes cliniques d'hyperandrogénie, est retrouvé chez 65 à 85% des patientes avec SOPK (Legro *et al.*, 2013), ce qui est bien conforme à nos résultats.

L'hirsutisme, qui correspond à une croissance excessive de poils chez les femmes dans des zones typiquement masculines telles que le visage, la poitrine, l'abdomen et le dos, est souvent l'un des motifs de consultation le plus fréquent chez les femmes atteintes de

SOPK. Cela peut entraîner une gêne esthétique et psychologique significative pour les patientes (Rosenfield, 2005).

1.3.2. Acné

L'acné, une affection cutanée caractérisée par des éruptions de boutons et de points noirs, est également observée chez de nombreuses femmes atteintes de SOPK. Elle est généralement reliée à l'hyperandrogénie et peut affecter le visage, le dos et la poitrine, entraînant parfois des cicatrices et une détresse psychologique (Ramezani Tehrani *et al.*, 2020).

Une méta-analyse de 60 études a révélé que la prévalence globale regroupée de l'acné chez les femmes atteintes ou non de SOPK était respectivement de 43 % (IC à 95 % : 41-45 %) et de 21 % (IC à 95 % : 19-22 %), soit 1,6 fois plus élevée que chez les témoins sains (Ramezani Tehrani *et al.*, 2021). Dans notre cohorte, 41,66% de nos patientes présentaient un problème d'acné, alors que 58,33% ne l'ont pas (Figure 18).

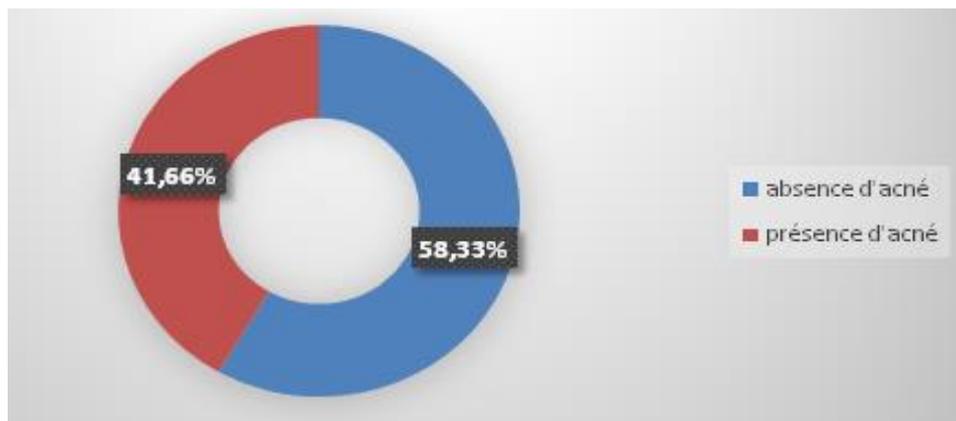


Figure 18 : Répartition des patientes OPK selon la présence d'acné

1.3.3. Infertilité

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une cause fréquente d'infertilité chez les femmes. Le déséquilibre hormonal du SOPK peut interférer avec la croissance et la libération des ovules par les ovaires, ce qui rend difficile l'ovulation et la grossesse. Les études antérieures estiment que le SOPK touche 5 à 13 % des femmes en âge de procréer (Fourier *et al.*, 2017). Dans notre cohorte nous avons constaté que 85,71% des patientes souffrent de l'infertilité, alors que 14,28% ne le sont pas. Il est à signaler que nous avons fait la répartition sur 7 femmes seulement (celles qui sont mariées) (Figure 19).

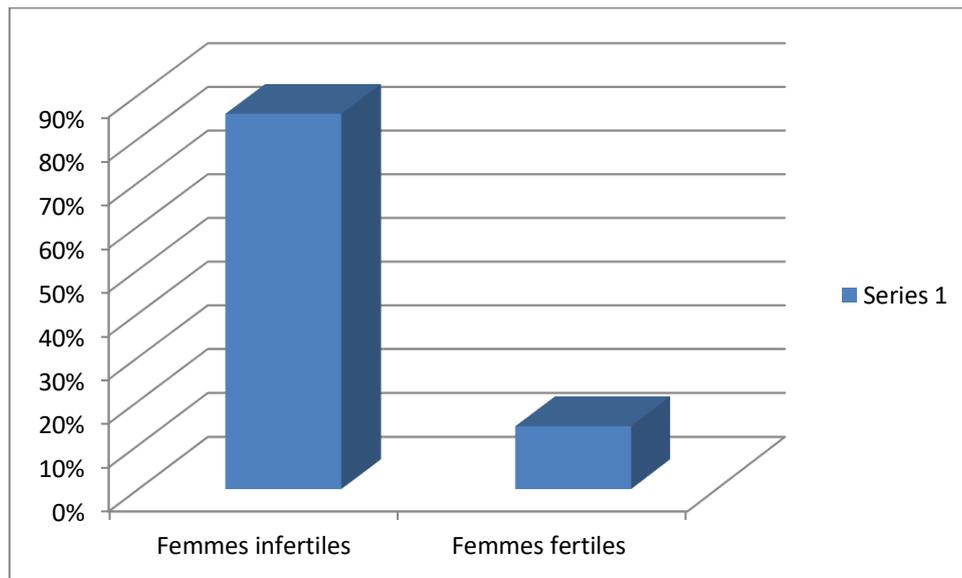


Figure 19 : Répartition selon l'infertilité

1.3.4. Irrégularité du cycle menstruel

Dans notre cohorte 91,66% des patientes ont un cycle menstruel irrégulier contre uniquement 8 % avec un cycle régulier (Figure 20).

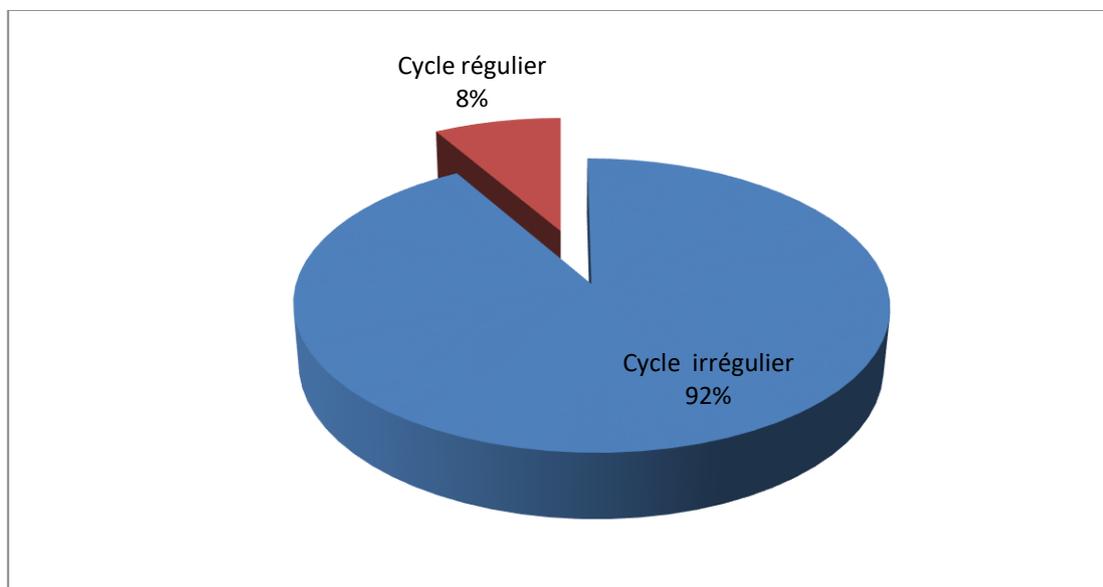


Figure 20 : Répartition des patientes selon la nature du cycle menstruel

Le pourcentage de femmes qui ont un cycle menstruel irrégulier varie selon les sources. Selon les résultats d'une étude précédente, environ 75 à 85% des femmes atteintes du SOPK présentent un dysfonctionnement menstruel cliniquement évident. Une autre source

estime que plus de 50 % des femmes ayant des règles irrégulières sont atteintes du SOPK (Harris *et al.*, 2017)

Toutefois, il est important de noter que toutes les femmes ayant des règles irrégulières ne sont pas atteintes du SOPK et qu'il existe de nombreuses autres causes de cycles menstruels irréguliers (Harris *et al.*, 2017).

1.4. Répartition selon le type de diagnostic

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) repose généralement sur une combinaison de critères cliniques, d'examen physiques et de résultats d'analyses. Il n'existe pas de test unique spécifique pour diagnostiquer le SOPK, mais plutôt une approche globale pour évaluer les symptômes, les antécédents médicaux et les résultats des examens. L'évaluation échographique des ovaires est l'un des critères obligatoires du diagnostic du SOPK selon le consensus de *Rotterdam et l'Androgen Excess & PCOS Society*.

Selon nos résultats 58,33% des femmes atteintes du SOPK sont diagnostiquées par un échographe et des analyses biologiques alors que 33,33% des malades sont confirmées par seulement un échographe. Il est à signaler que 8,33 % ont été diagnostiquées par des analyses sanguines uniquement (Figure 22).

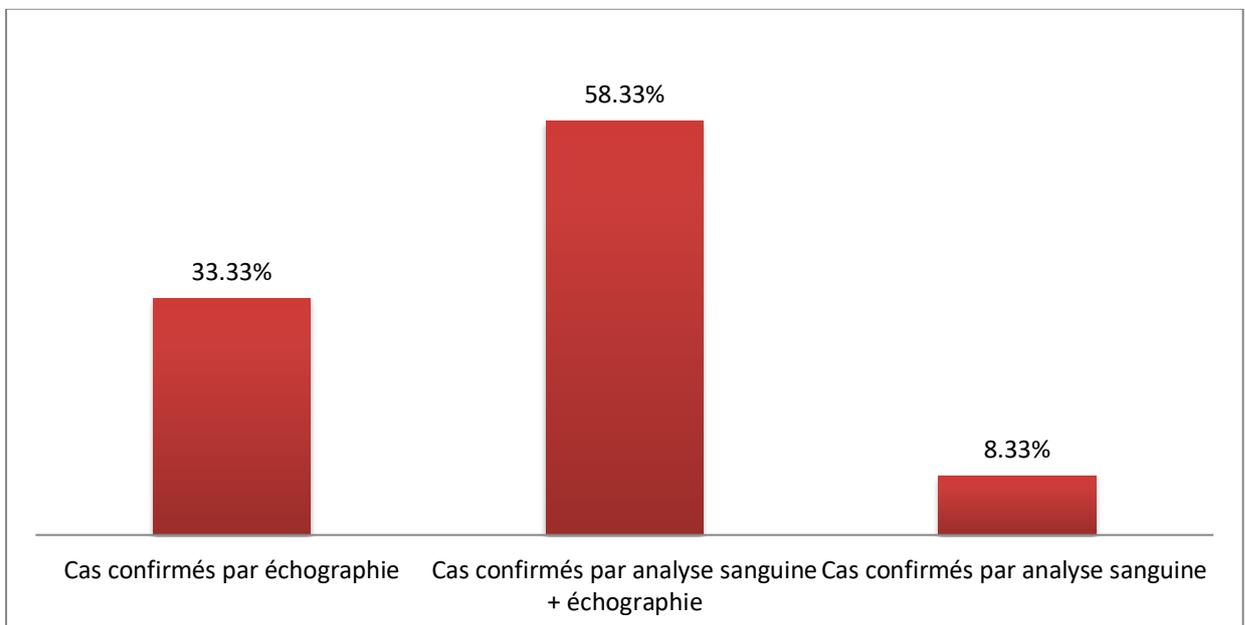


Figure 21 : Répartition des patientes selon le type de diagnostic

Le pourcentage de femmes diagnostiquées avec un SOPK par une échographie varie en fonction de l'étude et de la population. Une étude a montré que l'image échographique avec

23 follicules ou plus dans l'un des ovaires constituent un outil puissant pour diagnostiquer avec précision le SOPK (Giménez-Peralta *et al.*, 2022).

1.5. Répartition selon l'efficacité du traitement

Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) repose sur plusieurs approches, notamment des changements de mode de vie, des médicaments et, dans certains cas, des interventions chirurgicales. L'efficacité des médicaments pour traiter le SOPK peut varier selon les individus et les symptômes spécifiques. Concernant notre étude 66,66 % des patientes confirment que le traitement était efficace alors que 33,33% des femmes dirent que le traitement n'était pas efficace (Figure 23).

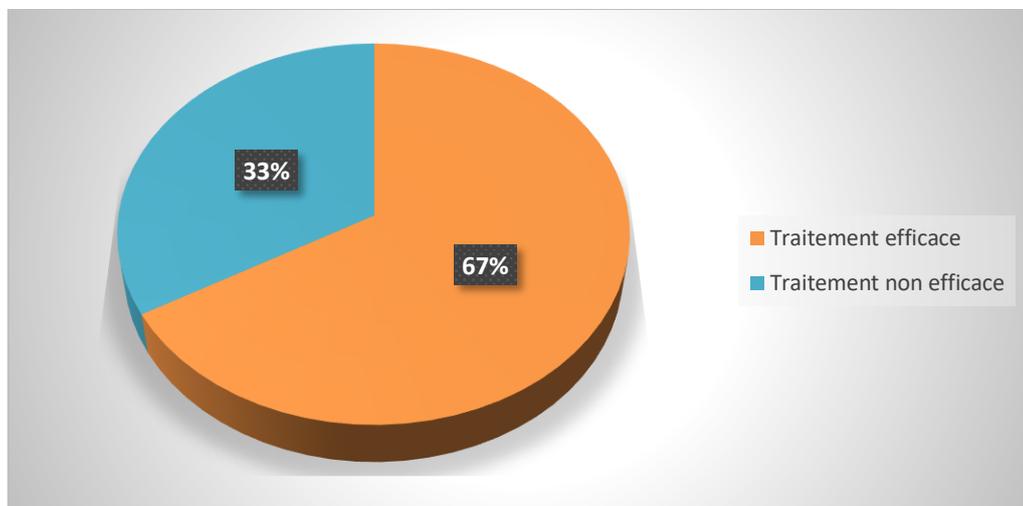


Figure 22: Répartition des patientes selon l'efficacité du traitement

2. Étude moléculaire

Après 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 :

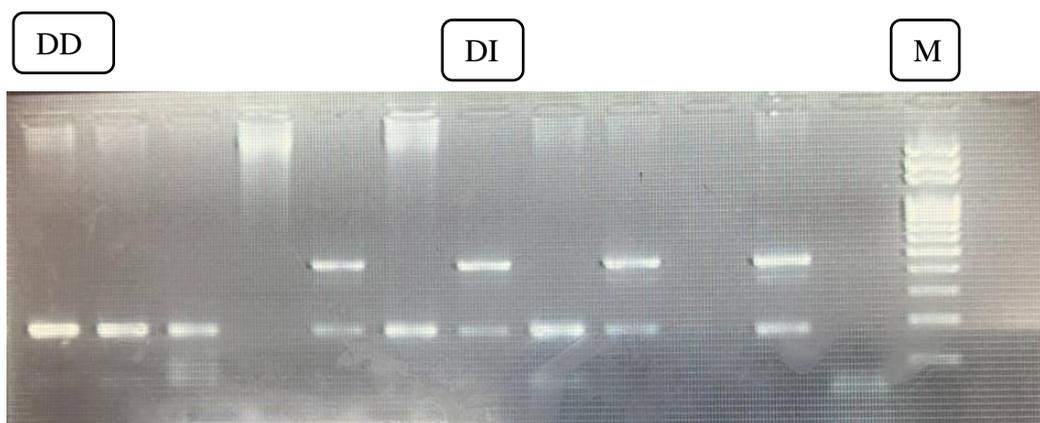


Figure 23 : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration.

M: marqueur de taille de 100pb, **DD**: homozygote délétion, **ID** : hétérozygote I/D

Il est à signaler que le PCR était positive pour 9 patientes. La lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis d'établir les génotypes de nos 9 patientes et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. 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 ECA dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

Tableau 4 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène ECA dans notre population d'étude.

ECA	Patientes (OPK)		Témoins		OR (95% CI)	P value
	n	(%)	n	(%)		
Co-dominant						
ins/ins	0	0%	1	6,67%	-	-
ins/del	4	44,45%	8	53,33%	Indéfini	0,49
del/del	5	55,55%	6	40%	Indéfini	0,38
Allèles						
ins	4	22,22%	10	33,33%	-	-
del	14	77,78%	20	66,67%	1,75 [0,46 – 6,72]	0,41

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de femmes avec SOPK et de témoins n'a pas montré une différence marquante. Les distributions des génotypes ECA étaient de 55,55 % (DD), 44,45 % (ID), 0 % (II) pour les patientes atteintes du SOPK, et 40 % (DD), 53,33 % (ID), 6,67 % (II) chez les sujets témoins, respectivement.

Les fréquences des allèles D et I, étaient respectivement de 77,78 % et 22,22 % chez les patientes OPK, et 66,67 % et 33,33 % chez les sujets témoins. Aucune différence significative n'a été observée dans la distribution des génotypes et des allèles entre le groupe de patientes et le groupe témoins ($p > 0,05$).

Des rapports de cotes (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés pour évaluer l'association entre le polymorphisme I/D du gène de l'ECA et le risque de SOPK. La présente étude indique que le pourcentage de fréquences d'allèles de polymorphisme I/D du gène ACE et les distributions des génotypes sont avérées proches entre les patientes et les témoins ce qui suggère que le polymorphisme du gène *ECA* ne représente pas un facteur de risque pour le syndrome des OPK dans notre population d'étude.

L'ECA peut contribuer aux manifestations cliniques chez les femmes atteintes de SOPK. Des études ont montré que la rénine-angiotensine (RAS) était présent dans l'ovaire humain avec influences possibles sur la maturation des ovocytes, l'ovulation et la stéroïdogénèse. La surexpression de l'angiotensinogène chez la souris s'est avérée être associée à une activité ovulatoire réduite. L'ECA est l'un des constituants de RAS exprimés dans plusieurs tissus comme les ovaires. Ses produits sont liés à l'angiogenèse de l'endothélium ovarien *in vitro*. La concentration plasmatique de l'ECA varie en fonction du génotype ; les personnes homozygotes pour l'allèle de délétion (D/D) ont les taux d'enzyme les plus élevés, pour ceux qui sont homozygotes pour l'allèle d'insertion (I/I) ont le plus bas, et pour les hétérozygotes (I/D) ont un niveau intermédiaire (Karabulut *et al.*, 2010).

L'existence d'une association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et le SOPK est controversée. Plusieurs études n'ont rapporté aucune association de ce polymorphisme dans la susceptibilité au SOPK (Celik *et al.*, 2010 ; Karabulut *et al.*, 2010).

Dans une étude, composée d'un groupe de patientes (30) et d'un groupe de témoins (33 sujets supposés sains) dans la population turque, les fréquences DD, ID et II dans le groupe de patientes étaient de 64 %, 23 % et 13 % alors que pour les témoins elles étaient de 46 %, 42 % et 12 %, respectivement. Selon les résultats de cette étude, les auteurs n'ont déclaré aucune association entre ce variant et le SOPK, Cependant, la présence de l'allèle D a été associée à un taux plus élevé de résistance à l'insuline chez les patients atteints de SOPK (Karabulut *et al.*, 2010).

Dans une étude similaire dans la population chinoise, les fréquences DD, ID et II observées étaient respectivement à 28,32 %, 46,24 % et 25,43 % dans le groupe de patientes et pour le groupe témoin à 32,63 %, 45,34 % et 22,03 %, mais comme la différence entre le groupe témoin et le groupe de patientes n'avait aucune signification statistique, il a été conclu que le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'a aucun effet sur la pathogenèse du SOPK (Sun *et al.*, 2009).

De même, dans une autre étude, comprenant 32 patients atteints du SOPK et de 31 sujets présumés sains, il a été constaté que le génotype DD et l'allèle D étaient plus élevés dans le groupe de patients, mais aucune différence significative n'a été signalée (Celik *et al.*, 2010).

Pareillement, dans une étude qui a été menée chez la population turque, comprenant 100 patientes OPK et 100 témoins sains, la fréquence de l'allèle D et de l'homozygote DD se sont avérées significativement plus élevées chez les patients atteints du SOPK que chez les témoins. Néanmoins, il n'y avait aucune association entre les génotypes du polymorphisme du gène I/D de l'ECA et le SOPK (Bayram *et al.*, 2011).

En revanche, une méta-analyse réalisée dans le but de clarifier le rôle de ce polymorphisme dans la genèse du SOPK a rapporté une relation significative entre ce polymorphisme et le risque du SOPK chez les caucasiens, mais pas chez les asiatiques en considérant que les conclusions étaient basées sur des tailles d'échantillons relativement petites (Jia *et al.*, 2013).

Une méta-analyse qui a été menée pour explorer les associations précises entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le risque de SOPK a indiqué que le polymorphisme du gène I/D de l'ECA joue un rôle important dans le développement du SOPK, tant chez les descendants asiatiques que caucasiens (Chen *et al.*, 2022).

De même, une récente méta-analyse qui a été menée pour explorer les associations précises entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le risque de SOPK a montré une implication significative de l'allèle D du polymorphisme I/D de l'ECA au développement du SOPK. De plus, ce variant était également associé au SOPK insulino-résistant, en particulier chez les asiatiques (Li *et al.*, 2023).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent chez les femmes, avec une incidence mondiale estimée entre 4 et 12 %. Depuis l'établissement de critères de diagnostic plus standardisés en 1990, et avec la révision continue de ces critères, l'incidence du SOPK a augmenté et est maintenant estimée à près de 18%. Bien qu'il existe plusieurs critères d'évaluation et de caractérisation du SOPK émanant de diverses sociétés spécialisées, tous s'accordent sur la présence de certains facteurs, notamment un hyperandrogénisme biochimique ou clinique et un dysfonctionnement ovulatoire, tel qu'une oligo-ovulation ou une anovulation chronique. En outre, étant donné que le SOPK est un syndrome englobant une constellation de symptômes, il n'existe pas de test de diagnostic unique disponible pour le diagnostic du trouble et il n'y a ni conséquence unique ni système organique affecté par le trouble.

Bien que traditionnellement considéré sous l'angle d'un trouble de la reproduction, les preuves apparues depuis la fin des années 1990 confirment que le SOPK est associé à l'adiposité abdominale, à la résistance à l'insuline, à l'obésité et expose les femmes à un risque accru de développer des troubles cardiovasculaires et métaboliques, faisant ainsi du SOPK un facteur important des problèmes de santé des femmes dans de nombreuses spécialités et à tous les stades de la vie.

L'étiologie de ce syndrome reste largement inconnue, les premières données à l'appui d'une étiologie à un seul gène du SOPK ont été réfutées par plusieurs scientifiques montrant que le SOPK est désormais considéré comme un trouble multigénique complexe avec de fortes influences épigénétiques et environnementales, telles que l'alimentation et d'autres facteurs liés au mode de vie. De plus, l'exposition à des toxines environnementales, telles que des perturbateurs endocriniens chimiques qui imitent les hormones endogènes et les produits finaux de glycation avancée, pourrait programmer la fonction reproductive et métabolique, entraînant le SOPK et ses dysfonctionnements métaboliques associés, en particulier si une telle exposition est persistante.

En Algérie, les enjeux entourant le SOPK sont importants. D'abord, il concerne un nombre de femmes assez significatif et représente un facteur favorisant de nombreux troubles de santé, troubles de l'humeur et psychosexuels. Toutes ces considérations ont motivé notre choix pour entreprendre ce travail de recherche et se pencher sur ce dysfonctionnement.

Aujourd'hui, toute l'attention concernant le SOPK est dirigée vers la composante génétique. Ces études offrent la possibilité de mettre en place des biomarqueurs potentiels

de ce dysfonctionnement qui pourront aider à développer des interventions et des traitements personnalisés plus adaptés aux patientes concernées. Dans ce travail de recherche, notre attention a porté sur l'association entre le polymorphisme I/D du gène de l'ECA et le risque de SOPK. Les résultats de notre étude moléculaire n'ont montré aucune association. Cependant, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.

Après la réalisation de ce modeste travail de recherche et la synthèse des données disponibles sur cette thématique, plusieurs perspectives d'avenir peuvent être proposées :

- La mise en place d'enquêtes épidémiologiques multicentriques à l'échelle nationale pour avoir une idée réelle sur la prévalence de cette pathologie en Algérie. Dans cette démarche, il ne faudra pas perdre de vue que l'essentiel des femmes avec un SOPK sont prises en charge au niveau de cabinets de gynécologies privés. La réalisation d'une enquête épidémiologique nationale à grande échelle pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques spécifiques à la population algérienne.
- Informer et sensibiliser les femmes algériennes à l'influence de ce syndrome sur leur santé et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. Cela pourrait être accompagné par la mise en place, au niveau des structures de santé publique de proximité (EHPH) de cellules d'accueil et d'orientation composées de médecins et de nutritionnistes pour s'assurer d'une prise en charge gratuite pour les femmes OPK.
- Conduire des études génétiques familiales et moléculaires visant à définir le profil génétique de susceptibilité aux SOPK des femmes algériennes sur une taille d'échantillon plus importante pourrait être nécessaire pour obtenir des résultats plus fiables. Cela pourra déboucher sur la mise en place de marqueurs spécifiques de cette pathologie permettant un dépistage à un âge précoce (dès l'adolescence).

Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 8;3:100060. 2019.

analysis. *Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(9), 2536–2545. (2022).

Anastácio A, Rodrigues D, Santos R, et al. Polymorphisms in the ACE and AGT genes and ovarian disorders. *Gynecological Endocrinology*, 33(1), 40-43. 2017.

and risk of insulin resistance in PCOS. *Reprod. Biomed. Online*, 20(4), 492–498. (2010).

Asunción M, Calvo R. M, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 85(7), 2434-2438. 2000.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(6):2745-9. 2004.

Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 1;74(6):661-667. 2016.

Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl).* 86(6):615-21. 2008.

Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes*; 21: 115–117. 2004.

Barber TM, & Franks S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 14, e5. 2012.

Bayram B, Kılıççı C, Onl H, et al. Association of angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*, 489(2), 86–88. (2011).

Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol.* 13(1):47-58. 2017.

Brem, A., & Lüscher, T. F. Transcriptional control of endothelial cell gene expression. *Swiss Medical Weekly.* 126(51-52), 2150-2158. 1996

Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 17;359(6396):641-4. 1992.

Carmina E, & Pasquali R. Hyperandrogenism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 19(6), 504-510. 2012.

Carmina E, Azziz R, Bachelot A, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction.* 28(2), 408-419. 2013.

Carmina E, Panidis D, Fauser BCJM, et al. Acné chez l'adulte de sexe féminin et excès d'androgènes : un rapport du comité multidisciplinaire sur l'excès d'androgènes et le SOPK. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3), bvac003. 2022.

Celik O, Yesilada E, Hascalik S, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS. *Reprod. Biomed. Online*, 20(4), 492–498. (2010).

Chaudhary H, Patel J, Jain NK, et al. The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *J Ovarian Res.* 26;14(1):125. 2021.

Chen C, Wang W. F, Yang G. L, et al. Association Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome Susceptibility : a Meta-analysis. *Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(9), 2536–2545. (2022).

Corradi HR, Schwager SLU, Nchinda AT, et al. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design. *J Mol Biol.* 357(3): 964-974. 2006.

Costa CMR, Silva LFP, Silva AEB, et al. Relationship between the ACE gene I/D polymorphism and the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Genetics and Molecular Research.* 11(3), 2836-2845. 2012.

Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, et al. Angiotensin levels in the interstitial fluid of the human heart: evidence for local angiotensin-generating mechanisms. *Circulation*, 98(1), 111-117. 1998.

Danser AH, Schalekamp MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and its involvement in vascular disease and hypertension. *Pharmacol Res.* 37(2):103-15. 1998.

Dapas M, Linardi A, et al. Inflammation, insulin resistance, and obesity: Relationship with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(1), 1-14. 2018.

Delaney AA, Riche DM. A Review of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Journal of Pharmacy Practice.* 27: 535–541. 2014.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 20(3):370-85. 2014.

Diamanti-Kandarakis E, & Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981-1030. 2012.

Dominiczak AF, Negrin CD. Genetics of cardiovascular disease. *BMJ.* 29;321(7256):1269-72. 2000.

Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 78(8):782-5. 2013.

Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. 36 (5), 487-525. 2015.

Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 85(11):4047-52. 2000.

Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, et al. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci*. 29(3):680-694. 2022

Enzyme Gene I/D Polymorphism and Polycystic Ovary Syndrome Susceptibility : a Meta-
Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1264(1), 1-7. 2012.

Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 14(5):270-284. 2018.

Fatemeh H, Diba K, et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and polycystic ovary syndrome susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(8), 1526-1535. 2019.

Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, et al. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)*. 78(3):176-185. 2017.

Ferriman D, & Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 21(11), 1440-1447. 1961.

Fournier A, Torre A, Delaroche L, et al. Qualité ovocytaire et embryonnaire chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques : état de l'art [Quality of oocytes and embryos from women with polycystic ovaries syndrome: State of the art]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 45(7-8):429-438. 2017.

Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clinical Endocrinology*, 84(1), 1-3. 2016.

gene I/D polymorphism and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gene*, 489(2), 86–88.

Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 7, 219–231. 2011.

Gougeon A. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire, Lyon : France, Elsevier Masson SAS, 2008.

- Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y.** Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? : Keeping up with PCOS in 2019. *Ann Endocrinol (Paris)*. 80 Suppl 1:S29-S37. 2019.
- Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, et al.** Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *International Journal of Cancer*. 140(2), 285-291. 2017.
- Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P.** Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD000056. doi: 10.1002/14651858.CD000056. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 1996;(1):CD000056. 2000.
- Igase M, Yamamoto K, et al.** Association of the angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with serum testosterone levels in Japanese men. *Journal of Human Genetics*, 48(2), 97-101. 2003.
- Imaouen M, Ameziane Hassani F, El Ouahabi H.** Le Syndrome des Ovaires Polykystiques : caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques. 2017
- Jia H, Wang B, Yu L, et al.** Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *JRAAS*. 14(3), 255–262. 2013.
- Kadoch IJ, Hickey M.** Physiologie de l'ovulation. In : *Endocrinologie reproductive et infertilité*. 3e édition. Elsevier. 3-14. 2016.
- Karabulut A, Turgut S, Turgut G.** Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Gynaecol. Endocrinol*. 26(6), 393–398. 2010.
- Khan MJ, Ullah A, & Basit S.** Genetic basis of polycysticovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl Clin Genet*. 249-260. 2019.
- Lakkakula BV, Thangavelu M, & Godla UR.** Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycysticovary syndrome: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 30(7), 883–895. 2013.
- Langman J, Sadler TW, & Langman J.** *Essentiel d'embryologie médicale*. Bruxelles : De Boeck Univ. 2006.
- Laraqui A.** L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une enzyme aux multiples facettes. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 55(3), 144-149. 2006.
- Lefebvre J, Murry CE, Harada M, et al.** Angiotensin-converting enzyme expression in the cardiac myocyte and fibroblast: differential regulation by mechanical, hormonal, and cytokine stimuli. *Circulation research*, 92(7), 814-821. 2003.

- Lefebvre J.** Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). *Médecine/Sciences.* 24(5), 480-486. 2008.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al.** Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(12):4565-92. 2013.
- Lepedda AF, et al.** "ACE I/D polymorphism and cardiovascular disease: Meta-analysis of small and large studies in ethnically diverse populations." *Gene.* 706, 63-73. 2019.
- Li J, Lin Z, Wang S, et al.** Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism is significantly associated with insulin resistance and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol. Obstet.* 10.1159/000530089. Advance online publication. 2023.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al.** Critères, prévalence et phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques. *Fertilité et stérilité.* 106 (1), 6-15. 2016.
- Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, et al.** *Comprehensive Gynecology.* 7th ed. Elsevier. 2017.
- Marsh K, Brand-Miller J.** The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Br J Nutr.* 94(2):154-65. 2005.
- Martini F, Ober WC, Nath JL.** *Visual Anatomy and Physiology,* San Diego Miramar College, Pearson, 2010.
- Masuyer G, Schwager SL, Sturrock ED, et al.** Molecular recognition and regulation of human angiotensin-I converting enzyme (ACE) activity by natural inhibitory peptides. *Sci Rep.* 4(1), 1-11. 2014.
- Mehedințu C, & Cărăuleanu A.** Ovarian biopsy in polycystic ovary syndrome. *Journal of Mind and Medical Sciences.* 7(2), 67-71. 2020.
- Meier RK.** Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 53(3):407-420. 2018.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al.** Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 16(4):347-63. 2010.
- Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ., et al.** Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and Sterility.* 95(3), 1055-1068. 2011.
- Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al.** Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin EndocrinolMetab.* 97(5):1492-1500. 2012.

- Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, et al.** Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature*. 421(6922): 551-554. 2003.
- Palomba S, Falbo A, Russo T, et al.** Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*. 94(5):1805-11. 2010.
- Piri-Gharaghie T.** Polycystic ovary syndrome and genetic factors influencing its development: A review article. *Personalized Medicine Journal*, 1 ; 6(23), 25-29. 2021.
- Quenby S, Farquharson RG.** Physiologie de la grossesse et de la naissance. In : *Obstétrique de Williams*. 24e édition. McGraw Hill Education. 69-75. 2014.
- Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, et al.** Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*.37(5):392-405. 2021.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, et al.** The type I angiotensin II receptor is localized to intercalated discs in normal and injured rat myocardium. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 21(1), 61-72. 1989
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al.** An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 86(4):1343-6. 1990.
- Rizk NM. et al.** "Association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome in a Saudi population." *SaudiMedicalJournal*. 35, (11). 1351-1356. 2014.
- Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, et al.** Chapitre 13. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. EM Consulte. file:///C:/Users/dell/Downloads/chapitre_470154.pdf.
- Roldán B, San Millán JL, & Escobar-Morreale HF.** Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Pharmacogenomics*. 4(2), 93-107. 2004.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA.** The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 37(5):467-520. 2016.
- Rosenfield RL.** Hirsutism. *New England Journal of Medicine*. 353(24), 2578-2588. 2005.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 19(1):41-7. 2004.

- Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E.** Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 15;106(4):948-58. 2016.
- Samavat J, Cantini G, Lotti F, et al.** ACE and ACE2 expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 41, 775–780. 2018.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.** Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(7 Suppl 1) : s1-66. 2010.
- Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, et al.** Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol.* 1; 234(2): R107-R122. 2018.
- Savoia C, Schiffrin EL.** Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 15(2):152-8. 2006.
- Scanlon VC, Sanders T.** *Essentials of Anatomy and Physiology*, F.A. Davis Company, 2015.
- Shaaban Z, Khoradmehr A, Jafarzadeh Shirazi MR, et al.** Pathophysiological mechanisms of gonadotropins- and steroid hormones-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences.* 22(1), 3–16. 2019.
- Sirmans SM, Pate KA.** Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 18;6:1-13. 2013.
- Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al.** Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85(24):9386-90. 1988.
- Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 29(2), 181-191. 1935
- Sun J, Fan H, Che Y, et al.** Association between ACE gene I/D polymorphisms and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and controls. *BMC Med. Genet.* 10, 1-6. 2009.
- Tchelougou D.** L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans la régulation de la pression artérielle. *European Scientific Journal.* 9(36), 131-140. 2013.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al.** International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 110(3):364-379. 2018.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al.** A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 7; 275(15):33238-43. 2000.

- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al.** Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 51(3):197-205. 1992.
- Torre A et Fernandez H.** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : état des connaissances. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 36 : 423-446. 2007.
- Tortora GJ, & Derrickson BH.** (2016). *Principles of anatomy and physiology.* John Wiley & Sons.
- Wang L, Gao Y, Wei J, et al.** Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with the risk of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 20(1), 1470320319826549. 2019.
- Wang W, Bodiga S, Das SK, et al.** Role of ACE2 in diastolic and systolic heart failure. *Heart Fail Rev.* 22(1):11-18. 2017.
- Williams T, Mortada R, Porter S.** Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician.* 94(2):106–13. 2016.
- Zemmyo M, Mechtcheriakova D, et Dubrovsky L.** Angiotensin II and heat shock increase AP-2 DNA binding activity in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 39(1), 101-107. 2002.
- Zhang L, et al.** "Association of ACE gene I/D polymorphism with essential hypertension: A meta-analysis involving 224,214 subjects." *Medicine.* 96. 2017.
- Zhao Y, Hong Y, Guo L. et al.** Association between the ACE I/D gene polymorphism and polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 17, 68. 2019.
- Zhuo JL, Ferrao FM, & Zheng Y.** The Angiotensin-converting enzyme gene family: Genomic organization and molecular biology. *The Journal of clinical investigation.* 88(3), 659-663. 1991.

Annexe 1 : Questionnaire

Section 1: Informations générales

1. Quel est votre âge ?
2. Quel est votre sexe ?
3. Depuis combien de temps avez-vous été diagnostiqué(e) avec le SOPK ?
4. Avez-vous des antécédents familiaux de SOPK ?

Section 2: Symptômes et diagnostic

5. **Quels sont les principaux symptômes que vous avez observés liés au SOPK ? (Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)**

- a) Irrégularités menstruelles (absence de règles, cycles irréguliers, etc.)
- b) Hirsutisme (croissance excessive des poils)
- c) Acné
- d) Prise de poids ou difficultés à perdre du poids
- e) Fatigue chronique
- f) Infertilité ou difficultés à concevoir
- g) Autre (veuillez préciser) _____

6. **Combien de professionnels de la santé avez-vous consultés avant de recevoir un diagnostic de SOPK ?**

- a) 1
- b) 2-3
- c) Plus de 3

7. **Comment le diagnostic de SOPK vous a-t-il été confirmé ?**

- a) Analyse sanguine (niveaux d'hormones, test de glucose à jeun, etc.)
- b) Échographie pelvienne
- c) Autre (veuillez préciser) _____

Section 3: Impact sur la qualité de vie

8. **Comment le SOPK a-t-il affecté votre qualité de vie ? (Veuillez noter de 1 à 5, 1 étant "pas du tout affecté" et 5 étant "extrêmement affecté")**

- a) État émotionnel (anxiété, dépression, etc.)
- b) Estime de soi
- c) Relations personnelles
- d) Activités quotidiennes (travail, études, etc.)
- e) Vie sexuelle
- f) Autre (veuillez préciser) _____

Section 4: Traitements et prise en charge

9. **Quels traitements avez-vous reçus ou suivez-vous actuellement pour le SOPK ? (Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)**

- a) Médicaments (par exemple, contraceptifs oraux, metformine, etc.)
- b) Régime alimentaire spécifique
- c) Exercice physique régulier
- d) Chirurgie
- e) Autre (veuillez préciser) _____

10. Dans quelle mesure ces traitements ont-ils été efficaces pour vous ? (Veuillez noter de 1 à 5, 1 étant "pas du tout efficace" et 5 étant "extrêmement efficace")_____

Section 5: Informations complémentaires

11. Avez-vous reçu un soutien psychologique ou émotionnel pour faire face au SOPK ?

a) Oui

b) Non

12. Avez-vous participé à des groupes de soutien ou à des communautés en ligne pour le SOPK ?

a) Oui

b) Non

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des troubles endocriniens et métaboliques les plus courants chez les femmes pré-ménopausées. De nature hétérogène, le SOPK est défini par une combinaison de signes et de symptômes d'excès d'androgènes et de dysfonctionnement ovarien. Il est fréquemment associé à la résistance à l'insuline, à l'obésité, aux troubles métaboliques et aux facteurs de risque cardiovasculaire. L'étiologie de ce syndrome reste largement inconnue, mais des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le SOPK pourrait être un trouble multigénique complexe avec de fortes influences épigénétiques et environnementales, y compris des facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie.

Objectif : Notre travail a deux volets : le premier est de réaliser une étude statistique visant à caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique, ainsi que les modalités de prise en charge des femmes atteintes de SOPK dans la région de Constantine. Le deuxième étant une étude moléculaire visant à vérifier, l'association entre le variant I/D du gène *ECA* et la survenue du SOPK.

Patientes et méthodes : 12 patientes et 15 témoins femmes ont été incluses dans cette étude. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 12 patientes recrutées, le génotypage du variant ID du gène *ECA* a été réalisée par une PCR classique.

Résultats : la quasi-totalité de ces dernières avaient un problème d'irrégularité menstruelle (91%), des signes d'hyperandrogénie (cliniques et/ou biologiques) comme l'hirsutisme (83%) et une acné (58%), et presque la moitié était obèse ou en surpoids (42%). Environ 66% des femmes de notre série présentaient des antécédents de SOPK dans leurs apparentés au premier et/ou au deuxième degré. Notre étude moléculaire de type cas-témoins n'a montré aucune différence significative dans la distribution des génotypes et des allèles entre les patientes OPK et les témoins ($p > 0,05$) ce qui suggère que le variant étudié ne représente pas un facteur de risque pour le SOPK.

Conclusion : le variant ID du gène *ECA* étudié ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le SOPK, cependant, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.

Mots-clés : syndrome des ovaires polykystiques, paramètre clinique et biologique, gène *ECA*, variant ID, extraction d'ADN, PCR.

Abstract

Polycysticovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders in premenopausal women. Heterogeneous in nature, PCOS is defined by a combination of signs and symptoms of androgen excess and ovarian dysfunction. It is frequently associated with insulin resistance, obesity, metabolic disorders and cardiovascular risk factors. The etiology of this syndrome remains largely unknown, but mounting evidence suggests that PCOS may be a complex multigenic disorder with strong epigenetic and environmental influences, including dietary and life style factors.

Objective : Our work has two components : the first is to carry out a statistical study to characterize the prevalence, clinical and biological profile, and management modalities of women with PCOS in the Constantine region. The second is a molecular study to verify the association between I/D polymorphisms of the ACE gene and the occurrence of PCOS.

Patients and methods : 12 patients and 15 female controls were included in this study. After DNA extraction using the NaCl method from the 12 patients recruited, genotyping of the ID variant of the ACE gene was performed using conventional PCR.

Results : Almost all of the patients had menstrual irregularity (91%), signs of hyperandrogenism (clinical and/or biological) such as hirsutism (83%) and acne (58%), and almost half were obese or overweight (42%). Approximately, 66% of the women in our series had a history of PCOS in their first- and/or second-degree relatives. Our case-control molecular study showed no significant difference in genotype and allele distribution between OPK patients and controls ($p > 0.05$), suggesting that the variant studied does not represent a risk factor for PCOS.

Conclusion: the *ACE* gene ID variant studied cannot be considered a risk factor for PCOS, however, these results remain preliminary and need to be verified on a larger sample.

Key words: polycystic ovary syndrome, clinical and biological parameter, ECA gene, ID variant, DNA extraction, PCR.

الملخص

تعد متلازمة تكيس المبايض (PCOS) واحدة من أكثر اضطرابات الغدد الصماء والأبيض شيوعًا لدى النساء في فترة ما قبل انقطاع الطمث. يتم تعريف متلازمة تكيس المبايض، غير المتجانسة بطبيعتها، من خلال مجموعة من علامات وأعراض زيادة الأندروجين واختلال المبيض. غالبًا ما يرتبط بمقاومة الأنسولين والسمنة واضطرابات التمثيل الغذائي وعوامل الخطر القلبية الوعائية. لا تزال مسببات هذه المتلازمة غير معروفة إلى حد كبير، ولكن الأدلة المتزايدة تشير إلى أن متلازمة تكيس المبايض قد تكون اضطرابًا متعدد الجينات معقدًا له تأثيرات جينية وبيئية قوية، بما في ذلك عوامل النظام الغذائي ونمط الحياة.

الهدف يتكون عملنا من جزأين: الأول هو إجراء دراسة إحصائية تهدف إلى توصيف معدل الانتشار، والمظهر السريري والبيولوجي، وكذلك طرق علاج النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض في منطقة قسنطينة. والثاني دراسة جزيئية تهدف إلى التحقق من الارتباط بين تعدد الأشكال I / D لجين ACE وحدث متلازمة تكيس المبايض.

المرضى والطرق: تم تضمين 12 مريضة و 15 امرأة شاهد في هذه الدراسة. بعد استخراج الحمض النووي بطريقة كلوريد الصوديوم من 12 مريضة، تم إجراء التنميط الجيني لمتغير معرف جين ECA بواسطة PCR التقليدي

النتائج: عانوا جميعهم تقريبًا من مشكلة عدم انتظام الدورة الشهرية (91%)، وعلامات فرط الأندروجين (السريرية و / أو البيولوجية) مثل الشعرانية (83%) وحب الشباب (58%)، ونصفهم تقريبًا يعانون من السمنة أو زيادة الوزن (42%). ما يقرب من 66% من النساء في سلسلتنا كان لديهن تاريخ من متلازمة تكيس المبايض لدى أقاربهن من الدرجة الأولى و / أو الثانية. أظهرت دراستنا الجزيئية للتحكم في الحالة عدم وجود فرق كبير في توزيع الأنماط الجينية والأليلات بين مرضى OPK والضوابط ($p > 0.05$)، مما يشير إلى أن المتغير المدروس لا يمثل عامل خطر.

الخلاصة: لا يمكن اعتبار متغير المعرف الخاص بجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الذي تمت دراسته كعامل خطر للإصابة بمتلازمة تكيس المبايض، ومع ذلك، تظل هذه النتائج أولية ويجب التحقق منها على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، المعلمة السريرية والبيولوجية، جين ECA، معرف المتغير، استخراج

الحمض النووي، PCR.

Année universitaire : 2022-2023	Présenté par : BECILA Zahra BENMESSIOUD Mohamed Lakhder MESSAOUDI Hadjer
Association entre le polymorphisme du gène de conversion de l'angiotensine (<i>ECA</i>) et le risque de l'ovaire polykystique	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des troubles endocriniens et métaboliques les plus courants chez les femmes pré-ménopausées. De nature hétérogène, le SOPK est défini par une combinaison de signes et de symptômes d'excès d'androgènes et de dysfonctionnement ovarien. Il est fréquemment associé à la résistance à l'insuline, à l'obésité, aux troubles métaboliques et aux facteurs de risque cardiovasculaire. L'étiologie de ce syndrome reste largement inconnue, mais des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le SOPK pourrait être un trouble multigénique complexe avec de fortes influences épigénétiques et environnementales, y compris des facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie.</p> <p>Objectif : Notre travail a deux volets : le premier est de réaliser une étude statistique visant à caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique, ainsi que les modalités de prise en charge des femmes atteintes de SOPK dans la région de Constantine. Le deuxième étant une étude moléculaire visant à vérifier, l'association entre le variant I/D du gène <i>ECA</i> et la survenue du SOPK.</p> <p>Patientes et méthodes : 12 patientes et 15 témoins femmes ont été incluses dans cette étude. Après extraction de l'ADN par la méthode au NaCl des 12 patientes recrutées, le génotypage du variant ID du gène <i>ECA</i> a été réalisée par une PCR classique.</p> <p>Résultats : la quasi-totalité de ces dernières avaient un problème d'irrégularité menstruelle (91%), des signes d'hyperandrogénie (cliniques et/ou biologiques) comme l'hirsutisme (83%) et une acné (58%), et presque la moitié était obèse ou en surpoids (42%). Environ 66% des femmes de notre série présentaient des antécédents de SOPK dans leurs apparentés au premier et/ou au deuxième degré. Notre étude moléculaire de type cas-témoins n'a montré aucune différence significative dans la distribution des génotypes et des allèles entre les patientes OPK et les témoins ($p > 0,05$) ce qui suggère que le variant étudié ne représente pas un facteur de risque pour le SOPK.</p> <p>Conclusion : le variant ID du gène <i>ECA</i> étudié ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le SOPK, cependant, ces résultats restent préliminaires et doivent être vérifiés sur un échantillon plus large.</p>	
Mots clés : syndrome des ovaires polykystiques, paramètre clinique et biologique, gène <i>ECA</i> , variant ID, extraction d'ADN, PCR.	
Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie Moléculaire, Université Frère Mentouri, Constantine 1. Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire, Université Mentouri, Constantine 1.	
Président du jury : CHAOUI Naouel (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Encadrant : CHELLAT Djalila (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examineur : REZGOUN Med Larbi (MCA -Université Frères Mentouri, Constantine 1).	