



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

### MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

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

Intitulé :

## Etude observationnelle descriptive du syndrome des ovaires polykystiques dans une population de l'Est Algérien

Présenté et soutenu par :

Le : 21 \ 06 \ 2023

- SERRAG Chaima.
- SMARA Soundous.
- YOUBI Ahlem Imen.
- ZIADA Aridj.

Jury d'évaluation :

- **Président du jury** : Dr BENHIZIA Hayat (Maitre de conférences A Université Frères Mentouri Constantine 1)
- **Rapporteur** : Dr BOUDOKHANE Ibtissem.Mouna (Maitre de conférences B Université Frères Mentouri Constantine 1)
- **Examineurs** : Dr GHARZOULI Razika (Maitre de conférences A Université Frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire 2022/2023

# Remerciements

*Nous tenons à remercier infiniment, en premier lieu, notre encadrante, Madame **BOUDOKHANE Ibtissem Mouna** de l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, sa confiance, son aide, ses remarques, ses encouragements, et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer malgré ses charges académiques et professionnelles.*

*Nous remercions les membres du jury **Dr BENHIZIA Hayat** et **Dr GHARZOULI Razika** pour avoir accepté d'évaluer ce travail, ainsi que tous les enseignants de la formation Génétique de l'université Frères Mentouri Constantine 1.*

*Nos sincères remerciements vont au personnel du Centre Hospitalo-universitaire Dr Abdeslam Benadir (CHU) Constantine tout particulièrement le médecin chef de la maternité professeur **LAHMAR manar**, ainsi que les médecins de la clinique Boukerrou qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions.*

*Nous remercions **Dr ZOGHMAR abdealali** médecin biologiste de Centre de Procréation Médicalement assistés (PMA) au niveau de clinique Ibn Rochd.*

*Nous remercions aussi Professeur **NOURI nassim** médecin chef et Dr **BOUKRI** du service endocrinologie (CHU) pour leur soutien et leur aide.*

*Enfin nous remercions tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail.*

# *Dédicaces*

*Aves tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma  
remise diplôme et ma joie*

*À Mes chères parents **SAMIA** et **ALI***

*Pour tous leur sacrifices, leur encouragement et tous les soutiens qui m'ont apporté durant  
mon parcours. Puisse Dieu leur accorder santé, longue vie et bonheur afin que je puisse  
unjour les combler de joie et d'amour tout au long de mes études.*

*À Ma sœur **SOULEF** et Mon frère **HAKIM***

*Pour leurs encouragement permanents, et leur soutien moral, qui sait toujours comment  
procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*À Ma tante **DJAHIDA**, **KARIMA** et son mari **LAREBI***

*Merci pour tous ces moments de bonheur partagés*

*À Mes amis **HIBA**, **SARA**, **RAYAN** et **ANIS***

*Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles,*

*Aussi à mes amis dans ce travail **ARIDJ**, **SOUNDOUS**, **CHAIMA***

*À toute ma famille, toutes les personnes qui ont un grand rôle dans ma vie, qui me donnent le  
courage et le bonheur.*

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

*...Imane*

# *Dédicaces*

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ce qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*À L'homme, mon précieux offre de dieu, qui doit ma vie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir : mon cher papa **ISMAIL**.*

*À la femme qui souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : ma mère **NAIMA**.*

*À mes chères sœurs, mon frère, mon fiancé, tous mes cousins et mes cousines qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protèges et leurs offre la chance et le bonheur.*

*Merci pour leurs amours et leurs encouragements*

*Sans oublier mes amis dans ce travail **ARIDJ, CHAIMA, IMEN** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*...Soundous*

# *Dédicaces*

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

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

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

*De plus, je remercie chaleureusement de tout mon cœur, et je dédie le fruit*

*De mon travail*

*À ma tendre mère **SABRINA***

*Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur*

*À mon père **MED LAREBI***

*Veillez trouver, dans ce modeste travail, le fruit de Vos sacrifices ainsi que l'expression de ma profonde Affection et ma vive reconnaissance Que Dieu vous protège et vous garde*

*J'adresse également mes remerciements chaleureux :*

*À Mon cher frère **ANIS** et ma chère sœur **SHAHINEZ***

*Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passés ensemble, et ce n'est pas fini. Qu'Allah vous garde à moi, en tant que mes fidèles soutiens*

*À mes chères tantes **BAYA, NADIRA** et **FOUZIA** , Je vous aime trop.*

*À ma fidèle compagne de route, Mon âme sœur, **MARWA***

*À mes cousines **MANEL YASMINE, AMANI** et **MALEK***

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire*

*À mes amies et à mes associés de travail de ce mémoire **SOUNDOUS,***

**AHLEM IMEN et ARIDJ**

À madame **BOUDOKHANE Ibtissem Mouna**, d'avoir acceptée de superviser mon travail de mémoire

À tous ceux qui m'ont aidée et soutenue dans l'achèvement de mon travail  
Et, enfin, à tous les professeurs qui ont participé à ma formation tout au long de ces  
longues années universitaire .

**...Cheima**

# *Dédicaces*

*Quelques jours et mon parcours universitaire se termine après des années d'efforts et de diligence .*

*Je remercie en premier lieu le bon dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et terminer ce mémoire.*

*Du profond de mon cœur , je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers ,*

## *A MA CHERE MERE SAMIA*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect , mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être .*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours .*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés le fruit de vos innombrables sacrifices ,puisse dieu ,le très haut , vous accorder santé , bonheur et long vie .*

## *A MON TRES CHER PERE MED EL YAMINE*

*Pour ses encouragements , son soutien , surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études .*

*A ma chère sœur **KHAOULA** et mon frère **ZAKI** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protégé et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A ma grande -mère et mon grand-père, mes oncles et mes tantes . que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A mes cousines spécialement **RAYAN, ROMAILA** et **AMANI** merci d'avoir été à mes côtés dans mes moments difficiles.*

*A Mes amis que j'ai connu jusqu'à maintenant **SAFIA, NABIL, BOUCHRA, YASSER, NOURHAN, ANIS , MAYA ...** merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

*Sans oublier mes copines **IMEN, CHAIMA** et **SOUNDOUS** qui ont participé au travail pour leur soutien moral, leur patience et compréhension tout au long de ce projet.*

*Je remercie également docteur **BOUKRI** (service endocrinologie CHU Constantine) et docteur **MELIA roumaïssa** (service hématologie CHU Constantine) sans oublier aussi les sages-femmes et les résidents de service gynéco obstétrique CHU Constantine pour leur soutien et leur aide dans la réussite de ce travail.*

*Merci à la superviseure de ce travail , **Mme BOUDOUKHAN Ibtissem Mouna** ,de nous avoir accordé de son temps malgré ses préoccupations et de nous avoir dirigées pour réussite notre mémoire .*

**...ARIDJ**



# *Abréviations*

**17 OHP:** 17 Hydroxy Progestérone

**3'-UTR :** La région 3' non traduite

**ACTH:** Adréno Cortico Trophic Hormone

**AMH:** Anti Müllerian Hormone

**ANG :** Angiotensin

**CAPN:** Calcium –activated neutral proteases

**CMH:** Complexe Majeure d’Histocompatibilité

**Cytochrome P450scc:** cholesterol-mono-oxygenase side-chain-cleavage

**ECA :** L'enzyme de conversion de l'angiotensine

**FCS:** Fausse couche spontanée

**FIV:** Fécondation in vitro

**FSH:** Follicle Stimulating Hormone

**FTO:** Fat mass and obesity associated gene

**GnRh:** Gonadotropin Releasing Hormone

**HCG:** Hormone Chorionique Gonadotrope humain

**HLA:** Human leukocyte antigen

**IGF:** Insulin-like Growth Factor

**IGFBP1:** Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1

**IMC :** Indice de Masse Corporelle

**IRS:** Insuline receptor substrat

**LH:** Luteinizing hormone

**miARNas:** MicroRNA small

**P450C17:** Single enzyme mediating both 17 alpha –hydroxylase

**SDHA (SDHEA):** Déhydro-épiandrostérone Sulfate

**SHBG:** Sex Hormone Binding Globulin

**SOPK:** Syndrome des Ovaires Polykystiques

**SRAA :** Le système rénine-angiotensine-aldostérone

**TGFβ:** Transforming growth factor β

**TSH:** Thyréostimuline

**VNTR :** Répétition en tandem a nombre variable

# Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>01</b>
---------------------	-----------

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Anatomie et physiologie de l'ovaire

<b>1- L'appareil génital féminin.....</b>	<b>02</b>
<b>1-1 Organes génitaux féminins internes .....</b>	<b>02</b>
<b>1-2 Organes génitaux féminins externes .....</b>	<b>03</b>
<b>2 -Anatomie des ovaires .....</b>	<b>05</b>
<b>2-1 définition .....</b>	<b>05</b>
<b>2-2 Histologie des ovaires .....</b>	<b>05</b>
<b>2-2-1 La fonction endocrine.....</b>	<b>07</b>
<b>2-2-2 La fonction exocrine .....</b>	<b>07</b>
<b>2-2-3 Cycle ovarienne .....</b>	<b>07</b>
<b>3-Physiologie de l'ovaire .....</b>	<b>09</b>
<b>3-1 ovogénèse .....</b>	<b>09</b>
<b>3-2 Folliculogénèse .....</b>	<b>11</b>
<b>3-3 Cycle menstruel .....</b>	<b>12</b>

### Chapitre II: Syndrome des ovaires polykystiques

<b>1-Historique .....</b>	<b>15</b>
<b>2-Définition .....</b>	<b>15</b>
<b>3-Epidémiologie .....</b>	<b>16</b>
<b>4-Physiopathologie.....</b>	<b>17</b>
<b>4-1 L'hyperandrogénie .....</b>	<b>17</b>
<b>4-2 Les Troubles de Folliculogénèse.....</b>	<b>18</b>
<b>4-3 Le syndrome métabolique .....</b>	<b>19</b>
<b>5-Symptômes.....</b>	<b>20</b>
<b>5-1 Signes gynécologiques .....</b>	<b>20</b>
<b>5-2 Troubles cutanés.....</b>	<b>21</b>
<b>6-Diagnostic .....</b>	<b>23</b>
<b>7-La prise en charge .....</b>	<b>24</b>

## **Chapitre III : La génétique Syndrome des ovaires polykystiques**

<b>1-Mode de transmission de SOPK</b> .....	<b>25</b>
<b>2-Gènes candidats impliqués dans les anomalies des SOPK</b> .....	<b>26</b>
<b>2-1 Gènes implique dans la synthèse des androgènes</b> .....	<b>26</b>
<b>2-2 Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes</b> .....	<b>27</b>
<b>2-3 Gènes impliqués dans le métabolisme des Carbohydrates</b> .....	<b>28</b>
<b>2-4 Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines</b> .....	<b>31</b>
<b>3-L'ECA et L'ovaire polykystique</b> .....	<b>33</b>
<b>3-1 Gène d'ECA</b> .....	<b>33</b>
<b>4-Epigénétique et syndrome des ovaires polykystiques</b> .....	<b>34</b>

## **Partie pratique**

<b>1-Patients et méthodes</b> .....	<b>36</b>
<b>1-1 Population d'étude</b> .....	<b>36</b>
<b>1-2 Critères d'inclusion</b> .....	<b>36</b>
<b>1-3 Critères d'exclusion</b> .....	<b>36</b>
<b>1-4 Méthodes</b> .....	<b>36</b>
<b>2- Résultats et discussion</b> .....	<b>37</b>
<b>2-1 Répartition géographique des patientes</b> .....	<b>37</b>
<b>2-2 Situation familiale</b> .....	<b>37</b>
<b>2-3 Âge</b> .....	<b>38</b>
<b>2-4 Âge de premières menstruations</b> .....	<b>39</b>
<b>2-5 Antécédents Personnel</b> .....	<b>40</b>
<b>2-6 Indice de Masse Corporelle (IMC)</b> .....	<b>42</b>
<b>2-7 Fausse couche</b> .....	<b>44</b>
<b>2-8 Durée du cycle menstruelle</b> .....	<b>45</b>
<b>2-9 Infertilité</b> .....	<b>47</b>
<b>2-10 Antécédents familiaux</b> .....	<b>48</b>
<b>3-Agrégation familiales du SOPK</b> .....	<b>50</b>
<b>Conclusion et perspective</b> .....	<b>52</b>
<b>Référence bibliographique</b> .....	<b>54</b>

# Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Coupe sagital de l'appareil génital féminin .....	<b>05</b>
<b>Figure 02:</b> Structure de l'ovaire . .....	<b>06</b>
<b>Figure 03:</b> Le cycle ovarien .....	<b>09</b>
<b>Figure 04:</b> Les étapes de l'ovogénese .....	<b>11</b>
<b>Figure 05:</b> Les étapes de la folliculogénese .....	<b>12</b>
<b>Figure 06:</b> Cycle menstruel chez la femme .....	<b>14</b>
<b>Figure 07:</b> L'hyperandrogénie féminin .....	<b>18</b>
<b>Figure 08:</b> Processus de sélection dans l'ovaire et conséquences du SOPK.....	<b>19</b>
<b>Figure 09:</b> Score de Ferriman et Gallwey permettant pour quantifier le degré d'hirsutisme ..	<b>22</b>
<b>Figure 10:</b> représentation schématique de la structure du récepteur de l'insuline.....	<b>29</b>
<b>Figure 11:</b> Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine .....	<b>33</b>
<b>Figure 12:</b> Polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) .....	<b>33</b>
<b>Figure 13:</b> Interactions entre les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux....	<b>35</b>
<b>Figure 14:</b> répartition géographique des patients .....	<b>37</b>
<b>Figure 15:</b> répartition des femmes selon leur situation familiale .....	<b>38</b>
<b>Figure 16:</b> répartition des patients en tranche d'âge .....	<b>38</b>
<b>Figure 17:</b> répartition selon l'âge de premières menstruations.....	<b>40</b>
<b>Figure 18:</b> répartition des patients selon leurs antécédents personnels .....	<b>41</b>
<b>Figure 19:</b> répartition des patients selon leurs IMC .....	<b>42</b>
<b>Figure 20:</b> Fréquence des fausses couches chez les femmes mariées atteints d'un SOPK.....	<b>44</b>
<b>Figure 21:</b> répartition des patients selon la durée du cycle menstruel .....	<b>45</b>
<b>Figure 22:</b> répartition des patients selon la durée du cycle menstruel .....	<b>46</b>

**Figure 23:**répartition selon la fertilité et l'infertilité ..... 47

**Figure 24:** Taux des SOPK dans les familles des patientes. .... 49

**Figure 25:** répartition de certaines agrégations familiales de SOPK ..... 50

## *Liste des tableaux*

**Tableau I :**quelque mode de transmission héréditaire de syndrome des ovaires polykystique.  
.....26

# INTRODUCTION

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) a été décrit pour la première fois par deux médecins Américains Stein et Leventhal en 1935 sous le nom (Dystrophie ovarienne, polykystose ovarienne et syndrome de Stein –Leventhal). Stein et Leventhal ont d’abord décrit une triade de symptômes communs à un groupe de sept femmes, à savoir le syndrome des ovaires polykystiques, l’hirsutisme et l’oligo/aménorrhée (règles peu fréquentes ou absentes). Cette triade a été confirmée par l’expérience et les observations cliniques (Camille, 2022). Ce syndrome est caractérisé par la présence de kystes sur les ovaires qui correspondent après explorations chirurgicales à des follicules pré-antraux qui n’arriveront pas à maturation complète. Le SOPK est le plus fréquent des endocrinopathies chez les femmes en âge de procréer et même les jeunes filles, il s’agit d’une affection endocrinienne complexe et hétérogène (Defrance, 2022). Les anomalies endocriniennes les plus fréquentes dans ce syndrome sont les taux anormalement élevés de l’hormone LH et l’insulino-résistance qui est une réduction de réponse biologique à l’action de l’insuline (syndrome métabolique), ces deux anomalies entraînent une augmentation des androgènes, irrégularité des règles, obésité (surpoids), hirsutisme, acné chez la moitié des patientes (Bry-Gauillard *et al.*, 2014). Ces symptômes sont variables d’une femme à une autre et ne sont pas toujours présents en même temps. Le facteur étiologique le mieux décrit est le dérèglement hormonal d’origine ovarienne ou centrale (au niveau du cerveau) (Stimou *et al.*, 2018), néanmoins, des facteurs génétiques sous-jacents ne sont pas à négliger (Trottier, 2014).

Nous avons essayé dans le présent travail de décrire certains paramètres physiopathologiques liés à ce syndrome à travers une enquête statistique établie en interrogeant une population de patientes de l’Est Algérien, venant consulter au niveau des services de Gynécologie et d’Endocrinologie du CHU Benbadis Constantine, ainsi qu’au niveau du centre de Procréation Médicalement Assistée PMA au niveau de la clinique privée Ibn Rochd de Constantine.

Notre enquête descriptive vise à définir notre population de patientes par rapport à différents paramètres liés à ce syndrome, et d’établir la généalogie de certaines patientes ayant des agrégations familiales de SOPK et les interpréter en s’appuyant sur les données de la littérature.



Partie

bibliographique

# Chapitre 1

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

**1 L'appareil génital féminin**

Le système reproducteur féminin fait référence à tous les organes qui permettent la reproduction féminine. Chez la femme, l'appareil génital se compose d'organes génitaux externes et internes. D'autres parties jouent également un rôle dans le développement et le fonctionnement du système reproducteur:

- Hypothalamus (région du cerveau)
- Hypophyse (située à la base du cerveau, juste en dessous de l'hypothalamus)
- Glandes surrénales (au-dessus des reins)

L'hypothalamus orchestre les interactions entre les organes reproducteurs, l'hypophyse et les glandes surrénales pour réguler le système reproducteur féminin (Waugh et Grant, 2004).

**1-1 Organes génitaux féminin interne**

Les organes génitaux internes forment un canal (tractus génital). Ils comprennent deux glandes sexuelles, les ovaires qui produisent les ovules et les voies génitales, formées des trompes utérines qui conduisent les ovules jusqu'à dans l'utérus, l'utérus dans lequel se développe l'œuf fécondé et du vagin qui est l'organe de la copulation.

**L'ovaire** est l'organe qui produit les ovules. Il fonctionne également pour sécréter des hormones féminines (œstrogènes et progestérone) impliquées dans le développement des caractéristiques sexuelles secondaires, du cycle menstruel, de l'implantation des ovules et du Développement placentaire. Les ovaires ont la forme d'une amande blanchâtre de 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Ils sont de chaque côté de l'utérus. Leur forme et leur taille changent tout au long de la vie d'une femme (Benchimol, 2014).

**Les trompes de Fallope, ou les trompes utérines** Il y a deux trompes de Fallope entre les ovaires et l'utérus. Disposées symétriquement autour de la ligne médiane, chaque trompe de Fallope commence au sommet et sur les côtés de l'utérus et s'étend jusqu'à chaque ovaire. Les trompes de Fallope sont des tubes d'environ 10 à 14 cm de long. Ils se composent de trois parties:

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

- La partie cornée située au niveau de l'utérus représente un lien fort avec l'utérus.
- L'isthme, situé entre les coins et l'ampoule de l'oviducte, forme un tube allongé.
- La partie d'ampoule correspondant à l'extrémité ouverte adjacente à l'ovaire est construite sous la forme d'un pavillon et consiste une frange mobile et abondamment irriguée (Nicard ,2016).

**L'utérus** est l'organe destiné à revoir l'ovule fécondé, assurer son développement (embryon, puis fœtus), et à l'éjecter lorsqu'il arrive en fin de développement. L'utérus est un organe creux avec une paroi musculaire (les muscles utérins sont appelés «myomètre»). Sa cavité communique avec les trompes de Fallope et la cavité vaginale. La cavité utérine est tapissée d'une paroi interne appelée endomètre. L'exfoliation périodique de l'endomètre indique la menstruation. Lors de la fécondation, l'ovule fécondé s'implante dans l'endomètre. L'utérus en forme de poire est situé dans le petit bassin entre la vessie antérieure et le rectum postérieur. L'utérus mesure 6,5 cm de long, 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur chez les nullipares. Il mesure 8 centimètres de long, 5 centimètres de large et 3 centimètres d'épaisseur aux pares, la taille de l'utérus augmente à 35 cm en fin de grossesse (utérus gestationnel) l'utérus et termine par une extrémité plus étroite nommé col de l'utérus (Benchimol ,2014).

**Le vagin** est un tube qui s'étend du col de l'utérus à la vulve. Il est situé dans le petit bassin, entre la vessie à l'avant, le rectum à l'arrière et l'utérus dans la partie supérieure. C'est l'organe de la copulation. Le mobile fœtal traverse le vagin lors de l'accouchement et de l'expulsion. La direction est obliquement supérieure et postérieure avec un angle de 70° par rapport à l'horizontale. Sa longueur moyenne est de 8 centimètres. L'extrémité supérieure du vagin est en forme de coupe et le dos est plus profond. L'extrémité inférieure du vagin s'ouvre dans le vestibule. C'est l'ouverture inférieure du vagin. Chez la femme vierge, cette ouverture est rétrécie par des plis de la muqueuse vaginale appelés «hymen» (Benchimol ,2014).

## 1-2 Organes génitaux féminins externes

**La vulve** correspond à tous les organes génitaux féminins externes et se compose du Mont de Vénus, des grandes et petites lèvres, du clitoris et du vestibule. La structure des organes génitaux externes joue trois rôles principaux :

- Permettre aux spermatozoïdes d'entrer dans le corps.

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

- Protéger les organes génitaux internes des agents infectieux.
- Gérer la lubrification et le plaisir sexuel.

**Le mont du pubis ou Mont du vénus** est une zone arrondie de graisse qui recouvre la symphyse pubienne. Après la puberté, cette zone se couvre de poils. Il contient des glandes, (glandes sébacées) qui sécrètent des substances (phéromones) impliquées dans l'attraction sexuelle.

**Les grandes lèvres** deux plis allongés de peau grasse, également poilus, s'étendent vers l'arrière à partir du mont du pubis. Les grandes lèvres recouvrent et protègent les autres organes génitaux externes comme le clitoris et les petites lèvres.

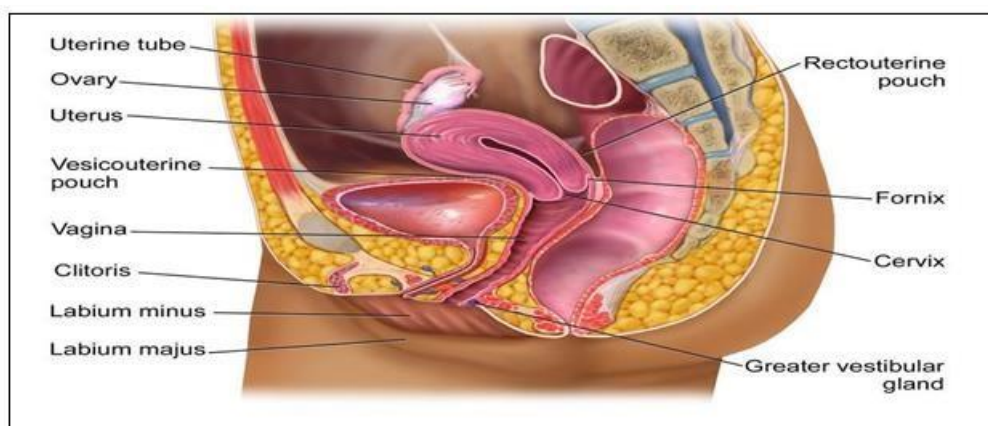
**Les petites lèvres** sont aussi les petits plis de peau qui sont recouverts par les grandes lèvres. Cependant, contrairement à ceux-ci, il n'y a pas de poils. Ils protègent l'entrée du Vagin. Les petites lèvres sont particulièrement riches en nerfs et en vaisseaux (Marieb, 2008).

**Le vestibule** il correspond à la partie la plus externe du vagin. Il distingue le vestibule urétral, qui contient le méat urétral (méat) à travers lequel s'écoule l'urine, et le vestibule vaginal, qui est séparé du reste du vagin par l'hymen (chez les vierges) ou ses restes (butte hyménique).

**Le clitoris** situé juste devant le vestibule, le clitoris est une petite structure saillante. Il est recouvert d'un prépuce et se compose d'un corps spongieux.

**Le périnée** est la région en forme de losange située entre la portion antérieure des lèvres, l'anus à l'arrière et les tubérosités ischiatiques de chaque côté (Marieb, 2008).

## Anatomie et physiologie de l'ovaire



**Figure1** : Coupe sagittale de l'appareil génital féminin (Commons, 2013).

## 2 Anatomie des ovaires

### 2-1 Définition

Les ovaires sont des organes appariés, de couleur blanc rosé ayant à peu près la forme et la taille d'une grosse amande. Sont suspendus aux parois latérales du bassin par des ligaments ovariens et sont situés de part et d'autre de l'utérus, chacun attaché à celui-ci médialement par des ligaments ovariens. Entre les ovaires et l'utérus, les plis péritonéaux et les ligaments larges de l'utérus enveloppent et fixent les ovaires. À l'intérieur de l'ovaire se trouvent de nombreuses petites structures en forme de sac appelées follicules. Chaque follicule est formé d'un ovocyte un ovule immature entouré d'une ou plusieurs couches de cellules très différentes appelées cellules folliculaires (Marieb, 2008). Ils se forment au cours du cinquième mois de la vie intra-utérine. À partir de la puberté, au milieu de chaque cycle menstruel, l'un de ces ovules est libéré c'est l'ovulation et incorporé dans le trompe, ensuite le corps jaune se forme à un niveau du follicule qui a libéré cet ovule et dégénère si il n'y a pas de fécondation (Abbara, 2019). L'ovaire atteint ses dimensions maximales à la période de l'activité génitale de Longueur 4 cm d'épaisseur 1cm et de poids 8-10g (Cerine, 2022).

### 2-2 Histologie des ovaires

La surface de l'ovaire externe contient un épithélium, sous l'épithélium on trouve l'albuginée qui est une fine tunique de tissu conjonctif, puis dans le stroma on trouve deux

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

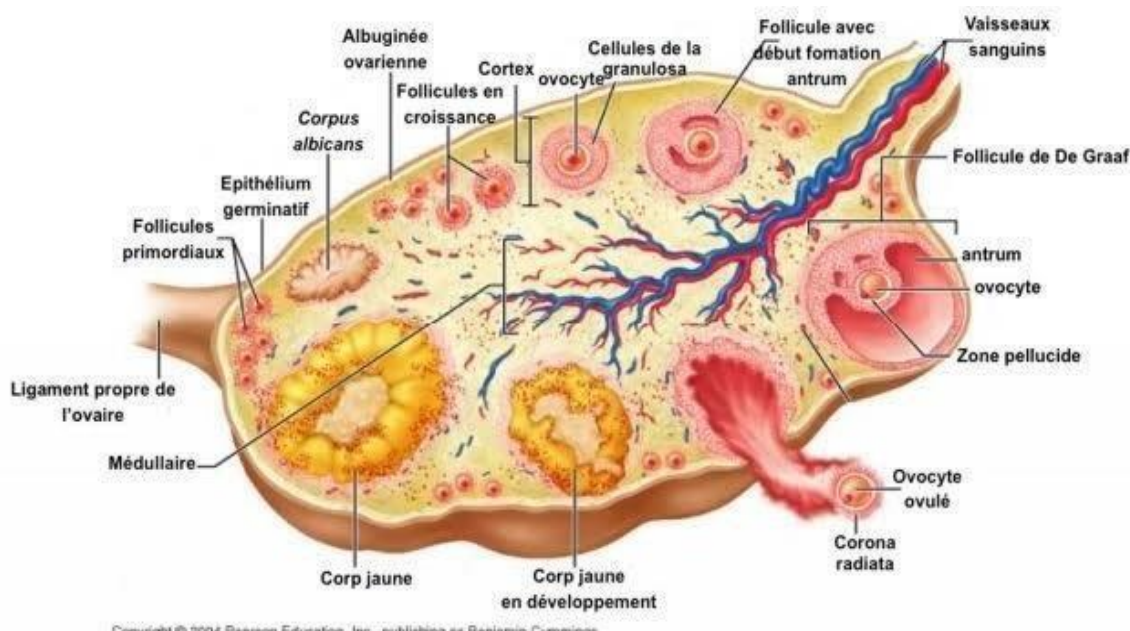
zones le cortex dans la partie externe, et la médullaire située au centre dite aussi parenchyme (Hédon ,2005).

**Épithélium** Ils 'agit d'un simple épithélium simple cubique, qui recouvre les ovaires (Anastacio, 2014).

**Albuginée ovarienne** C'est un tissu conjonctif cellulaire dense située au dessous de l'épithélium embryonnaire et entourant le cortex (Anastasio, 2014).

**La zone corticale** C'est la zone fonctionnelle de l'ovaire, elle est limitée extérieurement par un épithélium, (l'épithélium ovarien),un stroma conjonctive-vasculaire de prédominance cellulaire comportant des fibres élastiques et que fibres musculaires lisses, et contient aussi des follicules ovariens aux différents stades du développement, des corps jaunes et des corps fibreux (Cerine, 2022).

**La zone médullaire** C'est une zone parenchymateuse caractérisée par sa richesse en Tissus conjonctif et la présence de : gros vaisseaux sanguins, fentes lymphatiques, fibres nerveuses amyéliniques, diverses cellules (cellules photochromes, cellules sympathicotropes situées dans la partie interne de l'ovaire (Cerine, 2022).



**Figure2:** Structure de l'ovaire (Anastacio, 2014).

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

A partir de la puberté jusqu'à la ménopause l'ovaire exerce deux fonctions essentielles à la reproduction, il s'agit de:

### **2-2-1 La fonction endocrine**

C'est la sécrétion des hormones stéroïdiennes ostéogènes, progestérone, ainsi que les androgènes, nécessaires à l'apparition des caractères sexuels secondaires et à la régulation du cycle menstruel (Anastacio, 2014). Toutes ces hormones sont lipophiles parce que dérivées de cholestérol donc diffusant facilement à travers les membranes cellulaires pour réagir directement sur les récepteurs (Michele, 2017).

### **2-2-2 La fonction exocrine**

Aussi dite fonction gamétogène c'est la production d'ovocytes matures ou ovules (Anastacio, 2014). Ce phénomène commence la puberté et dure jusqu'à la ménopause (Michele, 2017).

### **2-2-2 Cycle ovarien**

Un cycle moyen dure 28 jours et peut aller jusqu'à 30 jours, il est variable d'une femme à une autre, cet événement est sous le contrôle hypothalamo-hypophysaire dont la fonction principale est la sécrétion de FSH et LH (Cerine, 2022). Les ovocytes sont formés à la naissance, cependant, la capacité de libérer des ovules commence à la puberté et cesse généralement dans la cinquième décennie de la vie ou plus tôt (ménopause). La méiose, une division nucléaire spécialisée qui a lieu dans les ovaires et qui produit des cellules sexuelles féminines au cours d'un processus appelé ovogenèse. Les cellules souches femelles, prolifèrent rapidement et augmentent nombre. Leurs cellules filles, les ovocytes primaires, envahissent le tissu conjonctif de l'ovaire où elles forment des follicules primaires entourés d'une monocouche de cellules. A la naissance, les ovaires d'une femme n'ont plus d'ovules. Celui-ci contient déjà tous les ovocytes primaires (environ 2 000 000) qui peuvent rester dans le follicule et produire des ovules viables en attendant la reprise de la méiose. Parce qu'ils sont dans cet état d'hibernation tout au long de leur enfance, la période d'attente est très longue, au moins 10 à 14 ans. À la puberté, l'hypophyse antérieure



## Anatomie et physiologie de l'ovaire

commence à sécréter l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Cela permet à un petit nombre de follicules primaires de croître et de mûrir chaque mois. L'ovulation mensuelle commence ces changements cycliques qui se produisent dans les ovaires chaque mois formant le cycle ovarien. Environ 400 000 œufs restent à la puberté (Marieb, 2008).

Deux phases ovariennes s'alternent après le début de la puberté ils s'agit de la phase folliculaire caractérisée par la maturation des follicules, et la phase lutéale caractérisée par l'apparition du corps jaune, séparées par l'ovulation (Lockhart, 2000).

### La phase folliculaire

Au fur et à mesure que le follicule est stimulé par la FSH il grossit, le liquide s'accumule dans sa cavité centrale, et forme ce qu'on appelle un antrum folliculaire, et l'ovocyte primaire qu'il contient reprend le processus de méiose. La poursuite de la première méiose peut produire deux cellules de tailles différentes. Le plus grand des deux est l'ovocyte secondaire et l'autre est une cellule plus petite appelée globule polaire. Lorsque la maturation est terminée et qu'il devient un follicule mature, le follicule contient un ovocyte secondaire qui fait saillie comme un furoncle à l'extérieur de l'ovaire. Il faut environ 14 jours pour que le follicule atteigne ce stade de maturation.

### L'ovulation

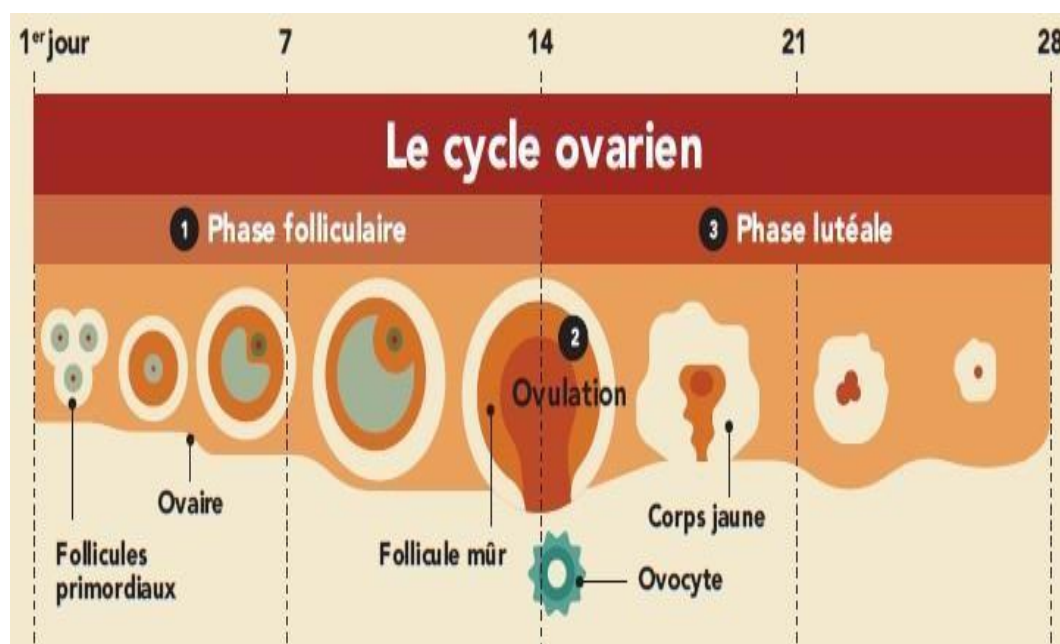
Se produit à peu près au 14<sup>ème</sup> jour du cycle. L'ovocyte secondaire libéré lors de l'ovulation est toujours entouré de sa capsule, appelée *corona radiata*. L'un des follicules submerge généralement les autres et devient le follicule dominant. Nous ne savons pas comment ce follicule a été sélectionné ni comment il s'affirmera ceux autres follicules, mais lorsque la LH est libérée, les follicules qui ont atteint le stade de maturation approprié se rompent et sont connus pour libérer des ovules dans l'abdomen. Les follicules matures qui ne sont pas libérés finissent par devenir trop mûrs et pourrissent.

### La phase lutéale

Le follicule rompu se transforme en une structure glandulaire entièrement différente appelée corps jaune. Une fois que le sperme pénètre dans l'ovocyte secondaire, le noyau de l'ovocyte complète la seconde méiose et donne naissance à un autre globule polaire et à un ovule. Lors de la formation d'un ovule, 23 chromosomes se combinent avec les chromosomes

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

du sperme pour former le noyau de l'ovule fécondé. Un ovule fécondé est la première cellule d'un nouvel individu qui vient d'être fécondé. En revanche, si le spermatozoïde n'entre pas dans l'ovocyte secondaire, il dégénère simplement sans terminer la méiose qui le transforme en ovocyte fonctionnel. La méiose produit quatre spermatozoïdes fonctionnels chez l'homme, tandis que la méiose féminine ne produit qu'un seul ovule fonctionnel et trois petits corps polaires non fonctionnels. Avec peu de cytoplasme, les corps polaires se décomposent rapidement et meurent. Le volume et la structure des cellules sexuelles diffèrent également entre les hommes et les femmes. Les spermatozoïdes sont petits et ont une queue pour se déplacer. La petite quantité de cytoplasme qu'ils contiennent contient peu de nutriments. Par conséquent, les nutriments contenus dans le plasma de sperme sont essentiels à la survie. Contrairement au sperme, l'ovule est une grande cellule immobile et sa richesse en nutriments aide à nourrir l'embryon en développement jusqu'à ce qu'ils l'implante dans l'utérus (Marieb, 2008).



**Figure3:** Le cycle ovarien (Folioart .2020).

### 3 Physiologie de l'ovaire

#### 3-1 Ovogénèse

C'est la formation et la maturation des ovules jusqu'à la fécondation commencent au stade embryonnaire et se déroulent en trois étapes : multiplication, croissance et enfin la maturation, il

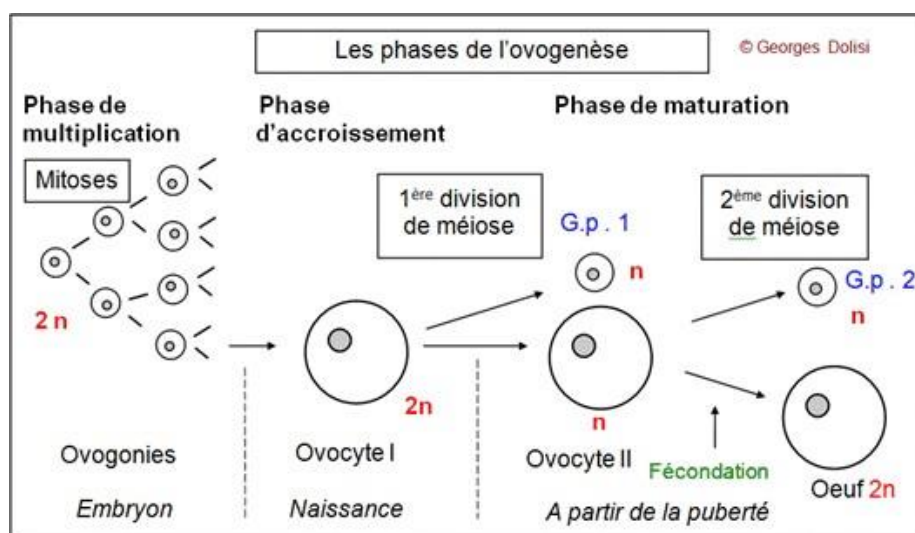
## Anatomie et physiologie de l'ovaire

n'existe pas de phase de différenciation dans l'ovogenèse. Elle est un processus biologique discontinu.

**Phase de multiplication** elle s'intéresse aux ovogonies, cellules souches diploïdes et se caractérise par la succession de mitoses aboutissant à la formation d'ovocytes I (ovocytes primaires), eux aussi diploïdes. Cette étape survient chez les femmes au cours de la vie embryonnaire et fœtale.

**Phase de croissance** elle se caractérise par un élargissement très net de l'ovule I, qui atteint un diamètre de 20 à 120  $\mu$ m, très longue, elle ne se termine que lorsque le follicule mûrit et consiste en la synthèse d'ARN et de protéines qui jouent des rôles fondamentaux lors de la fécondation et dans les premiers stades du développement embryonnaire.

**Phase de maturation** chaque mois entre la puberté et la ménopause, au moment de l'ovulation, l'ovocyte termine la première division de la méiose et donne naissance à l'ovocyte II avec la sécrétion du premier globule polaire. Cette division est très inégale, l'ovocyte II conserve tout le cytoplasme. Peu de temps après, la deuxième division de la méiose commence mais ce processus est à nouveau bloqué et dépend de la survenue ou non de la fécondation (Abrougui, 2018).



**Figure 4:** Les étapes de l'ovogénèse (Abrougui, 2018).

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

**3-2 Folliculogenèse**

Représente des déploiements réguliers commençant par de petites formations simples : le follicule primordial a une structure complexe et volumineuse c'est le follicule mature, qui résulte du passage d'un petit follicule simple à un gros follicule complexe (follicule mûre) (Grace *et al.*, 1998).

**Le follicule primordial** mesure environ 30µm de diamètre, c'est le plus petit des follicules. Il est constitué d'un ovocyte I, en fermé en prophase I, entouré de plusieurs cellules folliculaires aplaties séparées du stroma par une membrane basale : la membrane de Slavjanski.

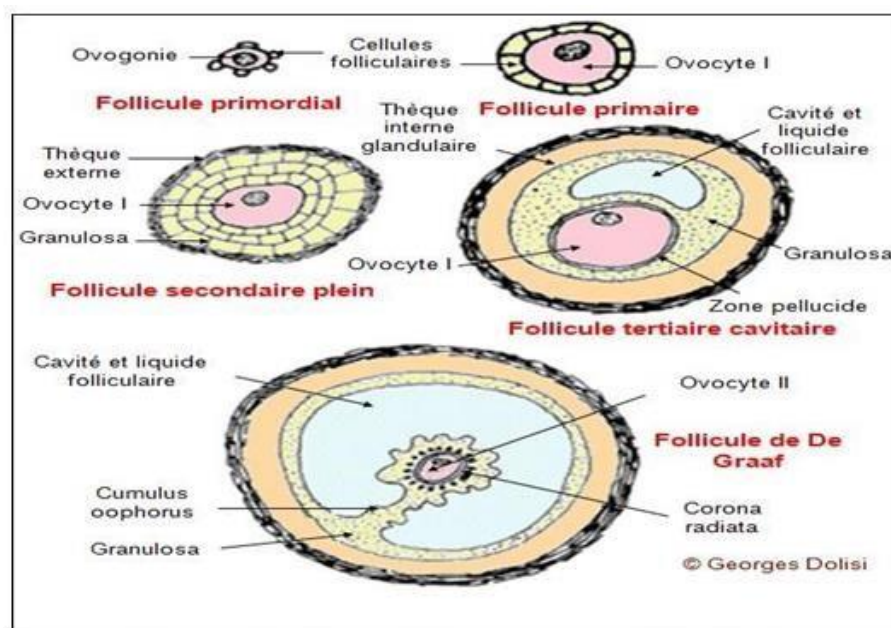
**Follicule primaire** a un diamètre de 45µm à 50µm et se caractérise par un gros ovocyte I dont le stade prophase 1 n'est pas bloqué, une seule couche de cellules folliculaires cubiques, zone pellucide (glycoprotéine) entre l'ovocyte I et les cellules folliculaires, une thèque indifférenciée, et une membrane de Slavjansky entre la thèque indifférenciée et les cellules folliculaires.

**Follicule secondaire** le nombre de couches de cellules folliculaires est supérieur ou égal à deux. L'ensemble des cellules folliculaires est dit granulosa. A ce stade, la thèque s'est différenciée en deux thèques bien distinctes : une interne cellulaire et une externe fibreuse.

**Follicule tertiaire** a presque atteint sa taille adulte, il change de forme pour devenir ovul. L'ovocyte I très massif migre vers la région épaisse granuleuse à devenir excentrique, appelé *cumulus oophorus*, des lacunes apparaissent dans la granulation, remplies de liquide folliculaire, les cellules de la thèque interne sont capables de sécréter des œstrogènes.

**Follicule mûr ou follicule De Graaf** caractérisé par une cavité antrale très volumineuse bordée par la granulosa. Les lacunes fusionnent en une grande et unique vacuole dite antrum folliculaire, qui est remplie de liquide folliculaire. La première couche de *cumulus oophorus*, plaquée contre la zone pellucide se différencie en une *corona radiata*. Quel que heures avant l'ovulation ,l'ovocyte I achève sa division de réduction et abandonne l'ovocyte II ,inclus en meta phase 2 et le premier globule polaire (G.P.), qui reste discrètement dans la zone pellucide (Bouaziz, 2014).

## Anatomie et physiologie de l'ovaire



**Figure 5:** Les étapes de la folliculogénèse (Bougrassa, 2020-2021).

### 3-3 Cycle menstruel

La menstruation se caractérise par la perte de la muqueuse de l'utérus (endomètre) accompagnée de saignements. Ils surviennent en moyenne tous les mois sauf pendant la grossesse et après la ménopause. La durée du cycle est en général 24 à 38 jours, seuls 10 à 15% des femmes ont un cycle qui dure exactement 28 jours, en outre chez 20% des femmes, les cycles sont irréguliers. Les trois phases du cycle menstruel sont:

#### La phase folliculaire

Les taux d'œstrogènes et de progestérone sont faibles, en conséquence, les couches superficielles de la muqueuse de l'utérus (endomètre), qui se sont épaissies, se déchirent, se rompent et défèquent, et des saignements menstruels se produisent. A ce stade, le niveau d'hormone folliculo-stimulante augmente légèrement, provoquant le développement de nombreux follicules, chaque follicule contient un ovule. Plus tard au cours de cette phase, lorsque le taux d'hormone folliculo-stimulante diminue un seul follicule continue généralement à se développer, ce follicule produit les œstrogènes, les niveaux d'œstrogènes continuent ainsi d'augmenter.

## Anatomie et physiologie de l'ovaire

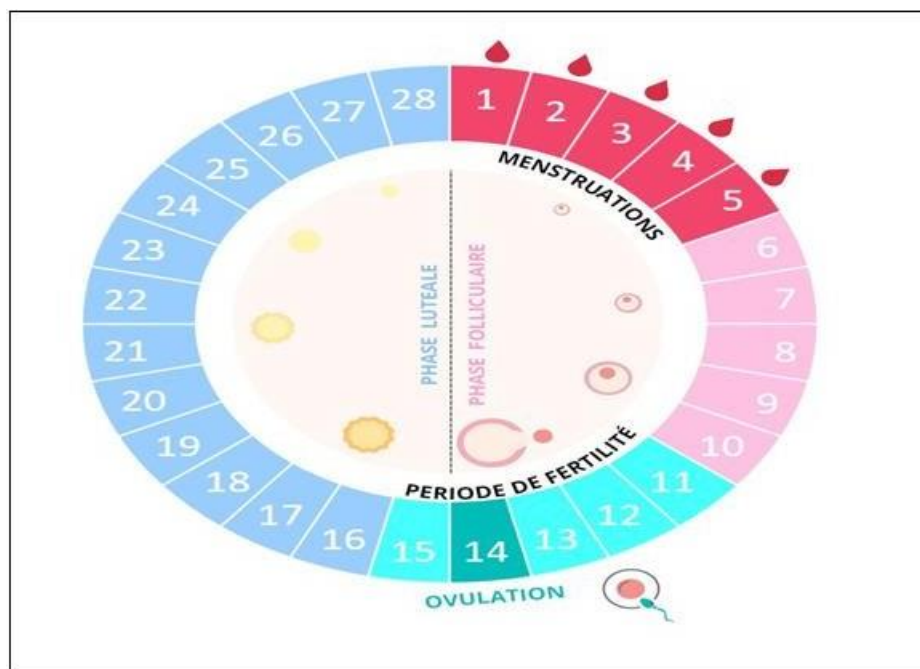
**La phase d'ovulation**

Survient au milieu du cycle (théoriquement le 14<sup>ème</sup> jour) cette phase commence par une augmentation de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculo-stimulante. L'hormone lutéinisante stimule la libération d'un ovule (ovulation), qui se produit généralement 16 à 32 heures après le début de la poussée hormonale. Les niveaux d'œstrogènes chutent pendant ce pic, puis les niveaux de progestérone commencent à augmenter.

**La phase lutéale**

La dernière partie du cycle correspond à la période entre l'ovulation et le début des menstruations suivantes. Les taux d'hormone LH et d'hormone FSH diminuent, après la libération de l'ovule, le follicule rompu se ferme et forme le corps jaune, qui sécrète de la progestérone. Les niveaux d'œstrogènes sont élevés pendant la majeure partie de cette phase. La progestérone et les œstrogènes provoquent un épaissement progressif de la muqueuse utérine en vue d'une éventuelle conception. Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune dégénère et cesse de produire de la progestérone, les niveaux d'œstrogènes diminuent, la muqueuse de l'utérus dégénère et se décolle, les menstruations surviennent (le début d'un nouveau cycle). Si l'ovule est fécondé, le corps jaune continue de fonctionner en début de grossesse et aide à maintenir la grossesse (McLaughlin, 2022).

Anatomie et physiologie de l'ovaire



**Figure 6:**Cycle menstruel chez la femme (Rouvrais, 2021).

# Chapitre 2

## Syndrome des ovaires polykystiques



## Syndrome des ovaires polykystiques

### 1 Historique

Historiquement, le SOPK a été décrit pour la première fois comme une « sclérose kystique des ovaires », puis, en 1935, Stein et Leventhal ont fourni la première description du SOPK, y compris l'hirsutisme, l'aménorrhée et l'anovulation chronique et infertilité, obésité et hypertrophie des ovaires avec des petits kystes après chirurgie.

En 1990, la première définition du SOPK a été publiée lors d'une conférence d'experts parrainée par les National Institutes of Health (NIH). Les principaux critères diagnostiques sont l'hirsutisme et/ou l'hyperandrogénie et l'anovulation chronique (caractérisée par des crampes menstruelles et l'infertilité), puis écarter d'autres pathologies présentant les mêmes symptômes. Cette définition identifie donc le SOPK comme un diagnostic excréteur caractérisé par un excès d'androgènes associé au dysfonctionnement ovarien sous-jacent à la maladie. Puis en 2003, ESHRE et ASRM ont ajouté des critères échographiques spécifiques à l'ancienne définition (définissant ainsi la forme de l'ovaire polykystique). Cela permet aux femmes ayant une anovulation chronique d'être incluses dans ce syndrome sans hyperandrogénie et inversement. Un nouveau groupe de travail d'experts se réunira en 2006 pour évaluer les liens entre les différents phénotypes du SOPK et leur prévalence. Le SOPK est principalement l'hyperandrogénie dont le diagnostic nécessite une hyperandrogénie clinique ou biologique associée à d'autres critères, notamment des critères échographiques. La recherche sur le SOPK est complexe et difficile en raison de sa variabilité. Pour cette raison, en 2012, le NIH a organisé un atelier "Evidence-Based PCOS Methodologies" pour discuter, entre autres, des forces et des faiblesses des critères de diagnostic existants. Le comité a recommandé d'utiliser la norme de 2003. Ce critère est plus large mais doit être accompagné d'une description détaillée du phénotype SOPK (Cauchie, 2017).

### 2 Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK, également appelé dystrophie ovarienne ou syndrome des ovaires micropolykystiques) est une pathologie endocrinienne qui est causée par un déséquilibre hormonal. On l'appelle aussi syndrome de Stein-Leventhal, du nom des deux médecins qui l'ont décrit pour la première fois en 1935 (Gendre, 2021).

## Syndrome des ovaires polykystiques

Ce syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des troubles hormonaux les plus courants chez les femmes. La maladie affecte généralement les femmes en âge de procréer (Torre et Fernandez 2007) Les ovaires contiennent de nombreux kystes folliculaires, de 2 à 6 mm de diamètre, parfois plus. Les ovaires peuvent être élargis avec des parois lisses et épaissies ou rester de taille normale (Pinkerton,2023). Ce syndrome est généralement caractérisé par une anovulation ou une oligo-ovulation, il se manifeste généralement par des cycles menstruels irréguliers, des niveaux élevés d'androgènes (un type d'hormone comprenant la testostérone) dans le corps et de petits kystes dans les ovaires. Le SOPK peut provoquer des symptômes tels qu'une croissance excessive des poils du visage et du corps, de l'acné et des sautes d'humeur, des troubles de la fertilité et une prise de poids (Druet,2018).

Le syndrome SOPK est également associé à la résistance à l'insuline (comme le diabète), qui affecte de nombreux autres systèmes du corps et peut avoir des conséquences à long terme sur la santé. Ce n'est pas une maladie au sens habituel. Il s'agit plutôt d'un ensemble de symptômes qui affectent la santé reproductive et cardiaque d'une femme et qui ont un impact significatif sur sa santé globale et son mode de vie (Trimèche *et al.*, 2004).

### 3 Epidémiologie

Le syndrome touche environ un tiers des femmes qui viennent consulter pour infertilité. Ce syndrome présente 90 % des troubles ovulatoires et 90 à 95 % des hirsutismes (Benchimol, 2014). Plusieurs études récentes ont examiné la prévalence des symptômes du syndrome des ovaires polykystiques dans des populations non sélectionnées, avec environ 5 % des femmes présentant des signes cliniques précis d'hyperandrogénie (hirsutisme ou acné) avec un excès biochimique d'androgènes (taux plasmatiques élevés) associés à une anovulation chronique. D'autres études ont examiné les changements dans l'expression du SOPK au cours des différentes étapes de la vie. Il est bien connu que ce syndrome survient généralement peu de temps après le début des premières menstruations. Il a également été suggéré que la puberté précoce pourrait être le premier signe discernable de l'apparition du syndrome. Les jeunes filles touchées souffrent d'hyper-insulinémie, de taux élevés de sulfate de dé hydro-épi-androstérone (SDHEA) et oligo-ménorrhéiques peu après la ménarche. Puis, vers la fin de la trentaine, les troubles menstruels et l'hyperandrogénie tendent à se normaliser, supprimant les principaux symptômes rapportés par ces femmes (Torre et Fernandez, 2007).

## Syndrome des ovaires polykystiques

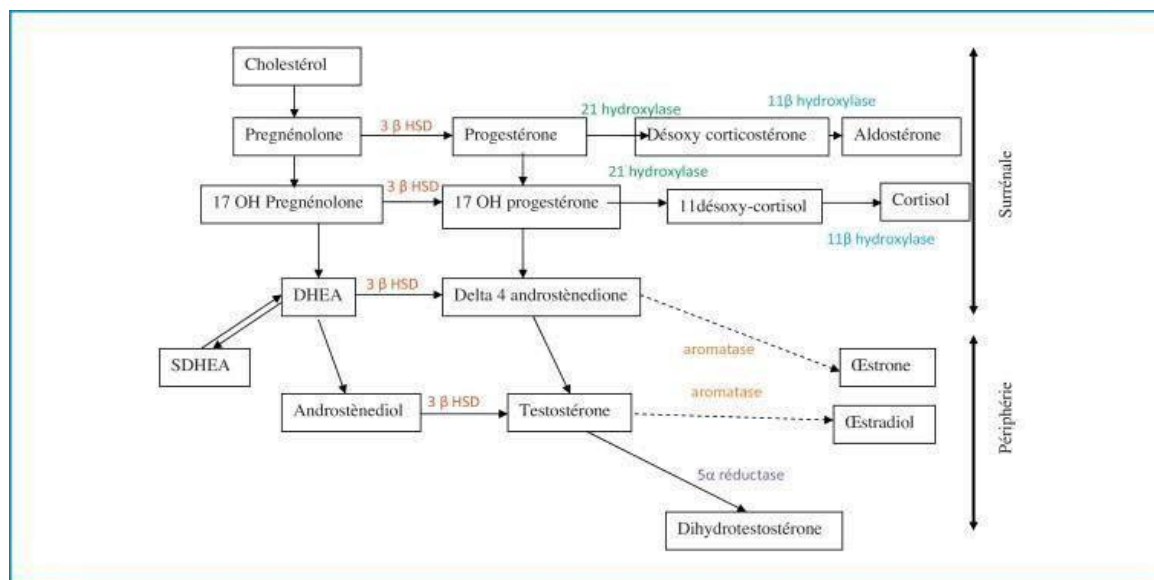
### 4 Physiopathologie

C'est un syndrome multifactoriel sans anomalies hypophysaires ou hypothalamiques. Peut-être une anomalie ovarienne primaire, leur physiopathologie est complexe.

#### 4-1 L'hyperandrogénie

C'est le résultat d'un dérèglement intrinsèque des cellules stéroïdogènes dans la capsule interne de l'ovaire. Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les cellules de la thèque chez les femmes atteintes du SOPK sont très actives dans la conversion des précurseurs androgènes en testostérone. La production excessive d'androgènes ovariens persiste *in vitro* en l'absence d'insuline ou de LH. Ce dysfonctionnement majeur des cellules des thèques peut être exacerbé par une sécrétion excessive de LH et d'insuline. En réponse à la LH, les cellules thèques synthétisent des androgènes. La biosynthèse des androgènes nécessite des enzymes du cytochrome P450 telles que la 17 $\alpha$ -hydroxylase et la 17-20-lyase pour convertir la progestérone en androstènedione. L'androstènedione est ensuite convertie en testostérone par la 17 $\beta$ HSD (17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase) ou aromatisée en œstrone par l'aromatase. Ces enzymes sont également des lieux de dérégulation, vraisemblablement basés sur les mécanismes de la stéroïdogénèse ovarienne anormale dans le SOPK. La LH régule les cellules de la thèque pour la synthèse des androgènes et la FSH stimule l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa. Lorsque la sécrétion de LH dépasse la sécrétion de FSH, l'ovaire synthétise préférentiellement les androgènes. La fréquence de libération de GnRH par l'hypothalamus détermine le rapport entre la FSH et la LH synthétisées par l'antéhypophyse. Plus la fréquence de la GnRH est élevée, plus la LH est synthétisée au détriment de la FSH. Les femmes atteintes du SOPK semblent avoir une plasticité accrue de la GnRH, ce qui augmente la fréquence de libération de LH, contribuant à une hyperandrogénie (Cauchie, 2017).

## Syndrome des ovaires polykystiques



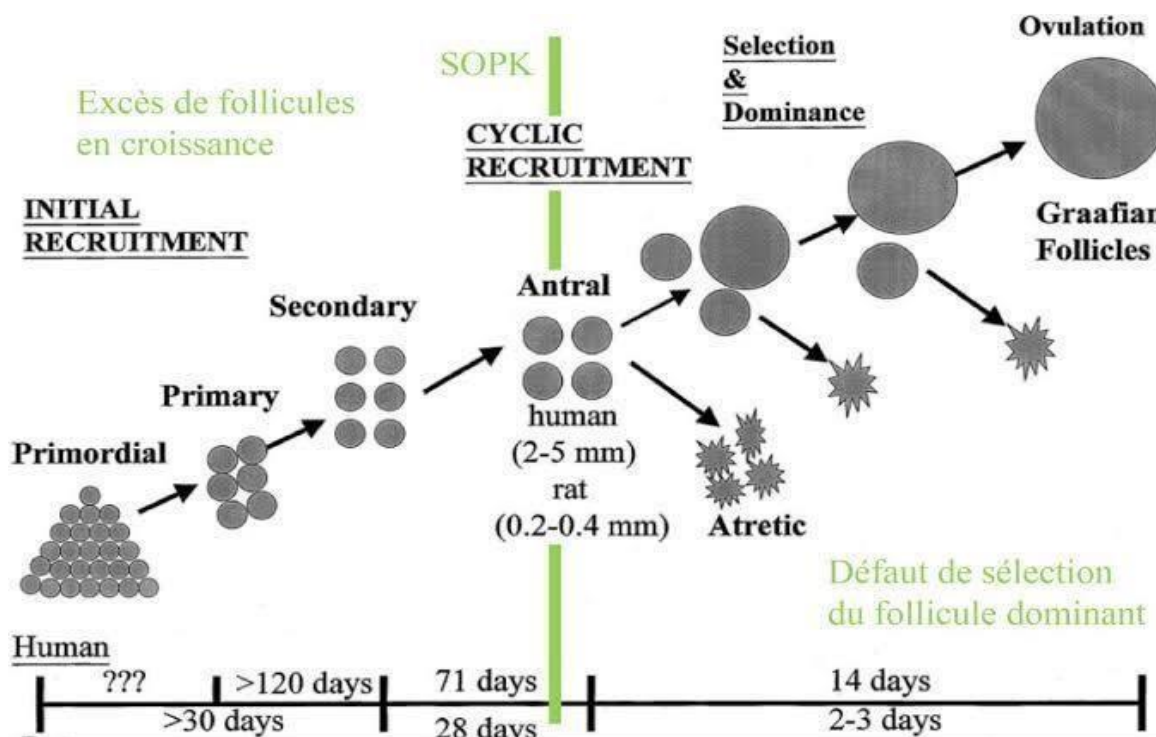
**Figure 7 :** L'hyperandrogénie féminine (Cauchie, 2017).

#### 4-2 Les Troubles de folliculogénèse

Ce trouble se compose de deux composants physiopathologiques distincts : la prolifération des follicules et l'incapacité de sélectionner un follicule dominant, autrement connu sous le nom de "l'arrêt folliculaire". Les follicules à croissance excessive affectent tous les follicules à l'exception des follicules primordiaux. Par conséquent, la réserve ovarienne n'est pas augmentée. L'augmentation de la croissance folliculaire peut s'expliquer par l'hyperandrogénie. Les petits follicules sont très sensibles aux androgènes surproduits par la thèque interne et commencent à se développer, d'où l'aspect caractéristique de l'ovaire à l'échographie avec de nombreux follicules de 2 à 9 mm, ensuite, il y a un défaut de sélection folliculaire dominant avec arrêt de croissance folliculaire. Chez les femmes ovulatoires normales, la FSH permet la sélection du follicule dominant. Chaque follicule a un seuil de sensibilité à la FSH, le follicule dominant étant le plus bas. Pendant le pic de FSH de la phase folliculaire, les follicules se développent en fonction de leur sensibilité à la FSH. Dans le SOPK, l'action de la FSH est altérée et l'action de la LH se produit prématurément en raison de l'acquisition prématurée du récepteur, empêchant la sélection des follicules dominants à partir du pool de follicules accru. À mesure que le nombre de follicules augmente, un excès d'AMH est sécrété par l'ensemble du pool de follicules en croissance conduisant à une rétro-régulation négative de la FSH et induisant un effet inhibiteur sur l'activité de l'aromatase, entraînant une inhibition de la maturation folliculaire. L'hyperinsulinisme conduit aussi à la différenciation des

## Syndrome des ovaires polykystiques

cellules de la granulosa, à l'arrêt de la croissance et à l'atrésie folliculaire. Il modifie également la maturation folliculaire et est impliqué dans la sensibilité prématurée des petits follicules en croissance à la LH. Ces deux mécanismes seraient donc à l'origine de l'accumulation de nombreux petits follicules entraînant un manque de sélection du follicule dominant (Cauchie, 2017).



**Figure 8 :** Durées du recrutement folliculaire, du processus de sélection dans l'ovaire et conséquences du SOPK (Peigne *et al.*, 2013).

#### 4-3 Le syndrome métabolique

La plupart des femmes atteintes du SOPK ont une résistance à l'insuline, qu'elles aient un IMC normal ou qu'elles soient en surpoids. La cause de la résistance à l'insuline dans le SOPK n'est pas entièrement comprise. Son origine semble être génétique, avec une zone de vulnérabilité au niveau de la région chromosomique 19p13.2. Il existe de nombreuses autres hypothèses, dont celle d'une erreur innée du métabolisme. Les mères de patientes atteintes du SOPK peuvent être porteuses de certains traits métaboliques, mais cette hypothèse contredit d'autres études qui mettent l'accent sur l'héritage père-fille du syndrome métabolique. Il n'y a pas d'études convaincantes montrant une relation causale claire avec hyperandrogénie anovulation et résistance à l'insuline. Associé à une résistance à

## Syndrome des ovaires polykystiques

l'insuline, l'hyperinsulinisme est couramment présent dans le SOPK. C'est le syndrome métabolique classique (surpoids, obésité, augmentation de l'obésité centrale) mais parfois est isolé soupçonnant des anomalies génétiques ou une étiologie idiopathique. L'hyperinsulinisme contribue directement et indirectement à l'hyperandrogénie. Dans la thèse, l'insuline améliore la synthèse d'androgènes induite par la LH. Il inhibe la synthèse hépatique de SHBG, augmente la fraction libre de testostérone (forme active) et provoque l'hirsutisme. L'insuline peut également agir sur les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure en stimulant la sécrétion de LH et en ralentissant la synthèse d'IGFBP1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1), augmentant ainsi la forme libre d'IGF (Insulin-like Growth Factor) et stimulant directement la stéroïdogénèse ovarienne. En résumé, les femmes atteintes de SOPK ont souvent sur le plan clinique des troubles du cycle avec un hirsutisme et sur le plan biologique, une augmentation de la LH par rapport à la FSH, une insulino-résistance, une SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) basse alors que la testostérone est normale voire modérément augmentée (Cauchie, 2017).

### 5 Symptômes

Les symptômes se manifestent différemment d'une femme à l'autre : certains peuvent être très forts et invalidants, tandis que d'autres peuvent être très légers, voire absents.

#### 5-1 Signes gynécologiques

##### Troubles de l'ovulation

Sont souvent le premier signe avant-coureur du SOPK. Elle peut être rare (trouble ovulatoire) ou non ovulatoire (pas d'ovulation). Il y a aussi le phénomène d'aménorrhée ou règles irrégulières, avec un cycle menstruel de plus de 40 jours.

##### L'infertilité

Le syndrome des ovaires polykystiques est la principale cause d'infertilité chez la femme. Ces problèmes de fertilité peuvent aller de la difficulté à tomber enceinte à l'infertilité complète. Parmi les femmes atteintes du SOPK, près de la moitié sont stériles. Le SOPK peut également entraîner des complications de la grossesse, telles qu'un risque accru de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle pendant la grossesse, de pré-éclampsie, de naissance prématurée et de faible poids à la naissance.

## Syndrome des ovaires polykystiques

### **Augmentation du volume des ovaires**

Au début du cycle menstruel, chaque ovaire contient généralement 5 à 10 petits follicules, d'environ 5 mm. Un seul d'entre eux deviendra un ovocyte fécondable. Dans le SOPK, un excès d'androgènes interfère avec la maturation des follicules, entraînant l'accumulation de follicules immatures sans follicule dominant. Par conséquent, l'échographie pelvienne a montré de nombreux petits follicules (au moins 20 follicules de moins de 9 mm de diamètre) et/ou un volume ovarien important (supérieur à 10 ml) sans la présence de kystes ou de follicules dominants. Cependant, cette observation n'est pas suffisante pour le diagnostic du SOPK, car les femmes en âge de procréer sont touchées sans présenter d'autres symptômes de la maladie (Giacobini, 2019).

### **Diminution du volume de la poitrine**

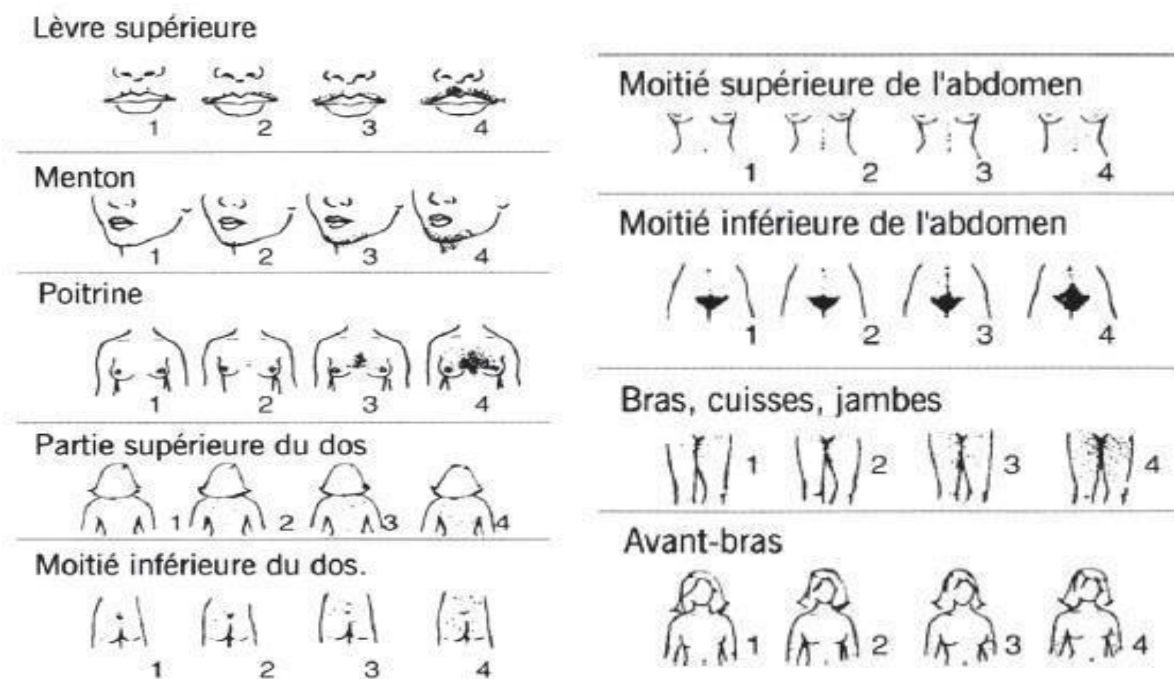
Les femmes atteintes du SOPK peuvent avoir une hypoplasie mammaire, caractérisée par un faible volume mammaire. Pendant la grossesse, le volume des seins peut ne pas augmenter, et une grande différence dans la taille des deux seins et une faible production de lait sont observées.

## **5-2 Troubles cutanés**

### **L'hyperpilosité ou l'hirsutisme**

Le syndrome des ovaires polykystiques entraîne une production anormalement élevée d'androgènes, en particulier la testostérone, qui provoque une hyperandrogénie. Le principal symptôme de cet excès d'hormones mâles est l'hyperpilosité. Les femmes atteintes de cette affection ont une pilosité excessive dans des zones normalement réservées aux hommes : menton, lèvre supérieure, poitrine, dos, fesses...70 % des femmes atteintes du SOPK sont concernées par cette pilosité qui peut provoquer des désagréments quotidiens. Les pilules contraceptives peuvent être utilisées comme traitement de première intention de l'hirsutisme (Berthon, 2022).

## Syndrome des ovaires polykystiques



**Figure 9** : Score de Ferriman et Gallwey permettant de quantifier le degré d'hirsutisme (Paul, 2015).

### Perte de cheveux ou l'alopecie

Un autre symptôme de l'hyperandrogénie qui se manifeste chez certaines femmes est l'alopecie, ou chute de cheveux. Chez les femmes atteintes de SOPK, la perte de cheveux se voit sur la partie supérieure du crâne et au niveau des sinus frontaux (Berthon, 2022).

### L'acné

La production excessive de testostérone due au SOPK contribue également à l'acné. Dans le syndrome des ovaires polykystiques, il n'est pas rare que l'acné et la peau grasse persistent au-delà de 20 ans (Berthon, 2022).

### La couleur de la peau

Le SOPK peut être associé à un assombrissement et à un épaississement de la peau des aisselles, du cou, de l'aîne et des plis cutanés. Ce phénomène, appelé *acanthosis nigricans* s'explique par la résistance à l'insuline (Berthon, 2022).



## Syndrome des ovaires polykystiques

**6 Diagnostic**

Depuis le Consensus de Rotterdam de 2003, la description prend en compte des critères cliniques, hormonaux et échographiques. Les stratégies de diagnostic sont les suivantes :

- Critères cliniques
- Échographie pelvienne
- Tests pour exclure d'autres troubles endocriniens, tels que la mesure de la testostérone, de la FSH, de la prolactine et de la TSH sériques (Pinkerton, 2023).

Le diagnostic de SOPK est confirmé si au moins deux des trois critères suivants sont présents (Bourgneuf, 2020).

- **Hyperandrogénie**

Hyper androgénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie) ou biologique

- **Oligo- ou anovulation**

Cycles inférieurs à 21 jours ou supérieurs à 35 jours ou des cycles anovulatoires de durée normale documentés par un dosage de la progestérone en phase lutéale

- **Morphologie ovarienne à l'échographie**

Présence d'au moins un ovaire avec M 12 follicules de 2-9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien L 10 ml sans présence de kyste ni de follicule dominant (Mavromati et Philippe, 2015).

## Syndrome des ovaires polykystiques

**7 Prise en charge**

Une fois le diagnostic de SOPK posé, la prise en charge initiale de l'infertilité devrait comprendre la perte de poids et l'exercice physique de façon à ce que la patiente se trouve sous le seuil d'obésité de classe 2 ( $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ ). Par la suite, le traitement médical de première intention pour le déclenchement de l'ovulation par citrate de clomifène plus ou moins associé à la metformine (Torre, 2008) devrait comprendre l'administration d'inhibiteurs de l'aromatase, et de modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques, selon leur disponibilité. Les médicaments insulino-sensibilisants ne devraient pas être utilisés comme traitement de première intention, mais pourraient être administrés comme traitement d'appoint selon le cas. Si ces traitements échouent donc l'orientation vers un endocrinologue de la reproduction pour évaluer la possibilité d'un recours au déclenchement aux gonadotrophines, un drilling ovarien, ou à la FIV (Smithson *et al.*, 2018).

# Chapitre 3

## Génétique du syndrome des ovaires polykystiques

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

**1 Modes de transmission de SOPK**

Des enquêtes génétiques familiales des femmes présentant un SOPK suggéraient fortement l'existence d'une composante héréditaire avec transmission de type autosomique dominante avec une pénétrance incomplète (Robin *et al.*, 2012). Une transmission héréditaire dominante du SOPK de faible pénétrance et d'expressivité variable a été rapportée (Boinet 2017).

Dans une étude de jumeaux homozygotes, un deuxième jumeau est atteint dans 70 % des cas. De même l'étude des sœurs de femmes présentant des ovaires polykystiques montre qu'elles présentent des ovaires multi folliculaires dans 50 % des cas , et même un syndrome complet dans un certain nombre de cas, notamment en cas d'obésité (Stimous *et al.*, 2023).Ce syndrome est en fait considéré comme un désordre multigénique complexe et plusieurs hypothèses ont été émises concernant l'héritabilité de ce syndrome fondées sur un ensemble d'arguments tels que:

- L'observation de foyers familiaux de SOPK (co-affection mère-fille dans 35 % des cas et des sœurs dans 40 % des cas).
- L'existence possible d'un phénotype masculin : calvitie précoce, élévation du SDHA tolérance au glucose

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

**Tableau I :** Quelques modes de transmission héréditaires du syndrome des ovaires polykystiques (Crand et Pugeat, 2008).

Auteur	Critères de diagnostic	Mode de transmission
Cooper et al.,1968	Oligoménorrhée + hirsutisme + œlioscopie	Autosomique dominant à pénétrance incomplète
Givens et al.,1971et1988	Hirsutisme + chirurgie	Autosomique dominant ( ou lié à l’X ?)
Ferriman et Purdie,1979	Oligoménorrhée + hirsutisme +imagerie (pneumopéritone)	Autosomique dominant à pénétrance variable
Hague et al.,1988	Oligoménorrhée + hirsutisme + échographie	Autosomique dominant
Lunde et al.,1989	Oligoménorrhée+ hirsutisme+chirurgie (résection cunéforme )	Autosomique dominant
Carrey et al.,1993	Echographie et chez les garçons alopecie Précoce	Autosomique dominant 90% de pénétrance

**2 Gènes candidats impliqués dans les anomalies des SOPK****2-1 Gènes impliqués dans la synthèse des androgènes**

L’hyperactivité, dite fonctionnelle de l’ovaire, est un terme utilisé par de nombreux auteurs pour définir la capacité de l’ovaire polykystique à produire trop d’androgènes après stimulation par LH (indirecte sous l’effet d’un analogue du GnRH, ou directe par administration d’HCG).L’augmentation de la capacité de sécrétion d’androgènes par des cellules de la thèque, cultivées *in vitro* à partir d’ovaires polykystiques, est en accord avec le concept d’une anomalie primitive de la biosynthèse des androgènes. Cette anomalie relève soit d’une cause génétique, soit d’un effet d’empreinte métabolique acquis et durable. Ainsi, on comprend que les premiers gènes candidats, explorés pour la susceptibilité de développer un syndrome des SOPK, sont ceux qui codent pour les enzymes de la synthèse des androgènes et la sécrétion ou les mécanismes

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

d'action de l'insuline (Crand et Pugeat, 2008).

**2-2 Gènes impliqués dans la synthèse des glucocorticoïdes****a- Gène CYP11A**

Le gène *CYP11A* est un candidat biologique crédible car il code pour le P450<sub>scc</sub> (également connu sous le nom de cytochrome P450<sub>scc</sub> ou de clivage de la chaîne latérale du cholestérol) l'enzyme qui catalyse l'étape initiale et limitant de la biosynthèse des androgènes surrénaliens et ovariens (Gaasenbeek *et al.*, 2015). Dans le promoteur du gène *CYP11A* un polymorphisme de répétition d'un motif penta nucléotidique (TTTTA) existe, l'allèle 4 (pour 4 répétitions du motif) est associé à la concentration circulante de testostérone dans des familles de SOPK. L'association de ce polymorphisme au SOPK a été confirmée par Diamanti-Kandarakis *et al.*, dans une étude sur une population Grecque, mais infirmée par l'étude de groupe d'Urbanek *et al.* une autre étude Espagnol en 'a pas montré d'influence de ce polymorphisme sur l'hyper androgénie il a été aussi montré que l'association allélique 4/6 est associée aux concentrations les plus élevées d'androstènedione dans une population de femmes hirsutes. Ces observations divergentes sont probablement dues aux différences ethniques des populations étudiées (Crand et Pugeat, 2008).

**b- Gène CYP17**

Le Gène de la P450<sub>c17</sub> localisé au niveau du chromosome 10q24-q25 et code pour une protéine de 508 acides aminés et de poids moléculaire de 57 KDa. Cette enzyme possède deux activités la première activité est la 17  $\alpha$ -hydroxylase qui mène l'activité des glucocorticoïdes, e la deuxième qui est une activité 17,20-Lyase qui mène la formation des androgènes (Beland 2016). Un polymorphisme d'un seul nucléotide au niveau de la séquence du promoteur du gène cytochrome P450,17-hydroxylase/17,20 lyase du coté 5' du gène *CYP17* n'a pas été associé au taux de testostérone élevé chez les femmes avec les ovaires polykystiques. En 2000, Wickenheisser *et al.*, ont signalé une élévation de la séquence du promoteur du gène *CYP17* dans les cellules de la thèque de patientes avec SOPK par rapport à des patientes témoins (Clement, 2006).

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

**c- Gène CYP21**

Ce gène code pour le cytochrome p450c 21 du 21 hydroxylase, localisé au niveau du bras court du chromosome 6 de la région HLA de CMH. Une mutation au niveau de la 21 hydroxylase aboutit à l'accumulation de la 17 hydroxyprogestérone (17-OPH) qui n'autorise pas la voie de synthèse des androgènes, donc responsable d'une hyperandrogénie. Il existe deux formes de mutation, la forme classique où les deux allèles sont porteurs d'une lésion sévère, et la forme non classique représentée par une mutation ponctuelle, où les patients sont soit homozygotes soit hétérozygotes, dans ce cas l'allèle porte une autre mutation modérée il en résulte une hypersécrétion modérée de l'ACTH qui est responsable d'une hyperplasie des surrénales qui est une maladie pouvant mimer le phénotype syndrome des ovaires polykystiques (Drutel, 2006).

**2-3 Gènes impliqués dans le métabolisme des Carbohydrates**

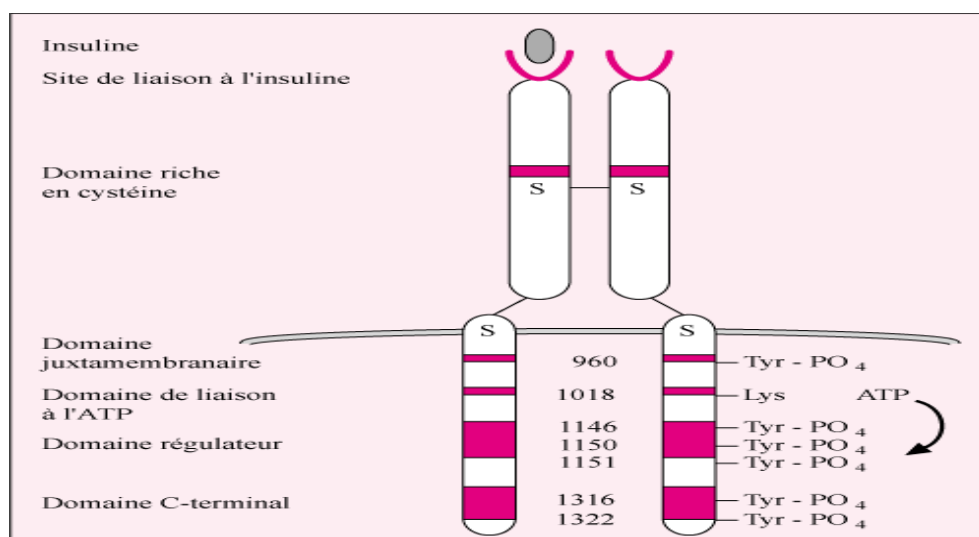
La prévalence de la résistance à l'insuline et du dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques dans le syndrome des ovaires polykystiques et le risque accru de développer un diabète de type II sont maintenant bien reconnus. De plus, l'insuline agit via ses propres récepteurs et à des concentrations élevées via les récepteurs IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline-1) pour stimuler la stéroïdogénèse. Cela a conduit à une enquête hypothétique selon laquelle la résistance à l'insuline pourrait être une anomalie majeure dans le SOPK (Crand et Pugeat, 2008).

**a- Gène du récepteur de l'insuline**

Des mutations dans le gène du récepteur de l'insuline entraînent une résistance sévère à l'insuline associée à un *acanthosis nigricans* et au syndrome des ovaires polykystiques. Plusieurs études ont séquencé le gène du récepteur de l'insuline chez des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques avec et sans résistance à l'insuline. Les données pertinentes ne sont pas mises en évidence, cependant, des gènes proches du récepteur de l'insuline peuvent contribuer au SOPK. Deux études indépendantes ont trouvé une association entre un marqueur situé à 2 mégabases du récepteur de l'insuline près du centromère (D19S884 sur le chromosome (19p13.3) et le

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

SOPK. Il existe une corrélation claire entre les niveaux de testostérone et cette région chromosomique couvrant 100 000 nucléotides. Il s'agit d'un locus a priori indépendant du gène récepteur de l'insuline (Jin *et al.*, 2005). Cette région a été séquencée et sept nouveaux gènes non encore caractérisés ont été identifiés. La possibilité de cette région est particulièrement intéressante car elle peut abriter des gènes qui affectent la production de testostérone. Les femmes porteuses de variantes de ce gène associées à une production excessive de testostérone courent un risque accru de développer le SOPK, en particulier si elles sont obèses ou ont un diabète de type II associé. Par conséquent, elles ont tendance à libérer trop d'androgènes. Ce locus semble être une région candidate majeure dans l'identification du gène du syndrome OPK (Kashima *et al.*, 2013).



**Figure 10:** Représentation schématique de la structure du récepteur de l'insuline (Bastard et Bernard, 1995).

#### a- Anomalie du gène de l'insuline

Les variants alléliques (classe III) de la région hypervariable VNTR (Variable Number of Tandem Repeat) située en 5' en amont du gène de l'insuline (11p15.5) sont associés à une forte capacité à sécréter de l'insuline. Ce polymorphisme de classe III s'est avéré plus fréquemment associé au phénotype SOPK, en particulier chez les femmes ayant des cycles anovulatoires. Les femmes avec un ou deux allèles de classe III avaient des niveaux plus élevés d'hyperinsulinémie



### La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

et d'indice de masse corporelle (IMC) que les femmes avec le génotype I/I. De plus, l'homozygote III/III était plus fréquent chez les femmes SOPK symptomatiques que chez les femmes SOPK asymptomatiques. Ce polymorphisme de classe III peut prédisposer au risque de développer un SOPK et un diabète de type 2 avec anovulations. Le variant allélique conserve également une association avec le diabète de type 2 (Crand et Pugeat, 2008).

#### ***b- Anomalie des gènes des protéines substrats du récepteur de l'insuline***

Les protéines substrats du récepteur de l'insuline (protéine IRS : IRS-1 et IRS-2) sont essentielles pour la signalisation intracellulaire de l'insuline. Dunaif *et al* ont montré que dans les fibroblastes cultivés de patientes SOPK, l'augmentation de la phosphorylation basale de la sérine de la sous-unité  $\beta$  du récepteur de l'insuline diminuait son activité tyrosine kinase et donc la signalisation de l'insuline. L'étude n'a pas montré d'association entre le SOPK et les gènes IRS, mais a trouvé principalement des variants alléliques IRS-1 et IRS-2 chez 53 patientes atteintes du SOPK. Ces variantes étaient également plus fréquentes chez les patientes présentant une résistance à l'insuline (Crand et Pugeat, 2008).

#### ***b- Gène de la Calpaïne10***

Les protéines de la famille Calpain (CAPN) sont des protéases, des enzymes capables de digérer les protéines. Un membre de cette famille multigénique semble être associé au diabète de type II. Le gène Calpaïne 10 (CAPN-10) suspect du diabète possède déjà deux protéases (carboxypeptidase E et prohormone convertase 1). Le gène CAPN-10 est un gène complexe composé de 13 exons et 15 introns situé sur le bras long du chromosome 2. Ce gène est exprimé dans huit protéines différentes par épissage alternatif CAPN-10a, b, c, d, e, f, g et h. Ces isoformes multiples ainsi que l'expression ubiquitaire de CAPN-10, suggèrent de multiples rôles cellulaires différents pour les produits de ce gène (Dasguptas *et al.*, 2012).

La calpaïne est une protéase à cystéine qui semble augmenter la susceptibilité au diabète de type 2 en augmentant le risque de résistance à l'insuline. Il a été montré que l'haplotype 112/121 était significativement associé à une résistance à l'insuline et à un risque multiplié par deux de SOPK (Crand et Pugeat, 2008).

## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

**2-4 Gènes impliqués dans l'action et la régulation des gonadotrophines*****a- Gène de LH et de son récepteur***

La LH joue un rôle déterminant, potentialisé par l'hyperinsulinisme, dans la production thécale des androgènes. L'analyse structurale du gène de la sous-unité b de la LH révèle l'existence des polymorphismes Trp 8 Arg et Ile 15 Thr responsables des variantes structurales de la LH. Ces anomalies ont été trouvées avec une fréquence égale chez les femmes atteintes du SOPK et chez les témoins sains. Cependant, aucune étude n'a été menée chez les adolescentes. Des mutations qui inactivent le récepteur LH ont été identifiées chez les filles présentant un caryotype normal (XX), une aménorrhée primaire secondaire avec élévation de LH et des ovaires polykystiques à l'échographie. À ce jour, aucune étude génétique n'a examiné le gène du récepteur LH chez les adolescentes atteintes du véritable SOPK (Kuriokah *et al.*, 1999).

Un autre variant de la sous-unité s de LH a été identifié et serait présent chez 4 % des femmes infertiles. Les mutations activatrices du récepteur de LH sont responsables de puberté précoce chez les garçons dans un tableau décrit comme la testotoxicose. Chez la femme, aucune mutation activatrice du récepteur de LH n'a été actuellement décrite pour le SOPK (Crand et Pugeat, 2008).

***a- Gène de FSH et son récepteur***

La FSH joue un rôle clé dans la maturation folliculaire et la sécrétion d'œstrogène par les cellules de la granulosa. Chez les patientes atteintes du SOPK, la maturation folliculaire est arrêtée indiquant de possibles anomalies du gène FSH et /ou de son récepteur. Le gène FSHR (récepteur FSH), situé en 2p16.3, s'étend sur 54 kb et contient 10 exons codant pour une protéine de 695 acides aminés. Des SNP (polymorphismes mono nucléotidiques) ont été décrits dans ce gène, aboutissant à différents haplotypes qui modifient la fonction de l'hormone. (Mohiyiddeen *et al.*, 2012). Le gène de la sous-unité FSH-b a été séquencé chez 135 femmes atteintes du SOPK et 105 témoins, aucune mutation génétique n'a été trouvée, seulement le polymorphisme C76T dans l'exon 3. Ce polymorphisme était plus fréquent chez les patientes obèses atteintes du SOPK et sont rait homozygote a été trouvé chez les patientes SOPK plutôt que chez les témoins .

### La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

De même les études du gène du récepteur de la FSH n'ont montré aucune association avec ce dysfonctionnement. Le variant allélique Thr 307/ Ser 680 a été retrouvé avec une fréquence égale chez les patientes et les sujets sains (Ful *et al.*, 2013).

#### ***b- Gène de follistatine***

Les follistatines sont des protéines impliquées dans la régulation précise de l'activité des facteurs de croissance de la famille des facteurs de croissance transformants  $\beta$  (TGF $\beta$ ), notamment en modulant l'activité des activines et des inhibines. Elles sont codées par le gène de la follistatine (FS) de 5,49 kb situé sur le chromosome 5 humain (Crand et Pugeat, 2008). Les follistatines présentent sous trois isoformes, différenciées par le nombre d'acides aminés dont elles sont constituées (315,303,288). Deux de ces isoformes sont obtenus par épissage alternatif (FS-315 et FS-288), le dernier (FS-303) est obtenu par excision d'un peptide de 12 acides aminés dans la partie C-terminale de l'isoforme FS-315. Les follistatines sont synthétisées au niveau des cellules gonadotropes mais aussi au niveau des cellules folliculostellate dans l'hypophyse antérieure, et par les cellules de la granulosa dans l'ovaire mais il est fabriqué par de nombreux autres types de cellules dans d'autres organes. Les follistatines inactivent les facteurs de croissance membres de la famille du TGF $\beta$  en se liant sur eux affectant la quantité de ces protéines pouvant se fixer sur leurs récepteurs. Elles ont la propriété d'agir à proximité de leur lieu de production. Dans le cas de l'activine/inhibine, la follistatine se lie aux sous-unités  $\beta$  de ces protéines ainsi, deux follistatines sont nécessaires pour inactiver l'activine et une inhibine. Dans une vaste étude de 37 gènes candidats SOPK dans une population hétérogène de patientes atteintes du SOPK, y compris des adolescentes, il a été constaté que la liaison la plus forte était observée pour le gène de la follistatine. Il existe actuellement 20 variants du gène de la follistatine, dont le plus courant est le variant A 78T dans l'exon 6 du gène. Les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme ne sont pas bien établies car aucune différence d'expression d'ARNm dans les fibroblastes d'individus SOPK par rapport à des individus sains n'a été rapportée. Ces résultats interrogent le rôle de la follistatine dans la physiopathologie du SOPK (Jesintha *et al.*, 2015).

#### ***b- Gènes du récepteur de la dopamine***

Cinq types de récepteurs de la dopamine, codés par cinq gènes différents, sont actuellement connus. Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), formés par des protéines comportant sept hélices transmembranaires. La dopamine inhibe la sécrétion de GnRH et de

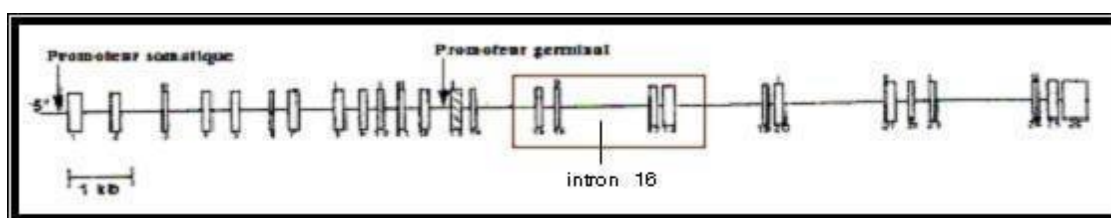
## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

prolactine. Des polymorphismes ont été identifiés dans des gènes des récepteurs de la dopamine D2 et D3. Une étude cas témoins chez des femmes de différentes populations n'a trouvé aucune association significative entre les différents allèles des récepteurs de la dopamine D3 et SOPK (Kahsar *et al.*, 1999).

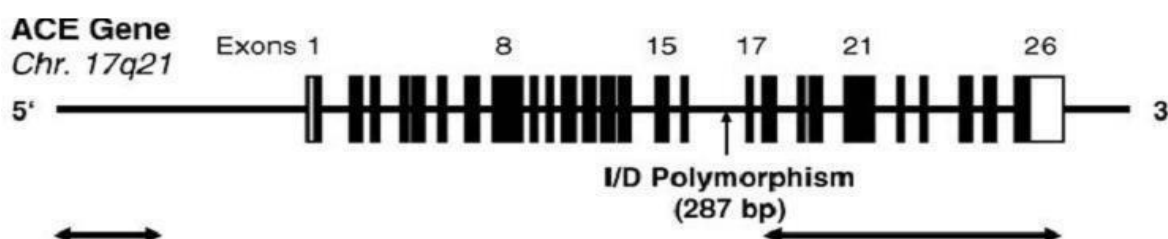
### 3 L'ECA et L'ovaire polykystique

#### 3-1 Gène d'ECA

Le gène de l'ECA a été cloné en 1988 et est localisé sur le chromosome 17, plus spécifiquement sur la bande 17q23 (Bosse, 2001). Il est constitué de 26 exons et de 25 introns, il a une longueur de 21 kb (Ferriere, s.d). Il existe deux transcrits issus de deux promoteurs différents. La région 5' de l'exon 1 contient le promoteur de la forme endothéliale (transcrit de 4.3kb) et l'intron 12 contient le promoteur de la forme testiculaire exprimée dans les cellules germinales (transcrit testiculaire de 3kb) (Taoufik, 2020). La transcription des deux types d'ECA (angiotensin 1 converting enzyme) (peptidyl-dipeptidase A) est régulée par des promoteurs génétiques spécifiques et distincts, localisés sur le même gène (44786 pb ; locus 17q23). Les types somatique et testiculaire de l'ECA sont codés à partir d'une séquence d'ARN messager longue de 4029 pb et de 3.0 kb respectivement (Lefebvre, 2008).



**Figure 11:** Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine (Mehri *et al.*, 2005).



**Figure 12:** Polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) (Dahmeh, 2013).

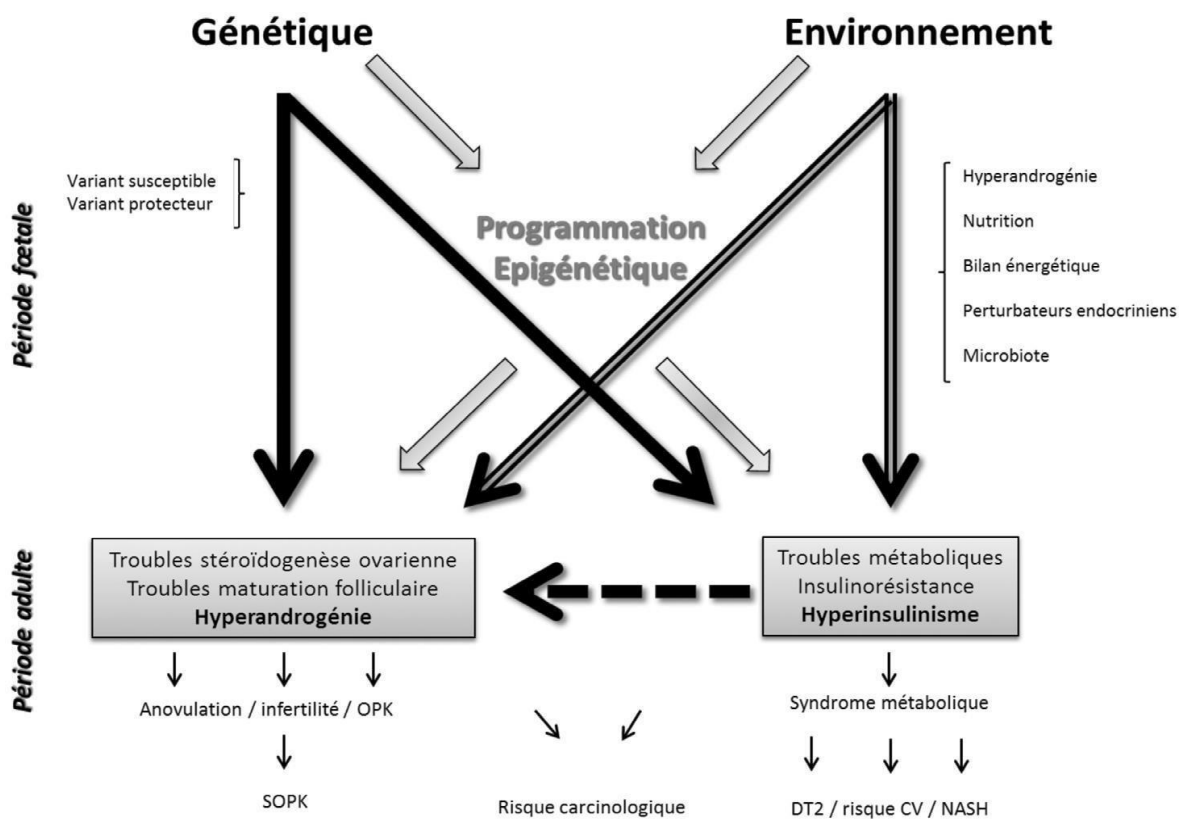
## La génétique de syndrome des ovaires polykystiques

Peu d'études ont décrit le rôle de l'ECA dans les ovaires humains et l'étiologie du SOPK. Il semble que certaines complications du SOPK puissent être associées à des taux élevés d'angiotensine II et à de faibles concentrations de bradykinine. Les variations individuelles de la concentration plasmatique d'ECA sont associées au polymorphisme d'insertion(I)/délétion(D) dans la séquence d'ADN de 287 Pb située dans l'intron 16 du gène ECA. Des études antérieures ont indiqué que les récepteurs de l'angiotensine II sont présents sur les cellules stéroïdogènes responsables de la synthèse des hormones stéroïdes. Il a également été démontré que le SRAA ovarien chez les femmes atteintes de SOPK peut être régulé à la hausse et, en particulier, la présence de l'allèle D entraîne des niveaux plus élevés d'ECA plasmatique, ce qui entraîne par la suite une élévation des taux d'angiotensine II et trouble de la synthèse des hormones stéroïdes. Des études récentes ont étudié l'importance du Polymorphisme I/D du gène ECA dans le SOPK, la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie mais elles ont donné des résultats contradictoires (Ozegowska *et al.* , 2016).

### 4 Epigénétique et syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK est caractérisé par une forte composante héréditaire : entre 60 à 70 % des filles nées de mères atteintes d'un SOPK développent des symptômes. Pourtant, les analyses génétiques n'ont pas permis l'identification de « gènes du SOPK ». Certes, une vingtaine de gènes de prédisposition sont aujourd'hui connus, mais ils expliquent moins de 10 % des cas. D'autres facteurs sont donc nécessairement impliqués dans l'héritabilité de ce syndrome. Des précédentes études cliniques ont suggéré un rôle possible de facteurs épigénétiques associés au SOPK (Giacobini et Boutiller, 2021). A partir de l'analyse du méthylome (niveau de méthylation des cytosines) dans la région promotrice de gènes candidats, certaines modifications ont été identifiées en cas de SOPK (Fenichel *et al.* , 2018). Des études récentes ont analysé dans le sérum ou dans le liquide folliculaire le profil des miRNAs dans le SOPK. Des différences ont été trouvées pour certains miRNAs associés au contrôle de gènes impliqués dans la synthèse des androgènes, l'inflammation, l'adipogenèse et la signalisation de l'insuline, pouvant donc s'intégrer dans la physiopathologie du SOPK. Deux miRNAs semblent particulièrement intéressants comme biomarqueurs dans le SOPK, l'un (miR-222) corrélé positivement à l'insulinémie, l'autre (miR-146a) corrélé négativement à la testostéronémie, après ajustement multi varié à l'âge et à l'IMC (Fenichel *et al.* , 2018).

La génétique de syndrome des ovaires polykystiques



**Figure 13:** Interactions entre les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux dans le SOPK (Fenichel *et al.*, 2018).

# Partie pratique

# Patients et méthodes



## **1 Patients et méthodes**

### **1-1 Population d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective s'étalant du mois de Février jusqu'au mois de Juin de l'année 2023, au niveau du service d'endocrinologie et service de gynécologie du centre hospitalo universitaire Benbadis Constantine ainsi que plusieurs cabinets privés de gynécologie. 122 femmes diagnostiquées avec un SOPK gynécologiquement typique ont été inscrites à l'étude.

### **1-2 Critères d'inclusion**

L'étude a porté sur des patientes SOPK avec diagnostic gynécologique confirmé selon les critères reconnus en gynécologie, présentant au moins une oligo ou anovulation et un aspect échographique évoquant un SOPK. L'inclusion des patientes a été faite après explication des objectifs de l'étude et signature du consentement éclairé.(voir annexe I).

### **1-3 Critères d'exclusion**

Certaines patientes ont été exclues de l'étude faute de manque d'informations dans leurs dossiers médicaux collectés dans les archives de l'hôpital universitaire Benbadis Constantine.

### **1-4 Méthodes**

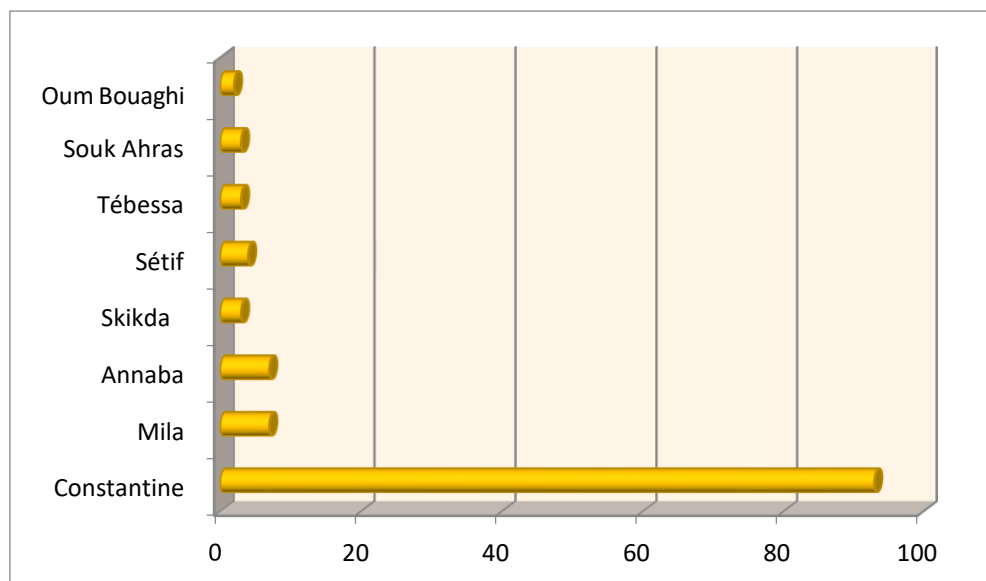
Tous les paramètres de l'étude ont été établis à l'aide du logiciel Excel.

# Résultats et discussion

## 2 Résultats et discussion

### 2-1 Répartition géographique des patientes

Toutes ces femmes sont actuellement traitées pour ce dysfonctionnement au niveau du CHU de Constantine et dans différentes cliniques gynécologiques privées de l'Est Algérien. La répartition géographique des patientes est indiquée ci-dessous (Figure 14).

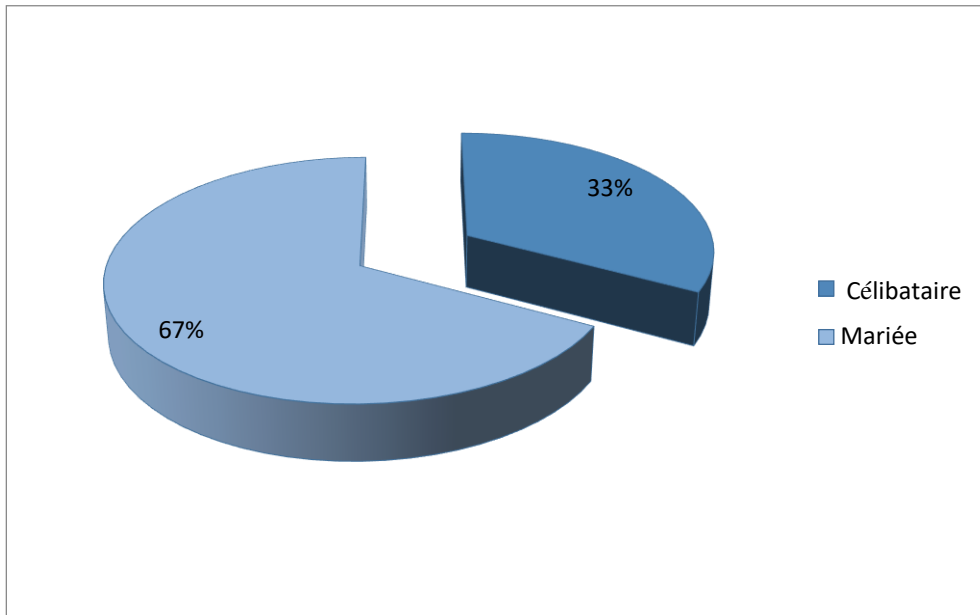


**Figure 14 :** Répartition géographique des patientes.

La majorité des patientes viennent de différentes régions de l'Est Algérien comme le montre la figure 14.

### 2-2 Situation familiale

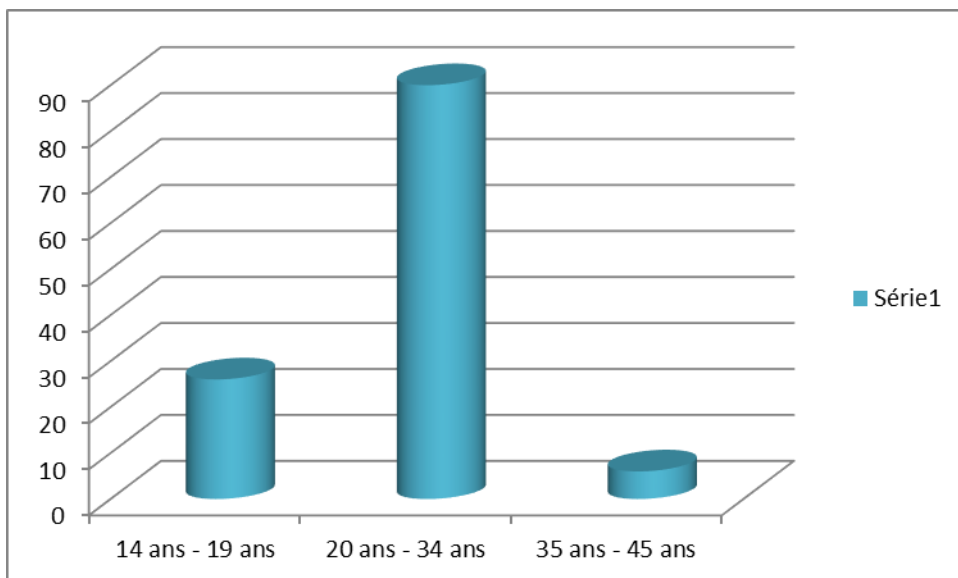
Dans notre série d'étude, 82 de nos patientes étaient mariées 67 % des cas, contre 40 patientes célibataires soit 33% de la population d'étude (Figure 15).



**Figure 15** : Répartition des femmes selon leur situation familiale.

### 2-3 Âge

La moyenne d'âge pour les patientes diagnostiquées pour un SOPK était de 25,40 ans, la plus jeune patiente est de 14 ans et la plus âgée de 45 ans. La tranche la plus élevée est [20- 34]. Les résultats de la répartition par tranches d'âge sont présentés dans le graphe ci-dessous (Figure 16).



**Figure 16** : Répartition des patientes en tranches d'âge

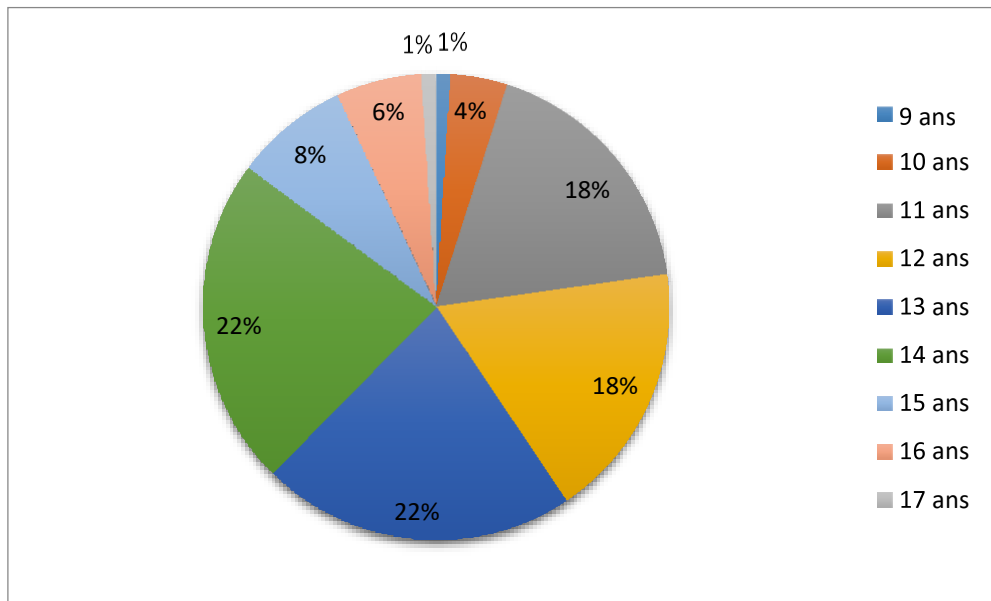
L'analyse des tranches d'âge montre que ce trouble est diagnostiqué principalement entre 20 et 34 ans. Cette tranche d'âge inclut 90 patientes, soit 73,77 % de la cohorte, suivie de la tranche d'âge [14-19] avec 26 patientes ce qui représente 21,31 %. Puis en dernier la tranche d'âge [35-45] avec 6 patientes ce qui représente 4,91 %.

Ces résultats sont conformes avec ceux de (Gourbesville *et al* , 2019) . ont démontré que le SOPK est diagnostiqué essentiellement chez les femmes en âge de procréer. De même, les études de Patrick Fenichel *et al.*, 2017, ont montré que le SOPK touche 7 à 10% des femmes en âge de procréer. Selon (Ajmal *et al* , 2019). l'âge d'apparition s'étale de 18 à 44 ans.

D'après (Witchel *et al* ., 2019), Le SOPK est un trouble complexe et multiforme qui doit être diagnostiqué et traité chez les adolescentes après avoir validé l'ensemble du tableau diagnostique.

### **2-4 Âge des premières menstruations**

Dans notre étude, l'âge moyen des premières menstruations chez les patientes participant à l'étude était de 11,14 ans, s'étalant de 9 ans à 18 ans. L'âge des premières menstruations était compris entre 13 et 14ans pour 22% des patientes, et entre 11 et 12 ans pour 18% de la population d'étude, 6% des patientes avaient leurs premières menstruations entre 15 et de 16 ans, tandis qu'uniquement 1 % des patientes avaient leurs premières menstruations à l'âge de 9ans et de 17 ans (Figure 17).



**Figure 17:** Répartition selon l'âge des premières menstruations

L'âge des premières menstruations est un événement important qui marque le début de la maturité sexuelle et reproductive chez les filles. Il s'agit de la dernière étape de la série d'événements du processus de développement normal de la puberté. Selon (Anikwe *et al.*, 2020) l'âge moyen de la ménarche était de  $13 \pm 1,0$  ans.

Dans une autre étude réalisée par (Bahar ,2016) sur une série des patientes présentant un SOPK, l'âge moyen des premières menstruations était de 13 ans avec un minimum de 9 ans et un maximum de 18 ans. La série de (Parlak *et al.*,2016) rapportait une moyenne d'âge de ménarche de  $12,2 \pm 1$  ans chez les patientes avec un SOPK.

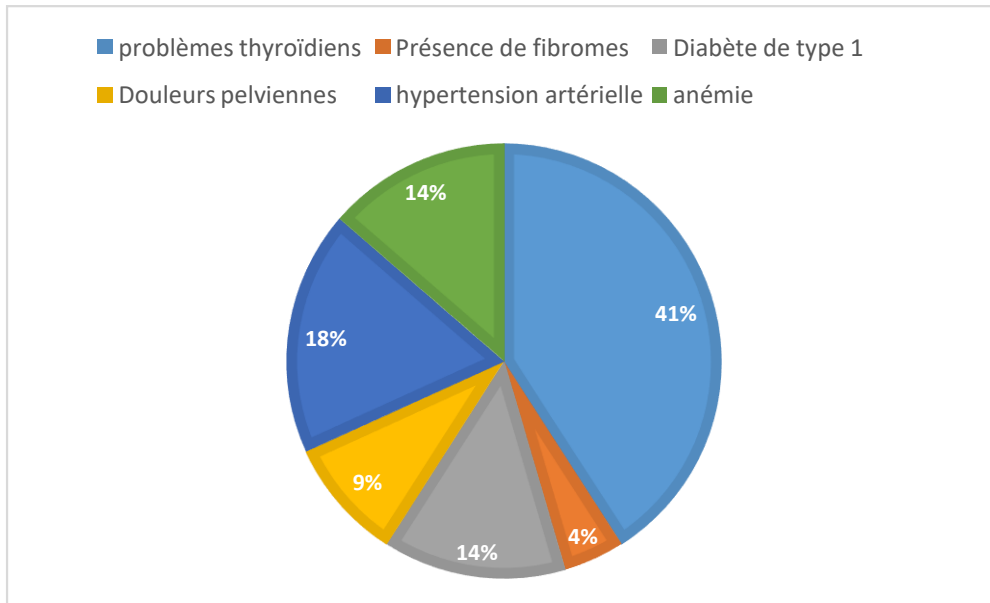
Selon l'étude de (Ennaifar *et al.*, 2016) sur 9 des porteuses de SOPK l'âge moyen des premières menstruations était de  $11,78 \pm 1,6$  ans. Selon (Ghobel *et al.*, 2016) l'âge moyen de la ménarche était de 11 ans 6 mois. Dans une autre étude de (Chahdi *et al.*, 2018) l'âge moyen a la ménarche était de  $12.5 \pm 1.4$  ans.

Nous concluons qu'il n'y a pas de différence entre les résultats de notre population et celles observés dans la littérature.

## 2-5 Antécédents Personnels

22 femmes de la population d'étude soient (18,03 %) confirme d'avoir d'autres problèmes de santé. Alors que 100 de ces femmes (81,96%) n'avaient aucun problème de santé particulier.

Certains problèmes de santé ont été fortement liés à ce syndrome, on cite à titre d'exemple les troubles thyroïdiens, qui représentaient (41%) des troubles rencontrés chez les patientes ayant des antécédents personnels (Figure 18).



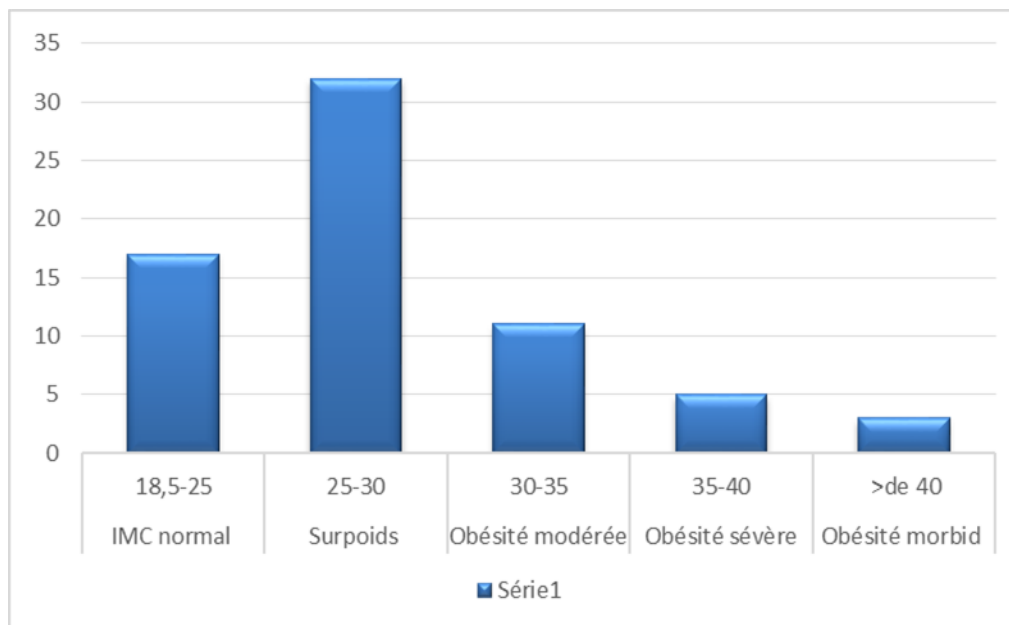
**Figure 18** : Répartition des patientes selon leurs antécédents personnels.

Ce syndrome peut également être associé à des problèmes métaboliques tels que l'obésité, la résistance à l'insuline (survient chez 60 à 80% des femmes atteintes du SOPK), l'hyperinsulinémie et le diabète de type 2 (DT2). Le SOPK est associé à des maladies cardiovasculaires, à des effets neurologiques et psychologiques comme l'anxiété et les dépressions nerveuses et rarement au cancer du sein et de l'utérus. Des problèmes de fertilité ont aussi été enregistrés ainsi que des fausses couches chez les femmes fertiles (Naz, 2014).

Les résultats de l'étude de (Mirian *et al.*, 2018) ont enregistré des troubles thyroïdiens chez 18 à 40 % des femmes atteintes de SOPK, ce qui concorde bien avec les résultats observés dans notre population d'étude. Selon Ane (Bayona *et al.*, 2022) La prévalence groupée du SOPK dans le DT1 (diabète de type 1) était de 26 %. ce qui est en contraste avec nos résultats. Concernant l'hypertension artérielle, nos résultats sont cohérents avec l'étude de (Torre et Fernandez, 2007) qui a signalé que l'hypertension était présente chez 21 % des femmes atteintes de SOPK.

## 2-6 Indice de Masse Corporelle (IMC)

Le nombre total des femmes dans ce paramètre est de 68 femmes parce qu'il n'est pas disponible dans tous les interrogatoires , Les résultats de notre étude ont montré que 17 femmes (25 %) de la population avaient un IMC compris entre  $18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$  ce qui est synonyme d'une corpulence normale environ la moitié de notre population (47,05%) étaient en surpoids avec un IMC compris entre  $25 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ , un total de 11 femmes (16,17%) présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée où l'IMC est situé entre  $30 < \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$ , à l'obésité (7,3%) sévère avec un IMC entre  $35 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$  et enfin 4,4 % de notre population d'étude présentaient une obésité morbide avec un IMC supérieur à  $40 \text{ kg/m}^2$ .(Figure 19)



**Figure 19 :** Répartition des patientes selon leur IMC.

Il est bien admis que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est très liée à l'obésité, qui se développe chez les filles et les femmes génétiquement prédisposées (Barber et Franks, 2020). Ainsi, dans la description originale de la maladie par Stein et Leventhal, l'obésité était définie comme l'une des caractéristiques de la maladie. Bien que ce syndrome soit maintenant reconnu comme touchant à la fois les femmes minces et obèses. (Lefebvre *et al.*, 2004).

Nos résultats sont en accord avec ceux réalisés en 2008 par Dimitrios Panidis *et al.* , L'obésité est présente à des degrés divers (30 à 70 %) chez les femmes atteintes du syndrome SOPK (Panidis *et al.* , 2008), au moins 50 % des femmes atteintes du SOPK sont en surpoids ou obèses (Gambineri, 2002).



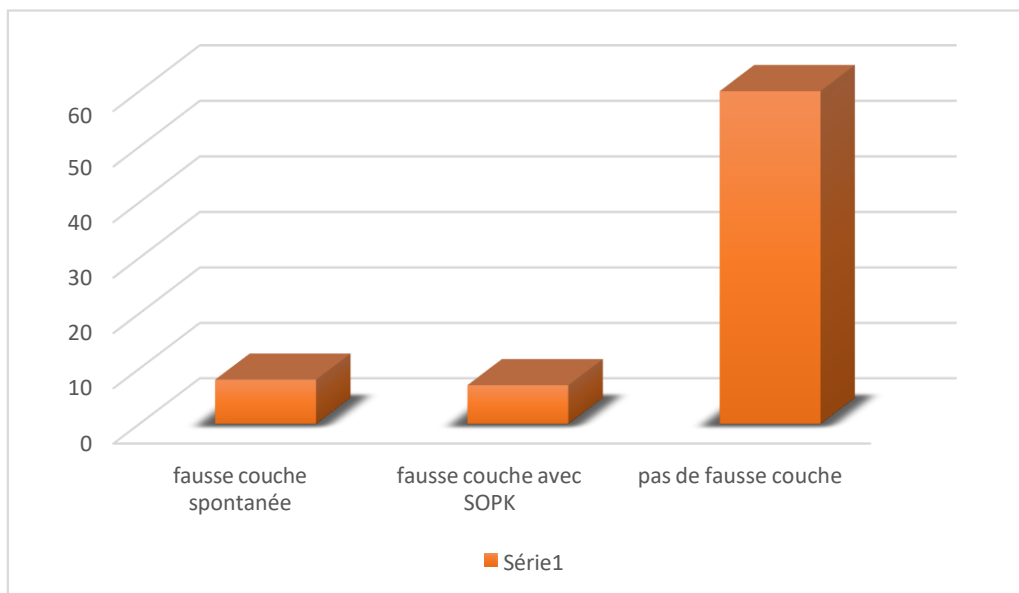
Selon une autre étude réalisée en Turquie par Ricardo Aziz *et al.*, 42% de la population d'étude était en surpoids (IMC, 25,0 -29,9 kg/m<sup>2</sup> ) et 32 % était obèses (IMC 30,0 kg/m<sup>2</sup>), ce qui en accord avec les résultats observés dans notre série d'étude( Aziz *et al.*, 2004). Nos résultats se rapprochent d'une étude Anglaise où 38,4 % étaient en surpoids (défini par un IMC de 26 ou plus). D'autre part selon une autre étude effectuée à New York, 60 % des patientes SOPK (définies par une élévation des androgènes et une anovulation) étaient classées comme obèses (> 20 % par rapport au poids idéal) (Lefebvre *et al.*, 2004).

Il existe en fait, une association étroite entre l'obésité et le SOPK ce qui est étayé par des données épidémiologiques, qui révèlent qu'entre 38 % et 88 % des femmes atteintes du SOPK sont soit en surpoids, soit obèses. En outre, les données de la Northern Finland Birth Cohort (NFBC) 1966 révèlent des associations entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les caractéristiques du SOPK (Barber et Franks, 2020). L'adiposité abdominale ou l'obésité de type androïde (rapport taille-hanche de taux >0,85) est également fréquente dans le SOPK (Farshchi *et al.*, 2007). Contrairement à ce qui a été observé à travers le monde, les résultats d'une étude réalisée sur une population de patientes Chinoises par Yang *et al.*, En 2015 ont indiqué que la majorité des patientes avait un poids normal. (Yang *et al.*, 2015) La cause de l'obésité des femmes atteintes de SOPK reste inconnue, mais elle touche au moins 30 % des femmes. Dans certaines populations, la fréquence des patientes obèses avoisine 75 % ce qui pourrait s'expliquer l'augmentation de l'incidence du SOPK dans ces populations. L'excès de graisse viscérale reflété par un tour de taille élevé (> 88 cm) ou par l'élévation du rapport taille sur hanche s'associe à l'hyperandrogénie, à l'insulinorésistance, à l'intolérance au glucose et à la dyslipidémie. La diminution de la résistance à l'insuline, soit par perte pondérale, soit grâce aux médicaments, améliore (sans nécessairement les normaliser) plusieurs des anomalies métaboliques observées (Torre et Fernandez, 2007).

Ces données épidémiologiques qui confirment l'existence d'une association entre l'obésité et le SOPK sont également corroborées par des études génétiques qui suggèrent que les variantes génétiques impliquées dans la détermination de la masse grasse (telles que les variantes du gène FTO) jouent un rôle important en tant que lien mécaniste dans le développement du SOPK. Une méta-analyse du SOPK à l'échelle du génome a également confirmé l'existence d'une architecture génétique commune entre l'obésité, divers traits métaboliques et le SOPK. Ces effets génétiques sur la masse grasse sont susceptibles de contribuer à l'héritabilité globale du SOPK (Barber et Franks, 2020).

## 2-7 Fausses couches

D'après les données obtenues à partir de questionnaire le nombre total des patientes est diminué par manque d'information, uniquement 75 femmes incluses dans le calcul des pourcentages, nous avons enregistré 10,60 % des patientes mariées ont eu des fausses couches spontanées environ 8 femmes, alors que 9,33% ont eu des fausses couches avec SOPK (7 femmes), et 80% n'ont pas eu des fausses couches (60 femmes). (Figure 20)



**Figure 20 :** Fréquence des fausses couches chez les femmes mariées atteintes d'une SOPK.

Le risque de fausse-couche spontanée (FCS) en cas de SOPK demeure controversé, certaines publications ont mis en évidence un risque élevé de fausses couches chez les SOPK, comme l'étude menée par Wang *et al.*, rapportant un taux de FCS significativement supérieur en cas de SOPK par rapport à un groupe témoin (25 % contre 18 %) , une méta-analyse lancée par de Heijnen *et al.*, Rapporte des résultats similaires dans des groupes de SOPK comparés à des témoins ( Sermondade *et al.*, 2012).

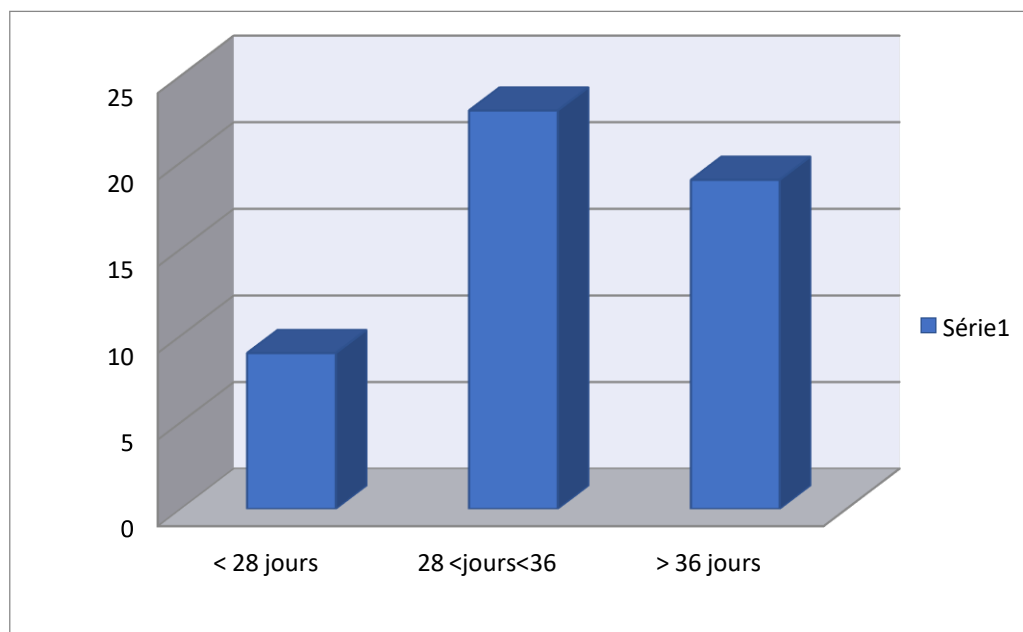
Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par Kdous *et al.*, en Tunisie en 2008, qui sur 30 grossesses dans le groupe SOPK, ont enregistré huit fausses couches spontanées précoces (26,6%) et quatre avortements tardifs (13,4%) (Kdous *et al.*, 2008). Par ailleurs, une étude Australienne a démontré que le taux de fausses couches était plus élevé chez les femmes atteintes de SOPK que chez les témoins (20 contre 15 %, respectivement), bien que le SOPK ne soit pas un facteur de risque indépendant de perte de grossesse, mais le taux de fausse couche était fortement influencé par l'IMC (Palomba *et al.*, 2015).

Selon Duranteau le risque de fausse couche spontanée (FCS) est plus élevé chez les patientes avec un SOPK que dans la population générale et il atteint environ un taux de 25–30 % par rapport à un taux de 15 % dans la population générale (Duranteau *et al.*, 2010).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est retrouvé, selon les critères stricts de Rotterdam, chez 8 à 10 % des patientes présentant des FCS à répétition. La physiopathologie de cette association n'est pas claire actuellement, mais le rôle de l'obésité est mis en avant (Toupet *et al.*, 2014). La fréquence normale des fausses couches au premier trimestre est d'environ 10 à 15 %. En cas de SOPK, cette fréquence pourrait être trois fois supérieure, mais la responsabilité de cette maladie en tant que cause indépendante reste discutée. (Torre et Fernandez., 2007).

### 2-8 Durée du cycle menstruelle

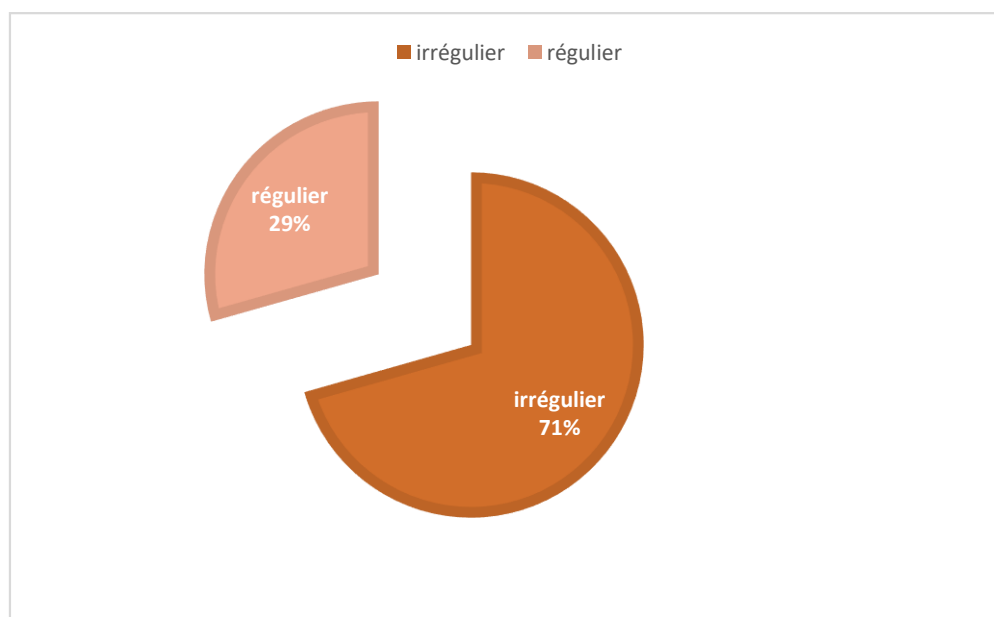
Dans notre étude environ 45.1 % des patientes présentent des cycles réguliers définis par une durée comprise entre 28 et 36 jours ( $28 < \text{jours} < 36$ ), 17.65 % avec des cycles courts ( $< 28 \text{jours}$ ), et 37.25 % avec des cycles longs ( $> 36 \text{jours}$ ). (Figure 21)



**Figure 21** : Répartition des patientes selon la durée du cycle menstruel.

Le diagnostic du SOPK est aujourd'hui largement basé sur les critères de Rotterdam (Rotterdam 14), qui reprennent les critères originaux du National Institute of Health (NIH) 15 et qui requièrent l'un des trois caractéristiques clés l'oligo- ou l'anovulation qui est définie par des troubles du cycle (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group). La majorité des patientes atteintes du SOPK présentent un dysfonctionnement ovarien, 70 à 80 % des femmes atteintes du SOPK présentant une oligoménorrhée ou une aménorrhée. Parmi les personnes atteintes d'oligoménorrhée, 80 à 90 % recevront un diagnostic de SOPK. Parmi les personnes présentant une aménorrhée, seulement 40 % seront diagnostiquées avec un SOPK car le dysfonctionnement hypothalamique est une cause plus fréquente (Teede *et al.*, 2010).

Dans notre série, environ 71 % des femmes qui atteints du SOPK sont présentent des cycles irrégulier, alors que 29 % présentant des cycles régulier définis par une durée compris entre (28 a 36 jours). (Figure 22)



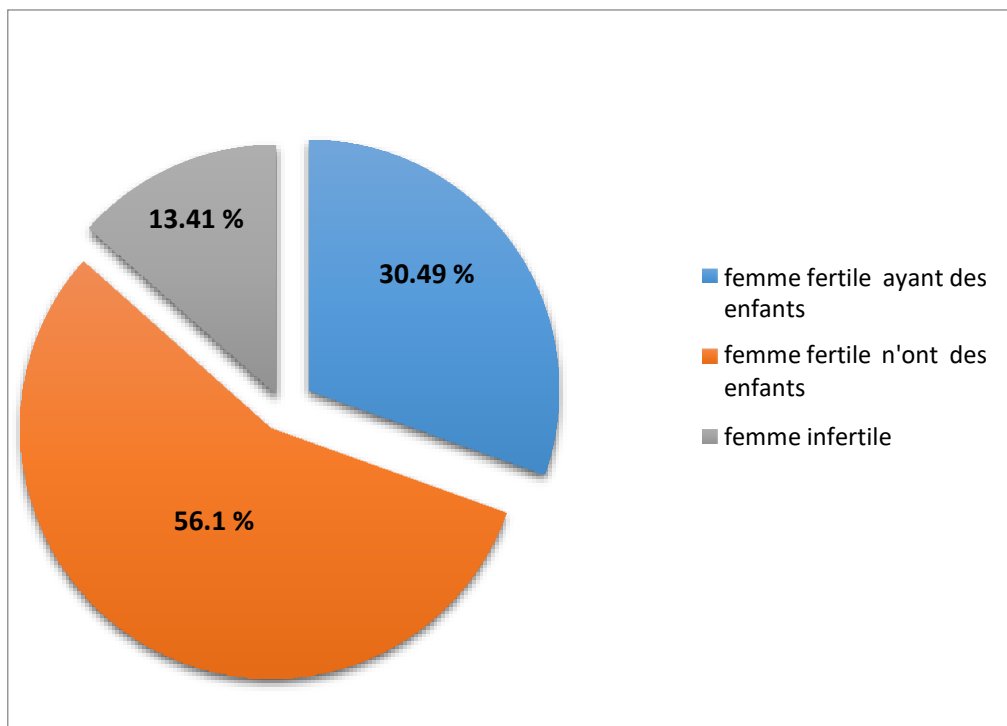
**Figure 22** : Répartition des patientes selon la durée du cycle menstruel

Nos résultats sont conformes avec ceux rapportés par (Dominique, 2002) qui ont enregistré un pourcentage de 50 à 90% des femmes qui avaient des cycles irréguliers avec Oligoménorrhée. D'autre part, les résultats de l'étude de Makhoul *et al.*, ont rapporté un taux de 56 % des femmes avec des cycles irréguliers qui présente une spanioménorrhée (oligoménorrhée) (> a 36 jours).

Nos résultats sont en désaccord avec les résultats de (Pienkowski et cochet, 2013) qui rapportait que 85 % des femmes atteintes du SOPK avaient un cycle normal régulier. Le cycle menstruel est sous le contrôle d'un système de régulation hormonale : hormones Gonadolibérine (GnRH) stimule la synthèse et la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse (Barbotin *et al.*, 2019) , ces gonadotrophines stimulent les ovaires pour produire des œstrogènes, des androgènes et de la progestérone ,en cas de dysfonctionnement d'une partie de ce système , des troubles ovulatoires se produisent le cycle de production des œstrogènes stimulés par les gonadotrophines ainsi que les modifications endométriales cycliques sont perturbés entraînant une anovulation et le flux menstruel ne se produit pas . Le dysfonctionnement ovulatoire est la cause la plus fréquente d'aménorrhée (Pinkerton, 2023).

### 2-9 Infertilité

Nous avons essayé d'évaluer la présence de problèmes de fertilité chez les femmes mariées atteints d'SOPK, nous avons enregistré 30.49 % femmes fertiles ayant des enfants, 56.1 % des femmes qui n'ont pas eu d'enfants, alors que 13.41 % femme sont infertiles. (Figure 23)



**Figure 23** : Répartition des patientes selon la fertilité et l'infertilité

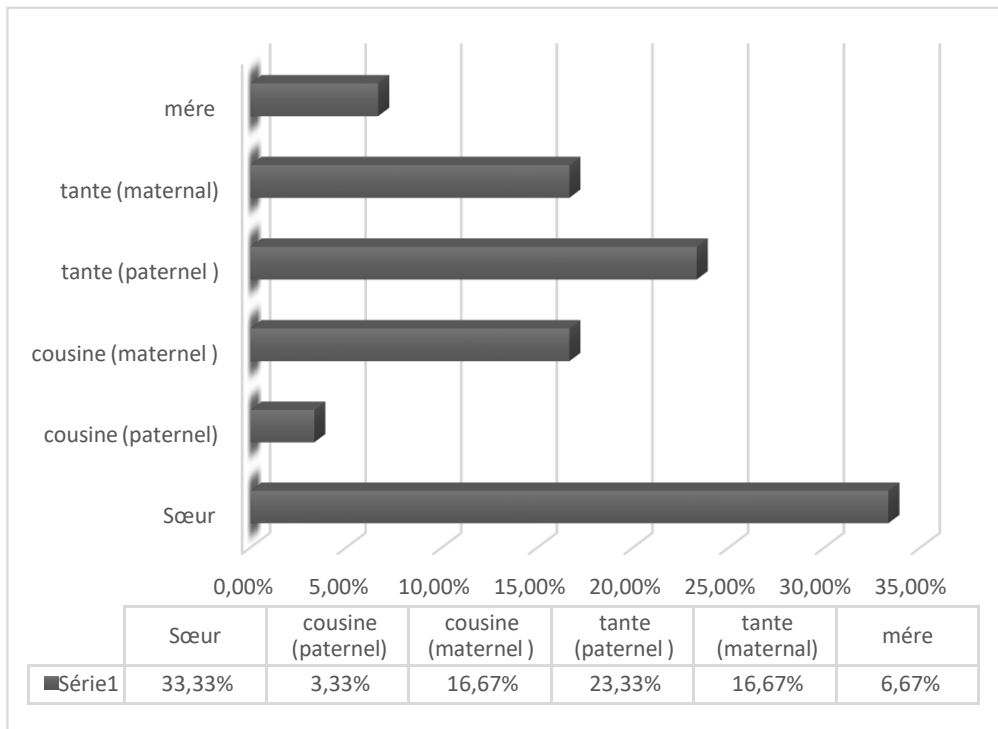
Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est considéré comme la pathologie la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme (plus de 5% des femmes en âge de

Procréer), elle explique plus de 70 % des infertilités par anovulation (Puech, 2010). La femme atteinte du SOPK a souvent de la difficulté à procréer, même lorsque ses cycles menstruels sont réguliers. Cette situation s'explique par l'arrêt de la maturation folliculaire, qui entraîne une anovulation, c'est-à-dire une absence d'ovulation, sans ovulation, l'ovocyte n'est pas expulsé par l'ovaire et donc pas de fécondation (Menard-ray, 2011). Ce qui place la procréation médicalement assistée (PMA) comme étant centrale pour pallier l'infertilité de cette population.

Ce syndrome est la cause la plus fréquente d'infertilité anovulatoire. Il représente 90 % à 95% des femmes fréquentant les cliniques d'infertilité anovulatoire. Cependant 60 % des femmes atteintes du SOPK sont fertiles, chez les personnes atteintes de SOPK et d'infertilité, 90 % sont en surpoids. L'obésité exacerbe indépendamment l'infertilité, réduit l'efficacité du traitement de l'infertilité et induit un risque accru de fausse couche (Teede *et al.*, 2010).

### **2-10 Antécédents familiaux**

Après observation des données recueillies lors de notre enquête familiale nous avons constaté que 23.33 % des patientes ont des tantes paternelles atteintes, et 16.67 % des tantes maternelles ayant ce syndrome, 33.33 % des femmes questionnées ont des sœurs atteintes, alors que 6.67 % d'entre elles, ont des mères atteintes. D'autre part 16.67 % des patientes de l'étude, ont des cousines maternelles malades, et 3.33 % des cousines paternelles atteintes. (Figure 24)



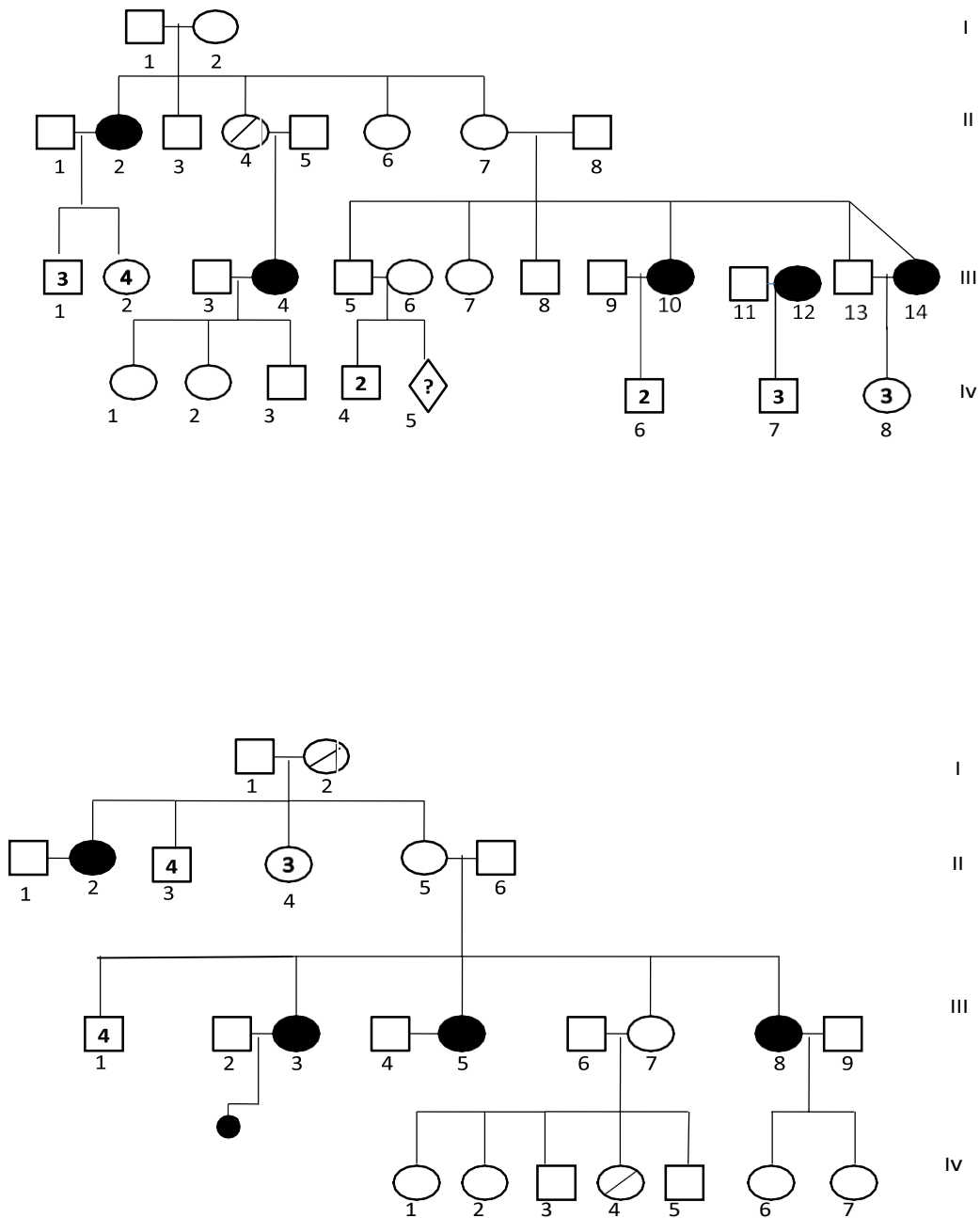
**Figure 24 :** Taux des SOPK dans les familles des patientes.

Dans une étude (Giacobini et Laurence, 2021) il a montré qu’entre 60 à 70% des filles nées de mères atteintes d’un SOPK développent des symptômes, Pourtant, les analyses génétiques n’ont pas permis l’identification de « gènes du SOPK ». Certes, une vingtaine de gènes de prédisposition sont aujourd’hui connus, mais ils expliquent moins de 10 % des cas.

D’après Hague *et al.*, un SOPK a été retrouvé chez 45 des 52 sœurs (87 %) des sujets et chez 24 des 36 mères (67 %) ( Hague *et al.*, 1988) . Khsar-Miller *et al.*, ont mis en évidence une forte agrégation familiale du SOPK . Ils ont observé une incidence multipliée par 5 à 6 du SOPK chez les apparentées au premier degré de patientes atteintes de SOPK par rapport à la population générale (Khsar *et al.*, 2001). Selon leurs données 24 % des mères et 32 % des sœurs des patientes atteintes de SOPK seraient elles-mêmes atteintes de SOPK sans qu’un mécanisme de transmission n’ait pu être déterminé (Gourbesville *et al.*, 2019) Ci-après quelques arbres généalogiques représentatifs de certaines agrégations familiales dans notre population d’étude.

### 3 Agrégations familiales du SOPK

Au sein de cette étude nous avons réalisé des arbres généalogiques de deux familles réelles qui présentent une agrégation familiale du syndrome des ovaires polykystiques. (Figure 25)



**Figure 25:** Représentation de certaines agrégations familiales de SOPK.



Résultats et discussion

- Atteints du SOPK
  - sexe féminin
  - ◉ Jumeaux dizygote
  - ⊘ Sujet décédés
- ◊ descendant de sexe inconnu
  - sexe masculin
  - avortement spontanés ou provoqué
  - 4 fratrie de nombre des enfants pour une économie d'espace

# Conclusion et perspectives

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence pouvant atteindre 10 %. Différents critères diagnostiques ont été proposés, généralement centrés sur les caractéristiques de l'hyperandrogénie, de l'oligo-ovulation et de la morphologie des ovaires polykystiques. La résistance à l'insuline est présente dans la majorité des cas. Des facteurs environnementaux et génétiques jouent également un rôle primordial dans le développement du SOPK. Le syndrome est associé à de nombreuses morbidités, notamment l'infertilité, les complications obstétricales, le diabète sucré de type 2, les maladies cardiovasculaires et les troubles de l'humeur et de l'alimentation.

Nous avons essayé à travers cette enquête observationnelle d'analyser différents paramètres liés au SOPK en Algérie, plus précisément au niveau de l'Est Algérien, comme les symptômes que partagent les femmes atteintes de SOPK, l'âge de diagnostic, ainsi que la fréquence des fausses couches chez cette catégorie de femmes, et enfin d'essayer d'interpréter certaines agrégations familiales établies dans le but de comprendre l'héritabilité de ce caractère.

Les agrégations familiales pour ce syndrome dans notre population étaient présentes à un taux de 66.67 % qui pourraient être expliquées probablement par une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Il est cependant important de noter que l'étude génétique de ce dysfonctionnement est difficile en raison de plusieurs facteurs. D'une part, ce syndrome est associé à l'infertilité, ce qui limite la disponibilité de grands arbres généalogiques pour l'analyse d'association, d'autre part, parce que le syndrome SOPK est une maladie hétérogène, les études familiales ne peuvent pas être facilement comparées en raison de l'utilisation de différents diagnostics.

En perspectives, on envisage :

- Réaliser des campagnes de sensibilisation pour faire connaître ce syndrome chez les femmes Algériennes. Car en fait, la majorité des femmes diagnostiquent ce syndrome tardivement, la nécessité de consulter paraît donc importante lorsque l'on découvre un de ces symptômes : surpoids, hirsutisme, acné, troubles du cycle menstruels, Cela peut se faire par la mise à disposition d'unités d'accueil et d'orientation au niveau des établissements de santé pour la prise en charge des femmes présentant des ovaires polykystiques.

-Conduire des études génétiques moléculaires et familiales pour définir le profil génétique de susceptibilité aux SOPK des femmes Algériennes et pour comprendre la transmission de ce syndrome dans la population Algérienne.

Références

bibliographiques

### Références Articles de revues

1. **A.Torre, H. Fernandez.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Sopk) Journal DeGynecologie Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 36 .2007. 423–446
2. **Ajmal, N., Khan, S. Z.; Shaikh, R.** Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) And Genetic Predisposition: A Review Article. European Journal Of Obstetrics &Gynecology And Reproductive Biology: X, 100060.2019 .
3. **Anikwe Cc, Mamah Je, Okorochukwu Bc, Nnadozie Uu, Obarezi Ch, Ekwedigwe Kc.** Age At Menarche, Menstrual Characteristics, And Its Associated Morbidities Among Secondary School Students In Abakaliki, Southeast Nigeria. Heliyon. Mai 2020;6(5):E04018.
4. **Azziz R, Woods Ks, Reyna R, Key Tj, Knochenhauer Es, Yildiz Bo.** The Prevalence And Features Of The Polycystic Ovary Syndrome In An Unselected Population. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. Juin 2004;89(6):2745-9.
5. **Bachelot A.** Polycystic Ovarian Syndrome: Clinical And Biological Diagnosis. Annales De Biologie Clinique. Nov 2016;74(6):661-7.
6. **Barber Tm, Franks S.** Obesity And Polycystic Ovary Syndrome. Clin Endocrinol. Oct 2021;95(4):531-41.
7. **Barbotin A Laure, Prevot V, Mazur D, Mitchell V, Dewailly D, Giacobini P.** Plasticite Neuro-Structurale De L'hypothalamus Dans Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques. Morphologie. Sept 2018;102(338):153.
8. **Barthelmess Ek, Naz Rk.** Polycystic Ovary Syndrome: Current Status And Future Perspective. Front Biosci (Elite Ed). 1 Janv 2014;6(1):104-19.
9. **Bastard J. P., Bernard Hainque.** Mecanismes D'action Cellulaire De L'insuline Et Insulinoreistance Peripherique. Sang Thrombose Vaisseaux.1995. 7( 6); 365-74.
10. **Baudin B.** Enzyme De Conversion De L'angiotensine. Emc - Biologie Medicale. Janv 2006;1(1):1-4.

11. **Baudin B.** L'enzyme De Conversion De L'angiotensine I (Eca) Dans Le Diagnostic De La Sarcoïdose. *Pathol Biol* 2005 ; 53 : 183-188.
12. **Bayona A, Martinez-Vaello V, Zamora J, Nattero-Chavez L, Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale Hf.** Prevalence Of Pcos And Related Hyperandrogenic Traits In Premenopausal Women With Type 1 Diabetes: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Hum Reprod Update.* 30 Juin 2022;28(4):501-517.
13. **Beland F.** Impacts Moleculaires D'un Exces D'acides Gras Sur L'androgenese Des Cellules Surrenaliennes, Memoire Presente A La Faculte De Medecine Et Des Sciences De La Sante En Vue De L'obtention Du Grade De Maitres Scienoes (M.Sc) En Physiologie Et Biophysique Quebec, Canada. Mai 2016. Universite De Sherbrooke.
14. **Bosse, Y.** Influence Du Polymorphisme Insertion /Deletion Du Gene De L'enzyme De Conversion De L'angiotensine Sur Les Effets Metaboliques D'un Traitement Au Fibrate Et D'un Exercice En Endurance .2001. La Faculte Des Etudes Superieures De L'universite Lavl.
15. **Bouaziz .P .A.** Folliculogenese. 26 Octobre 2014 . Alger . Algeria
16. **Bougrassa, D. S.** Universite D'oran Faculte De Medecine Service D'histologie-Embryologie Module D'histologie.2020.2021.
17. **Bourgneuf, C.** Hormone Antimüllerienne Metabolisme Et Ovaires Polykystiques, Sorbonne Universite . Ecole Doctorale Physiologie, Physiopathologie Et Therapeutique (Ed394) Centre De Recherche Saint Antoine Umrs 938 – Equipe Lipodystrophies, Adaptations Metaboliques Et Hormonales, Et Vieillissement .20 Octobre 2020.
18. **Bry-Gaillard H, Boscolo M, Young J.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Sopk) : Role De L'endocrinologue Dans Le Diagnostic Et La Prise En Charge. 2014;68.
19. **C. Pienkowski, T. Cochet.** Hyperandrogenie, Syndrome Des Ovaires Polykystiques, Obesite Et Syndrome Metabolique , Realites En Gynecologie-Obstetrique #169. Septembre /Octobre 2013.

20. **Camille, D.** La Prise En Charge De La Femme Atteinte Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Sopk) A L'officine . Universite D'aix-Marseille – Faculte De Pharmacie – 27 Bd Jean Moulin – Cs 30064 - 13385 Marseille Cedex 05 – France . Marseille .16.Decembre 2022.
21. **Cerine, O.** Le Precis Du Systeme Endocrinienne Et De L'appareil Genital Physiologie:Fonctions Gonadiques Feminines (Ovaire Et Cycle Genital). (Faculte De Medecine D'alger).2022.P73-P74.
22. **Chahdi Ouazzani Fz, Imaouen M, Salhi H, El Ouahabi H.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques Chez Les Adolescentes : Une Entite Particuliere (A Propos De 20 Cas). Annales D'endocrinologie. Sept 2018;79(4):257.
23. **Clamart, France** Doi : 10.1016/J.Jgyn.2007.04.002 .
24. **Clement P.** Genetique Et Physiopathologie Du Syndrome D Ovaire Polykystique : Minirevue - Genetic And Physiopathology Of Polycystic Ovary Syndrome. 2006.
25. **Commons, B.V.**Anatomie Et Physiologie De L'appareil Genital Feminin.Microbiologie Medicale .2013 .
26. **Crand A Et Pugeat M.** Genetique Et Syndrome Des Ovaires Polykystiques. La Lettre Du Gynecologue. – Genetic And Polycystic Ovary Syndrome. 2008; N°332.
27. **Damehan Tchelougou.** Hypertension Arterielle Essentielle: Facteurs De Risque Et Polymorphismes Des Genes Du Systeme Renine-Angiotensine Au Burkina Faso. 2013 [Cite 3 Juin 2023]; Disponible Sur: [Http://Rgdoi.Net/10.13140/Rg.2.1.3342.8241](http://Rgdoi.Net/10.13140/Rg.2.1.3342.8241)
28. **Dasgupta S, Sirisha P V, Neelaveni K Et Al.** Association Of Capn10 Snps And Haplotypes With Polycystic Ovary Syndrome Among South Indian Women. Plos One.2012. 7(2) : E32192.
29. **Dominique Bourassa ,** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques, Nouveautes En Matiere D'investigation Et De Traitement De L'infertilite. Le Medecin Du Quebec, Volume 37, Numero 11, Novembre 2002.
30. **Dr Messala, Dr Seddiki.** Universite D'oran Faculte De Medecine Service D'histologie-Embryologie Module D'embryologie (1annee Medecine ) .2017.
31. **Dr Michele Ferrieu-Garcia.** L'ovaire Endocrine. Cahiers De Biothrapie ,(13) N°256 23.2017.



32. **Druet, A.** Tout Sur Le Syndrome Des Ovaires Polykystique (Sopk).16 Septembre . 2018.
33. **Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S.** Role De La Metformine Dans Le Sopk. Annales D'endocrinologie. Fevr 2010;71(1):E27-32.
34. **Ennaifar, H., Cheikhrouhou, N., Kammoun, I., Zoubeidi, H., Salem, L.B., & Slama, C. B.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques Chez Les Adolescentes: Une Entite Particuliere. In Annales D'endocrinologie (Vol. 77, No. 4, P. 458).2016. Elsevier Masson.
35. **F. Puech** .College National Des Gynecologues Et Obstetriciens Français. Journal De Gynecologie Obstetrique Et Biologie De La Reproduction. Sept 2010;34(5):513.
36. **Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RI.** Diet And Nutrition In Polycystic Ovary Syndrome (Pcos): Pointers For Nutritional Management. Journal Of Obstetrics And Gynaecology. Janv 2007;27(8):762-73.
37. **Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N** . L'origine Du Syndrome Des Ovaires Micropolykystiques Est-Elle Genetique,Environnementale Ou Developpementale ?Polycystic Ovaries Syndrome: A Genetic, Environmental Or Developmental Origin? Medecine De La Reproduction.2018 ; 20 (3);196-205.
38. **Fenichel, P., Rougier, C., Hieronimus, S; Chevalier, N.** Which Origin For Polycystic Ovaries Syndrome: Genetic, Environmental Or Both? Annales D'endocrinologie(Paris), 2017.78(3), 176–185
39. **Fernande, H** . Journal De Gynecologie Obstetrique Et Biologie De La Reproduction.Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques,2007. 36(5) , 423-446.
40. **Ferriere, D. M.** (S.D.). Gene De L'enzyme De Conversion Quelle Influence Sur La Performance ? N°46.
41. **Fu L, Zhang Z, Zhang A Et Al.** Association Study Between Fshr Ala307thr And Ser680asn Variants And Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) In Northern Chinese Han Women. Journal Of Assisted Reproduction And Genetics.2013. 30(5) : 717-21.
42. **Gaasenbeek M, Powell BI, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, Et Al.** Large-Scale

- Analysis Of The Relationship Between Cyp11a Promoter Variation, Polycystic Ovarian Syndrome, And Serum Testosterone. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Mai 2004;89(5):2408-13.
43. **Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R.** Obesity And The Polycystic Ovary Syndrome . *International Journal Of Obesity* .2002. 26, 883–896.
44. **Ghobel D, Elleuch M, Hadjkacem F, Mnif F, Rekik N, Abid M.** Particularites De La Dystrophie Ovarienne Chez L'adolescente. *Annales D'endocrinologie*. Sept 2016;77(4):465.
45. **Gomez C.** Elaboration De Nouveaux Inhibiteurs Mixtes Eca/Ece Pour Le Traitement De L'hypertension. 08 Fevrier 2008.
46. **Gourbesville, C., Kerlan, V; Reznik, Y.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques : Quelles Nouveautés En 2019 ? *Annales D'endocrinologie (Paris)* ,2019. 80,S29–S37.
47. **Grace .M, Manuel P, Marcia A, Catherine M.** Le Cycle Menstruel Et Sa Relation Avec Les Methodes Contraceptives. Prime 1998 Intrah.
48. **Guedel, D., Villaret, L., Hoffmann, P., Nasse, L., Bosson, J. L., Halimi, S ;Benhamou, P. Y.** P94 Prevalence Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques Chez Les Diabetiques De Type 1 Recrutees En France. *Diabetes & Metabolism*,2010. 36,A61–A62.
49. **Hague Wm, Adams J, Reeders St, Peto Tea, Jacobs Hs.** Familial Polycystic Ovaries: A Genetic Disease? *Clin Endocrinol*. Dec 1988;29(6):593-605.
50. **Hedon.B.**College National Des Gynecologues Et Obsteticiens Français. *Journal De Gynecologie Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*. Sept 2005;34(5):513.
51. **J.Soc.Biol.** Comment Et Pourquoi S'est Construit Le Systeme Renine-Angiotensine Au Cours De L'evolution ?How And Why Did The Renin-Angiotension Sytem Build Up During Evolution? *Journal De La Societe De Biologie*,2009. 203 (4) , 281-293 .
52. **Jesintha M, Deecaraman M, Vijayalakshmi M Et Al.** Genetic Variations In Polycystic Ovarian Syndrome Disease. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*.2015. 8(5) : 1-6.

53. **Jin L, Huang H F, Jin F Et Al.** Polymorphism In Insulin Receptor Gene Exon 17 In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005.40(5) :323-6.
54. **Joël B, Gwenola B, Yves Dp, Ahmad F, Olivier F, Brice F, Et Al.** Liste Des Enseignants-Chercheurs De La Faculte Des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques Universite De Rennes 1, 2016-2017.
55. **Kahsar-Miller M, Boots L R Et Azziz R.** Dopamine D3 Receptor Polymorphism Is Not Associated With The Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility And Sterility.*1999. 71(3) : 436-438.
56. **Kahsar-Miller Md, Nixon C, Boots Lr, Go Rc, Azziz R.** Prevalence Of Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) In First-Degree Relatives Of Patients With Pcos. *Fertility And Sterility.* Janv 2001;75(1):53-8.
57. **Kashima K, Yahata T, Fujita K Et Al.** Polycystic Ovary Syndrome : Association Of A C/T Single Nucleotide Polymorphism At Tyrosine Kinase Domain Of Insulin Receptor Gene With Pathogenesis Among Lean Japanese Women. *The Journal Of Reproductive Medicine.*2013. 58(11-12) : 491-6.
58. **Kdous M, Chaker A, Zhioua A, Zhioua F.** Qualite Ovocytaire Et Embryonnaire Et Issue Des Cycles D'icisi Chez Les Patientes Porteuses D'un Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Sopk) Versus Normo-Ovulantes. *Journal De Gynecologie Obstetrique Et Biologie De La Reproduction.* Avr 2009;38(2):133-43.
59. **Kurioka H, Takahashi K, Irikoma M Et Al.** . Diagnostic Difficulty In Polycystic Ovary Syndrome Due To An Lh-Betasubunit Variant. *European Journal Of Endocrinology.* 1999 .140(3) : 235-8.
60. **Lefebvre J.** Polymorphismes Genetiques Et Variations Interindividuelles De La Reponse Aux Agents Antihypertenseurs. 2008.
61. **Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J.** Risques A Long Terme Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité.* Mars 2004;32(3):193-8.
62. **M, C. A. (S.D.).** Genetique Et Syndrome Des Ovaires Polykystiques. *La Lettre Du Gynecologue.*

N°332.

63. **Mavromati M, Philippe J** « Syndrome des ovaires polykystiques : quoi de neuf ? ».2015.
64. **Mehri S, Boussaada R, Mahjoub S, Guemira F, Vuillaumier S, Mechmeche R, et al.,**Le Polymorphisme Du Gene De L'enzyme De Conversion De L'angiotensine Et Le Risque De L'infarctus Du Myocarde En Tunisie.2005.
65. **Menard-Ray A. Myriam Croteau Et Jocelyn Berube.** Diagnostic Et Traitement Des Ovaires Polykystiques Etes-Vous Polyvalent ? .2011;46.
66. **Mirian Romitti , Vitor C Fabris , Patricia K Ziegelmann , Ana Luiza Maia , Poli Mara Spritzer .** Association Between Pcos And Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis 26;7(11):1158-1167.2018.
67. **Mohiyiddeen L, Salim S, Mulugeta B et al.,** Pcos And Peripheral Amh Levels In Relation To Fsh Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms. Gynecological Endocrinology.2012. 28(5) : 375-7.
68. **Naz, R. K .** Polycystic Ovary Syndrome Current Status And Future Perspective. Frontiers In Bioscience,2014. E6(1), 104–119.
69. **Ozegowska K, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Seremak-Mrozikiewicz A, Pawelczyk L.** Association Between The Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism And Metabolic Disturbances In Women With Polycystic Ovary Syndrome. Molecular Medicine Reports. Dec 2016;14(6):5401-7.
70. **Palomba S, De Wilde Ma, Falbo A, Koster Mph, La Sala Gb, Fauser Bcjm.** Pregnancy Complications In Women With Polycystic Ovary Syndrome. Hum Reprod Update. Sept 2015;21(5):575-92.
71. **Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G.** Obesity, Weight Loss, And The Polycystic Ovary Syndrome: Effect Of Treatment With Diet And Orlistat For 24 Weeks On Insulin Resistance And Androgen Levels. Fertility And Sterility. Avr 2008;89(4):899-906.
72. **Parlak, M., Parlak, A. E., & Toslak, I. E.** Etiologic Factors And Clinical Characteristics Of

- Turkish Adolescent Girls Diagnosed With Hirsutism. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*,2016. 7(2), 205-209.
73. **Paul C.** L'hormone Anti-Müllerienne Dans Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques. Quelle Valeur Diagnostique? Evaluation Du Dosage De L'hormone Anti-Müllerienne A L'aide Du Kit Ultra-Sensitive Ansh Labs Assays Dans Le Centre D'aide Medicale A La Procreation Du Chu De Nice. 23 Octobre 2015.
74. **Pinkerton, J. V.** ,Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Anovulation Chronique Hyperandrogenique; Syndrome De Stein-Leventhal),2021. Le Manuel Msd Pour Les Professionnels De La Sante.
75. **Pinkerton, J. V.** Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Anovulation Chronique Hyperandrogenique; Syndrome De Stein-Leventhal).2023. Le Manuel Msd Pour Les Professionnels De La Sante.
76. **Romitti M, Fabris Vc, Ziegelmann Pk, Maia Al, Spritzer Pm.** Association Between Pcos And Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Endocr Connect.* 26 Oct 2018;7(11):1158-67.
77. **Rouvrais.E** .Le Cycle Menstruel De La Femme . 2021.
78. **Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cedrin-Durnerin I, Levy R, Sifer C.** Influence Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques Sur La Qualite Ovocytaire Et Embryonnaire. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité.* Janv 2013;41(1):27-30.
79. Service De Gynecologie Obstetrique De Centre Hospitalier Mohammed Vi Doujda Au Maroc., **Stimou S, Taheri H,** Service De Gynecologie Obstetrique De Centre Hospitalier Mohammed Vi Doujda Au Maroc., **Saadi H,** Service De Gynecologie Obstetrique De Centre Hospitalier Mohammed Vi Doujda Au Maroc., Et Al. Les Ovaires Polykystiques: Prise En Charge De L'infertilité En Dehors Des Indications De Fiv. *Ijar.* 28 Fevr 2023;11(02):603-10.
80. **Smithson Ds, Vause Tdr, Cheung Ap.** No 362 - Declenchement De L'ovulation En Presence D'un Syndrome Des Ovaires Polykystiques. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada.*Juill 2018;40(7):988-98.

81. **Susmita Banerjee, Anindya Dasgupta, Suparna Roy.** Association Of Insertion/Deletion Polymorphism Of Angiotensin Converting Enzyme Gene With Metabolic Components Of Polycystic Ovary Syndrome. *Asian J Med Sci.* 1 Aout 2022;13(8):59-63.
82. **Teede H, Deeks A, Moran L.** Polycystic Ovary Syndrome: A Complex Condition With Psychological, Reproductive And Metabolic Manifestations That Impacts On Health Across The Lifespan. *Bmc Med.* Dec 2010;8(1):41.
83. **Teissier Mp, Combes C, Lopez S.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques : Quels Elements Diagnostiques Retenir En 2004 ? - Polycystic Ovary Syndrome: Revised Diagnostic Criteria At 2004.
84. **The 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). *Human Reproduction.* 1 Janv 2004;19(1):41-7.
85. **Torre, H. F.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques (Sopk).2008. Universite Paris-Sud, Umr-S0782, 92140 Clamart, France
86. **Toupet A, Theau A, Goffinet F, Tsatsaris V.** Pertes De Grossesse A Repetition : Etiologies Et Bilan, Le Point De Vue Du Gynecologue-Obstetricien. *La Revue De Medecine Interne.* Mars 2015;36(3):182-90.
87. **Trimèche S, Thuan J F Et Jeandel C.** Syndrome Des Ovaires Polykystiques En Periode Peripubertaire : Polymorphisme Clinique, Biologique, Metabolique Et Genetique. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale.*2004. 802-A-18.
88. **Trottier A.** Role Des Acides Gras Non-Esterifies Dans L'hyperandrogenie Et La Resistance A L'insuline Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques. Ottawa: Library And Archives Canada = Bibliotheque Et Archives Canada; 2014.
89. **Victoria Gendre.** Les Ovaires Polykystiques, Quand Le Corps Et L'esprit S'influencent : Etat Des Lieux. Faculte Des Sciences Sociales Et Politiques Institut De Psychologie. Universite De Lausanne.2020.

90. **Waugh, A., & Grant, A.** Anatomie Et Physiologie Normales Et Pathologiques.2004. Maloine, Paris.
91. **Witchel, S. F., Burghard, A. C., Tao, R. H., Oberfield, S. E.** The Diagnosis And Treatment Of Pcos In Adolescents. Current Opinion In Pediatrics,2019. 31(4),562–569.
92. **Yang Hy, Ma Y, Lu Xh, Liang Xh, Suo Yj, Huang Zx, Et Al.** The Correlation Of Plasma Omentin-1 With Insulin Resistance In Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome. Annales D’endocrinologie. Oct 2015;76(5):620-7.
93. **Zerrouki D, Bouichrat N, Derbel S, Benouda S, Rouf S, Latrech H.** Rapport Lh/Fsh Dans Le Diagnostic Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques. Annales D’endocrinologie. 1 Oct 2021;82(5):424.

## Références web

94. **Abbara, A.** « Dystrophie ovarienne : Syndrome des ovaires polykystiques ». Consulté le 2 juin 2023. [https://www.alyabbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/dystrophie\\_ovarienne\\_sopk.html](https://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/termes/dystrophie_ovarienne_sopk.html).2019
95. **Abrougui, M. E.** « Quels sont les étapes de l’ovogenèse ? — Didaquest ». Consulté le 2 juin 2023.[https://didaquest.org/wiki/Quels\\_sont\\_les\\_%C3%A9tapes\\_de\\_l%E2%80%99ovogen%C3%A8se\\_%3F](https://didaquest.org/wiki/Quels_sont_les_%C3%A9tapes_de_l%E2%80%99ovogen%C3%A8se_%3F).2018.
96. **Benchimol, D.** Anatomie Fonctionnelle De L’appareil Genital Feminin.2014. Gynecologue-Obstetricien A Paris, France [Internet]. [Cite 2 Juin 2023]. Disponible Sur: <https://Www.Docteur-Benchimol>.
97. **Benchimol, D.** Syndrome Des Ovaires Micropolykystiques. Gynecologue-Obstetricien A Paris,2015. France [Internet]. [Cite 2 Juin 2023]. Disponible Sur: <https://Www.Docteur-Benchimol.Com/Syndrome-Des-Ovaires-Micropolykystiques.Html>.
98. **Berthon, M.** « SOPK : les symptômes ». Consulté le 2 juin 2023. <https://www.deuxiemeavis.fr/blog/article/695-sopk-quels-sont-les-symptomes-du-syndrome-des-ovaires-polykystiques>. 26 sept 2022.
99. **Folioart, M. I.** Le Cycle Menstruel ..2020. <https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel>

100. **Giacobini, P, Boutillier.L,A.** « Syndrome des ovaires polykystiques, l'épigénétique mise en cause - Université de Strasbourg - Recherche ».2021. Consulté le 15 avril 2023. <https://recherche.unistra.fr/actualites-recherche/actualites-de-la-recherche/syndrome-des-ovaires-polykystiques-lepigenetique-mise-en-cause>.
101. **Giacobini, P, Boutillier.L,A.** « Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, Lascience pour la santé ».2019.Inserm. Consulté le 31 mars 2023. <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
102. **Mclaughlin, J. E.** « Présentation de l'appareil génital féminin - Problèmes de santé de la femme ».2022. Manuels MSD pour le grand public. Consulté le 2 juin 2023. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/pr%C3%A9sentation-de-l-appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin>.
103. **Nicard, Q.** « Trompes de Fallope - Anatomie, Pathologies et Traitements ». 2016. <https://www.passeportsante.net/>. 26 juillet 2016. <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=trompe-de-Fallope>.
104. **Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D.** Le Syndrome Des Ovaires Polymicrokystiques. In: Endocrinologie En Gynecologie Et Obstetrique [Internet]. Elsevier; 2012 [Cite 3 Juin 2023]. P. 149-60. Disponible Sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294701542000133>
105. **Socin V, Gonzalo H.** La Saga Du Systeme Renine-Angiotensine-Aldosterone. In 2021 [Cite 3 Juin 2023]. Disponible Sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/258198>.
106. **Taoufik D.** Physiologie Et Methodes D'exploration Du Systeme Renine-Angiotensine-Aldosterone - Medixdz [Internet]. 2020 [Cite 3 Juin 2023]. Disponible Sur: <https://www.medixdz.com/cours/renine-angiotensine-aldosterone.php>

### Références Thèses de doctorat

107. **Anastacio A.** Etude Du Profil Proteomique De Follicules Ovariens De Souris A 3 Differentes Stades De Developpement In Vitro.2014. These De Doctorat De Biologie De La Reproduction.



Universite Pierre Et Marie Curie.

108. **Anne Drutel.** Interet Du Depistage Des Anomalier Du Gene Cyp 21 Chez La Femme Presentant Un Syndrome Des Ovaires Polykystiques. 4 octobre 2006. These Doctorat En Medecin. Discipline : Endocrinologie. N°135.
109. **Bahar, M. M. T. H .** Les Aspects Cliniques Et Therapeutiques Des Hyperandrogenies Feminines (A Propos De 92 Cas). These De Doctorat En Ligne. Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah - Maroc. 2016.
110. **Boinet, A.** Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques ; Prise En Charge A L'officine Et Place Interet Du Myo-Inositol. 22 Nov 2017. These D'exercice . Universite De Rennes 1.
111. **Cauchie C .H.** Proposition D'un Programme D'education Therapeutique Pour Le Syndrome Des Ovaires Polykystiques. 2017. [These Pour Le Doctorat En Medecine , Universite De Picardie Jules Verne ]. P31.
112. **Defrance P.** Identifier Les Difficultes Et Les Obstacles Au Diagnostic Du Syndrome Des Ovaires Polykystiques Enquete Qualitative Aupres De Medecins Generalistes Du Nord-Pas-De-Calais. 2022. [These De Doctorat. Universite De Lille Faculte De Medecine Henri Warembourg ] .P12.
113. **Gendre, V.** Les Ovaires Poly Kystiques, Quand Le Corps Et L'esprit S'influencent : Etat Des Lieux [These De Doctorat. Universite De Lausanne]. Traitement. [These De Doctorat. Universite De Lausanne]. Traitement Pharmacologique. 2021 .P43.

### Références Livres

114. **Lockhart, A.** ( S.D.). Physiologie Humain Sherwood (2 Edition ). Traduction De La 3 Edition .Americane. Revision Scientifique De Stephane M Oltochnikoff. 2000.
115. **N.Marieb, E.** Biologie Humaine Principe D'anatomie Et Physiologie (8 Eme Edition). 2008 .Adaptation Française De Rene La Chaine.

# Annexes



# Fiche de consentement et questionnaire patiente

## Consentement

## ANNEXE I : questionnaire

Je soussigné(e), j'accepte librement et volontairement de participer à l'étude génétique des Syndromes Ovariens Polykistiques (SOPK) réalisée par les étudiants :

Et encadrée par Dr. BOUDOKHANE.I.M dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude. J'accepte qu'une fois l'étude terminée :

- Les produits dérivés de ce(s) prélèvement(s) soient conservés et utilisés par le laboratoire pour la recherche médicale dans le cadre de ma pathologie.
- Les données médicales (photographies, radiographies...) et génétiques me concernant puissent être communiquées à la communauté médicale et scientifique après avoir été anonymisées. Ces données resteront strictement confidentielles et seront réunies sur un fichier informatique, permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches.

## Généralités

Nom et prénoms		Date de naissance	Situation familiale
Téléphone		Profession	
Médecin traitant		Age du diagnostic	
Motif de consultation		Nombre d'enfants	

## Caractères anthropométriques et reproductifs de la patiente

Taille		Durée du cycle :	
Poids		Régularité du cycle :	
IMC		Age des premières règles :	
Tour de taille		Age du mariage :	
Tour de hanche		Problèmes associés aux menstruations :	
Cause de fausse couche		Problème d'infertilité :	
Enfants nés		Nombre de fausses couches ;	
	Morts - morts nés - prématurés		

## ANNEXE II : Les critères de diagnostic de SOPK

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS 2006
Presence de deux critères : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperandrogénie clinique et/ou biologique</li> <li>• Oligo-Anovulation</li> </ul>	Présence de deux des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperandrogénie clinique et/ou biologique</li> <li>• Oligo-Anovulation</li> <li>• Ovaires polykystiques à l'échographie</li> </ul>	Presence de deux critères : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperandrogénie clinique et/ou biologique</li> <li>• Dysfonction ovarienne (oligo-anovulation ou ovaires polykystiques à l'échographie)</li> </ul>

## ANNEXE III : Les différents phynotypes du SOPK

	Phénotype A	Phénotype B	Phénotype C	Phénotype D
Hyperandrogénie	OUI	OUI	OUI	NON
Oligo-anovulation	OUI	OUI	NON	OUI
Ovaires polykystiques	OUI	NON	OUI	OUI

**ANNEXE IV :Historique**



**STEIN IF ET LEVENTHAL ML 1935**

# Résumés

## **Abstract**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy affecting women before the menopause. PCOS combines, to a greater or lesser extent, ovarian dysfunction characterized by anovulation or oligo-ovulation and excessive androgen production. This ovarian alteration is variably responsible for hyperandrogenism and menstrual cycle disorders, typically beginning in adolescence, associated or not with infertility, hirsutism, overweight or obesity, accompanied by metabolic abnormalities frequently linked to insulin resistance.

The aim of our work was to characterize the clinical, biological and genetic profile of PCOS patients in a population in eastern Algeria.

Our observational study focused on a series of 122 women with PCOS from the Eastern Algerian region recruited between February 29 and June 8, 2023 at the Ibn Roched Clinic - Constantine ,CHU Constantine, Clinique Boukerrou highlighted a high prevalence of PCOS in women aged between 20 and 24 years ,these women presented with cycle disorders lasting less than 28 days (17.65 %) or longer than 36 days (37.25 %), and (71%) of them had irregular cycles. Overweight patients accounted for 47.05 % with a BMI between 25 < BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Analysis of the pedigrees of certain patients' families led to the hypothesis of a probable autosomal dominant transmission with incomplete penetrance.

## دراسة إحصائية لمتلازمة تكيس المبايض بشرق الجزائر

### الملخص :

متلازمة تكيس المبايض هي أكثر أنواع اعتلال الغدد الصماء شيوعاً لدى النساء قبل سن اليأس ، وهي ترتبط بشكل أو بآخر بخلل وظيفي واضح في المبيض عن طريق الإباضة أو قلة الإباضة والإفراط في إنتاج الأندروجينات. هذا التغيير مسؤول ، بطريقة متغيرة ، عن فرط الأندروجين واضطرابات الدورة الشهرية تبدأ عادةً في مرحلة المراهقة مرتبطة بالعقم أو الشعرانية أو زيادة الوزن المصحوبة باضطرابات التمثيل الغذائي التي ترتبط في كثير من الأحيان بمقاومة الأنسولين.

يهدف عملنا إلى تحديد السمات السريرية والبيولوجية والوراثية للمرضى مع متلازمة تكيس المبايض لدى سكان الشرق الجزائري

ركزت دراستنا القائمة على ملاحظة سلسلة من 122 امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض في منطقة قسنطينة وشرق الجزائر ثم تجنيدهن بين 29 فيفري و8 جوان 2023 في عيادة ابن رشد ، مصحة بوكرو ، و المستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة سلطت الضوء على انتشار كبير لمتلازمة تكيس المبايض عند النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 20 و 24 عاماً كان لدى هؤلاء النساء اضطرابات في مدة الدورة أقل من 28 يوماً عند (17.65%) و أكثر من 36 يوماً عند (37.25%) و (71%) لديهن دورات غير عادية. المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن لديهم معدل 47.05% مع مؤشر كتلة الجسم بين 25 حتى 30 كجم / م<sup>2</sup>. أتاح تحليل نسب معينة لعائلات معينة من المرضى إطلاق فرضية انتقال سائد وراثي محتمل مع اختراق غير كامل.

**الكلمات المفتاحية :** متلازمة تكيس المبايض . دراسة إحصائية



Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : SERRAG Cheima, SMARA Soundous, YUBI Ahlem iman, ZIADA Aridj

## Etude observationnelle descriptive du syndrome des ovaires polykystiques dans une population de l'Est Algérien

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

### Résumé

Le syndrome des ovaires polykystique est l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme avant la ménopause, le SOPK associe de façon plus ou moins prononcée un dysfonctionnement ovarien caractérisé par une anovulation ou une oligo-ovulation et une production excessive d'androgènes. Cette altération ovarienne est responsable, de façon variable, d'une hyperandrogénie et des troubles du cycle menstruel débutant typiquement à l'adolescence associés ou non à l'infertilité, l'hirsutisme, à un surpoids ou une obésité, accompagnés d'anomalies métaboliques qui sont fréquemment liées à une insulino-résistance.

Notre travail visait à caractériser le profil clinique et biologique et, génétique chez des patientes présentant un SOPK dans une population de l'Est Algérien.

Notre étude observationnelle a porté sur une série de 122 femmes avec SOPK issues de la région de l'Est Algérien recrutées entre le 29 février et le 8 juin 2023 au niveau de la clinique Ibn Roched – Constantine ,CHU Constantine, Clinique Boukerrou a mis en exergue une prévalence importante du SOPK chez les femmes âgés entre 20 ans à 24 ans ,ces femmes présentaient des troubles du cycle de durée inférieure à 28 jours (17.65 %) ou supérieure à 36 jours (37.25 %) et (71 %) entre elle présentent des cycles irréguliers. Les patientes en surpoids présentaient un taux de 47,05 % avec un IMC compris entre  $25 < \text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ . L'analyse de certains pedigrees de certaines familles de patientes a permis de lancer l'hypothèse d'une probable transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète.

**Mots-clefs :** Syndrome des ovaires polykystiques, Etude statistiques.

- **Président du jury :** Dr BENHIZIA Hayat (Maitre de conférences A Université Frères Mentouri Constantine 1).
- **Encadrant :** Dr BOUDOOKHANE Ibtissem Mouna (Maitre de conférences B Université FrèresMentouri Constantine 1).
- **Examineur :** Dr GHARZOULI Razika (Maitre de conférences A Université Frères Mentouri Constantine 1).