



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية      Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** *Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Étude statistique et génétique par méta-analyse du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) dans la région de Constantine

---

Présenté et soutenu par : BOULGHOBRA Aridj  
ROUAG Ismahane

Le 12/06/2024

**Jury d'évaluation :**

**Président :** ROUABAH Leila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** REZGOUN Mohamed Larbi (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur :** OUNIS Leila (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire  
2023 - 2024**

# Remerciements

Sous la protection divine, nous souhaitons débiter en exprimant notre sincère reconnaissance pour le don inestimable du savoir, ainsi que pour la force, le courage et la volonté que le Tout-Puissant nous a accordés pour entreprendre cet humble travail.

En premier lieu, nous tenons à adresser nos plus profonds remerciements au **Professeur REZGOUN Mohamed Larbi**, notre guide et mentor, pour sa générosité sans faille, sa patience infinie et sa bienveillance constante. Ses conseils avisés, sa critique constructive et son soutien indéfectible ont été d'une aide précieuse dans notre parcours académique. Sans son encadrement dévoué, ce mémoire n'aurait pu voir le jour. Nous lui témoignons une gratitude éternelle pour son dévouement et son impact bienveillant sur notre réussite.

Nous souhaitons exprimer notre profonde reconnaissance envers le **Professeur ROUABAH Leila**, qui nous a fait un immense honneur de présider notre jury de soutenance. Son intérêt pour notre travail, ses conseils précieux et avisés, et sa disponibilité constante ont toujours été des sources d'inspiration et de soutien tout au long de notre parcours. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa bonté et son engagement envers notre succès.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à notre estimée enseignante et responsable pédagogique, **Docteur OUNIS Leila**, membre examinateur du jury, pour le temps, l'attention et l'intérêt que vous avez consacré à l'expertise de notre travail. Nous sommes certaines que vos remarques constructives vont contribuer significativement à enrichir notre travail de recherche, à le rendre meilleur, et à nous encourager vers l'excellence. Nous vous sommes profondément reconnaissantes pour votre accompagnement tout au long de ces trois années, ainsi que pour votre précieuse contribution à notre réussite académique.

Nous tenons également à formuler notre profonde gratitude envers tous les gynécologues qui ont grandement contribué au recrutement des patients et qui ont facilité notre travail, notamment le **Dr. YOUSFI**, toute l'équipe du Centre de Procréation Médicalement Assistée (PMA) de l'EHS Mère-enfant - Sidi Mabrouk, **Dr. BOUKRINA** et **Dr. ZOGHMAR** (Clinique Ibn Rochd), **Dr. AICHAOUI** (Clinique BOUKROU), **Dr. DOUHI** (Clinique El Mehdi), **Dr. BOUCHAMA**, **Dr. BENRAMDAN**, **Dr. BOUKHALKHAL**, **Dr. NEBTI**, **Dr. KISSITA**, **Dr. BALI**, **Dr. BOUNAKDJA**.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants tout au long de nos années d'études pour leurs efforts incessants.

Enfin, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail...

# Dédicaces

Après un parcours rempli de défis et de moments heureux, je m'appête à conclure la rédaction de mon mémoire de fin d'études universitaires avec détermination et enthousiasme. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Allah, dont la force et la volonté m'ont permis d'atteindre cet objectif. Je dédie cet humble travail à :

- À mon grand-père bien-aimé **Larbi**, dont l'esprit veille sur moi depuis toujours. Sa présence continue à illuminer mon chemin, et je lui dédie ce travail avec amour et reconnaissance infinie.
- À mes grandes mères, que Dieu vous garde pour moi. Votre présence dans ma vie est une bénédiction inestimable.
- À mon père **Rachid**, qui a été ma force et mon guide tout au long de ma vie. Tes conseils avisés et ton soutien constant ont été essentiels à ma réussite. Je te suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.
- À ma mère **Zeineb**, ta présence dans ma vie est un véritable cadeau de Dieu. Je suis infiniment reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.
- À mes sœurs **Ikhlassé, Inès, Amira et Ibtihel**, qui ont été mes anges gardiens, ma source de réconfort et de soutien indéfectible. Votre amour et votre présence ont été ma lumière dans les moments sombres.
- À mes tantes **Ibtissem, Wafa, Nina** et mes cousines **Nour et Maya** pour leur amour inconditionnel et leur soutien sans faille. Vos encouragements m'ont porté et m'ont donné la force d'aller de l'avant.
- À mon oncle **Sadek**, et à sa femme **Linda**, pour avoir cru en moi. Je vous aime.
- À mes sœurs d'amour, **Foufa, Nourhène, Reyouna** et ma précieuse **Miss Maroua**, je vous aime.
- À ma moitié, ma source de joie, ma sœur **Wafa**, ma partenaire de parcours, je t'aime, mon cœur.
- Un merci spécial à ma sœur et confidente, **Ismahane**. Nous étions comme une seule personne et ton soutien a illuminé mon parcours. Merci d'avoir été présente dans ma vie, pour toujours, inshallah.
- Ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation universitaire **Pr REZGOUN Mohamed Larbi, Pr ROUABAH Leila, Dr OUNIS, Dr DAHMANI, Dr DALICHAOUCH, Dr ABED, Dr DJOUDI, Dr DAOUDI, Dr KASSAH-LAOUAR, Madame Afnane.**

... **Aridj**

# Dédicaces

Après une aventure éducative, je me tiens aujourd'hui au seuil de la conclusion de mon parcours universitaire, avec gratitude envers Dieu pour chaque moment et chaque épreuve sur mon chemin, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

- À mon très cher père **Radouane**, tu as été l'incarnation même de la respectabilité, de l'honnêteté et du dévouement. Ton exemple m'a guidé à travers les méandres du travail et de la responsabilité. Je te remercie du fond du cœur pour ton amour inconditionnel, ta générosité et ton soutien indéfectible. Ce modeste travail est le reflet des nombreux sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Je t'aime plus que tout, et je prie pour que le Tout-Puissant te préserve en santé et t'accorde une vie longue et heureuse.
- À ma chère maman **Yamina Seghiri**, tes paroles d'affection et ta bienveillance ont été ma lumière dans les moments sombres. Ta présence constante a été pour moi une source de force inépuisable. Je ne saurais jamais te remercier suffisamment pour tout ce que tu as fait.
- À mon cher frère **Sidali** et ma sœur chérie **Raounek**, que Dieu vous accorde santé, bonheur, courage et succès. Je vous aime de tout mon cœur.
- Je souhaite également exprimer ma profonde reconnaissance à mon grand-père **Mahmoud**, mes chères tantes, oncles, cousins et cousines **Inès, Rania, Ikram, Nourhene, Rym, Marwa, Zahra, Khaoula** et **Loudjeine**, pour leur amour et leur soutien inconditionnels.
- À mes grands-mères **Khadoudja** et **Zahia** et mon grand-père **Saïd** qu'Allah yarhamhom, Je suis convaincu que si vous étiez présents, vous seriez fiers de moi et votre absence se fait sentir chaque jour.
- À mes précieux jumeaux **Amir** et **Mira**, votre présence illumine ma vie.
- À mes amis **Noussa, Sara, Nourhene, Amira, Inès, ikhelesse, Ibtihel, Rayan** et **Lina**, votre amitié est un trésor que je chéris chaque jour.
- À **Aridj**, qui est plus qu'une amie, mais une sœur précieuse, merci pour chaque instant partagé et pour ton amitié sincère.

Ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation, du primaire à l'université, **Pr REZGOUN Mohamed Larbi, Pr ROUABAH Leila, et Dr OUNIS, Dr DAHMANI, Dr DALICHAOUCH, Dr ABED et Dr DJOUDI, Dr DAOUDI, Mme BARKET, Mme BENABDALLAH (allah yarhamha), Mme ROUAA (allah yarhamha), Madame Afnane et Miss Maroua.**

... **Ismahane**

# Abréviations

- AACE** : American Association of Clinical Endocrinology
- ACTH** : Adreno Cortico-Tropic Hormone
- ADH** : Anti-Diuretic Hormone
- AMH** : Anti-Mullerian Hormone
- CMA<sup>®</sup>** : Comprehensive Meta-Analysis
- AMPc** : Adénosine Mono-Phosphate cyclique
- ASRM** : American Society for Reproductive Medicine
- ATP** : Adénosine Tri-Phosphate
- BPA** : Bis-Phénol A
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- COC** : Contraceptifs Oraux Combinés
- CRH** : Corticotropin Releasing Hormone
- EHS** : Établissement Hospitalier Spécialisé
- ESHRE** : European Society of Human Reproduction and Embryology
- FIV** : Fécondation *In Vitro*
- FSH** : Follicle Stimulating Hormone
- GH** : Growth Hormone
- GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- GDF-9** : Growth Differentiation Factor-9
- GHIH** : Growth Hormone-Inhibiting Hormone
- GHRH** : Growth Hormon Releasing Hormon
- GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- GPCR** : G Protein-Coupled Receptor
- GWAS** : Genome-Wide Association Studies
- HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- hCG** : human Chorionic Gonadotropin
- HRM assay** : High Resolution Melt assay
- HWE** : *Hardy-Weinberg* Equilibrium
- IC** : Intervalle de Confiance
- IGF** : Insulin-like Growth Factor-1
- IGFBP** : Insulin-like Growth Factor Binding Proteins

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INSR** : Insulin Receptor (le gène)

**IR** : Insulin Receptor (la protéine)

**IRS** : Insulin Receptor Substrate

**LDL** : Low-Density Lipoprotein

**LH** : Luteizing Hormone

**LHR** : Luteinizing Hormone Receptor

**LHRH** : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinases

**MSH** : Melanocyte-Stimulating Hormone

**NICHD** : National Institute of Child Health and Human Development

**NIH** : National Institutes of Health

**NLM** : National Library of Medicine

**OMIM** : Online Mendelian Inheritance in Man

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OR** : Odds Ratio

**PCR-RFLP** : Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism

**PCR-SSCP** : Polymerase Chain Reaction - Single-Strand Conformation Polymorphism

**PI3K** : Phospho-Inositide 3-Kinase

**PKA** : Protéine Kinase A

**PMA** : Procréation Médicalement Assistée

**PRH** : Prolactin Releasing Hormon

**PRISMA** : Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis

**RA** : Récepteur des androgènes

**RTH** : Rapport Taille / Hanches

**RTK** : Récepteurs Tyrosines-Kinases

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

**SDHA** : Sulfates Dé-Hydro-épi-Androstérone

**SHBG** : Sex Hormone Binding Globulin

**SOPK** : Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques

**SREBP** : Sterol Regulatory Element Binding Protein

**TaqMan** : TaqMan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Genotyping assays

**TKD** : Tyrosine Kinase Domain

**TRH** : Thyrotropin-Releasing Hormone

**TSH** : Thyroid-Stimulating Hormone

# Table des matières

Introduction

Page 01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : appareil génital féminin

1.	Embryologie .....	03
2.	Anatomie de l'appareil génital femelle .....	03
2.1.	Organes génitaux féminins externes .....	03
2.1.1.	Anatomie descriptive .....	04
2.1.2.	Vascularisation-innervation .....	05
2.2.	Organes génitaux féminins internes .....	05
3.	Anatomie fonctionnelle .....	07

### Chapitre II : anatomie et physiologie ovarienne

1.	Anatomie de l'ovaire .....	08
2.	Fonction des ovaires .....	10
2.1.	Fonction endocrine .....	10
2.2.	Fonction exocrine .....	10
3.	Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes .....	10
3.1.	Niveau hypothalamique (GnRH) .....	10
3.2.	Niveau hypophysaire (FSH et LH) .....	11
3.2.1.	FSH .....	12
3.2.2.	LH .....	13
3.3.	Niveau ovarien .....	13
4.	Cycle menstruel .....	14
4.1.	Folliculogenèse .....	15
4.2.	Ovulation .....	16
4.3.	Phase lutéale .....	17
5.	Ménopause .....	18

### Chapitre III : syndrome des ovaires polykystiques

1.	Définition .....	19
2.	Physiopathologie .....	20
2.1.	Hyperandrogénie .....	20
2.1.1.	Facteurs extra-ovariens .....	20
2.1.2.	Facteurs intra-ovariens .....	21
2.2.	Excès de croissance folliculaire précoce .....	21
2.3.	Défaut de sélection du follicule dominant ou « <i>follicular arrest</i> » .....	22
2.3.1.	Action prématurée de la LH .....	22
2.3.2.	Défaut d'action de la FSH .....	22
2.4.	Ovocyte .....	23

3.	Étiologie .....	23
3.1.	Facteurs environnementaux .....	24
3.1.1.	Environnement fœtal .....	24
3.1.2.	Polluants environnementaux .....	24
3.2.	Facteurs génétiques .....	25
3.3.	Facteurs épigénétiques .....	26
4.	Symptomatologie clinique et biologique .....	26
4.1.	Aspect clinique .....	27
4.2.	Aspect échographique .....	28
4.3.	Bilan hormonal .....	28
5.	Traitement .....	29
6.	Insulino-résistance et SOPK .....	30
6.1.	Hypothèses physiopathologiques .....	30
6.2.	Gène du récepteur à l'insuline ( <i>INSR</i> ) .....	31

## Partie pratique

### Patientes et méthodes

1.	Étude statistique .....	33
1.1.	Cadre de l'étude .....	33
1.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	33
1.2.1.	Critères d'inclusion .....	33
1.2.2.	Critères d'exclusion .....	33
1.3.	Données collectées .....	34
2.	Méta-analyse .....	35
2.1.	Principe d'une méta-analyse .....	35
2.2.	Polymorphisme d'intérêt .....	35
2.3.	Réalisation de la méta-analyse .....	36
2.3.1.	Méthodologie .....	36
2.3.2.	Stratégie de recherche et sélection des études .....	36
2.3.2.1.	Critères d'inclusion .....	37
2.3.2.2.	Critères d'exclusion .....	37
2.3.3.	Extraction des données .....	38
2.3.4.	Vérification et ajustement de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i> .....	38
2.3.5.	Analyse quantitative et tests d'associations .....	38
2.3.6.	Tests d'hétérogénéité et analyse de la sensibilité .....	40



## Résultats et discussion

1.	Étude statistique .....	43
1.1.	Provenance des patientes .....	43
1.2.	Âge .....	44
1.3.	Circonstances de découverte (motif de consultation) .....	45
1.4.	Aspect des ovaires à l'échographie .....	46
1.5.	Durée du cycle menstruel .....	48
1.6.	Hirsutisme .....	50
1.7.	Acné .....	52
1.8.	Autres manifestations cliniques .....	53
1.9.	IMC .....	55
1.10.	Âge des ménarches .....	57
1.11.	Testostérone .....	58
1.12.	FSH et LH .....	59
1.13.	Prolactine .....	60
1.14.	Infertilité .....	62
1.15.	Pathologies associées .....	64
1.16.	Présence d'ATCD de SOPK .....	65
1.17.	Consommation d'aliments riches en sucres et SOPK .....	67
1.18.	Pratique de l'activité physique et SOPK .....	68
2.	Méta-analyse .....	70
2.1.	Sélection des études .....	70
2.2.	Caractéristique des études incluses .....	71
2.3.	Fréquences génotypiques et alléliques .....	78
2.4.	Vérification et ajustement de l'équilibre de <i>Hardy-Weinberg</i> .....	80
2.5.	Analyse quantitative .....	82
2.6.	Test d'hétérogénéité .....	88
2.7.	Analyse de sensibilité et biais de publication .....	89
2.8.	Variant du gène <i>INSR</i> ( <i>rs1799817</i> ) et SOPK : mécanisme physiopathologique .....	99

## Conclusion et perspectives

## Références bibliographiques

## Annexes

## Résumés

# Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Appareil génital féminin (vue sagittale) .....	07
<b>02</b> : Anatomie de l’ovaire (vues postérieure et frontale) .....	09
<b>03</b> : Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes .....	14
<b>04</b> : Synchronisation entre les cycles ovarien et utérin .....	17
<b>05</b> : Représentation des SNP les plus communs du gène <i>INSR</i> .....	32
<b>06</b> : Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études .....	36
<b>07</b> : Modèle de représentation graphique en forêt ( <i>forest plot</i> ) .....	40
<b>08</b> : Modèle de représentation graphique en entonnoir ( <i>funnel plot</i> ) .....	42
<b>09</b> : Répartition en tranches d’âge .....	44
<b>10</b> : Répartition selon le motif de consultation (circonstances de découverte) .....	45
<b>11</b> : Répartition selon l’aspect des ovaires à l’échographie (1) .....	46
<b>12</b> : Répartition selon l’aspect des ovaires à l’échographie (2) .....	47
<b>13</b> : Répartition selon l’aspect des ovaires à l’échographie (3) .....	47
<b>14</b> : Répartition selon la durée du cycle menstruel .....	48
<b>15</b> : Répartition selon la qualité du cycle menstruel .....	49
<b>16</b> : Répartition selon l’hirsutisme (1) .....	50
<b>17</b> : Répartition selon le niveau d’hirsutisme (2) .....	51

<b>18</b> : Répartition selon l'acné .....	52
<b>19</b> : Manifestations cliniques associées au SOPK .....	54
<b>20</b> : Répartition selon le statut pondéral .....	55
<b>21</b> : Répartition selon les difficultés de maintien du poids idéal .....	56
<b>22</b> : Répartition selon l'âge des ménarches .....	57
<b>23</b> : Répartition selon l'hyperandrogénémie .....	58
<b>24</b> : Répartition selon le rapport LH/FSH .....	59
<b>25</b> : Répartition selon l'hyperprolactinémie .....	61
<b>26</b> : Répartition selon le problème de fertilité (1) .....	62
<b>27</b> : Répartition selon le problème de fertilité (2) .....	63
<b>28</b> : Répartition selon les pathologies associées .....	64
<b>29</b> : Répartition selon la présence d'ATCD .....	65
<b>30</b> : Répartition selon le lien (le degré) de parenté .....	66
<b>31</b> : Fréquence de consommation des aliments riches en sucres .....	67
<b>32</b> : Fréquence de la pratique de l'activité physique .....	69
<b>33</b> : Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses dans la méta-analyse .....	71
<b>34</b> : Représentation graphique des fréquences génotypiques des études incluses .....	74
<b>35</b> : Représentation graphique des fréquences alléliques des études incluses .....	75

<b>36</b> : Conclusions des études incluses dans notre méta-analyse .....	76
<b>37</b> : Fréquences génotypiques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse .....	78
<b>38</b> : Fréquences alléliques additionnées des études incluses dans notre méta-analyse .....	79
<b>39</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C) .....	83
<b>40</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC) .....	84
<b>41</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC) .....	84
<b>42</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (TC vs. TT+CC) .....	85
<b>43</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CC .....	85
<b>44</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. TC .....	86
<b>45</b> : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TC vs. CC .....	86
<b>46</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C) .....	90
<b>47</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC) .....	91
<b>48</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC) .....	91
<b>49</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison codominant (TC vs. TT+CC) .....	92
<b>50</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. CC .....	92
<b>51</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. TC .....	93
<b>52</b> : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TC vs. CC .....	93

<b>53</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C) .....	96
<b>54</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC) .....	96
<b>55</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC) .....	97
<b>56</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison codominant (TC vs. TT+CC) .....	97
<b>57</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison TT vs. CC .....	98
<b>58</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison TT vs. TC .....	98
<b>59</b> : <i>Leave-1-out forest plot</i> selon le modèle de comparaison TC vs. CC .....	99

# Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Tableau de contingence croisé typique d'une étude cas-témoins .....	39
<b>II</b> : Modèles génétiques de comparaisons utilisés dans la méta-analyse .....	39
<b>III</b> : Seuil de significativité des différents tests statistiques utilisés .....	42
<b>IV</b> : Provenance des patientes .....	43
<b>V</b> : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse .....	72
<b>VI</b> : Calcul de l'équilibre HW ajusté pour les études incluses dans la méta-analyse .....	81
<b>VII</b> : Résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison .....	82
<b>VIII</b> : Analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique .....	87
<b>IX</b> : Résultats du test d'hétérogénéité .....	88

# Introduction

Le Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (SOPK) est sans doute le plus fréquent des troubles hormonaux féminins. Son appellation vient de sa description, effectuée dans les années 30, et qui reposait sur l'observation de ce que l'on pensait être des « kystes » dans les ovaires. En réalité, il s'agissait de plusieurs follicules au développement inachevé (Dewailly, 2016). Le SOPK est dû à un déséquilibre hormonal chez la femme, et ses composants multiples : reproductives, métaboliques, néoplasiques et cardiovasculaires en font un dysfonctionnement complexe aux multiples facettes. L'atteinte par le SOPK peut passer inaperçue pendant l'adolescence, car l'irrégularité du cycle menstruel et l'acné qui le caractérise sont assez communs à cet âge. L'excès d'androgène (hyperandrogénie) et la résistance à l'insuline (insulino-résistance), vraisemblablement d'origine génétique, sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique et biologique de ce dysfonctionnement. La résistance à l'insuline du SOPK s'accompagne le plus souvent d'une augmentation du risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut conduire au développement de maladies cardiovasculaires. L'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme constituent souvent le motif de la première consultation. En dehors du désir de grossesse, la prise en charge vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, respiratoires et gynécologiques. (Hoeger *et al.*, 2021). Une compréhension plus poussée des mécanismes physiopathologiques du SOPK a conduit à l'apparition de nouvelles thérapeutiques augmentant la sensibilité à l'insuline. Il faudra prendre conscience que le SOPK entraîne des complications à long terme. L'hypersécrétion des androgènes par l'ovaire favorise le développement d'une adiposité qui prédispose à l'insulino-résistance, augmente le risque de syndrome métabolique (surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle, trouble de la glycémie, etc.), conduisant lui aussi à l'insulino-résistance puis au diabète et constituant un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Il augmente également le risque de cancer de l'endomètre (Harada, 2022).

L'origine du déséquilibre hormonal conduisant au SOPK n'est pas clairement identifiée. Néanmoins, elle pourrait être à la fois ovarienne et/ou centrale. En effet, le système hypothalamo-hypophysaire contrôle la sécrétion des deux hormones qui orchestrent le cycle ovarien, FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteizing Hormone), dont les taux fluctuent au cours du cycle, régulant ainsi la production ovarienne d'hormones et induisant l'ovulation. En cas de SOPK, leur sécrétion est perturbée : les taux de LH sont anormalement élevés chez la majorité des femmes qui en sont atteintes, et ils n'augmentent pas en milieu du cycle alors que c'est ce phénomène qui déclenche l'ovulation. Par ailleurs, les ovaires secrètent trop d'androgènes ce qui entraîne une élévation du taux sanguin de testostérone responsable de l'excès de pilosité. Enfin, le taux sanguin d'insuline a aussi tendance à augmenter (Nisa *et al.*, 2024).



Les éléments de preuves disponibles concernant l'étiologie du SOPK convergent en faveur d'un désordre polygénique influencé par des facteurs environnementaux (Harada *et al.*, 2022). Le SOPK est en rapport avec une anomalie ovarienne primitive qui va s'exprimer suite à des interactions avec des facteurs environnementaux. La prédisposition génétique à cette maladie a été fortement suggérée par la fréquence des formes familiales de SOPK (Siddiqui *et al.*, 2022). La physiopathologie du SOPK, associant une dysovulation et une hyperandrogénie, n'est pas encore parfaitement connue, mais il est établi que l'anovulation observée est secondaire à l'absence de sélection du follicule dominant. À cette anomalie ovarienne primitive peut s'ajouter une insulino-résistance, présente même en l'absence de surpoids et constituant un facteur aggravant. L'existence d'une insulino-résistance chez ces patientes pourrait être secondaire à un défaut de transduction du signal insulinique via une anomalie de phosphorylation du récepteur de l'insuline. L'hyperinsulinémie contribue à l'hyperandrogénie par augmentation de la production ovarienne d'androgènes (Gasmi *et al.*, 2021 ; Shaaban *et al.*, 2021). Dans ce sens, toute altération qualitative ou quantitative d'expression au niveau de l'un des gènes de la voie de signalisation de l'insuline, dont le récepteur de l'insuline fait partie, peut perturber l'équilibre activation/inhibition de cette voie, entraînant une insulino-résistance (Chaudhary *et al.*, 2021 ; Gasmi *et al.*, 2021).

Dans notre travail de recherche, nous nous sommes assigné deux objectifs principaux :

- Apporter une contribution à la détermination du profil épidémiologique, clinique et biologique du SOPK dans la région de Constantine.
- Réaliser une étude systématique de type méta-analyse visant à préciser l'implication de l'un des polymorphismes les plus communs du gène *INSR* (*rs1799817* (C/T) 10923 (His1058)) comme facteur de risque dans la survenue du SOPK. Notre choix de ce variant a été motivé également par le fait que, malgré les résultats contradictoires rapportés dans la littérature concernant sa considération comme un facteur de risque impliqué dans le développement du SOPK, très peu de méta-analyses ont été menées pour clarifier l'effet de ce polymorphisme. À notre connaissance, et après une recherche bibliographique exhaustive, il y'en a que trois : Feng *et al.*, 2015, Shi *et al.*, 2016, Wan *et al.*, 2021.

# **Partie**

# **bibliographique**

# Chapitre I

## Appareil génital féminin

## 1. Embryologie

Le développement des organes génitaux féminins débute dès les premières semaines de la grossesse, orchestré par une série d'événements complexes. Leur maturation traverse différentes étapes clés, chaque phase jouant un rôle crucial dans la formation finale des structures anatomiques spécifiques :

- **Gonocytes primordiaux** : au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine du développement, les premières cellules germinales (ou gonocytes primordiaux) apparaissent dans le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant la paroi postérieure du lécithocèle, près du diverticule allantoïdien.
- **Crêtes génitales** : à la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine apparaît de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal, une crête longitudinale. Ces crêtes sont dues à la prolifération de l'épithélium cœlomique et du mésenchyme sous-jacent.
- **Migration des gonocytes primordiaux** : à la 5<sup>ème</sup> semaine, les gonocytes primordiaux commencent à migrer le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur en direction des crêtes génitales qu'ils atteignent et colonisent à la 6<sup>ème</sup> semaine.
- **Différenciation sexuelle féminine** : elle est tardive et lente (l'ébauche gonadique demeure longtemps indifférenciée). Les cellules germinales (ou ovogonies) se multiplient activement en périphérie des gonades, mais restent indépendantes dans le stroma ovarien, l'entrée en méiose des cellules germinales est caractéristique de la différenciation ovarienne. Au 7<sup>ème</sup> mois, les ovogonies transformées en ovocytes de premier ordre sont bloquées en prophase de la première division méiotique, qui reprendra après la puberté au moment de l'ovulation ; la majorité des ovogonies dégénèrent (atrésie), et seules les ovogonies entourées de cellules sont présents dans l'ovaire définitif. Les cellules mésenchymateuses sont également à l'origine des cellules interstitielles et du stroma ovarien. L'épithélium de surface de la gonade persiste. À l'ovulation, l'ovocyte est libéré dans la cavité abdominale par une brèche de cet épithélium de l'ovaire. L'ovaire primitivement situé dans la région lombaire, migre également vers le petit bassin (Larsen *et al.*, 2017 ; Schoenwolf *et al.*, 2020).

## 2. Anatomie de l'appareil génital femelle

### 2.1. Organes génitaux féminins externes

La vulve est l'organe sexuel externe de la femme, c'est un repli cutané recouvrant l'espace superficiel du périnée. Elle comprend : le mont du pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le vestibule, les organes érectiles et les glandes vulvaires. Elle est située entre les cuisses, et s'étend devant le pubis (Larsen *et al.*, 2017 ; Schoenwolf *et al.*, 2020).

### 2.1.1. Anatomie descriptive

- **Mont du pubis** : saillie, triangulaire à sommet inférieur, située devant la symphyse pubienne et limitée latéralement par les plis inguinaux. Il est recouvert de poils.
- **Grandes lèvres** : deux replis cutanés qui limitent la fente vulvaire, qui font en moyenne 8 cm de longueur, 2 cm d'épaisseur et une hauteur de 1,5 cm. Elles présentent une face externe convexe répondant à la face interne des cuisses, recouverte de poils, une face interne plane, rosée lisse, humide, séparée de la petite lèvre par le sillon inter-labial. Les extrémités des grandes lèvres se réunissent sur la ligne médiane pour former en avant la commissure antérieure, en bas la commissure postérieure distante de l'anus de 2,5 cm.
- **Petites lèvres** : deux replis cutanés qui limitent le vestibule, elles sont rosées, lisses, humides et dépourvues de poils, longueur moyenne 30 mm, hauteur 15 mm, épaisseur 4 mm. Elles possèdent : une face labiale, séparée de la grande lèvre correspondante par le sillon inter-labial, la face vestibulaire, s'adosse contre son homologue, ferme le vestibule, le bord libre, mince, ainsi que le bord adhérent répond au bulbe vestibulaire. L'extrémité antérieure se dédouble en deux replis secondaires ; un repli antérieur qui passe au-dessus du clitoris pour former le prépuce clitoridien et un repli postérieur qui se fixe sur la face inférieure pour former le frein du clitoris. Les extrémités postérieures s'unissent pour former le frein vulvaire.
- **Vestibule** : c'est l'espace virtuel limité par la face interne des petites lèvres, il mesure 6 à 7 cm de profondeur, il présente deux régions : en avant, le vestibule urétral, en arrière le vestibule vaginal. Le vestibule urétral présente l'orifice urétral, de chaque côté de cet orifice s'ouvre l'orifice des glandes para-urétrales, tandis que le vestibule vaginal présente l'orifice vaginal fermé chez la vierge par l'hymen, l'hymen est séparé des petites lèvres par le sillon vestibulaire, dans ce sillon s'ouvrent les conduits des glandes vestibulaires.
- **Clitoris** : il comprend deux piliers, un corps et un gland.
- **Bulbes vestibulaires** : analogues à un corps spongieux masculin qui aurait été dédoublé par l'interposition du vagin.
- **Glandes vulvaires** : ou glandes vestibulaires mineures, ce sont des glandes sébacées et sudorifères disséminées à la surface des formations labiales.
- **Glandes para-urétrales (glandes de Skene)** : glandes urétrales dont les conduits s'ouvrent au voisinage de l'ostium externe de l'urètre.
- **Glandes vestibulaires majeures (glandes de Bartholin)** : glandes mucipares situées de chaque côté de la moitié postérieure de l'orifice vaginal, elles sécrètent au moment des rapports sexuels le liquide qui lubrifie du vestibule vaginal (Menche, 2023).

### 2.1.2. Vascularisation-innervation

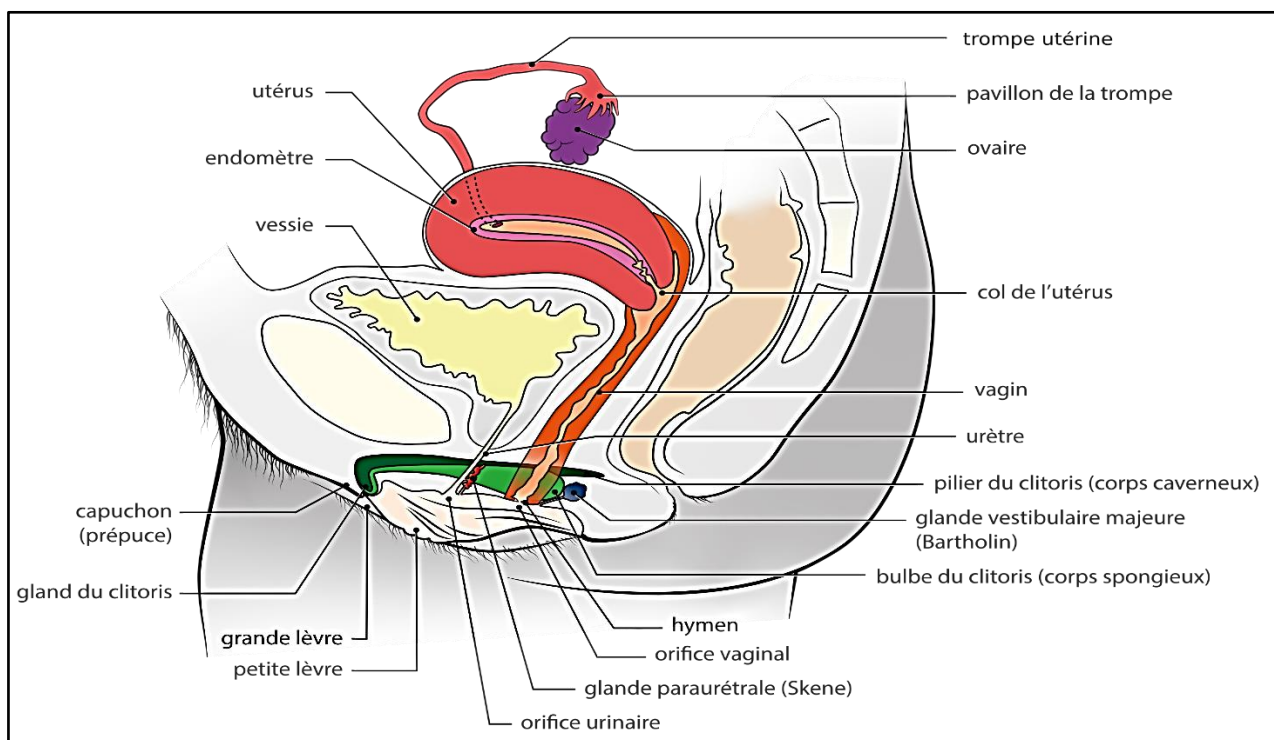
- **Artères** : une ligne horizontale, passant par le clitoris, divise la région vulvaire en deux territoires antérieur et postérieur. Le territoire antérieur est vascularisé par les artères honteuses externes supérieure et inférieure, branches de l'artère fémorale et le territoire postérieur est vascularisé par l'artère honteuse interne.
- **Veines** : le réseau est très dense le drainage se fait par les veines honteuses externes et internes qui vont respectivement vers la veine grande saphène et veine iliaque interne.
- **Vaisseaux lymphatiques** : riche réseau lymphatique dont le drainage principal est inguinal.
- **Innervation** : le nerf honteux est le nerf principal de la vulve (Schoenwolf *et al.*, 2020).

### 2.2. Organes génitaux féminins internes

- **Trompes utérines (de Fallope)** : deux conduits, de 10 cm de longueur qui s'étendent de l'utérus aux ovaires et assurent la captation de l'ovocyte après ovulation et le transport de l'ovule fécondé vers l'utérus. Elles se divisent en 4 segments : partie intra-murale (interstitielle), isthme, ampoule tubaire et pavillon.
- **Utérus** : est un organe creux, musculaire et contractile. Il est le siège de la nidation de l'œuf fécondé, du développement fœtal et des contractions de l'accouchement. Il est aussi le lieu de la menstruation. L'utérus est un organe impair et médian, il est situé dans la partie moyenne du petit bassin, entre la vessie en avant, le rectum en arrière, le vagin et le périnée en bas, et la cavité abdominale en haut. Il a la forme d'un cône à sommet tronqué, aplati d'avant en arrière, présentant trois parties : le corps, le col et l'isthme.
  - Le corps comporte une face vésicale (antéro-inférieure), une face intestinale (postéro-supérieure), deux bords latéraux épais et mous ; un bord supérieur (le fond utérin), et deux angles latéraux : les cornes utérines où s'abouchent les trompes utérines et où s'insèrent les ligaments ronds et les ligaments propres de l'ovaire.
  - Le col, plus étroit, cylindrique, il donne insertion au vagin qui le divise en deux portions : sus-vaginale et vaginale. Le vagin s'insère sur la portion vaginale selon un plan frontal oblique en bas et en avant. La portion vaginale est donc plus longue en arrière qu'en avant, elle est accessible au toucher vaginal et visualisable par le spéculum, elle a la forme d'un cône tronqué percé à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui donne accès à la cavité utérine.
  - L'isthme, situé à la jonction entre le corps et le col, c'est le segment qui se développe le plus au cours de la grossesse (Marieb et Hoehn, 2014 ; Tortora et Derrickson, 2018).

- **Vagin** : conduit musculo-membraneux, élastique, qui s'étend du col utérin à la vulve. Il est situé dans la cavité pelvienne, en avant du rectum, en arrière de la vessie et de l'urètre et au-dessous de l'utérus. Sa direction oblique en bas et en avant fait avec l'horizontal un angle d'environ 70°, ouvert en arrière. Le vagin est aplati d'avant en arrière ; sauf aux extrémités, sa paroi antérieure est accolée à sa paroi postérieure sauf aux extrémités. L'extrémité supérieure à la forme d'une cupule dont la concavité coiffe le col utérin. L'extrémité inférieure, le vagin est aplati transversalement pour se continuer avec la vulve. La longueur du vagin est de 8 cm en moyenne avec une paroi antérieure plus courte et une paroi postérieure plus longue (Marieb et Hoehn, 2014). Il présente deux faces : antérieure et postérieure, deux bords latéraux et deux extrémités supérieure et inférieure.
  - La face antérieure, en haut, le vagin répond à la face postéro-inférieure de la vessie et la partie terminale des uretères, et en bas, à l'urètre dont il est séparé par la cloison uréthro-vaginale qui unit solidement l'un à l'autre les deux organes.
  - La face postérieure, en haut et sur une hauteur de 2 cm, cette face du vagin est tapissée par le péritoine recto utérin (cul-de-sac de douglas). Au-dessous du péritoine, le vagin s'accroche au rectum jusqu'au plancher périnéal. Il est séparé du rectum par le septum recto-vaginal parcouru par des ramifications vasculaires et nerveuses. Le vagin continue son trajet oblique en bas et en avant tandis que le canal anal s'incline en bas en arrière, l'espace recto-vaginal triangulaire qu'ils limitent est occupé par le centre tendineux du périnée et les muscles qui s'en détachent.
  - Les bords latéraux, présentent deux segments, un supérieur intra-pelvien (2/3 supérieurs) et l'autre inférieur périnéal. La partie intra-pelvienne est en rapport avec les uretères. La partie périnéale est en rapport successivement de haut en bas et de chaque côté avec les faisceaux internes du muscle élévateur de l'anus qui croisent le vagin avec le fascia moyen et le muscle transverse profond avec le muscle constricteur de la vulve, le bulbe et la glande de Bartholin.
  - L'extrémité supérieure ou fornix vaginal, insérée sur le col utérin s'évase en forme de cupule qui s'applique exactement sur la partie intravaginale du col. La partie inférieure du col utérin vient faire saillie dans la cavité vaginale et reste séparée des parois du vagin par des culs-de-sac vaginaux qui sont : un cul-de-sac antérieur peu marqué, simple sillon, deux culs-de-sac latéraux plus ou moins marqués, ainsi qu'un cul-de-sac postérieur de 2 cm de profondeur constituant au moment des coïts un véritable lac spermatique où baigne l'orifice du col utérin lorsque son orientation est normale (Larsen *et al.*, 2017 ; Schoenwolf *et al.*, 2020).

- L'extrémité inférieure, dans laquelle le vagin s'ouvre au fond du vestibule vulvaire par un orifice, partiellement obturé chez la vierge par un repli muqueux : l'hymen. L'hymen est une membrane d'épaisseur et de forme variable qui s'attache au bord même de l'orifice vaginal. Le plus souvent, il est semi-lunaire, mais peut être annulaire ou labié (divisé en deux lèvres latérales), annulaire, cribléiforme, cloisonné parfois ferme complètement l'orifice vaginal, séparé des petites lèvres par un sillon nympho-hyménéal. Au premier coït, l'hymen se déchire et les lambeaux cicatrisés sont appelés lobules de l'hymen. Pendant l'accouchement, les déchirures deviennent plus profondes, les lobules deviennent des tubercules irréguliers (Larsen *et al.*, 2017) (figure 01).



**Figure 01** : Appareil génital féminin (vue sagittale) (Coussieu, 2004).

### 3. Anatomie fonctionnelle

Du point de vue fonctionnel, l'appareil reproducteur féminin peut être divisé en trois parties :

- **Section glandulaire** : comprenant deux gonades (ovaires).
- **Section tubulaire ou tractus génital** : comprends les oviductes ou les trompes de Fallope, qui capturent l'ovule, et l'utérus, qui reçoit l'ovule fécondé et assure la gestation.
- **Section copulatoire** : comprends le vagin et la vulve (sinus urogénital), organe non apparié qui reçoit l'organe mâle pendant l'accouplement et permet le passage du nouveau-né pendant la parturition (Marieb et Hoehn, 2014).



# Chapitre II

Anatomie et physiologie  
ovarienne

## 1. Anatomie de l'ovaire

Les ovaires sont deux organes de la forme et de la taille d'une amande, légèrement aplatis, situés dans le bassin, de chaque côté de l'utérus. Glande génitale paire de la femme, de couleur blanche rosée, qui tranche nettement avec les formations de voisinage, sa consistance est ferme, mais très friable. Sa surface est lisse chez l'enfant, irrégulière chez la femme en période d'activité génitale (les saillies correspondant aux follicules sous-jacents et les dépressions figurant les cicatrices post-ovulatoires), et à la ménopause, il prend un aspect scléreux, diminue de volume, les saillies disparaissent et les cicatrices s'atténuent. L'ovaire est constitué d'une couche externe (épithélium ovarien) et d'un stroma qui forme 2 zones : une zone corticale contenant les follicules, et une zone médullaire. On lui décrit deux faces latérale et médiale, deux bords postérieur (libre) et antérieur (mésovarique) présentant le hile et deux extrémités supérieure ou tubaire et inférieure ou utérine (Bazot *et al.*, 2016). Une coupe de l'ovaire décrit de l'extérieur vers l'intérieur :

- **Albuginée** : tissu conjonctif (stroma conjonctif dense) qui enveloppe l'ovaire.
- **Épithélium germinatif** : c'est à partir de cet épithélium que dérivent les cellules folliculaires qui entourent les follicules primordiaux.
- **Cortex ovarien** : il occupe la partie périphérique de l'ovaire, on y trouve les différents stades de la folliculogénèse.
- **Médulla** : elle constitue la partie centrale de l'ovaire. Elle est composée de tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques ainsi que des nerfs.

L'ovaire est maintenu en place par :

- **Ligament propre de l'ovaire ou utéro-ovarien** : il unit son extrémité inférieure à l'utérus.
- **Ligament suspenseur de l'ovaire ou lombo-ovarien** : le plus solide, tendu de la paroi lombaire à l'ovaire.
- **Ligament tubo-ovarique** : il unit l'extrémité supérieure de l'ovaire au pavillon de la trompe.
- **Mésovarium** : il se fixe au pourtour du hile de l'ovaire formant la ligne de Fallope unissant l'ovaire au feuillet post du ligament large (Marieb et Hoehn, 2014).

L'ovaire est un organe totalement dépourvu de péritoine, celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur. Latéralement, l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarienne. Sa face médiale est recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient. Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire. Le bord postérieur est libre et longé souvent par la frange ovarienne. Le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, le pôle inférieur est accessible au toucher vaginal ou rectal (Marieb et Hoehn, 2014 ; Bazot *et al.*, 2016) (figure 02).

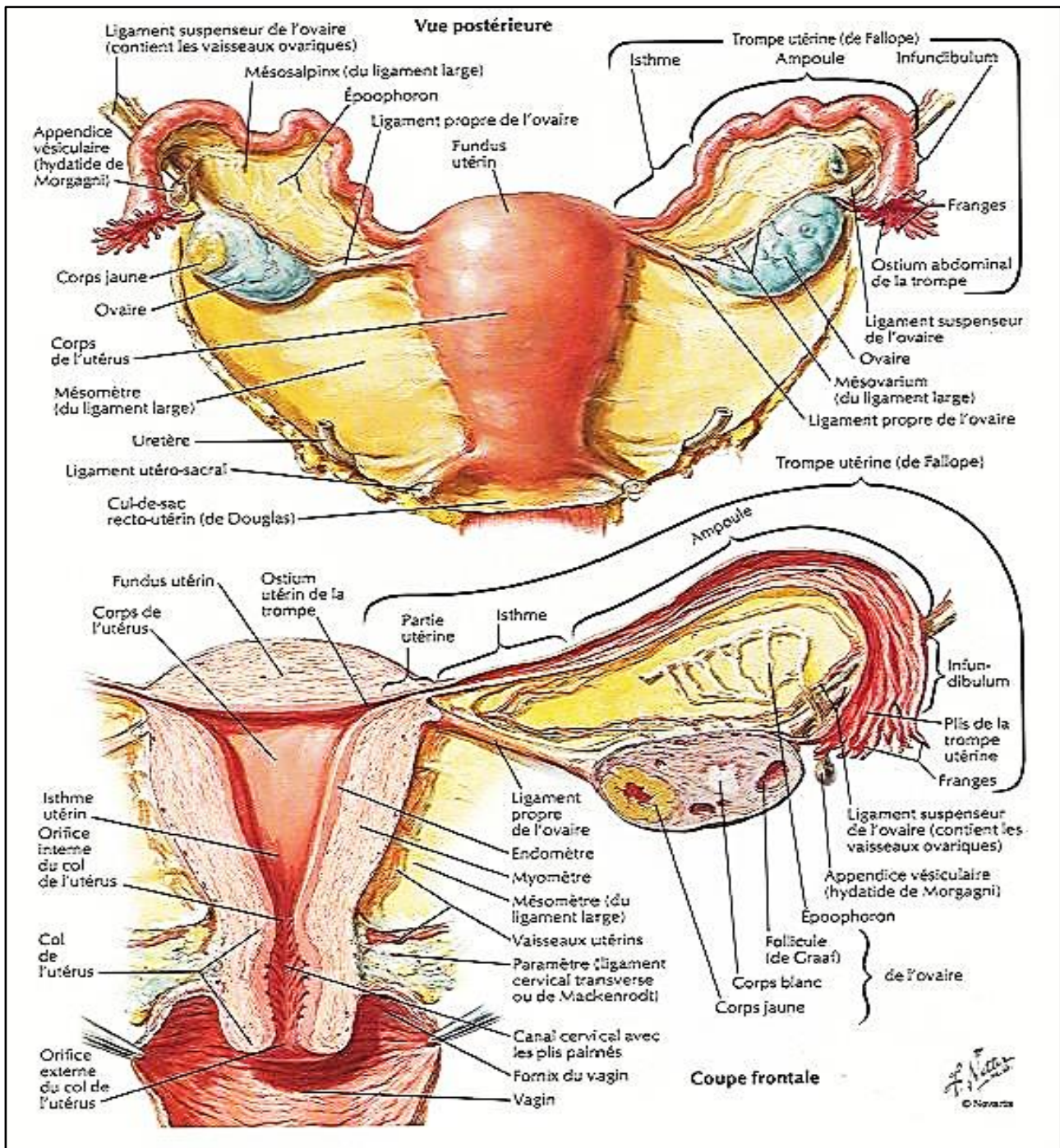


Figure 02 : Anatomie de l'ovaire (vues postérieure et frontale) (Netter, 2023).

La vascularisation artérielle est assurée par deux artères : artère ovarienne et l'artère utérine. L'artère ovarienne naît de la face antérieure de l'aorte abdominale au niveau de la 2<sup>ème</sup> vertèbre lombaire, descend obliquement en bas et en dehors et croise en avant l'uretère avant de se diviser en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former une arcade sous ovarienne. Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche (Schoenwolf *et al.*, 2020).

## 2. Fonction des ovaires

### 2.1. Fonction endocrine

Avant l'ovulation, les ovaires produisent et libèrent des hormones sexuelles stéroïdiennes féminines, telles que les œstrogènes et la progestérone, ainsi que l'hormone peptidique inhibine. Cette sécrétion hormonale régule le cycle menstruel et prépare l'organisme à la fécondation (Canu *et al.*, 2024).

### 2.2. Fonction exocrine

La principale fonction exocrine des ovaires est la production et la libération d'ovocytes matures lors de l'ovulation. Ce processus permet la libération périodique d'un ovule prêt à être fécondé, facilitant ainsi la reproduction (Canu *et al.*, 2024).

## 3. Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes

### 3.1. Niveau hypothalamique (GnRH)

L'hypothalamus, située dans le cerveau, est un système intégrateur qui va recevoir, à la fois, des afférentes neuronales, notamment du cortex, des afférentes endocriniennes, notamment de la périphérie (venant des glandes endocrines), ainsi que des afférentes métaboliques. Outre ces stimuli internes, il va y avoir également des stimuli externes avec notamment le rôle de l'environnement (Okigbo *et al.*, 2022). Il existe deux types des hormones de hypothalamus :

- **Libérines** : hormones actives comme la somatocitrine (GHRH : Growth Hormon Releasing Hormon), thyrolibérine (TRH : Thyrotropin-Releasing Hormone), gonadolibérine (GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone), corticolibérine (CRH : Corticotropin Releasing Hormone), ainsi que l'hormone de libération de la prolactine (PRH).
- **Inhibines** : hormones inhibitrices comme la somatostatine (GHIH : Growth Hormone-Inhibiting Hormone), l'hormone d'inhibition de la prolactine, ainsi que la dopamine qui inhibe la libération de prolactine par le lobe antérieur de l'hypophyse (Okigbo *et al.*, 2022)

La GnRH, hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, aussi appelée libérine, gonadolibérine, ou encore LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), est une hormone peptidique responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'anté-hypophyse, est une neurohormone produite par l'hypothalamus. Le gène du précurseur de la GnRH est situé chez l'Homme sur le chromosome 8 (Canu *et al.*, 2024).

La GnRH est un neurotransmetteur, une hormone produite dans un neurone spécifique et libérée à l'extrémité nerveuse. L'un des principaux domaines de production de la GnRH est la région préfrontale de l'hypothalamus, qui contient la plupart des neurones qui sécrètent la GnRH. La GnRH stimule la synthèse et la libération des gonadotrophines FSH et LH au niveau de l'adénohypophyse, processus qui est contrôlé par la fréquence et l'amplitude des oscillations de GnRH, elles-mêmes contrôlées par la quantité d'hormones sexuelles dans le sang (testostérone pour l'homme, œstrogène et progestérone pour la femme). Ainsi, une seule hormone, la GnRH, contrôle un processus complexe permettant le développement d'un follicule ovarien, l'ovulation, et le maintien du corps lutéal (corps jaune) dans le cycle menstruel (cycle sexuel) chez la femme. Ces processus utilisent des rétrocontrôles positifs et négatifs pour réguler l'activité des pics de GnRH. Les récepteurs de la GnRH (GnRHR) sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires (comme ceux des gonadotrophines) couplés à la protéine G se trouvent dans les membranes des cellules gonadotropes de l'hypophyse. Chez l'Homme, il existe deux récepteurs : le récepteur 1 est exprimé dans les cellules gonadotropes et régule essentiellement la synthèse et la sécrétion de LH et de FSH, alors que le récepteur 2, dont on ne connaît pas le fonctionnement, est exprimé dans l'utérus et les ovaires. L'hormone se lie à la protéine G qui active l'adénylcyclase. Elle catalyse la transformation d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) en AMPc (Adénosine Mono-Phosphate cyclique) qui se fixe sur une PKA (Protéine Kinase A) pour la rendre active. Cette PKA phosphoryle des protéines qui activent l'expression génique. La libération de la GnRH a lieu dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, sans passer par la circulation générale, où elle atteint, plus rapidement et plus efficacement, les récepteurs à la GnRH sur les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse. La sécrétion de la GnRH est modulée par de nombreux stimuli externes et internes comme la kisspeptine qui provoque une libération massive de GnRH qui stimule les gonadotrophines (FSH et LH) (Okigbo *et al.*, 2022 ; Barbotin *et al.*, 2023).

### 3.2. Niveau hypophysaire (FSH et LH)

L'hypophyse est une glande endocrine, se trouve dans une cavité osseuse, la fosse hypophysaire qui se situe dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique, et il est relié à l'hypothalamus par une tige hypophysaire, et on sait que l'hypophyse est régulée par les hormones (neuro-hormones) émises par l'hypothalamus. L'hypophyse est divisée en deux lobes : l'anté-hypophyse en avant, et la post-hypophyse en arrière (Okigbo *et al.*, 2022 ; Barbotin *et al.*, 2023).

- **Post-hypophyse** : libère deux neurohormones : l'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) et l'ocytocine (OT).

- **Anté-hypophyse :** l'anté-hypophyse est le lobe antérieur de l'hypophyse. Sous l'influence de l'hypothalamus, l'anté-hypophyse produit et sécrète diverses hormones peptidiques qui régulent divers processus physiologiques, tel le stress, la croissance et la reproduction. Elle sécrète l'hormone de croissance, la prolactine, la FSH et LH, la TSH, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), ainsi que la mélanostimuline (MSH) (Okigbo *et al.*, 2022).

### 3.2.1. FSH

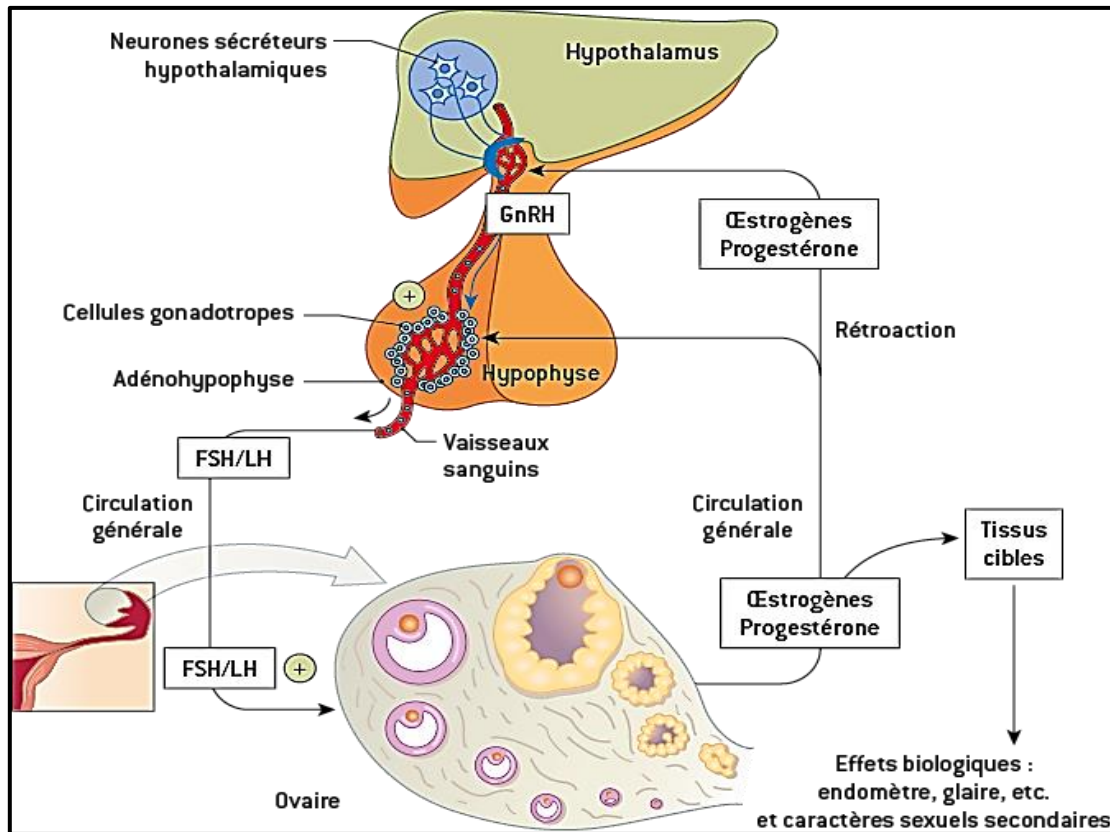
La FSH est une hormone glycoprotéique sécrétée par l'hypophyse antérieure sous l'influence de la GnRH sécrétée par l'hypothalamus. La FSH est synthétisée et sécrétée par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure et régule le développement, la croissance, la maturation de la puberté et les processus de reproduction du corps. FSH et LH travaillent ensemble dans le système reproducteur. La FSH est un hétérodimère de glycoprotéine de 35,5 KDa, composé de deux unités polypeptidiques, alpha et bêta. Sa structure est similaire à celle de la LH, de la TSH et de la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG). Les sous-unités alpha des glycoprotéines LH, FSH, TSH et hCG sont identiques et composées de 96 acides aminés, alors que les sous-unités bêta varient. Les deux sous-unités sont nécessaires pour l'activité biologique de cette hormone. La FSH possède une sous-unité bêta de 111 acides aminés (FSH  $\beta$ ), qui lui confère son action biologique spécifique et est responsable de l'interaction avec le récepteur de l'hormone folliculo-stimulante. La partie sucre de l'hormone est liée de manière covalente à l'asparagine et se compose de N-acétylgalactosamine, de mannose, de N-acétylglucosamine, de galactose et d'acide sialique. La FSH intervient dans la première phase du cycle ovarien, dite folliculaire. Durant cette phase qui débute au premier jour des règles et prend fin au moment de l'ovulation, l'hypothalamus sécrète une neurohormone, la GnRH. Va s'en suivre une réaction en chaîne : la GnRH stimule l'hypophyse, qui en réponse va sécréter la FSH ; sous l'influence de la FSH, une vingtaine de follicules ovariens vont entrer en croissance ; ces follicules en maturation vont à leur tour sécréter des œstrogènes, responsables d'un épaissement de la muqueuse utérine afin de préparer l'utérus à recevoir un éventuel œuf fécondé ; au sein de ces follicules, un seul, appelé follicule dominant, atteint l'ovulation. Les autres vont être éliminés lorsque le follicule dominant pré-ovulatoire est sélectionné. La sécrétion d'œstrogènes augmente alors fortement, et cette augmentation entraîne un pic de LH qui va déclencher l'ovulation : le follicule mature se rompt et libère un ovocyte (Okigbo *et al.*, 2022 ; Barbotin *et al.*, 2023).

### 3.2.2. LH

L'hormone lutéinisante ou LH est une hormone produite par les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. Une déficience en LH entraîne un manque d'hormones sexuelles. La LH est une glycoprotéine comprenant deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) d'une masse totale de 28000 daltons. Chaque sous-unité présente une masse moléculaire d'environ 14000. Pour la sous-unité  $\alpha$ , la partie glycanique est constituée de deux chaînes N-saccharidiques de 2500 daltons chacune et la partie polypeptidique (92-96 acides aminés selon les espèces) présente une masse moléculaire d'environ 9000 daltons. La sous-unité  $\alpha$  est commune à plusieurs hormones glycoprotéiques comme la FSH, la TSH, et l'HCG. La sous-unité  $\beta$  est responsable de la spécificité d'activité de l'hormone, mais cette activité n'existe que si les deux sous-unités sont associées de manière non-covalente. La sous-unité  $\beta$  est constituée d'une chaîne d'environ 117-120 acides aminés (masse moléculaire d'environ 12 000) et d'une seule chaîne N-saccharidique d'environ 2500 (Okigbo *et al.*, 2022 ; Barbotin *et al.*, 2023). Le rôle essentiel de la LH est de déclencher l'ovulation qui survient entre 36 et 48 heures après le pic de LH. Le pic de LH, appelé aussi « décharge ovulante », est provoqué par un rétrocontrôle positif de l'œstradiol 17 Bêta. Le pic de LH responsable de l'ovulation survient lorsque la concentration d'œstrogènes plasmatiques sont entre 250-450 pg/ml, elle est en partie responsable de la maturation folliculaire (avec l'hormone FSH) et de la transformation du follicule rompu en corps jaune pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Après l'ovulation, elle est responsable, avec la FSH, de la sécrétion de progestérone et des œstrogènes par le corps jaune. Les récepteurs à la LH se trouvent sur les cellules de la thèque interne du follicule pré-antral, puis sur les cellules de la granulosa du follicule pré-ovulatoire et enfin, sur les cellules lutéales du corps jaune et sur les cellules du tissu utérin. Les récepteurs de la LH, sont des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G. L'hormone se lie à la protéine G qui active l'adénylcyclase. L'adénylcyclase catalyse la transformation d'ATP en AMPc qui se fixe sur une protéine kinase A pour la rendre active. Cette PKA phosphoryle des protéines qui activent la sécrétion des stéroïdes sexuels (Liao et Pang, 2021 ; Okigbo *et al.*, 2022 ; Barbotin *et al.*, 2023).

### 3.3. Niveau ovarien

La liaison GnRH aux cellules hypophysaires entraîne la libération d'hormone folliculo-stimulante et d'hormone lutéinisante, qui sont de nature glycoprotéique. La FSH et la LH, deux hormones hypophysaires stimulant la production d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires. La FSH intervient dans la maturation des follicules. Une brusque élévation de la concentration du taux de LH (pic de LH) en fin de phase folliculaire déclenche l'ovulation et provoque la transformation du follicule rompu en corps jaune (Liao et Pang, 2021) (figure 03).



**Figure 03 :** Contrôle hypothalamo-hypophysaire des sécrétions ovariennes (Szeliga *et al.*, 2022).

#### 4. Cycle menstruel

Le cycle ovarien ou cycle menstruel, qui est induit par des sécrétions hormonales de l'hypophyse et de l'ovaire, se manifeste par des modifications au niveau de l'ensemble de l'appareil génital féminin, et dure en moyenne 28 jours (Itriyeva, 2022).

- **Première partie du cycle :** au cours de la première partie du cycle qui dure 14 jours environ, l'ovaire est stimulé par la FSH, ce qui fait mûrir des ovocytes. L'ovaire gonfle à peine, mais surtout chaque ovocyte en périphérie de l'ovaire grossit. Il arrive un moment où l'un des ovocytes parmi le million que contient l'ovaire, va être prêt à être émis.
- **Le 14<sup>ème</sup> jour :** le 14<sup>ème</sup> jour du cycle, parfois plus tôt, parfois plus tard selon les femmes et selon leur âge, une autre hormone, la LH va provoquer l'ovulation, c'est-à-dire la libération par l'ovaire d'un ovule mûr, prêt à être fécondé. Cet ovule en périphérie de l'ovaire va alors tomber dans l'ampoule qui est une sorte de réceptacle qui entoure l'ovaire, un peu comme une main qui tient une pomme. L'ovule recueilli par l'ampoule descend dans les trompes de Fallope vers l'utérus. Pendant ce temps-là, la petite enveloppe microscopique qui protégeait l'ovule au sein de l'ovaire va se transformer en corps jaune. Le rôle de ce petit tissu est de fabriquer de la progestérone qui sert à favoriser le développement de l'ovule si celui-ci venait à rencontrer un spermatozoïde (Itriyeva, 2022 ; Thiyagarajan *et al.*, 2022).



- **Les 14 derniers jours du cycle** : ce sont des jours où l'ovaire attend une réponse de l'utérus. S'il y a fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, l'œuf va se nider dans la muqueuse de l'utérus. La zone de contact entre l'œuf et l'utérus, le placenta, va informer l'ovaire qu'il y a bien une grossesse en cours en fabriquant des bêta hCG qui vont stimuler le corps jaune, lequel produira encore plus de progestérone. Cet engrenage fait que la grossesse non seulement se poursuit. S'il n'y a pas de fécondation, il n'y aura pas de placenta, donc pas de bêta hCG. Le corps jaune n'étant plus stimulé va donc cesser de fabriquer de la progestérone et va peu à peu s'étioler et disparaître. La muqueuse de l'utérus elle aussi va s'atrophier et tomber un peu comme une peau morte, entraînant du sang avec elle : ce sont les règles. Un nouveau cycle de stimulation attend l'ovaire à nouveau (Itriyeva, 2022 ; Thiyagarajan *et al.*, 2022).

#### 4.1. Folliculogénèse

La folliculogénèse se caractérise par la croissance et la maturation du follicule, petit sac situé dans l'ovaire et qui contient l'ovocyte, et se termine par l'ovulation (Hampson, 2020). Au cours de son développement, le follicule passe par plusieurs stades :

- **Follicule primordial** : au moment de la naissance, tous les ovocytes I s'entourent d'une couche de cellules aplaties disposées en couronne, séparée de l'ovaire proprement dit par une membrane (la membrane de Slavianski). On parle de follicule primordial qui mesure environ 0,05 mm de diamètre. Les follicules primordiaux représentent en permanence la majorité des follicules dans l'ovaire. Toutefois, seul un faible pourcentage des follicules primordiaux atteint le stade de follicule tertiaire. La majorité des follicules s'atrophient à divers stades avant la fin de la maturation.
- **Follicule primaire** : lors du passage du follicule primordial au follicule primaire, les cellules de la couche qui entoure l'ovocyte deviennent cubiques ou prismatiques.
- **Follicule secondaire** : le follicule secondaire se caractérise par une augmentation continue du nombre des cellules folliculeuses constituant la granulosa ; parallèlement, l'ovocyte I augmente de volume (de 40  $\mu\text{m}$  dans le follicule primordial, il passe progressivement à une taille de 60  $\mu\text{m}$ ) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide. Au-delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule.
- **Follicule tertiaire** : le follicule tertiaire se caractérise par l'apparition de la cavité folliculaire ou antrum dans la granulosa. Les cellules de la granulosa entourant l'ovocyte constituent le *cumulus oophorus* ou disque proligère (Hampson, 2020).
-

L'ovocyte a grossi et son noyau a la taille d'un follicule primaire. Le tissu conjonctif présent autour du follicule s'est différencié en une thèque interne bien vascularisée avec de grandes cellules riches en lipides qui produiront des hormones et une thèque externe contenant de gros vaisseaux. Un réseau vasculaire bien développé dans la thèque interne est essentiel pour une croissance folliculaire efficace. Les mécanismes de contrôle responsables de la sélection d'un follicule spécifique et de sa maturation subséquente jusqu'au follicule De Graaf sont à l'heure actuelle encore inconnus. On observe, avant l'ovulation, une poussée de croissance du follicule tertiaire (Hampson, 2020).

- **Follicule De Graaf** : seul le follicule le plus sensible va poursuivre son développement. Ce follicule est le seul qui atteindra la maturation et fera l'objet d'une ovulation. C'est le follicule de De Graaf (15 à 30 mm). Il correspond à un follicule tertiaire particulièrement grand dont on suppose qu'il arrivera jusqu'à l'ovulation. Le follicule de De Graaf, ou follicule pré-ovulatoire, ou follicule mûr a atteint son volume maximal (2 cm) ainsi que l'ovocyte I (120 µm). Lorsque le follicule de De Graaf arrive à maturation complète, il traverse la surface de l'ovaire, libérant l'ovocyte (gamète femelle) : c'est l'ovulation. L'ovocyte est alors prêt à être fécondé. L'espace auparavant occupé par le follicule se remplit d'un peu de sang, qui, en quatre à cinq jours, est remplacé par une masse de cellules, le corps jaune. Celui-ci sécrète les hormones qui préparent l'utérus à la réception d'un ovule fécondé. Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune est finalement remplacé par du tissu cicatriciel appelé corps blanc (Thiyagarajan *et al.*, 2022).

## 4.2. Ovulation

Lorsque le follicule de De Graaf est mature, les couches de cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte forment un monticule qui fait saillie dans l'antrum et est appelé *cumulus oophorus*. Sous l'influence du pic de LH, aux alentours du 14<sup>ème</sup> jour du cycle, le cumulus se sépare de la paroi du follicule et flotte librement dans le liquide antral. L'ovocyte quitte alors la phase d'arrêt méiotique et achève sa première division méiotique pour devenir un ovocyte de deuxième ordre. À ce stade-là, le follicule est très volumineux (diamètre de 1,5 cm) et fait saillie à la surface de l'ovaire sous l'effet du pic de LH, les différentes couches de la thèque se rompent par action d'enzymes protéolytiques (plasmine). De plus, des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe apparaissent, sous la dépendance du système nerveux autonome. Le follicule de De Graaf s'ouvre alors et libère l'ovocyte fécondable en périphérie de l'ovaire, en direction de la trompe de Fallope (Gershon et Dekel, 2020).

4.3. Phase lutéale

Cette phase s'étend de l'ovulation à l'arrivée des règles. Sa durée est relativement constante et peu variable, de 12 à 16 jours. Elle est caractérisée par 2 phénomènes : la formation et ensuite la dégénérescence du corps jaune. Le follicule de De Graaf qui a libéré l'ovocyte mature va se remplir de sang (follicule hémorragique) et ses cellules vont se modifier. Il va dès lors sécréter principalement de la progestérone (et aussi un peu d'œstrogènes) qui atteint un pic maximal entre le 8<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour post-ovulatoire. En l'absence de fécondation, ce corps jaune va régresser et se transformer en une cicatrice fibreuse appelée corpus blanc (albicans). Le taux de progestérone et des œstrogènes vont diminuer. Le développement de l'endomètre qui se prépare à une éventuelle nidation sous l'action de la progestérone, la paroi de l'endomètre s'épaissit et se vascularise. En l'absence de nidation, suite à la chute de la progestérone, cette paroi va être éliminée en fin de cycle, ce qui déclenche des saignements : les menstruations du nouveau cycle (Hampson, 2020) (figure 04).

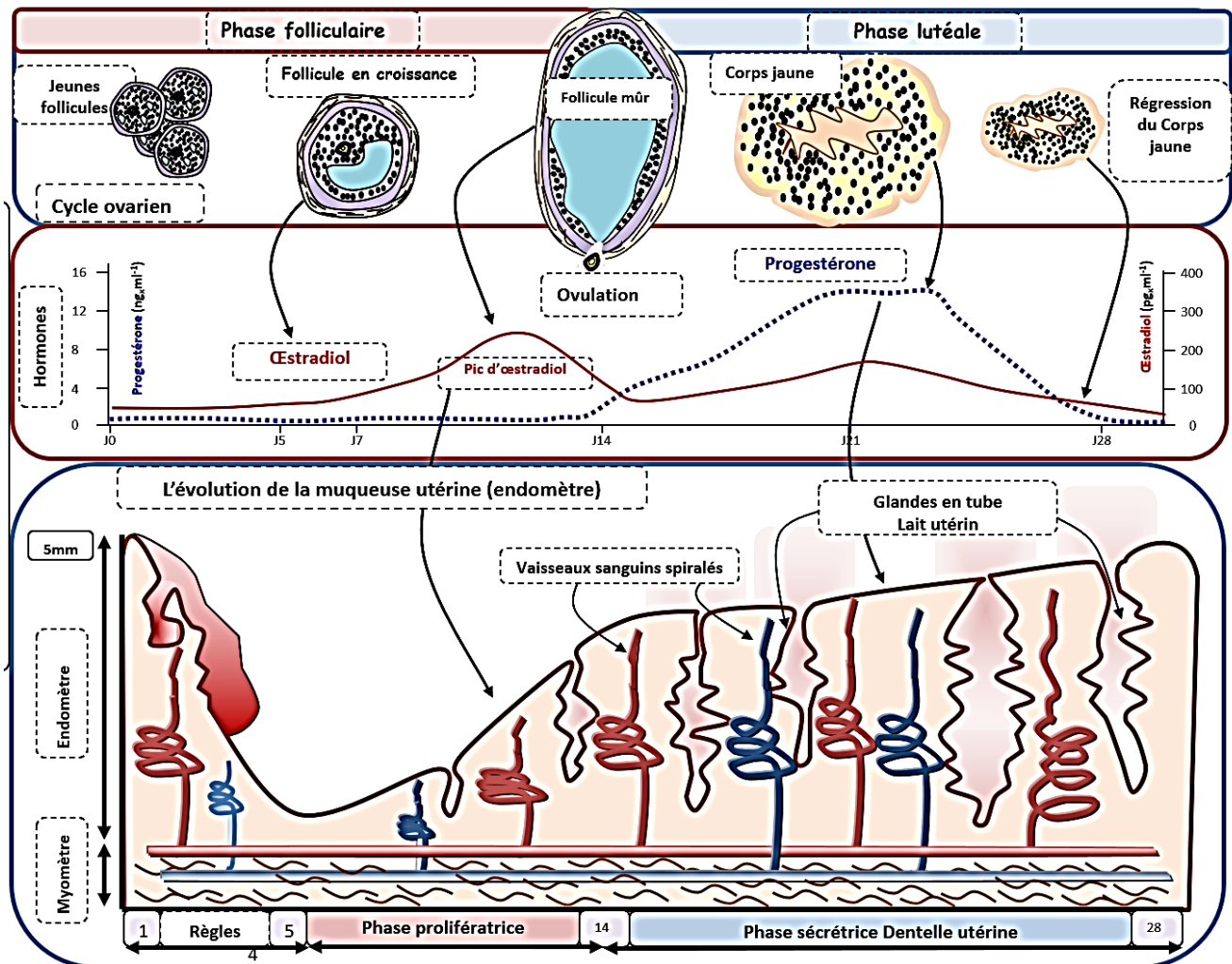


Figure 04 : Synchronisation entre les cycles ovarien et utérin (Bazot *et al.*, 2004).

## 5. Ménopause

La ménopause est l'arrêt définitif des règles (aménorrhée) en raison de la perte de la fonction folliculaire ovarienne. Les manifestations cliniques peuvent comprendre des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une perturbation du sommeil et un syndrome génito-urinaire de la ménopause (symptômes et signes dus à une carence en œstrogènes, telle qu'une atrophie vulvo-vaginale). Le diagnostic est clinique, basé sur l'absence de règles pendant 12 mois. La plupart des femmes entrent en ménopause entre 49 et 52 ans. Ce processus physiologique est décrit en plusieurs étapes :

- **Stade reproductif** : comprend le temps entre la ménarche et la transition vers la ménopause,
- **Péri-ménopause** : correspond aux quelques années précédant et à la 1<sup>ère</sup> année suivant les dernières règles. Généralement la plus symptomatique, car les hormones sont fluctuantes,
- **Transition vers la ménopause** : elle se produit au cours du stade de la péri-ménopause, et comprend généralement les 4 à 8 ans qui conduisent à la période menstruelle finale caractérisée par des modifications du cycle menstruel,
- **Post-ménopause** : elle se réfère à la période débutant après la dernière menstruation, également divisée en stades précoces et tardifs. Avec le vieillissement des ovaires, leur réponse aux gonadotrophine (FSH et LH) baisse, entraînant au début une phase folliculaire plus courte (cycles menstruels plus courts et moins réguliers), un moins grand nombre d'ovulations, ainsi qu'une diminution de la production de progestérone (Itriyeva, 2022).

Pendant la transition ménopausique et après la ménopause, les taux d'œstrogènes fluctuent et finissent par diminuer significativement, mais les modifications des autres hormones sont variables. Les taux d'œstradiol peuvent augmenter au-dessus de la normale si une double ovulation et des événements lutéaux déphasés se produisent. En général, le nombre de follicules viables diminue, et les follicules restants ne répondent pas, et les ovaires produisent très peu d'œstradiol. Les œstrogènes continuent d'être produits par les tissus périphériques (graisse, peau) à partir des androgènes (androsténédione, testostérone). Cependant, le taux d'œstrogènes diminue progressivement au cours des 5 ans suivant la ménopause, et l'œstrone remplace l'œstradiol comme l'œstrogène le plus fréquent. Les taux diminués d'inhibine et d'œstrogènes ovariens, inhibent la libération hypophysaire de LH et de FSH, entraînant une augmentation des taux de LH et de FSH circulants. Les modifications des androgènes à la ménopause comprennent une diminution des taux d'androsténédione de moitié. La diminution des taux de testostérone, qui débute chez l'adulte jeune, ne s'accélère pas pendant la ménopause, car le stroma de l'ovaire et la glande surrénale continuent à en sécréter des quantités substantielles. Les cellules superficielles du vagin sont perdues, induisant un pH plus alcalin. Par conséquent, le nombre de lactobacilles diminue et les bactéries pathogènes prolifèrent, ce qui augmente le risque d'infection et d'inflammation vaginales (Talaulikar, 2022).

# Chapitre III

Syndrome des ovaires  
polykystiques

## 1. Définition

La première description répertoriée d'un cas de SOPK a été fournie par l'italien *Antonio Vallisneri* qui rapportait en 1721 : « une jeune paysanne, mariée, modérément grumeleuse et stérile, avec des ovaires plus gros que la normale, comme des œufs de tourterelle, grumeleux, brillants et blanchâtres ». En 1935, *Stein et Leventhal* publièrent le cas de sept femmes souffrant d'aménorrhée, hirsutisme et obésité ainsi qu'un aspect ovarien particulier avec une couche épaisse, blanche et nacré, et petits follicules (*Witchel et al.*, 2022). Le SOPK est une endocrinopathie hétérogène aux manifestations cliniques très variées. Il n'y a pas un seul critère pour le diagnostic de ce syndrome. Traditionnellement, ce diagnostic reposait sur l'examen histologique des ovaires bilatéraux chez les femmes présentant une anovulation, un hirsutisme ou les deux. Cependant, d'autres comorbidités comme un syndrome métabolique y compris le diabète de type 2, et la dépression sont également associés au SOPK. En raison de la variabilité des manifestations cliniques, une définition concise et consensuelle a longtemps fait défaut et est encore très présente au cœur du débat aujourd'hui (*Hoeger et al.*, 2021).

Le SOPK est un trouble gynécologique courant qui prévaut chez les femmes de 15 à 49 ans en âge de procréer. L'étiologie de ce trouble est encore inconnue, mais le problème se pose en raison de l'hyperandrogénie et du dysfonctionnement ovulatoire. Le SOPK est caractérisé par une constellation d'anomalies reproductives interdépendantes, notamment une sécrétion désordonnée de gonadotrophines, une production accrue d'androgènes, une anovulation chronique et une morphologie des ovaires polykystiques. Elle est fréquemment associée à la résistance à l'insuline et à l'obésité. Ces troubles de la reproduction et du métabolisme sont à l'origine de morbidités majeures tout au long de la vie, notamment l'infertilité anovulatoire et le diabète de type 2. La première tentative formelle visant à consolider une définition clinique du SOPK a vu le jour en 1990, lors d'une conférence parrainée par le National Institute of Health (NIH), où la majorité des praticiens recommandé que les critères de diagnostic incluent des preuves d'hyperandrogénie (clinique ou biochimique) et dysfonctionnement ovulatoire en l'absence d'hyperplasie surrénalienne congénitale non classique. La deuxième définition (Rotterdam) a été présentée en 2003 par l'association européenne et américaine de fertilité à Rotterdam et a considéré deux critères parmi les trois critères suivants comme paramètres pour le diagnostic du SOPK après avoir écarté les autres causes de l'hyperandrogénie : oligo-ovulation ou anovulation chronique, hyperandrogénie biologique et/ou clinique, présence d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne ; plus de 12 follicules mesurant 2 à 9 mm et volume ovarien supérieur à 10 mm (*Mumusoglu et Yildiz*, 2020 ; *Singh et al.*, 2022).

## 2. Physiopathologie

L'hyperandrogénie d'origine ovarienne apparaît de plus en plus comme étant l'élément « fondateur » du SOPK. Elle est à l'origine des signes cliniques d'hyperandrogénie et serait également impliquée dans les troubles de la folliculogénèse, responsables de l'oligo-anovulation dans ce syndrome. L'hyperinsulinisme, s'intégrant dans le syndrome métabolique, ne serait donc pas le facteur causal, mais plutôt un élément aggravant le SOPK. Ainsi, sa présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour la constitution d'un SOPK. Les facteurs physiopathologiques prédisposant au SOPK sont encore mal connus. Des chercheurs ont émis l'hypothèse d'une sorte de « reprogrammation *in utero* », selon laquelle l'ovaire fœtal serait génétiquement programmé pour être spontanément hyper androgénique. L'hyperandrogénie systémique « reprogrammerait » le développement et la fonction ultérieure du tissu adipeux et de l'hypothalamus, avec pour conséquences, à la puberté, une insulino-résistance pathologique et une hypersécrétion de LH (Harada *et al.*, 2022 ; Rajabi *et al.*, 2024).

### 2.1. Hyperandrogénie

L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPK. Elle est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes. Ce dernier s'expliquerait par l'action combinée de divers facteurs, d'origine génétique pour certains (Chang et Dunaif, 2021).

#### 2.1.1. Facteurs extra-ovariens

- **LH** : elle stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. Ainsi, pendant longtemps, son élévation a été considérée comme un phénomène primitif du SOPK. En fait, l'hypertonie de la sécrétion de la LH résulterait plutôt d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action de l'excès d'androgènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
- **Insuline** : l'hyperinsulinémie est un autre facteur extra-ovarien susceptible d'aggraver l'hyperandrogénie d'origine ovarienne. Plusieurs mécanismes semblent intriqués :
  - Stimulation directe de la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes de la stéroïdogénèse ovarienne.
  - Inhibition de la synthèse hépatique de la SHBG, entraînant une augmentation de la fraction libre bioactive des androgènes dans l'organisme
  - Stimulation de la sécrétion de LH par les cellules gonadotropes hypophysaires (Shaaban *et al.*, 2021).

- Inhibition de la synthèse hépatique de l'IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins-1) qui conduit à l'augmentation des formes libres et donc actives d'IGF (Insulin-like Growth Factor) capables de stimuler la stéroïdogénèse ovarienne. Ces effets aggravants de l'hyper insulinémie sur l'hyperandrogénie d'origine ovarienne sont confirmés par de nombreuses études qui montrent une diminution des taux plasmatiques d'androgènes chez les patientes dont les concentrations d'insuline sont abaissées par des mesures permettant de réduire l'insulino-résistance : perte de poids, exercice physique régulier, agents insulino-sensibilisants (Harada *et al.*, 2022).

### 2.1.2. Facteurs intra-ovariens

- **Inhibines** : sécrétées par les cellules de la granulosa, les inhibines exercent, outre leur effet anti-gonadotrope, une action paracrine sur les cellules thécales, stimulant la biosynthèse des androgènes. Toutefois, il n'y a pas de démonstration selon laquelle l'amplification de cet effet serait impliquée dans l'hyperandrogénie ovarienne.
- **Dysrégulation intrinsèque des cellules thécales** : aucun des facteurs suscités ne semble être impliqué dans le phénomène primitif responsable de la production excessive d'androgènes ovariens dans le SOPK. En effet, cette dernière persiste *in vitro*, même en l'absence de stimulation par l'insuline ou la LH. Il semble que cette hypersécrétion basale d'androgènes dans les cellules thécales d'ovaires poly-micro-kystiques soit en partie due à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes et/ou à une stabilité exagérée des ARN messagers codés par ces gènes. La place et l'importance respective de chacun de ces facteurs dans la physiopathologie de l'hyperandrogénie d'origine ovarienne du SOPK restent à préciser (Nisa *et al.*, 2024).

### 2.2. Excès de croissance folliculaire précoce

Dans le SOPK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5. Les androgènes ovariens sécrétés par les cellules thécales sont actuellement désignés comme les principaux responsables de ce phénomène d'excès folliculaire, probablement par un effet trophique. Trois éléments majeurs vont en faveur de cette hypothèse :

- La corrélation positive entre le nombre de follicules de 2 à 5 mm en échographie et les taux plasmatiques d'androgènes ovariens chez les femmes ayant un SOPK.
- La présence du phénomène d'excès folliculaire dans d'autres pathologies responsables d'une élévation des androgènes circulants (tumeurs ovariennes ou surrenaliennes androgéno-sécrétantes et hypercorticismes), considérées comme des diagnostics différentiels du SOPK qu'il conviendra donc d'éliminer.



- Les expérimentations animales indiquent un état de multi-follicularité des ovaires induit par une administration d'androgènes à fortes doses (Nisa *et al.*, 2024).

### 2.3. Défaut de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* »

Ce phénomène physiopathologique conduit à une accumulation des follicules sélectionnables. Les ovaires vont ainsi prendre leur aspect caractéristique, en échographie, d'ovaires poly-microkystiques (Nisa *et al.*, 2024). Deux mécanismes ont été évoqués pour expliquer le *follicular arrest* :

#### 2.3.1. Action prématurée de la LH

Certaines études font évoquer l'acquisition prématurée du récepteur LH par les cellules de la granulosa chez les patientes ayant un SOPK. Il s'ensuivrait une différenciation lutéale prématurée des cellules de la granulosa, provoquant un arrêt de leur multiplication, une stagnation de la croissance folliculaire et une altération du processus de sélection du follicule dominant, aboutissant ainsi à l'anovulation caractéristique du SOPK. Cette différenciation trop rapide par acquisition trop précoce des récepteurs de la LH pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline.

#### 2.3.2. Défaut d'action de la FSH

Dans toutes les anovulations eu-gonadotropes (dont le SOPK fait partie), l'absence d'ovulation et donc de phase lutéale va empêcher l'élévation inter cyclique des taux de FSH. Or, ce dernier processus est indispensable pour la sélection du follicule dominant. En outre, dans le SOPK, il a été émise l'hypothèse d'un excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH (Dewailly *et al.*, 2020). Actuellement, deux molécules sont possiblement impliquées dans ces phénomènes :

- **IGFBP-4** : l'IGFBP-4 se lie aux IGF, dont le rôle majeur dans la folliculogénèse est bien connu. En se liant aux IGF, il neutralise leur action. Sa biosynthèse ovarienne par les cellules de la granulosa est sous la dépendance de la LH. Ainsi, l'expression prématurée des récepteurs de cette dernière dans les follicules des femmes avec SOPK maintiendrait une concentration trop élevée d'IGFBP-4, conduisant à un blocage trop rapide de l'action des IGF, nécessaire à l'établissement du phénomène de dominance (Harada *et al.*, 2022).
- **AMH** : également sécrétée par les cellules de la granulosa, son excès pourrait intervenir dans le *follicular arrest*. En effet, l'élévation importante du taux plasmatique d'AMH chez les patientes ayant un SOPK est en étroite relation avec l'excès du nombre des follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie. Les taux sériques élevés d'AMH, inversement corrélés à ceux de FSH, seraient donc directement liés à l'excès folliculaire (Harada *et al.*, 2022).

Ainsi, l'AMH est un candidat valable pour expliquer l'effet « auto-inhibiteur » de la cohorte folliculaire conduisant à l'absence de sélection d'un follicule dominant, probablement par le biais d'une inhibition de l'activité catalytique de l'aromatase. Selon cette hypothèse, la FSH, bien qu'en concentration plasmatique normale au cours de la phase folliculaire dans le SOPK, ne serait pas en mesure d'induire une diminution suffisante de l'AMH pour permettre à l'aromatase de s'exprimer, et donc de synthétiser les quantités d'œstrogènes nécessaires au bon déroulement du processus de dominance. Au total, l'absence d'élévation inter cyclique des taux de FSH et surtout la présence d'inhibiteurs de l'action de la FSH, comme l'AMH, seraient les déterminants pour le *follicular arrest* (Dewailly *et al.*, 2020).

#### 2.4. Ovocyte

Il semble être, lui aussi, un acteur majeur dans le trouble de la folliculogénèse du SOPK. Deux arguments sont actuellement évoqués pour justifier cette hypothèse :

- La diminution de la synthèse et de la sécrétion du Growth Differentiation Factor-9 (GDF-9) par les ovocytes issus de SOPK,
- La moindre qualité des ovocytes recueillis au cours des fécondations *in vitro* (FIV) chez des patientes présentant un SOPK par rapport à celle des ovocytes recueillis chez des femmes indemnes de cette pathologie (Nisa *et al.*, 2024).

### 3. Étiologie

L'étiologie du syndrome des ovaires polykystiques est inconnue et vraisemblablement multifactorielle. Le caractère hétérogène de l'affection suggère une origine multigénique. Le SOPK est en rapport avec une anomalie ovarienne primitive qui va s'exprimer suite à des interactions avec des facteurs environnementaux. La prédisposition génétique à cette maladie a été fortement suggérée par la fréquence des formes familiales de SOPK. Une origine évolutive commune basée sur l'avantage de survie a été suggérée pour les troubles métaboliques prévalents tels que l'obésité et le diabète. En outre, une théorie similaire a également été proposée pour le SOPK. Selon celle-ci, dans les temps anciens, les humains étaient exposés à des conditions environnementales extrêmement stressantes caractérisées par une activité physique quasi continue, une alimentation riche en glucides complexes et en protéines, mais pauvre en graisses et de longues périodes de famines, de traumatismes et d'infections. Dans de telles conditions, la combinaison de génotypes et phénotypes économes pourrait être essentielle à la survie et faciliter leur sélection au cours de l'évolution (Harada *et al.*, 2022 ; Siddiqui *et al.*, 2022).

### 3.1. Facteurs environnementaux

#### 3.1.1. Environnement fœtal

Une maladie chronique de l'adulte d'origine développementale est évoquée lorsque des facteurs agissant lors de la grossesse en sont responsables. Il y a une possibilité de transmission du SOPK à l'enfant en cas d'hyperandrogénie gestationnelle. Chez la femme atteinte, on a vu qu'il y avait un taux d'AMH et de LH élevé. Lorsque la femme est enceinte, ces taux sont responsables d'une diminution de l'aromatase au niveau du placenta, conduisant à une accumulation de testostérone. Cette dernière aurait alors une action sur l'hypothalamus du fœtus. De même, une insulino-résistance chez la mère provoquera une hyperandrogénie chez le fœtus, en agissant soit sur les protéines de transports des androgènes, soit sur les facteurs de croissance analogues à l'insuline. Un fœtus exposé à un milieu hyperandrogène sera sujet à un retard de puberté, un dysfonctionnement ovarien, une hyperandrogénie et plus tard à une insulino-résistance (Siddiqui *et al.*, 2022 ; Chavatte-Palmer *et al.*, 2023).

#### 3.1.2. Polluants environnementaux

Plusieurs types d'effets biologiques de la pollution de l'air peuvent expliquer son impact sur différentes fonctions de l'organisme, y compris la fonction reproductrice. La fertilité pourrait ainsi pâtir d'une action perturbatrice endocrinienne (de type œstrogénique, anti-œstrogénique ou anti-androgénique) exercée par des polluants comme les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et les métaux (cuivre, plomb, zinc, etc.) contenus dans les particules atmosphériques. La formation d'espèces réactives de l'oxygène (que les HAP, les métaux lourds, le dioxyde d'azote [NO<sub>2</sub>] et l'ozone [O<sub>3</sub>] sont notamment capables d'induire) est susceptible d'endommager les gamètes des deux sexes. Aussi, la folliculogenèse ovarienne est perturbée par le stress oxydant cause d'une altération de l'ADN par formation d'adduits et de modifications épigénétiques. Ces hypothèses physiopathologiques sont encore mal étayées (Fenichel *et al.*, 2017).

L'exposition prénatale ou développementale à certains composés présents dans les produits de consommation, la pollution atmosphérique et les cigarettes peut prédisposer un bébé à développer un SOPK au cours de sa vie. Certains des composés étudiés sont la nicotine, le bisphénol A (BPA), les phtalates et le triclocarban. On les trouve dans les plastiques, les cosmétiques, les savons, les vêtements, les jouets, les tapis, les fournitures scolaires, les tétines et aussi dans les polluants présents dans l'air. Ces composés peuvent altérer l'environnement du fœtus en modifiant les niveaux d'androgènes et d'œstrogènes, et peuvent contribuer aux modifications de la programmation fœtale liées au SOPK, en particulier chez les personnes présentant des prédispositions génétiques à ce trouble (Ernst *et al.*, 2012 ; Siddiqui *et al.*, 2022).

### 3.2. Facteurs génétiques

Malgré le manque d'informations complètes sur le phénotype, la littérature la plus ancienne suggérait clairement le regroupement du SOPK dans les familles et suggérait un mode d'hérédité le plus cohérent avec un modèle autosomique dominant. Le SOPK est un trouble hétérogène et complexe qui a, à la fois, des implications négatives sur la reproduction et le métabolisme chez les femmes touchées (Mykhalchenko *et al.*, 2017 ; Harada *et al.*, 2022).

Les études de ségrégation familiale ont souligné la forte incidence du SOPK chez les apparentés aux sujets atteints et ont évoqué le rôle majeur de la composante génétique. Du fait de la variabilité des phénotypes du SOPK, les critères utilisés pour identifier les cas index et les membres atteints de la famille diffèrent selon les études. Ceci pourrait expliquer la variabilité des résultats en termes d'incidence du SOPK, et l'absence de consensus entre les études concernant le mode de transmission exact de ce syndrome. Il a été conclu que le SOPK était transmis selon un mode autosomique dominant avec, toutefois, une pénétrance incomplète assez faible. En effet, il a été rapporté des cas de SOPK chez les jumeaux monozygotes ou dizygotes, ce qui a rarement été analysé. Selon cette étude, le SOPK aurait un mode d'héritabilité plus complexe qu'autosomique dominant, probablement lié à l'X ou polygénique. D'autres études menées sur des jumelles ont montré une héritabilité de 79% compatible avec une influence majeure des facteurs génétiques dans le SOPK. En résumé, le SOPK démontre une agrégation familiale non mendélienne compatible avec une maladie génétique complexe résultant de l'interaction entre les gènes de susceptibilité et les facteurs environnementaux (Sharma *et al.*, 2023).

Les anomalies moléculaires associées au SOPK peuvent intéresser tous les niveaux de fonction et de régulation ovariennes. Les études de liaison réalisées dans des familles de SOPK ont permis de tester un certain nombre de gènes candidats, en particulier ceux impliqués dans la stéroïdogénèse, dans la synthèse et la régulation des gonadotrophines, dans le métabolisme des carbohydrates, et les gènes codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA). Les principaux gènes candidats sont ceux codant pour des facteurs impliqués dans la synthèse, le transport, la régulation des effets des androgènes. D'autres gènes candidats sont ceux codants pour des facteurs impliqués dans le métabolisme de l'insuline, tels que les récepteurs de l'insuline, les protéines en cascade de cette signalisation responsable de la liaison de l'insuline à son récepteur, le système IGF, ainsi que d'autres facteurs de croissance. Parmi les gènes potentiellement impliqués, le *CYP17*, le *CYP11A*, le *CYP21*, le récepteur aux androgènes, la *SHBG*, le récepteur à l'insuline (*INSR*), l'insuline, les protéines substrats du récepteur de l'insuline (*IRS*), la *calpaïne-10*, l'*IGF* et son récepteur, ainsi que les gènes codants pour l'insuline et son récepteur (Chaudhary *et al.*, 2021 ; Chen *et al.*, 2024).

### 3.3. Facteurs épigénétiques

Le SOPK survient à la suite de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, les variants génomiques, protecteurs ou sensibles, impliqués peuvent être influencés par des facteurs environnementaux par le biais de modifications épigénétiques. Des éléments de preuves suggèrent que ces changements épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, ainsi que l'expression des microARN peuvent contribuer à la programmation développementale de certaines maladies chroniques chez l'adulte, et qui peuvent même être transmises à plusieurs générations. Ainsi, à partir de l'analyse du taux de méthylation de l'ADN dans la région promotrice des gènes candidats, certaines modifications ont été identifiées dans le cas du SOPK. L'hyperméthylation des promoteurs de plusieurs gènes candidats a été constatée. Dans une étude comparant le profil de méthylation de l'ADN et l'analyse transcriptionnelle dans le tissu ovarien de femmes avec ou sans SOPK, une concordance a pu être établie dans le cas du SOPK pour 54 gènes entre la perturbation de l'expression ovarienne et les modifications de méthylation aux sites CpG de leur promoteur. Certains de ces gènes étaient impliqués dans les processus de signalisation moléculaire, d'inflammation, de contrôle métabolique ou de prolifération en accord avec leur implication dans le développement du SOPK (Wang *et al.*, 2014 ; Chen *et al.*, 2024). Ces résultats, qui doivent être confirmés et consolidés, suggèrent donc fortement que des changements épigénétiques induits par des facteurs environnementaux pourraient influencer les mécanismes moléculaires conduisant au SOPK. Certains microARN ou miARN sont impliqués dans le contrôle de l'expression de gènes nécessaires à la synthèse des androgènes, à l'inflammation, à l'adipogenèse et à la signalisation, pouvant ainsi s'intégrer dans la physiopathologie du SOPK. Deux miARN semblent être d'un intérêt particulier en tant que biomarqueurs dans le SOPK, l'un (miR-222) positivement corrélé avec l'insuline et l'autre (miR-146a) négativement corrélé avec la testostérone (Smirnov *et al.*, 2023).

### 4. Symptomatologie clinique et biologique

Les critères diagnostiques du SOPK et donc sa définition ont longtemps fait l'objet de controverses. En 2003, le consensus de Rotterdam l'a défini comme un syndrome de dysfonction ovarienne dont l'expression clinique est plus large qu'on ne l'admettait auparavant : une femme sans hyperandrogénie clinique ou ayant des cycles réguliers peut être atteinte d'un SOPK. La conférence a valorisé l'aspect échographique des ovaires qui devient un critère diagnostique à part entière. Les critères retenus pour le diagnostic de SOPK sont : l'oligo et/ou anovulation, l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, ainsi que l'aspect échographique d'ovaires poly-microkystiques. Deux critères sur trois sont suffisants pour retenir le diagnostic de SOPK.

Ce diagnostic ne sera posé qu'après exclusion des affections ayant une présentation clinique similaire au SOPK : l'hyperplasie congénitale des surrénales, les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgéno-sécrétantes et le syndrome de Cushing (Singh *et al.*, 2022).

#### 4.1. Aspect clinique

- **Oligo-anovulation** : premier critère de diagnostic du SOPK. Il se manifeste par des troubles du cycle menstruel. Il s'agit le plus souvent de cycles longs ou de spanioménorrhée, voire d'aménorrhée secondaire. Ce trouble peut être d'installation précoce, dès les premiers cycles, voire sous forme d'aménorrhée primaire. L'ancienneté du trouble menstruel et son début péripubertaire est l'une des caractéristiques du diagnostic de SOPK (Singh *et al.*, 2022).
- **Hirsutisme** : l'excès d'androgène se manifeste cliniquement principalement par un hirsutisme. Il correspond à une pilosité excessive, développée dans des territoires masculins ou des zones androgéno-dépendantes comme le visage, le thorax, le dos, la ligne blanche, les creux inguinaux, les faces internes et postérieures des cuisses. La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le score modifié de Ferriman-Gallwey, où à chacune des neuf régions androgéno-sensibles est assignée une cotation de 0 à 4. Un score supérieur à 8 définit arbitrairement l'hirsutisme. Son évaluation reste néanmoins subjective et semi-quantitative. En outre, il peut être pris en défaut chez les patientes blondes. Il est important de noter ces critères n'ont été établis que dans une population de femmes blanches. Ce système de score reste cependant utilisé dans les études cliniques et thérapeutiques. Les autres signes cliniques de l'hyperandrogénie sont l'acné, la séborrhée et l'alopecie androgénique (Singh *et al.*, 2022).
- **Acné et séborrhée** : l'acné est une atteinte hormono-dépendante du follicule pilosébacé, rétentionnelle par augmentation de la production de sébum et hyperkératose du canal excréteur et/ou inflammatoire par colonisation bactérienne (*Propionibacterium acnes*). La forme rétentionnelle se caractérise par des comédons et des microkystes et la forme inflammatoire par des papules et des pustules. Fréquemment, il s'agit d'une forme mixte. Elle reste un symptôme relativement banal, surtout chez l'adolescente et la jeune femme. Le fait qu'elle soit un marqueur potentiel de l'hyperandrogénie est encore conflictuel dans la littérature. Pour entrer dans cette définition, elle doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et toucher au moins deux sites différents (Chang et Dunaif, 2021).

## 4.2. Aspect échographique

Les critères échographiques « aspect polykystique » sont la présence d'au moins 12 follicules entre 2 et 9 mm par ovaire, et/ou un volume ovarien supérieur à 10 ml. Une échographie normale n'élimine pas un SOPK. À l'inverse, une étude réalisée chez des jeunes filles retrouve, alors qu'elles ne présentent aucun trouble du cycle ou de signes d'hyperandrogénie, un aspect de SOPK à l'échographie chez 50% d'entre elles (Mumusoglu et Yildiz, 2020). L'aspect subjectif d'OPK ne doit pas être substitué à cette définition. Il faut omettre la distribution des follicules de même que l'augmentation de l'échogénicité du stroma ou l'augmentation de son volume. Bien qu'une augmentation du volume du stroma soit une caractéristique de l'OPK, la mesure du volume ovarien est un bon substitut à la quantification du volume du stroma en pratique clinique. Cette définition ne s'applique pas aux femmes prenant une contraception orale puisque celle-ci modifie la morphologie ovarienne chez les femmes normales et, possiblement, chez les femmes avec OPK. Un seul ovaire répondant à la définition est suffisant pour retenir l'OPK. En présence d'un follicule dominant (>à10 mm ou d'un corps jaune), l'examen doit être renouvelé le cycle suivant. Les femmes ayant des cycles réguliers doivent être explorées en début de phase folliculaire. Les femmes en spanioménorrhée doivent être explorées soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif (Chang et Dunaif, 2021).

## 4.3. Bilan hormonal

En présence de cycles menstruels, les examens doivent être pratiqués au troisième jour du cycle ; chez une femme en aménorrhée, les examens peuvent être pratiqués soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif (Khashchenko *et al.*, 2020). Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention. C'est le marqueur biologique de l'hyperandrogénie le plus utilisé. Néanmoins, sa sensibilité est faible avec 20 à 60% de faux négatifs. Il s'agit en effet du principal androgène actif circulant, dont les taux varient peu au cours du cycle. La méthode de dosage recommandée est celle par dosage radio-immunologique, en attendant utilisation plus large de la spectrographie de masse (plus sensible). La diversité des kits, l'absence de normes claires en fonction de la tranche d'âge et des groupes ethniques et de seuils consensuels compliquent fortement le diagnostic de l'hyperandrogénie. Aussi, en cas de surpoids ou d'hyperinsulinémie, le dosage de la testostérone totale peut être pris en défaut, car ces facteurs vont entraîner une diminution du SHBG, ce qui se traduira par une testostérone totale non augmentée, malgré une augmentation de la production de ce stéroïde sexuel. La mesure de la SHBG plasmatique permet de calculer un index de testostérone libre très utilisé ( $T/SHBG \times 100$ ) (Singh *et al.*, 2022).

L'intérêt du dosage de la delta 4-androstènedione plasmatique, réalisé dans des laboratoires spécialisés ayant établi des valeurs de référence, est mal évalué pour déterminer l'étiologie de l'hirsutisme. Une élévation des androgènes prédominant sur la 4 androstènedione s'observe aussi bien dans un SOPK, que dans un déficit en 21 hydroxylase (Singh *et al.*, 2022).

Sur le plan hormonal, les anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone, alors que la FSH est normale. La concentration plasmatique d'E2 est normale pour une phase folliculaire précoce, mais ne varie pas au cours du cycle. L'imprégnation estrogénique est néanmoins suffisante, ce qui explique qu'un saignement soit constamment obtenu après administration de progestatifs (test aux progestatifs positif). Des taux élevés de LH sont observés chez environ 60% des femmes avec SOPK, ainsi que le rapport LH/FSH, si l'on exclut les femmes qui ont récemment ovulé. Cela est dû à l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH. Il est admis que le dysfonctionnement gonadotrope semble être plus la conséquence de l'altération du fonctionnement ovarien que la cause du SOPK. Néanmoins, la mesure des taux de LH plasmatique ne doit pas être considérée comme nécessaire pour le diagnostic clinique du SOPK (Singh *et al.*, 2022).

Plus récemment, la notion d'un taux d'AMH élevé a été proposée comme un bon marqueur du SOPK, en particulier chez les femmes pour qui l'échographie n'est pas informative. L'AMH est produite chez la femme au niveau des cellules de la granulosa des follicules préantraux. Le dosage de l'AMH est très corrélé au compte folliculaire antral, et est donc un bon marqueur de la réserve ovarienne. Le dosage de ce marqueur est indiqué lors du bilan d'infertilité, ou lors de l'évaluation d'une baisse de la réserve ovarienne d'un trouble du cycle, et a été proposé comme critère de SOPK. Les taux sériques élevés d'AMH chez les patientes avec un SOPK, sont en étroite relation avec l'excès de follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie. Les techniques de dosage de l'AMH sont en évolution, elles ne sont pas encore stabilisées ni standardisées (Dewailly *et al.*, 2020). L'amélioration de ces techniques permettra une homogénéisation des résultats sur le sujet, et de fixer des seuils d'AMH généralisables à toutes les patientes avec SOPK. Actuellement, il n'existe en effet pas de seuil consensuel et universel des taux d'AMH pouvant prédire le diagnostic de SOPK (Mumusoglu et Yildiz, 2020 ; Singh *et al.*, 2022)

## 5. Traitement

Le traitement du SOPK est uniquement symptomatique. Dans un premier temps, il convient d'adopter un mode de vie sain afin de diminuer tous les possibles facteurs aggravants (Hoeger *et al.*, 2021). On essaye ensuite d'atténuer les symptômes et de prendre en charge les éventuelles complications.



- **La contraception orale :** les Contraceptifs Oraux Combinés (COC) constituent le traitement de choix du fait qu'ils suppriment la production d'androgènes par les ovaires et augmentent le taux de protéine liant les hormones sexuelles, ce qui a pour effet de diminuer la testostérone libre. Il en résulte une amélioration de l'hirsutisme et de l'acné.
- **Les anti-androgènes :** ces traitements diminuent l'action des androgènes sur les follicules pilosébacés par différents mécanismes et ne doivent en aucun cas être prescrits sauf en présence d'une contraception efficace du fait de leur foeto-toxicité : la cyprotérone agit par inhibition compétitive des récepteurs à la testostérone, la spironolactone est un diurétique antagoniste de l'aldostérone, la finastéride est un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, la flutamide bloque les récepteurs aux androgènes. Ils ont montré une réduction de l'hirsutisme avec une efficacité équivalente, et doivent être prolongés au moins 6 mois.
- **Autres traitements :** en cas d'acné sévère, l'iso-trétinoïne présente une efficacité nulle sur l'hirsutisme et un risque d'alopécie. Les traitements insulino-sensibilisateurs comme la metformine et la pioglitazone n'ont que peu d'effet sur l'hirsutisme et l'acné. Aucun traitement de l'alopécie n'a prouvé son efficacité (Rajabi *et al.*, 2024).

## 6. Insulino-résistance et SOPK

### 6.1. Hypothèses physiopathologiques

La résistance à l'insuline est un processus défini comme l'incapacité des tissus à répondre normalement à la stimulation par l'insuline et à induire donc une réduction de la glycémie. En situations d'insulino-résistance, des concentrations plus importantes d'insuline sont nécessaires pour induire la diminution de la glycémie post-prandiale (Gasmi *et al.*, 2021).

Le rôle de l'hyperinsulinémie dans l'aggravation du développement de l'hyperandrogénie liée au SOPK est aujourd'hui établi, et serait à la fois ovarien et extra-ovarien. Tout d'abord, l'insuline accroîtrait la concentration intra-folliculaire d'IGF-1, puissant stimulateur de la synthèse ovarienne d'androgènes, via une augmentation du nombre de récepteurs de la LH sur les cellules thécales. De plus, l'insuline agirait directement via son propre récepteur. L'insuline pourrait aussi augmenter l'activité du CYP 17, système enzymatique clef de la synthèse ovarienne et surrénalienne d'androgènes, décrite dans le SOPK. L'insuline stimule également la sécrétion d'androgènes ovariens par l'utilisation d'une voie de transduction du signal distincte de celle utilisée pour le transport du glucose dans les cellules cibles de l'insuline. Néanmoins, plusieurs anomalies génétiquement déterminées associées de la stéroïdogénèse ovarienne, vraisemblablement prédisposant à la sécrétion excessive d'androgènes sous l'effet de l'insuline, sont essentielles pour expliquer l'hyperandrogénie dans le SOPK (Shaaban *et al.*, 2021).

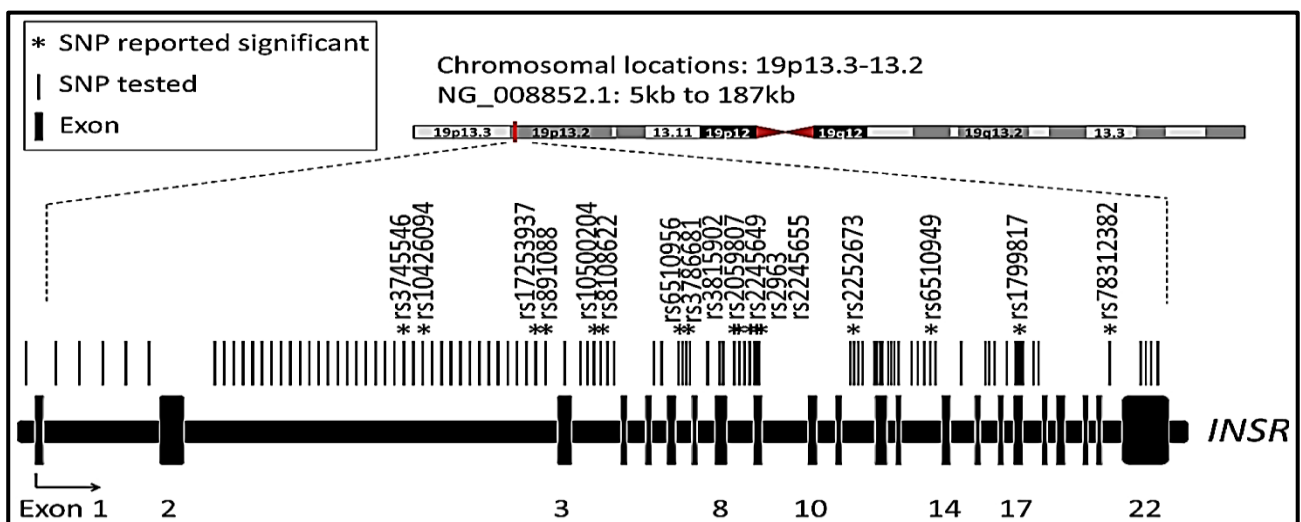
L'insuline possède aussi des effets extra-ovariens. En effet, elle réduit la production hépatique de SHBG, augmentant ainsi la disponibilité de la testostérone au niveau des tissus cibles, ce qui participe à l'hyperandrogénie. D'autre part, l'emploi d'agents diminuant l'insulino-résistance ou la sécrétion d'insuline chez des femmes avec SOPK entraîne une réduction des niveaux d'androgènes. Ces traitements soutiennent une preuve supplémentaire sur le rôle de l'insuline comme favorisant la production d'androgènes ovariens dans le SOPK (Shaaban *et al.*, 2021). Il est important de comprendre que la voie de la signalisation de l'insuline comprend de nombreux acteurs. Ainsi, toute dérégulation d'expression et/ou de phosphorylation peut perturber l'équilibre activation/inhibition de cette voie, entraînant une insulino-résistance (Gasmi *et al.*, 2021).

## 6.2. Gène du récepteur à l'insuline (*INSR*)

Le récepteur à l'insuline (IR) est un récepteur transmembranaire de la famille des Récepteurs Tyrosines-Kinases (RTK), il est formé de deux dimères  $\alpha/\beta$  reliés par des ponts disulfures. Les sous-unités  $\alpha$  sont extracellulaires et comportent le domaine de liaison à l'insuline. Les sous-unités  $\beta$ , transmembranaires, portent dans leur portion intracytoplasmique l'activité tyrosine-kinase (TKD), essentielle à l'autophosphorylation du récepteur sur des résidus tyrosine après liaison avec le ligand (l'insuline). Le récepteur ainsi activé est l'étape initiale de la cascade d'activation et de signalisation de l'insuline. Il est subséquent capable de phosphoryler des substrats intracellulaires spécifiques comme IRS-1 et IRS-2 à l'origine, via le PI3-K, de la transduction du signal responsable, en partie, du transport du glucose. Inversement, la phosphorylation du récepteur sur des résidus sérines portés par les sous-unités  $\beta$  réduit son activité tyrosine-kinase et donc la transduction du signal (Payankulam *et al.*, 2019 ; Lawrence, 2021).

Le récepteur à l'insuline est codé par le gène *INSR* d'environ 150 kpb situé en 19p13.2 et est composé de 22 exons. Lors de sa transcription, il peut subir un épissage alternatif de l'exon 11 (12 acides aminés) pouvant résulter en 2 isoformes, IR-A qui contient l'exon 11 ou IR-B qui en est dépourvu. Chaque chaîne est composée d'une unité  $\alpha$  (pourvu ou non de la partie codée par l'exon 11) et d'une unité  $\beta$ . Une fois le tétramère formé et localisé au niveau de la membrane, les 2 sous-unités  $\alpha$  sont localisées du côté extracellulaire et possèdent la séquence de liaison à l'insuline alors que les sous-unités  $\beta$  au niveau cytoplasmique portent l'activité tyrosine kinase (James *et al.*, 2021). Les deux isoformes sont exprimées différemment, IR-A est principalement exprimé dans les tissus embryonnaires et fœtaux, le système nerveux central, les cellules hématopoïétiques, ainsi que les cellules cancéreuses, tandis que IR-B est principalement exprimé dans les tissus cibles de l'insuline, à savoir le foie, graisse et muscle (Petersen et Shulman, 2018 ; Lawrence, 2021).

Les mutations et polymorphismes du récepteur de l'insuline représentent la première cause moléculaire connue des syndromes d'insulino-résistance. Depuis 1988, plus de 600 altérations réparties sur l'ensemble du gène ont été rapportées. Celles considérées comme étant pathogènes induisent une insulino-résistance soit en diminuant le nombre de récepteurs exprimés à la surface cellulaire, soit en altérant la fonction normale du récepteur (Lares-Villaseñor *et al.*, 2024). D'après la base de données ClinVar (<https://clinvarminer.genetics.utah.edu/>) mise à jour le 06/03/2024, on dénombre actuellement 636 variations répertoriées dans le gène *INSR* : 47 variants sont considérées comme étant pathogènes, 16 probablement pathogènes, 302 de signification incertaine, 155 probablement sans conséquence phénotypique, 188 certainement sans conséquence phénotypiques, et 2 de signification inconnue. Les SNP les plus communs et les plus étudiés du gène *INSR* sont représentés dans la figure ci-après (figure 05).



**Figure 05 :** Représentation des SNP les plus communs du gène *INSR* (Payankaulam *et al.*, 2019).

Du fait qu'il a été rapporté par plusieurs études comme étant un facteur de risque impliqué dans le développement du syndrome des ovaires polykystiques (Mykhalchenko *et al.*, 2017 ; Sharma *et al.*, 2023 ; Chen *et al.*, 2024), notre choix s'est porté sur l'un des polymorphismes les plus communs du gène *INSR*, le variant (C/T) 10923 (His1058) (*rs1799817*) situé sur l'exon 17, dont l'incrimination dans le développement de ce dysfonctionnement sera évaluée par une étude génétique de type méta-analyse.

# Partie pratique

# Patientes et méthodes

## **1. Étude statistique**

### **1.1. Cadre de l'étude**

Nous avons réalisé entre le 01 mars et le 31 mai 2024, une étude statistique, transversale, descriptive avec recrutement prospectif, multicentrique au niveau du service de PMA de l'EHS Sidi Mabrouk, ainsi qu'au niveau de plusieurs cabinets et cliniques privés de gynécologie de la ville de Constantine.

### **1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### **1.2.1. Critères d'inclusion**

- Accord du médecin gynécologue traitant,
- Accord de la patiente obtenu après explications exhaustives fournies sur place, nous donnant son consentement qui nous autorise à l'utilisation de ses données cliniques et biologiques à des fins de recherche,
- Confirmation du diagnostic du SOPK par le médecin gynécologue traitant en utilisant les critères de Rotterdam (Consensus ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology / ASRM : American Society for Reproductive Medicine, 2004) ; au moins 2 des 3 critères clinico-biologiques suivants : oligo ou anovulation, hyperandrogénie clinique et/ou biologique et un aspect échographique d'OPK caractérisé par la présence d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire.

#### **1.2.2. Critères d'exclusion**

- Refus de la patiente de participer à notre étude,
- Refus du médecin gynécologue traitant d'utiliser les données de la patiente,
- Devant des signes cliniques d'hyperandrogénie ou une obésité androïde, il faut évoquer le diagnostic du SOPK tout en éliminant des pathologies avec des manifestations cliniques similaires, associées à des irrégularités menstruelles et des signes majeurs de virilisation (raucité de la voix, alopécie majeure) : syndrome de Cushing, hyperprolactinémie, hyperplasie congénitale des surrénales dite « non classique », tumeurs surrenaliennes androgéno-sécrétantes ou de possibles tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes.
- Prise de certains médicaments qui peuvent être à l'origine des signes d'hyperandrogénie clinique ou des troubles des règles, notamment les progestatifs de synthèse avec effets androgéniques, les stéroïdes anabolisants, ainsi que certains antiépileptiques, surtout l'acide valproïque-Dépakine®.

### **1.3. Données collectées**

Ces femmes ont répondu à un questionnaire visant à recueillir les données en rapport avec le dysfonctionnement étudié (annexe I). Ce questionnaire utilisé comprend six volets :

- **Caractéristiques socio-démographiques** : nom, prénom, âge, situation familiale (célibataire / mariée), adresse, profession, ainsi que le niveau d'études sont recueillis. Le motif de consultation et l'âge auquel le diagnostic du SOPK a été posé sont précisés.
- **Caractéristiques anthropométriques** : poids, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC), tour de taille, tour de hanche, et Rapport Taille / Hanches (RTH), le poids minimal, le poids maximal, ainsi que les éventuelles difficultés à maintenir un poids idéal sont demandées à la patiente.
- **Paramètres liés à la santé reproductive de la femme** : la qualité et le rythme des menstruations (durée du cycle, nombre annuel des menstruations, problèmes associés, etc.), l'âge des ménarches, la situation maritale, le nombre d'enfants, l'âge au cours de la première grossesse. L'exposition à des facteurs hormonaux endogènes (pathologie endocrinienne) et/ou exogènes (contraceptifs oraux, TSH), la présence d'éventuels problèmes de fertilité ainsi que le recours à des techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA) a été inspectée.
- **Paramètres liés au SOPK** : les données cliniques (hirsutisme, acné, aspects des ovaires à l'échographie) et biologiques (FSH, LH, testostérone, prolactine, œstradiol et TSH) en rapport avec le SOPK sont collectés. Des données supplémentaires concernant le bilan glycémique (glycémie à jeun, post prandial et hémoglobine glyquée) et lipidique (HDL, LDL et triglycérides) sont relevées.
- **Paramètres liés à l'aspect génétique héréditaire du SOPK** : la présence d'antécédents familiaux de SOPK est prospectée. Dans le cas où des agrégats familiaux seront découverts, des arbres généalogiques seront dressés.
- **Paramètres liés au mode de vie** : les habitudes alimentaires liés à la consommation d'aliments riches en sucres, et la fréquence de la pratique de l'activité physique sont évalués.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, minimum et maximum, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les données sont traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2019.

## 2. Méta-analyse

### 2.1. Principe d'une méta-analyse

La méta-analyse est une méthode permettant de réaliser une recherche en combinant les données de plusieurs études pour en faire une synthèse objective selon un protocole précis reproductible. Elle estime ainsi quantitativement le résultat global pour l'ensemble des études prises en considération. Avec une approche précise et homogénéisée pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des informations disponibles pour une question donnée. Ainsi, sa conclusion et ses résultats sont supposés reproductibles, quel que soit l'auteur. Cette méthode permet un éclaircissement global d'études multiples aux résultats parfois contradictoires. Elle permet aussi une analyse plus précise par l'augmentation de l'effectif de la population d'étude et une extension plus ou moins acceptable en prenant en considération des résultats émanant de sources différentes (Maison, 2010).

Le fait de combiner les résultats de plusieurs études sur une question de recherche spécifique permet d'obtenir une estimation plus précise et fiable de l'effet d'intérêt. Pour ce faire, un protocole systématique qui implique l'identification exhaustive des études pertinentes (éligibles), la sélection rigoureuse des études incluses, l'extraction des données clés de chaque étude, l'analyse statistique des données combinées et la présentation des résultats. En combinant les résultats de plusieurs études, la méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique et de réduire les biais éventuels, ce qui permet de fournir des conclusions plus solides sur la question de recherche étudiée. Au final, une méta-analyse tente d'expliquer la variabilité des résultats, et de lever le doute en cas de conclusions discordantes entre études ou entre revues de la littérature. Alors, des hypothèses peuvent être formulées pour initier de nouvelles études. Néanmoins, bien que la méta-analyse soit considérée comme une méthode fiable pour synthétiser les preuves, elle peut également présenter des biais (biais de publication, de sélection, de mesure, de langue, de qualité des études, etc.) (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

### 2.2. Polymorphisme d'intérêt

Nous avons choisi de réaliser une étude systématique de type méta-analyse visant à préciser l'implication de l'un des polymorphismes les plus communs du gène *INSR* (*rs1799817* (C/T) 10923 (His1058)) comme facteur de risque dans la survenue du SOPK. Notre choix de ce variant a été motivé par le fait que, malgré les résultats contradictoires rapportés dans la littérature scientifique concernant sa considération comme un facteur de risque du SOPK, très peu de méta-analyses ont été menées pour clarifier son effet.



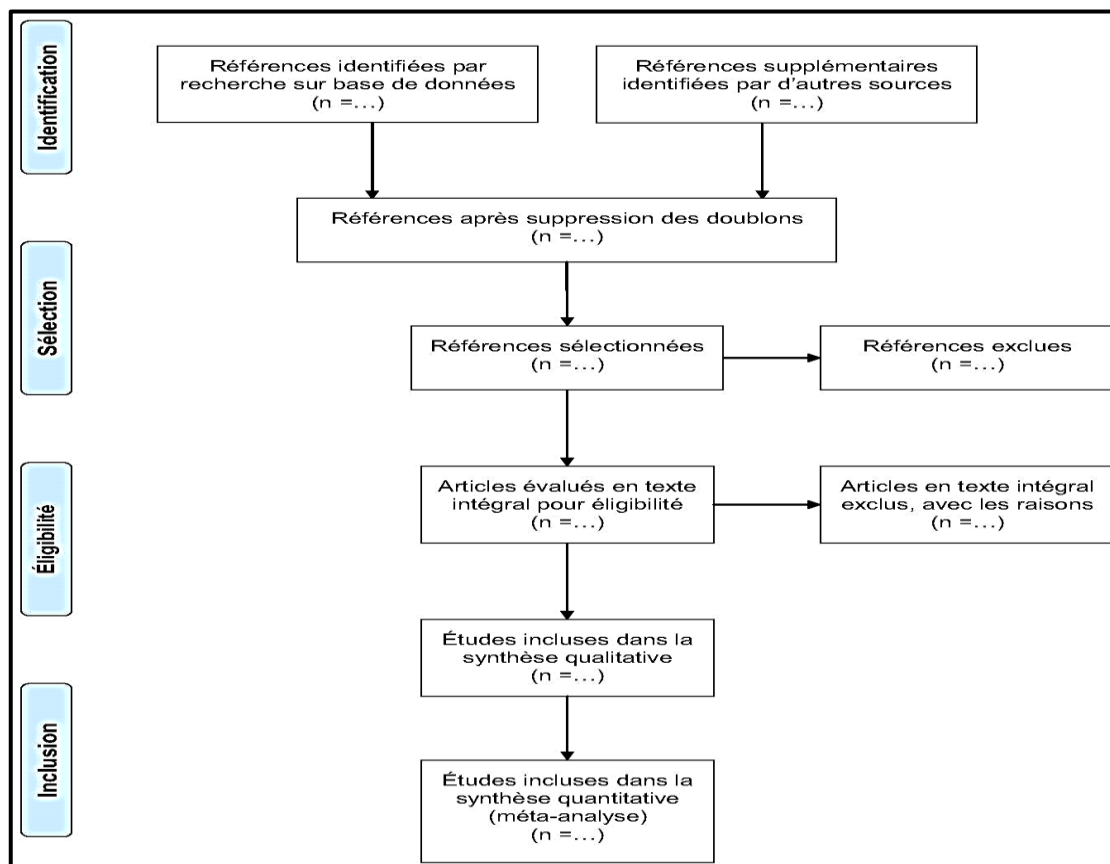
## 2.3. Réalisation de la méta-analyse

### 2.3.1. Méthodologie

La présente méta-analyse a été réalisée conformément aux recommandations PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page *et al.*, 2021) (annexe II), et en utilisant la version du logiciel Comprehensive Meta-Analysis® V4.0 (CMA®).

### 2.3.2. Stratégie de recherche et sélection des études

Selon les recommandations du diagramme de flux de PRISMA, la stratégie de recherche et la sélection des études se fait en quatre phases : identification des références bibliographiques après interrogation d'une ou plusieurs bases de données, sélection des références basée sur la lecture du titre et du résumé après suppression des doublons lorsque plusieurs bases de données ont été consultées, éligibilité des articles après lecture du texte intégral, et inclusion des études jugées comme étant éligibles conformément à des critères mis en place en accord avec les objectifs de notre méta-analyse (figure 06).



**Figure 06 :** Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études (Gedda, 2015).

(Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses : <http://www.prisma-statement.org/>)

Notre travail de recherche consiste en une méta-analyse regroupant des études tirées de la littérature électronique (*en ligne*), sur notre thématique, en utilisant la base de données PubMed et Google Scholar (publications parues avant le 30 avril 2024). Nous avons procédé à une recherche exhaustive en utilisant les mots-clefs suivants : « *Polycystic Ovary Syndrome* » ou « *PCOS* », « *INSR* » ou « *Insulin Receptor* », « (C/T) 10923 (His1058) » et « *rs1799817* ». Nous avons sélectionné les études pour notre méta-analyse à partir des bases de données PubMed et Google Scholar en fonction des critères suivants :

### **2.3.2.1. Critères d'inclusion**

- Études ayant procédé à l'exploration de l'association du polymorphisme d'intérêt (*rs1799817*) du gène (*INSR*), sujet de notre étude, et le risque de développer un SOPK, seul ou en association avec d'autres variant alléliques du gène *INSR* ou d'un autre gène,
- Études construites selon le modèle cas-témoin avec deux groupes distincts, indépendants, et bien définis : patientes avec SOPK et témoins saines en bonne santé « apparente » (sans aucune pathologie déclarée après la réalisation d'un questionnaire),
- Disponibilité des informations sur la taille des deux cohortes (patientes et témoins), ainsi que sur les fréquences génotypiques et alléliques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté), et des deux allèles (allèle sauvage et allèle muté) ou du moins les données permettant de les calculer.

### **2.3.2.2. Critères d'exclusion**

Les études qui ne remplissent pas les critères d'inclusion préalablement définis ou qui présentent des problèmes méthodologiques susceptibles d'altérer la fiabilité de leurs résultats sont exclues de l'analyse.

- Études ayant procédé à l'exploration de l'association du polymorphisme d'intérêt (*rs1799817*) du gène (*INSR*) avec le risque de développer une pathologie ou un dysfonctionnement autre que le SOPK,
- Études qui existent en double sur les bases de données (données répétées ou superposées),
- Études non construites sur le modèle cas témoins (études de cohorte, études observationnelles, études *in silico*, etc.)
- Non-disponibilité des données de l'étude ou données inexploitables,
- Non-disponibilité du texte intégral de la publication,
- Études de pharmacogénétique liées au rôle du variant étudié dans la réponse thérapeutique.

Il est à signaler qu'en dépit des recommandations PRISMA, nous avons inclus dans notre recherche les études dont les fréquences génotypiques et alléliques de la population des patientes et/ou témoins ne respectent pas l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (HWE), ou qui ne le mentionnent pas. En effet, avec le logiciel utilisé pour parfaire cette méta-analyse va calculer la valeur du HWE pour chaque étude, et procéder à un ajustement cette valeur en cas de déséquilibre.

### **2.3.3. Extraction des données**

Pour chacune des études incluses dans notre méta-analyse, nous avons extrait les informations suivantes : nom de(s) auteur(s), année de la publication, pays, origine ethnique de la population d'étude, les critères de diagnostic utilisés pour définir la population des patientes (Rotterdam ou NIH), la technique de génotypage utilisée, les tailles des populations de patientes et de témoins, les fréquences génotypiques (des trois génotypes : homozygote sauvage CC, hétérozygote CT et homozygote muté TT) et alléliques (des deux allèles : sauvage C et muté T). Dans le cas où ces fréquences ne sont pas mentionnées, elles seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte. Enfin, la conclusion de chaque étude concernant la présence ou non d'association statistiquement significative sera consignée.

### **2.3.4. Vérification et ajustement de l'équilibre de *Hardy-Weinberg***

Avant de procéder à une méta-analyse d'études de type cas-témoins, il est fortement recommandé de vérifier l'HWE, suivie d'un éventuel ajustement par le logiciel de méta-analyse.

### **2.3.5. Analyse quantitative et tests d'associations**

Pour évaluer l'association entre le polymorphisme et le risque d'atteinte par le SOPK dans cette méta-analyse, nous avons étudié l'effet de l'allèle muté (T), supposé délétère dans les groupes de patientes et témoins. Il s'agit d'une étude statistique basée sur le calcul de l'Odds Ratio (OR) à Intervalle de Confiance (IC), et la valeur  $p$  dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le risque d'apparition d'un SOPK. Pour cela, le logiciel procède à la comparaison du nombre de fois où l'allèle muté est observé chez les patientes par rapport au nombre de fois où il est présent chez les témoins. Si la valeur de  $p$  est inférieure au seuil de signification choisi (0,05), la différence de distribution est jugée comme étant statistiquement significative entre patientes et témoins, avec un effet probable de l'implication de l'allèle muté (T) dans l'apparition de la pathologie en question. Pour chacune des études construites selon le modèle cas-témoins incluses dans notre prospection, un tableau de contingence croisé typique a été dressé (tableau I).

**Tableau I :** Tableau de contingence croisé typique d’une étude cas-témoins.

	<b>Patientes</b>	<b>Témoins</b>	<b>Total</b>
Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>a + b</b>
Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>c + d</b>
	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>a + b + c + d</b>

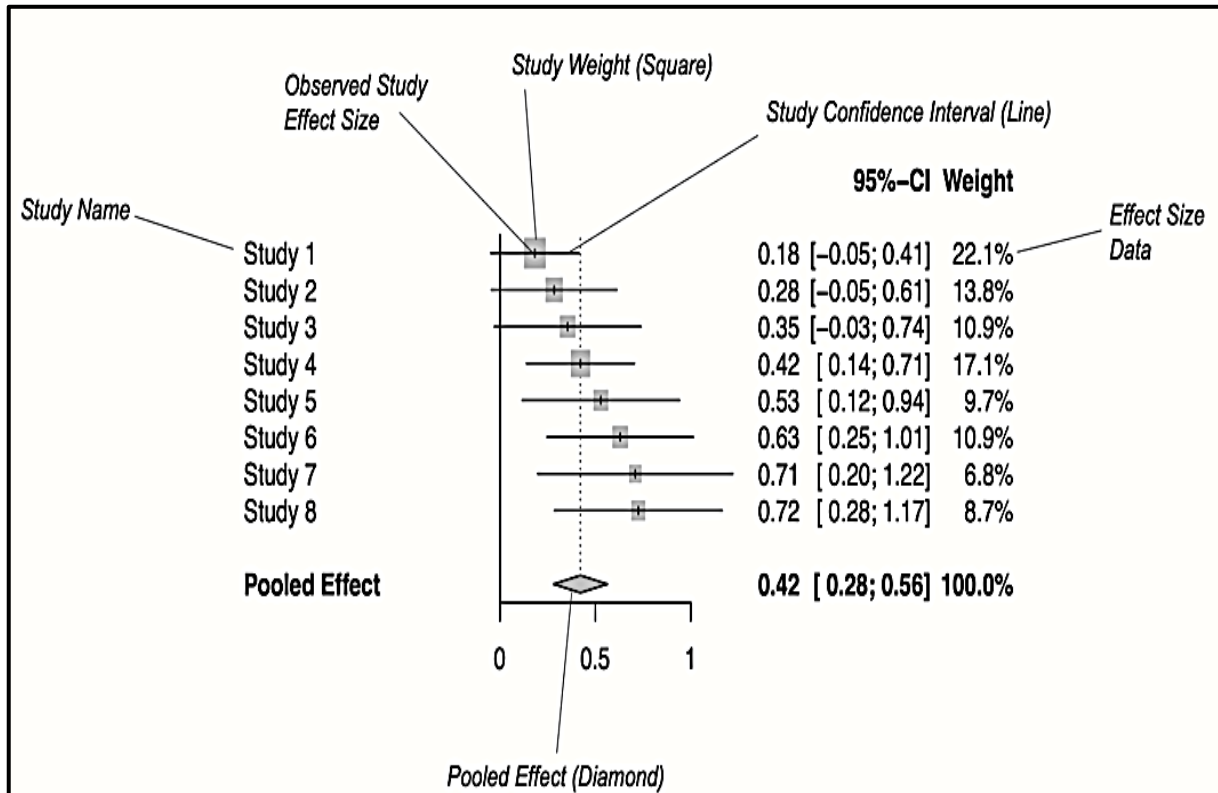
Après désignation du facteur de risque génétique présumé de la pathologie (SOPK) comme étant l’allèle T, et pour apprécier cette corrélation, le logiciel procède à des calculs en utilisant le test de Fisher, qui repose sur la loi du  $\chi^2$ . Pour avoir une appréciation globale, ces calculs sont faits selon les sept modèles de comparaison possibles (tableau II).

**Tableau II :** Modèles génétiques de comparaisons utilisés dans la méta-analyse.

<b>Modèle de comparaison</b>	<b>Données comparées</b>
Modèle allélique	T vs. C
Modèle récessif	TT vs. TC+CC
Modèle dominant	TT+TC vs. CC
Modèle hétérozygote	TC vs. TT+CC
Modèle complémentaire 1	TT vs. CC
Modèle complémentaire 2	TT vs. TC
Modèle complémentaire 3	TC vs. CC

Le seuil de significativité est fixé à 0,05 (IC = 95%). Toute valeur de  $p$  inférieure au seuil de 0,05 implique que la différence de distribution est statistiquement significative entre patientes et témoins selon le modèle de comparaison étudié. Cette association potentielle a été appréciée selon deux effets : l’effet fixe, avec une méthode d’estimation dite « à effet fixe » utilisant la variance inverse, ainsi que l’effet aléatoire, une méthode d’estimation dite aussi « méthode de DerSimonian-Laird », qui conduit à des intervalles de confiance trop étroits et des valeurs de  $p$  trop petites, particulièrement lorsqu’il y a peu d’études (inférieures à 10-15) incluses dans la méta-analyse et que l’hétérogénéité est importante. Pour illustrer et interpréter les résultats obtenus une représentation graphique en forêt (*forest plot*) est générée pour chaque modèle de comparaison. Elle illustre comment on représente les résultats individuels inclus dans la méta-analyse.

Dans un *forrest plot*, chaque ligne représente une étude. Les extrémités indiquent l'intervalle de confiance, et le carré central est la statistique sommaire (*study weight*). Plus le carré est large plus l'étude est importante (poids plus élevé) dans la méta-analyse. Le losange représente le résultat final sommaire (*pooled effect*). Le centre du losange est le risque relatif final est les extrémités nous donnent les limites de l'IC à 95% (figure 07).



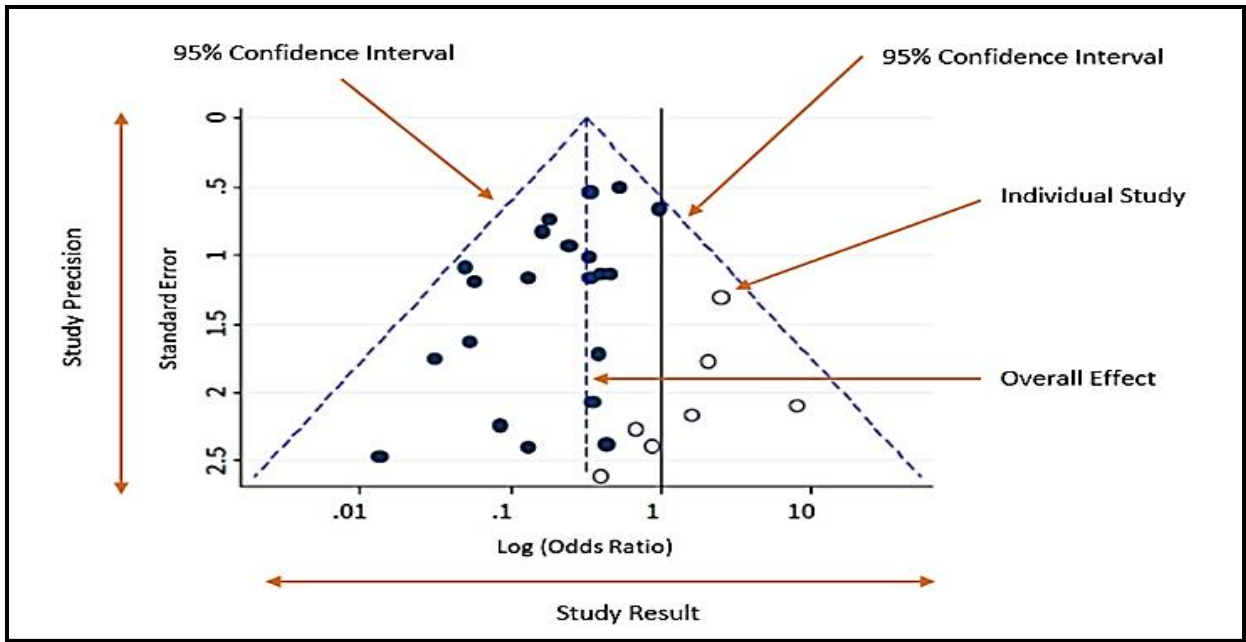
**Figure 07 :** Modèle de représentation graphique en forêt (*forest plot*) (Hak *et al.*, 2016).

### 2.3.6. Tests d'hétérogénéité et analyse de la sensibilité

Une information importante à énoncer dans une méta-analyse est l'estimation de l'hétérogénéité. L'hétérogénéité est définie par la variabilité entre les résultats pour différentes études. Il est important d'évaluer jusqu'à quel point les résultats des études incluses sont divergents. On peut avoir une idée de cette hétérogénéité en regardant si les IC se superposent. L'explication de cette hétérogénéité se fait sur la valeur de  $p < 0,05$  qui signifie qu'il y a de l'hétérogénéité (Page *et al.*, 2021). La prospection d'une hétérogénéité entre les études incluses dans une méta-analyse est importante. Le résultat global obtenu ne peut se commenter qu'en l'absence d'hétérogénéité entre les différentes études (Sarkis-Onofre *et al.*, 2021).

L'hétérogénéité peut être testée via le Q de Cochran ou le P de Higgins. Ce dernier estime la non-concordance entre les études. Il prend en compte le test Q de Cochran et le nombre d'études incluses dans la méta-analyse. Schématiquement, il représente la proportion de variation de l'effet entre les études incluses dans la méta-analyse. Des seuils d'interprétation sont donnés :  $I^2 < 0,25$  hétérogénéité faible;  $I^2$  compris entre 0,25 et 0,5 hétérogénéité modérée;  $I^2 > 0,5$  hétérogénéité importante. Ces tests d'hétérogénéité étant peu puissants, il faut s'assurer, même dans le cas de résultats non significatifs, qu'aucune des études incluses ne présente de résultats extrêmes. Dans ce cas-là, un examen de sensibilité peut permettre de confirmer le résultat observé (Page *et al.*, 2021).

Dans ce sens, l'approche classique recommandée est d'appliquer un modèle à effet aléatoire (par exemple, utilisant la méthode de DerSimonian et Laird). En l'absence d'hétérogénéité, on pourra utiliser le modèle à effet fixe *Cochran-Mantel-Haenszel*, le plus utilisé dans les logiciels de méta-analyse, car plus robuste pour la mesure d'événements rares. En présence d'hétérogénéité, il est nécessaire de l'expliquer. Les sources d'hétérogénéité peuvent être identifiées par l'analyse qualitative des résultats des études incluses dans la méta-analyse. Les approches peuvent graphiques, statistiques (via des tests) ou mixtes. La recherche d'études pouvant entraîner une hétérogénéité est possible en inspectant le graphique des OR (ou autre mesure d'effet) (Page *et al.*, 2021 ; Sarkis-Onofre *et al.*, 2021 ; Borenstein, 2022). Pour illustrer cette hétérogénéité, un graphique en entonnoir (*funnel plot*) est généré pour chaque modèle de comparaison. Il s'agit d'une représentation visuelle de données statistiques en nuage de points permettant de vérifier l'existence d'un biais de publication dans une méta-analyse. Il permet de représenter les estimations ponctuelles en fonction de la taille de l'échantillon pour chaque étude. Dans un *funnel plot*, les estimations ponctuelles des différentes études sont reportées sur l'axe des x, de même que la moyenne de la méta-analyse. L'erreur standard des différentes études est reportée sur l'axe des y. Si le nombre d'études est suffisant ( $> 10$ ), il est possible de montrer l'existence d'un biais de signalement ou de l'exclure, en fonction de la symétrie du *funnel plot*. La symétrie dans cette représentation nous permet de conclure que, si l'on ne peut affirmer l'existence d'un biais dans le signalement, on ne peut pas non plus l'exclure complètement. Un *funnel plot* asymétrique peut être dû à l'hétérogénéité entre les études incluses. En reportant sur le *funnel plot* les erreurs standards calculées respectivement pour les limites inférieures et supérieures de l'IC à 95% du résultat moyen, on obtient la pente d'une diagonale sous laquelle devraient se situer 95% des études trouvées. Si un trop grand nombre d'études se situent en dehors de cette zone, l'asymétrie du *funnel plot* s'explique probablement par l'hétérogénéité entre les études incluses (figure 08).



**Figure 08 :** Modèle de représentation graphique en entonnoir (*funnel plot*) (Hak *et al.*, 2016).

Pour illustrer clairement la significativité des différents tests statistiques d’association et d’hétérogénéité utilisés dans cette méta-analyse, et dont les valeurs sont présentées dans les différents tableaux, nous avons utilisé un code couleur dans la présentation des résultats.

**Tableau III :** Seuil de significativité des différents tests statistiques utilisés.

<b>p value HWE</b>	Population d’étude en déséquilibre HWE ( $p < 0,05$ )	
	Population d’étude en équilibre HWE ( $p \geq 0,05$ )	
<b>p value Association</b>	Association significative ( $p < 0,05$ )	
	Association non-significative ( $p \geq 0,05$ )	
<b>p value Hétérogénéité</b>	Existence d’hétérogénéité ( $p < 0,05$ )	
	Absence d’hétérogénéité ( $p \geq 0,05$ )	
<b>p value Egger</b>	Présence d’un biais de publication ( $p < 0,05$ )	
	Absence d’un biais de publication ( $p \geq 0,05$ )	
<b>I<sup>2</sup> de Higgins Hétérogénéité</b>	Hétérogénéité faible ( $I^2 < 0,25$ )	
	Hétérogénéité modérée ( $I^2$ entre 0,25 et 0,5)	
	Hétérogénéité importante ( $I^2 > 0,5$ )	

**Résultats  
et  
discussion**



## 1. Étude statistique

Entre le 01 mars et le 31 mai 2024, 100 femmes présentant un SOPK typique confirmé par un gynécologue ont été enrôlées dans notre étude. Ces participantes reçoivent actuellement des soins pour cette condition dans diverses structures de santé de la région de Constantine.

### 1.1. Provenance des patientes

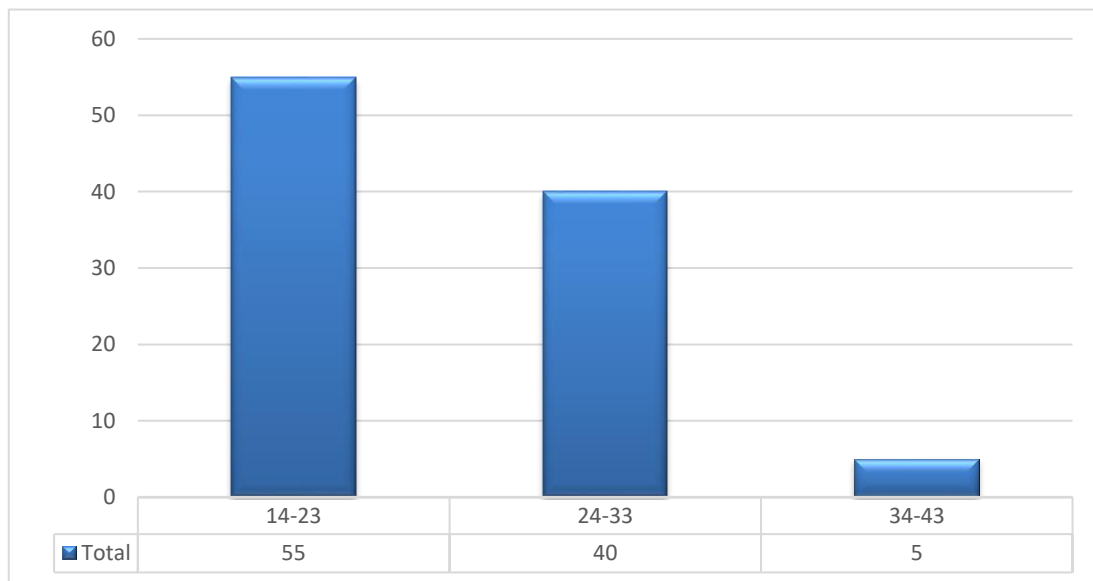
Dans notre étude, nous avons recruté notre cohorte de patientes au niveau de différents établissements médicaux de la région de Constantine. La majorité d'entre elles sont prises en charge au niveau de cabinets de gynécologie privés de la région (53%), alors que d'autres ont été enrôlées au niveau de la Clinique Ibn Roched (20%), du centre de PMA de l'EHS Mère-enfant - Sidi Mabrouk (19%), Clinique El-Mehdi (04%), et Clinique Boukerrou (04%). Cette répartition reflète la diversité des structures de prise en charge des femmes avec un SOPK au niveau de cette localité, et garantit une certaine représentativité des résultats obtenus par rapport au profil de ce dysfonctionnement dans la région de Constantine (tableau IV).

**Tableau IV** : Répartition selon la provenance des patientes.

Structure de santé	Nombre
Cabinet Dr. Yousfi	21
Clinique Ibn Roched	20
Centre de PMA - EHS Mère-Enfant - Sidi Mabrouk	19
Cabinet Dr. Kissita	08
Cabinet Dr. Nebti	07
Cabinet Dr. Bouchama	05
Cabinet Dr. Benramdan	05
Clinique El-Mehdi	04
Clinique Boukerrou	04
Cabinet Dr. Boukhalkhal	04
Cabinet Dr. Bali	02
Cabinet Dr. Bounakdja	01
	<b>100</b>

## 1.2. Âge

La moyenne d'âge des sujets dans notre cohorte était de 29,48 ans ( $\pm 6,02$ ), avec une étendue allant de 18 à 43 ans. L'âge moyen lors du diagnostic de SOPK était de 23,45 ans ( $\pm 5,01$ ), avec les diagnostics les plus précoces à 14 ans et les plus tardifs à 38 ans. Pour une analyse plus détaillée, nous avons organisé les données en trois catégories d'âge, chacune correspondant à une décennie, en fonction de l'âge auquel le diagnostic avait été posé. Les résultats sont détaillés dans la figure ci-dessous (figure 09).



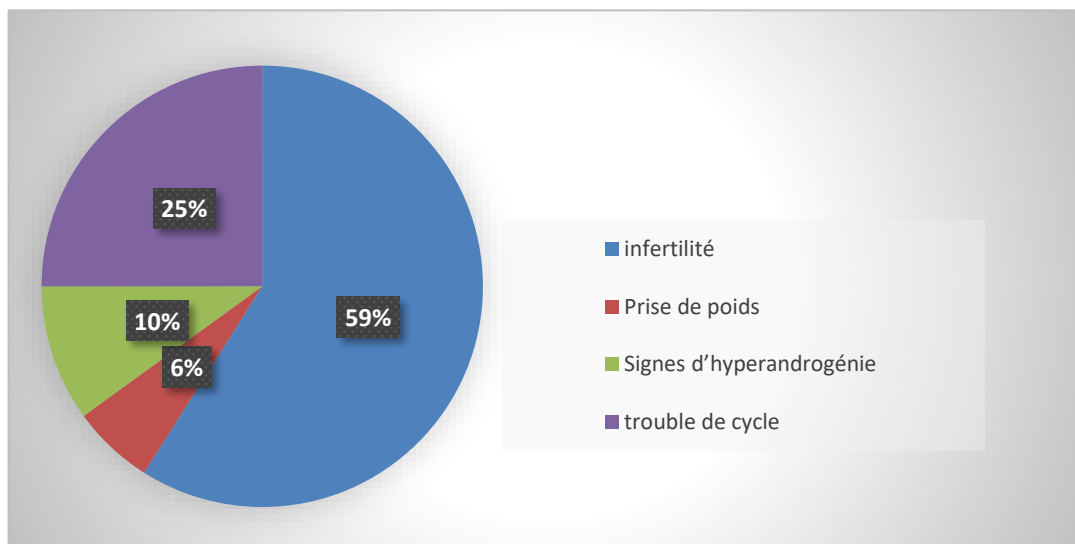
**Figure 09 :** Répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que ce trouble reproductif est diagnostiqué essentiellement entre 14 et 23 ans. En effet, la tranche d'âge au diagnostic la plus représentative dans notre série est celle des [14 à 23] avec 55 patientes et qui représente 55% de notre cohorte, suivie par la tranche d'âge des [24 à 33] avec 40 patientes et qui représente 40%. Il est à signaler que 5 patientes (5%) ont été diagnostiquées après l'âge de 34 ans. Ces résultats sont en accord avec ceux présentés par Bentaleb et *al.*, 2022, qui ont observé que l'âge de diagnostic du SOPK se situait entre 14 et 39 ans, avec une moyenne de 23,41 ans  $\pm 7,29$  ans, soulignant que le SOPK est principalement diagnostiqué chez les femmes en âge de procréer. De manière similaire, Khlif et *al.*, 2023 ont rapporté un âge moyen de diagnostic de 24,2 ans ( $\pm 7,8$  ans), estimant que le SOPK affecte généralement les femmes autour de l'âge moyen de 23 ans. Par ailleurs, une étude impliquant 440 patientes atteintes de SOPK a révélé que 274 d'entre elles (62,3%) étaient diagnostiquées entre 15 et 30 ans, tandis que 166 (37,7%) l'étaient entre 31 et 44 ans, selon Sidra et *al.*, 2019.

Les études sur le SOPK s'accordent sur l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces pour améliorer la qualité de vie des patientes et prévenir les complications telles que le syndrome métabolique. Toutefois, le SOPK reste souvent méconnu et mal diagnostiqué à l'échelle mondiale, surtout dans les pays en voie de développement. Cette différence dans la prise en charge médicale pourrait largement justifier les variations observées dans l'âge auquel le diagnostic est posé entre différentes études, avec un diagnostic plus précoce dans les pays européens par rapport aux pays africains. En outre, les défis posés par le diagnostic peuvent être dus à la grande variabilité des symptômes de cette maladie, qui peuvent changer selon l'âge et l'origine ethnique des patientes (Hoeger *et al.*, 2021 ; Harada, 2022).

### 1.3. Circonstances de découverte (motif de consultation)

Les motifs de consultation conduisant à la détection du SOPK dans notre cohorte étaient principalement centrés autour des troubles de la fertilité, concernant 59% des cas. Les dysfonctionnements du cycle menstruel (cycles irréguliers ou absence de règles), constituaient le second motif de consultation, impliquant 25% des femmes. Les manifestations d'hyperandrogénie, comme l'acné et l'hirsutisme, ont motivé 10% des participantes à chercher un avis médical. Enfin, une minorité de 6% des femmes a consulté en raison de problèmes de prise de poids et des difficultés à maintenir un poids idéal (figure 10).



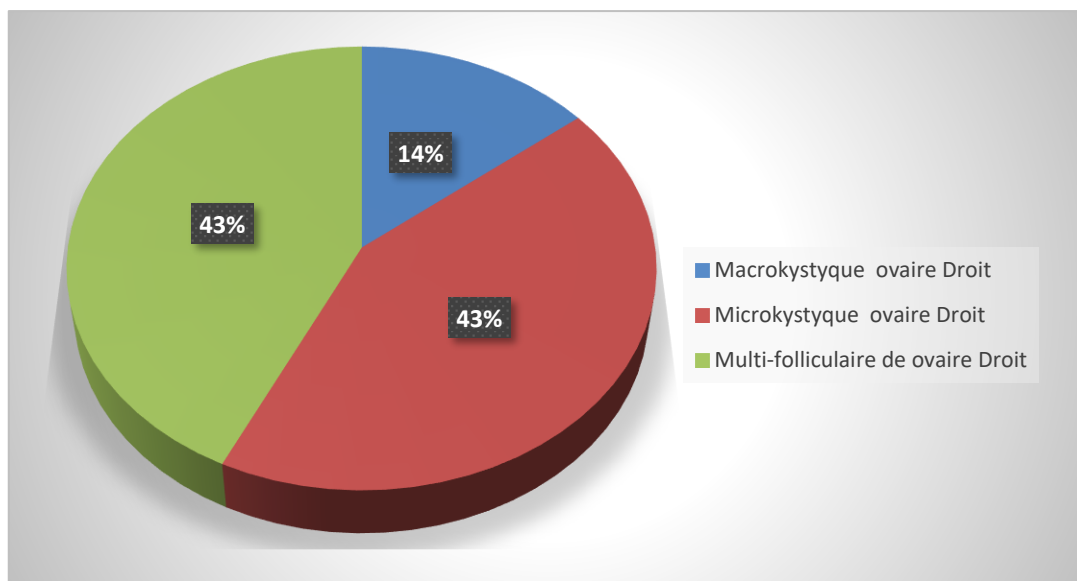
**Figure 10 :** Répartition selon le motif de consultation (circonstances de découverte).

À titre d'exemple, Bouichrat *et al.*, 2023 ont identifié l'hirsutisme comme la principale raison de consultation, touchant 97,20% des patientes, suivie par les troubles menstruels à 84,3%, incluant l'aménorrhée dans 10% des cas et l'infertilité pour 5%.

Le SOPK est souvent associé à une irrégularité des cycles menstruels, ce qui peut s'accompagner de signes d'hyperandrogénie tels que l'hirsutisme, l'acné et une alopécie féminine, cette dernière se caractérisant par un éclaircissement de la chevelure tout en préservant la ligne capillaire. Selon Dason et *al.*, 2024, avant de diagnostiquer le SOPK, il est essentiel d'exclure d'autres causes potentielles de ces symptômes, y compris l'hyperprolactinémie, les dysfonctions thyroïdiennes, l'hyperplasie surrénalienne congénitale non classique, le syndrome de Cushing, ainsi que les tumeurs ovariennes et surrénales, une anamnèse détaillée constitue la première étape pour distinguer entre ces diverses étiologies. Dans une étude antérieure menée par Imaouen en 2017, les motifs de consultation étaient classés par ordre décroissant de fréquence comme suit : l'hirsutisme (74%), les spanioménorrhées (33%), l'infertilité (15%), l'aménorrhée secondaire (14,2%), et exceptionnellement l'aménorrhée primaire (1,58%). Huyghe (2018) a également noté que les troubles du cycle menstruel constituent une raison fréquente de consultation chez les adolescentes, allant de l'aménorrhée primaire, parfois associée à un retard pubertaire, à l'aménorrhée secondaire, avec ou sans hyperandrogénie.

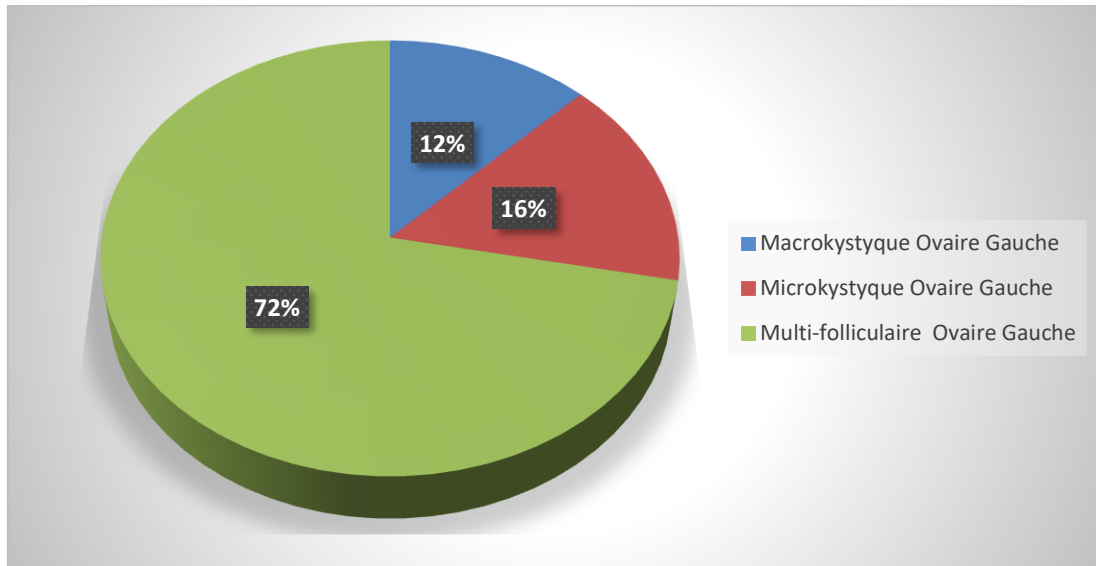
### 1.4. Aspect des ovaires à l'échographie

L'examen par échographie pelvienne pour évaluer l'ovaire droit a montré que 43% des patientes avaient un ovaire présentant un aspect multi-folliculaire, 43% un aspect microkystique, et 14% un aspect macrokystique (figure 11).



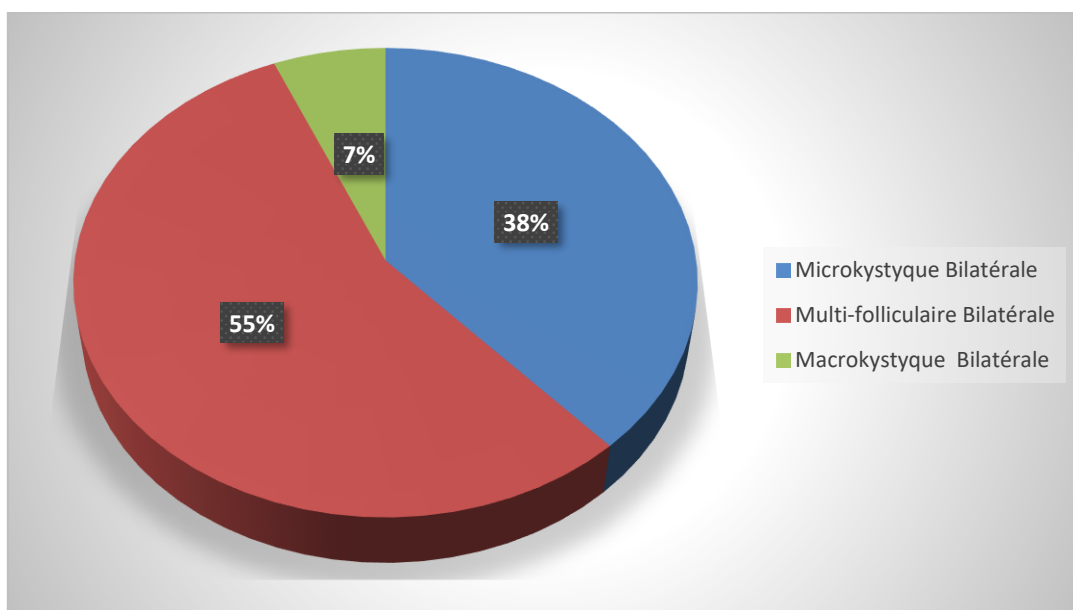
**Figure 11** : Répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (1).

L'échographie pelvienne destinée à évaluer l'ovaire gauche a indiqué que 72% des patientes avaient un ovaire avec un aspect multi-folliculaire, tandis que 16% présentaient des microkystes et 12% des macro-kystes (figure 12).



**Figure 12 :** Répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (2).

Une échographie pelvienne effectuée pour examiner les deux ovaires (bilatérale) a révélé que 55% des patientes présentaient un aspect multi-folliculaire, 38% des microkystes, et 7% des macro-kystes (figure 13).

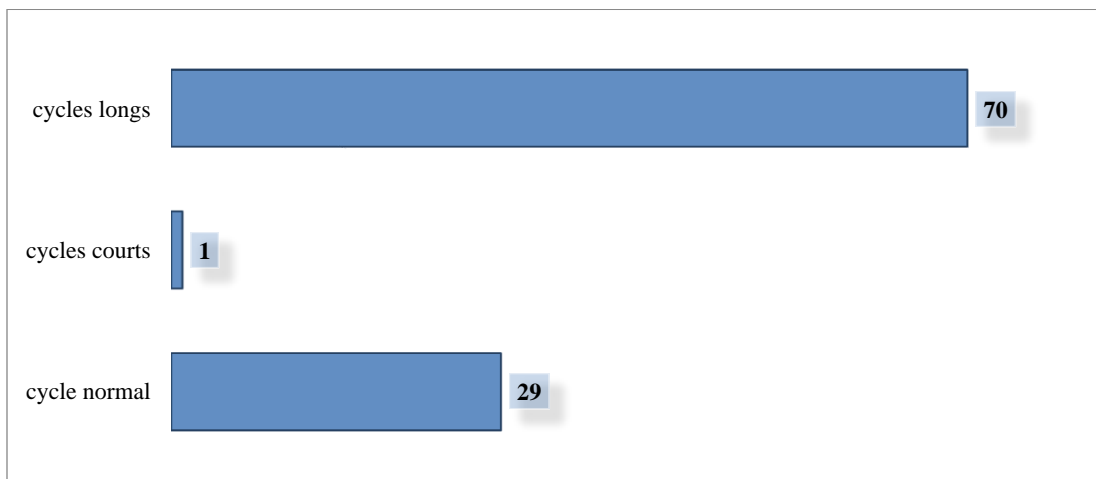


**Figure 13 :** Répartition selon l'aspect des ovaires à l'échographie (3).

Une étude menée par Khlif *et al.*, 2023 a révélé que l'échographie pelvienne indiquait la présence de SOPK dans 76,8% des cas. Le SOPK, étant une maladie syndromique, présente un large spectre clinique, ce qui a longtemps compliqué l'établissement de critères diagnostiques consensuels. Historiquement, trois tentatives majeures de classification et de diagnostic du SOPK ont été entreprises. En 1990, l'Institut national de la santé infantile et du développement humain (NICHD) a identifié les principaux critères diagnostiques comme étant : (1) l'hyperandrogénie et/ou l'hirsutisme, (2) le dysfonctionnement menstruel, et (3) l'exclusion d'autres endocrinopathie. En 2003, une conférence conjointe entre l'ESHRE et l'ASRM à Rotterdam a mené à la formulation des « Critères de Rotterdam ». Selon ces critères, le diagnostic du SOPK doit inclure au moins deux des trois critères suivants : (1) oligo-anovulation, (2) signes cliniques ou biochimiques d'hyperandrogénie, et (3) présence d'ovaires polykystiques à l'échographie, définis par un volume ovarien supérieur à 10 mL ou plus de 12 follicules mesurant entre 2 et 9 mm dans au moins un ovaire. Ces critères exigent également l'exclusion d'autres pathologies endocriniennes similaires. Les trois critères actuels reposent principalement sur l'opinion d'experts, ce qui suscite des débats. Selon Lentscher et Decherney, 2021, certains experts considèrent le SOPK principalement comme un trouble d'excès d'androgènes, tandis que d'autres soutiennent que la maladie présente un spectre de manifestations plus étendu.

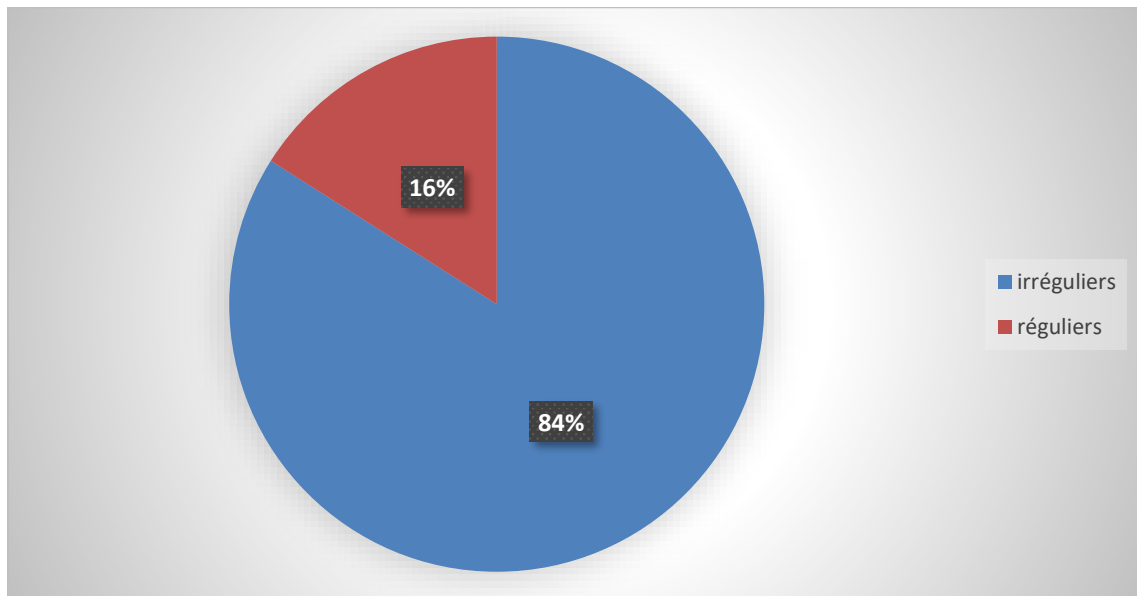
### 1.5. Durée du cycle menstruel

Dans notre cohorte, 29% des patientes affichent des cycles menstruels réguliers, d'une durée de 21 à 35 jours. Cependant, 71% connaissent des cycles irréguliers, incluant 1% avec des cycles de 21 jours ou moins, et 70% avec des cycles excédant 35 jours, signalant souvent une spanioménorrhée (> 35 jours) (figure 14).



**Figure 14** : Répartition selon la durée du cycle menstruel.

Après demande, et à la question « avez-vous des cycles réguliers ? », 84 % des femmes ont répondu « Non ». En revanche, environ 16% ont répondu « Oui » (figure 15).



**Figure 15 :** Répartition selon la qualité du cycle menstruel.

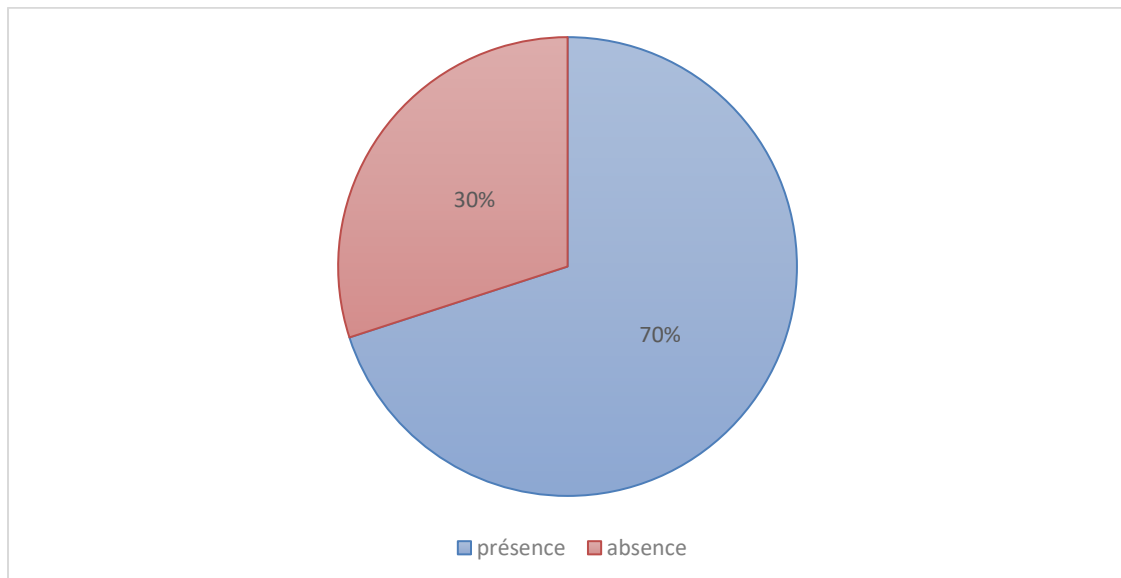
Dans une étude récente réalisée par Khlif et *al.*, 2023, la population examinée était constituée de 172 femmes présentant un âge moyen de 27,34 ans, avec un éventail d'âges allant de 14 à 49 ans, il a été observé que la majorité d'entre elles (76,16%) avaient de cycles menstruels irréguliers. Par ailleurs, selon l'étude de Dwajani et Rupakala, 2019, il a été constaté que la plupart des femmes atteintes de SOPK avaient des cycles menstruels s'étendant de 60 à 90 jours et des menstruations durant de 10 à 15 jours.

La régularité des cycles menstruels ne dépend pas uniquement de facteurs biologiques internes, mais est également influencée par divers facteurs environnementaux externes. Parmi ces facteurs, on retrouve des événements comme le décalage horaire, qui survient lors de voyages à travers plusieurs fuseaux horaires, des chocs psychologiques dus à des événements traumatisants, ou encore des périodes de stress intense. Ces perturbations peuvent affecter le cycle hormonal, entraînant des retards dans l'apparition des menstruations (Itriyeva, 2022). Selon Bouteloup (2020), un cycle menstruel est considéré comme irrégulier lorsque l'espacement entre les menstruations excède six à huit semaines. Cette définition est importante, car elle aide à identifier les écarts par rapport à la norme physiologique, pouvant indiquer des anomalies sous-jacentes dans le système de régulation hormonale.

Les cycles menstruels sont régulés par un ensemble complexe d'hormones, principalement les GnRH et les gonadotrophines (LH et FSH), qui orchestrent le fonctionnement des ovaires et la maturation des ovules. Ces hormones sont elles-mêmes régulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique, qui assure l'équilibre nécessaire pour le bon déroulement du cycle. Quand cet équilibre hormonal est perturbé, cela peut se manifester de différentes manières (Okigbo *et al.*, 2022). Par exemple, une production insuffisante ou excessive de certaines hormones peut entraîner des cycles anormalement courts ou exceptionnellement longs. De telles irrégularités sont souvent le signe de dysfonctionnements hormonaux qu'il est crucial de diagnostiquer et de traiter pour préserver la santé reproductive. Comprendre et surveiller la régularité des cycles menstruels est essentielle, car cela peut donner des indices précieux sur la santé hormonale d'une femme (Bouteloup, 2020).

### 1.6. Hirsutisme

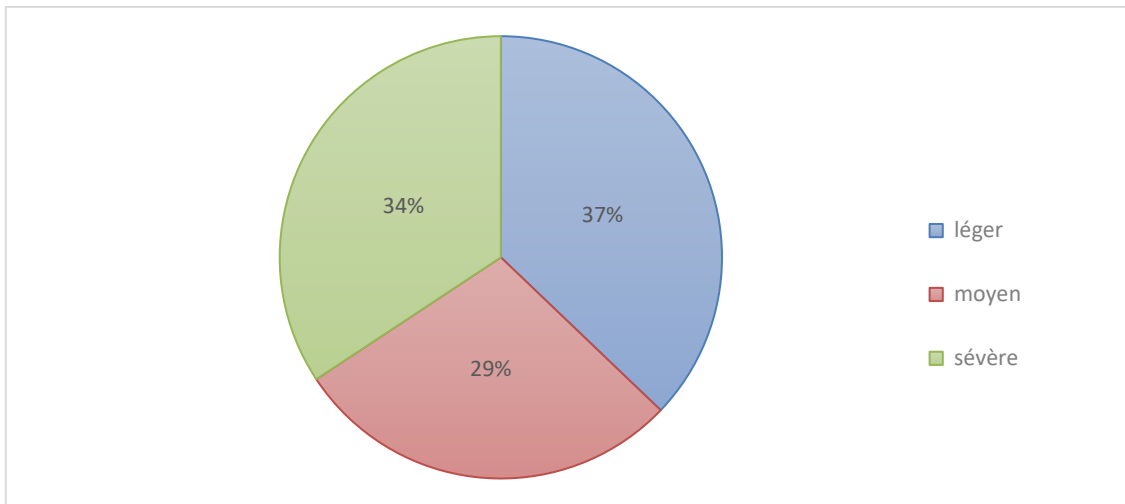
Dans notre étude sur le SOPK, 70% des patientes présentent un hirsutisme à des degrés divers, caractérisé par une pilosité excessive dans des zones typiquement masculines telles que le visage, le torse, et le dos. D'autres zones affectées incluent la ligne médiane abdominale, les cuisses, et dans les cas sévères, le dos des mains et des pieds, ainsi que le bas du dos. En revanche, 30% des patientes ne montrent aucun signe d'hirsutisme (figure 16).



**Figure 16 :** Répartition selon l'hirsutisme (1).



Le score de Ferriman et Gallwey, utilisé pour évaluer la sévérité de l'hirsutisme, attribue à chaque région corporelle (9 au total) un score de 0 à 4, où un score total de 8 ou plus indique un hirsutisme. Toutefois, ce score n'a pas été spécifiquement appliqué ou rapporté pour les femmes de notre cohorte. Nous avons classé leur hirsutisme en trois niveaux : léger, modéré et sévère. Sur les 70 femmes avec SOPK enquêtées, 37% ont rapporté un hirsutisme léger, 29% modéré, et 34% sévère (figure 17).



**Figure 17 :** Répartition selon le niveau d'hirsutisme (2).

Une étude cas-témoins réalisée entre 2015 et 2021 par Azizi et *al.*, 2023 avec deux groupes appariés par l'âge et l'IMC a exploré l'impact de l'hyperandrogénie clinique et de l'hirsutisme sur la prédictivité du SOPK à l'âge adulte. Les résultats indiquent que l'hyperandrogénie clinique n'est pas significativement prédictive du SOPK, avec des présences de 22% dans le groupe SOPK contre 19% dans le groupe témoin ( $p = 0,45$ ). En revanche, l'hirsutisme s'est révélé être un indicateur plus fiable, apparaissant chez 38% des patientes du groupe SOPK contre 18% dans le groupe témoin.

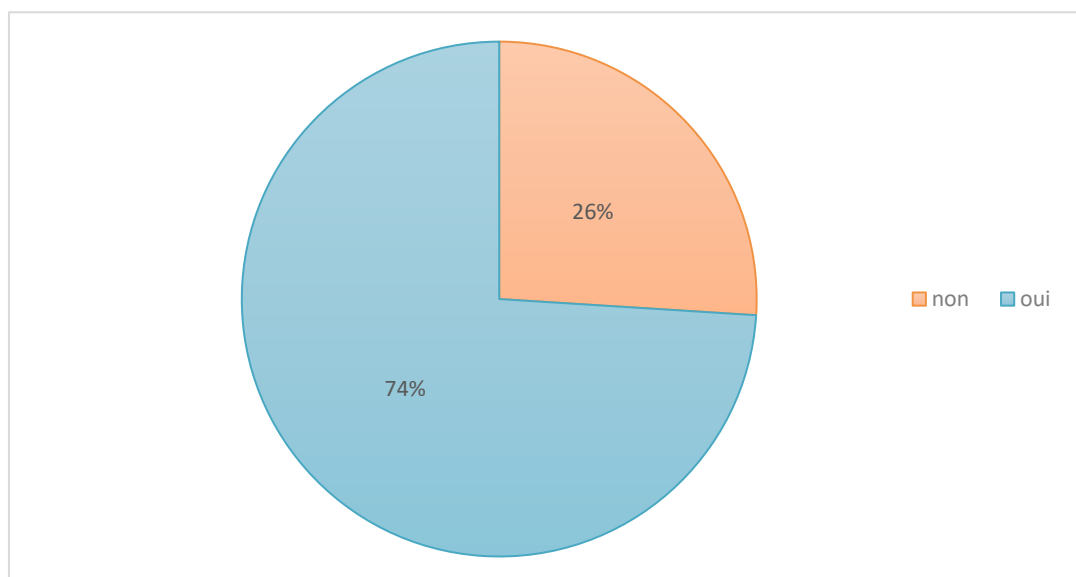
Une étude rétrospective menée par Bouichrat et *al.* 2023 au CHU Mohammed VI d'Oujda a fourni un aperçu détaillé du profil clinique des patientes suivies pour SOPK, montrant que l'hirsutisme était le principal motif de consultation pour 97,2% des cas. Cette étude met en lumière le lien significatif entre hirsutisme léger à modéré au début pubertaire et le développement ultérieur du SOPK, notamment en présence de troubles du cycle menstruel. Elle suggère également que des symptômes associés tels que l'acné, l'*acanthosis nigricans*, ou le mélasma chez les femmes hirsutes peuvent être des indicateurs prédictifs du SOPK.

En outre, une étude transversale réalisée par Bouchaala et *al.*, 2020 entre mars 2017 et septembre 2018 portant sur 52 femmes hirsutes a révélé des données similaires, avec l'âge moyen de l'apparition de l'hirsutisme à 19 ans. La majorité des cas (97,5%) ont manifesté une progression graduelle de l'hirsutisme, indiquant que ce symptôme, lorsqu'il évolue progressivement, peut-être un marqueur significatif du SOPK.

Toutes ces études soulignent l'importance de l'hirsutisme comme un signe clinique prédictif du SOPK et illustrent la variabilité des présentations cliniques et des marqueurs diagnostiques de ce syndrome. Elles mettent en évidence la nécessité d'une évaluation minutieuse des symptômes et des caractéristiques individuelles pour un diagnostic précis et une prise en charge efficace du SOPK. Cette variabilité souligne également le défi de définir un cadre diagnostique universel pour le SOPK, ce qui nécessite une attention particulière aux détails cliniques et aux différences individuelles dans l'expression des symptômes (Singh *et al.*, 2022).

### 1.7. Acné

L'acné, qui représente le deuxième symptôme le plus fréquent d'hyperandrogénie clinique, affecte entre 23% et 35% des femmes souffrant du SOPK selon plusieurs études (Bouteloup, 2020). Cependant, dans notre série, 74% des patientes présentent des problèmes d'acné, tandis que 26% n'en manifestent pas (figure 18).



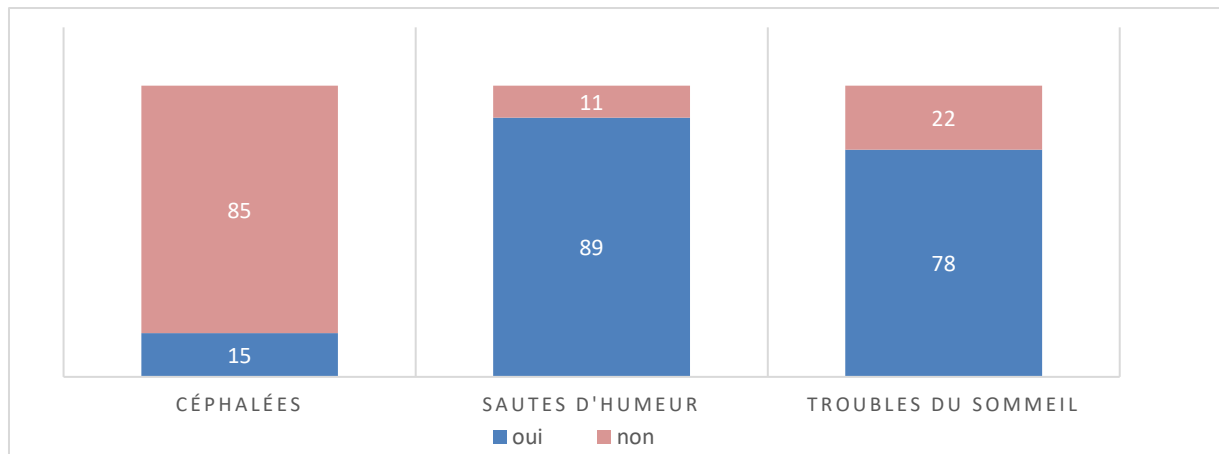
**Figure 18 :** Répartition selon l'acné.

L'acné chez la femme adulte est souvent plus qu'un problème esthétique, révélant parfois des troubles hormonaux sous-jacents tels que le SOPK. Une étude prospective menée par Zenjari *et al.*, 2020 entre janvier 2019 et janvier 2020 sur 45 patientes de plus de 25 ans a examiné les manifestations d'acné inflammatoire ou mixte, classées selon leur sévérité. Les résultats montrent que l'acné légère (grade I) concernait 11,11% des patientes, l'acné modérée (grade II) 71,11%, et l'acné sévère (grade III) 17,77%. De manière significative, 39% des femmes avec acné étaient également diagnostiquées avec SOPK, suggérant que ce dernier doit être envisagé chez toutes les patientes adultes consultant pour acné. L'acné liée au SOPK se manifeste généralement comme une acné inflammatoire du bas du visage, caractérisée par son aspect chronique et récidivant. Dans une étude plus large de Khlif *et al.*, 2023, il a été observé que l'acné inflammatoire était présente chez 88,6% des femmes, avec une prédominance des lésions modérées (97,4%) et une localisation principalement faciale : 61,7% sur les joues, 11,7% sur le menton, et 26,6% sur le front.

Ces données mettent en lumière l'importance de considérer le SOPK dans l'évaluation diagnostique des femmes présentant de l'acné, surtout lorsqu'elle est de nature inflammatoire, chronique et récidivante (Chang et Dunaif, 2021). L'identification précoce du SOPK chez ces patientes peut permettre une prise en charge adaptée, visant non seulement à améliorer les symptômes dermatologiques, mais aussi à corriger les déséquilibres hormonaux sous-jacents (Singh *et al.*, 2022).

### **1.8. Autres manifestations cliniques**

Le SOPK se manifeste typiquement par une obésité modérée, un hirsutisme, et des irrégularités menstruelles telles que l'oligoménorrhée ou l'aménorrhée. Toutefois, ce trouble peut également s'accompagner de symptômes plus divers. Récemment, l'attention s'est portée sur des troubles du sommeil et des problèmes psycho-affectifs, avec une prévalence notable de symptômes anxieux et dépressifs chez les personnes atteintes. Au sein de notre cohorte, 78% des femmes souffrent de troubles du sommeil, incluant l'apnée du sommeil, 15% rapportent des céphalées, et 89% des sautes d'humeur (figure 19).



**Figure 19 :** Manifestations cliniques associées au SOPK.

Dans une analyse minutieuse des problèmes de sommeil associés au SOPK, Eisenberg et collaborateurs (2021) ont découvert que ces troubles, tels que la durée réduite du sommeil (< 6 heures), les ronflements habituels, et la somnolence clinique étaient significativement plus fréquents chez les femmes avec SOPK. Notamment, la durée du sommeil inférieure à 6 heures était rapportée par 6,1% des femmes avec SOPK contre 2,7% du groupe contrôle ( $p < 0,001$ ), et les ronflements habituels par 37,8% contre 19,0% ( $p < 0,001$ ). Ces résultats soulignent la corrélation entre SOPK et perturbations du sommeil, qui peuvent influencer la qualité de vie.

Dans une autre étude menée par Zabuliene et *al.*, 2020, il a été constaté que les céphalées, notamment les céphalées de tension et les migraines, étaient prévalentes chez les femmes avec SOPK. Cette étude a révélé que 72,8% des femmes avec SOPK souffraient de maux de tête, comparativement à 55,0% dans le groupe témoin ( $p < 0,010$ ). Plus spécifiquement, le taux de céphalées de tension était de 52,6% chez les femmes atteintes de SOPK contre 33,8% chez les témoins ( $p = 0,009$ ). Cette étude met en lumière non seulement la fréquence accrue des maux de tête chez les femmes atteintes de SOPK, mais aussi l'impact significatif sur leurs activités professionnelles et quotidiennes.

Abdelkarim et Thapa (2022) ont exploré les dimensions psychologiques du SOPK, révélant que 66% des femmes qui en sont atteintes souffraient d'anxiété et 41% de dépression, contribuant à une qualité de vie inférieure. Les symptômes tels que les cycles menstruels irréguliers, le surpoids, et les sautes d'humeur étaient fréquemment rapportés et perçus comme ayant un impact sévère sur la vie des patientes. Cette étude souligne l'importance de prendre en compte les aspects de la santé mentale chez les patientes atteintes de SOPK, afin de fournir un soutien psychologique adéquat et de promouvoir une meilleure qualité de vie.

Ces études convergent toutes vers le fait que le SOPK est associé non seulement à des symptômes physiques tels que les troubles du sommeil et les maux de tête, mais aussi à des déficits psychologiques importants, affectant profondément la qualité de vie des patientes. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une approche holistique dans la prise en charge des femmes atteintes de SOPK, en abordant à la fois les aspects physiologiques et psychologiques de la condition (Enea *et al.*, 2022).

### 1.9. IMC

La moyenne de l'IMC des femmes enrôlées dans notre étude était de 27,30 ( $\pm 5,38$ ) avec des écarts conséquents allant de 19,05 minimum, à un maximum de 47,36. Dans notre cohorte, 29% des patientes avaient une corpulence normale définie par un IMC compris entre  $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ , alors que 31% étaient en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ). Plus d'un tiers (40%) d'entre elles présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (de classe I :  $30 \leq \text{IMC} < 35$ ) (29%), à l'obésité sévère (de classe II :  $35 \leq \text{IMC} < 40$ ) (7%), et enfin à l'obésité dite morbide (de classe III :  $40 \leq \text{IMC}$ ) (4%) (figure 20).

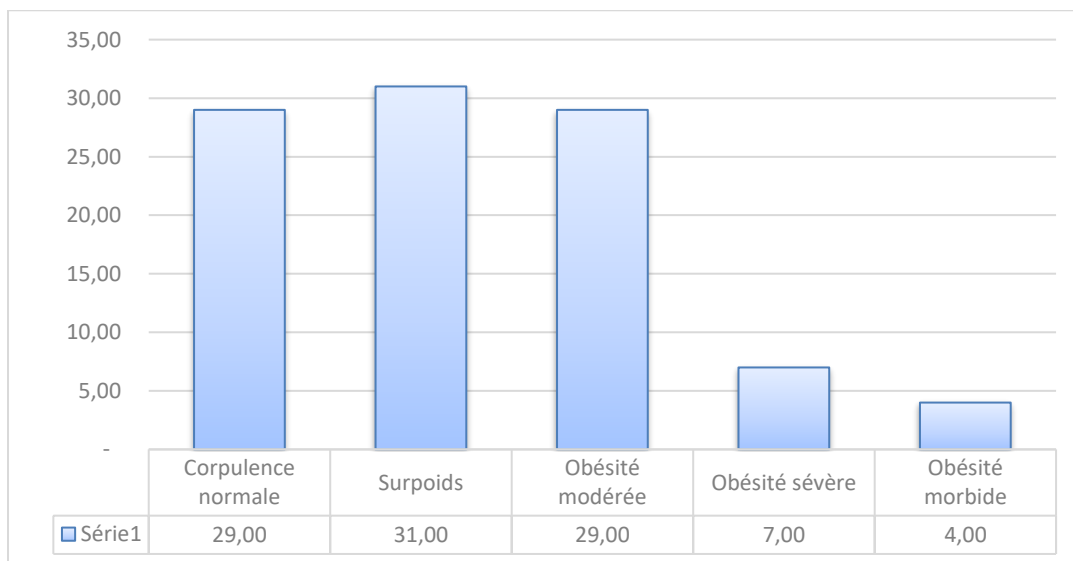
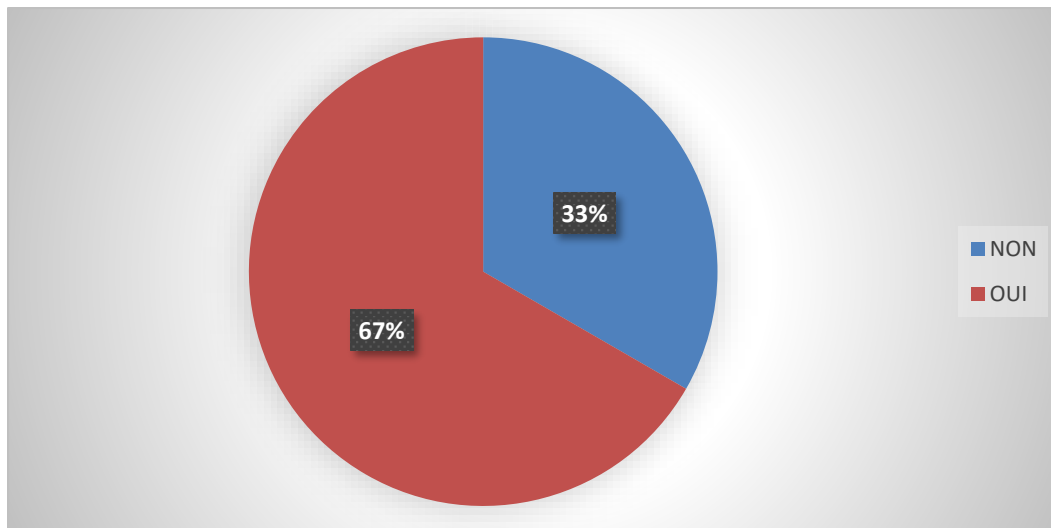


Figure 20 : Répartition selon le statut pondéral.

La nutrition et l'activité physique sont essentielles dans le traitement du SOPK, en raison notamment du fait que les jeunes femmes atteintes présentent souvent des niveaux élevés d'insuline et ont du mal à garder un poids stable. Interrogées sur leurs difficultés à maintenir un poids idéal, 67% des femmes de notre étude ont affirmé rencontrer ce problème, contre 33% qui n'ont signalé aucune difficulté par rapport à ce point (figure 21).



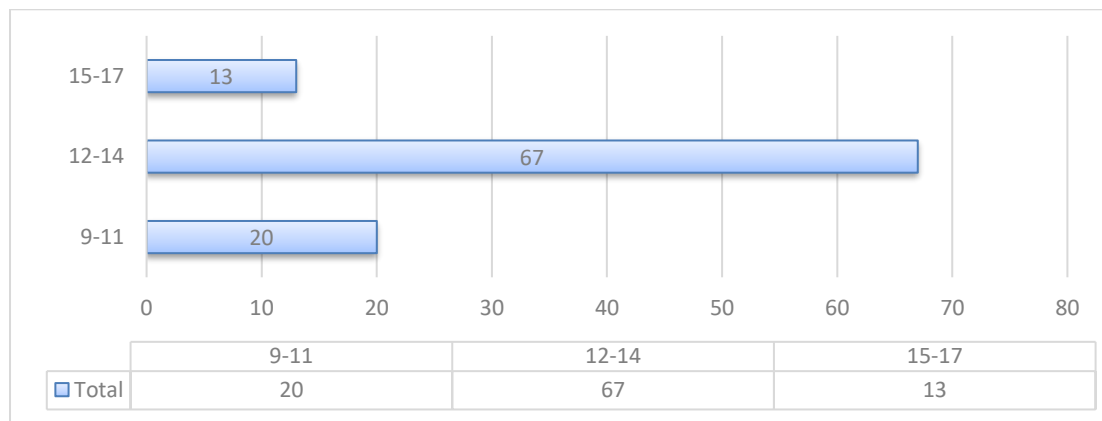
**Figure 21** : Répartition selon les difficultés de maintien du poids idéal.

Dans le cadre d'une étude Marocaine, une analyse approfondie des caractéristiques cliniques de 78 patientes atteintes du SOPK a été réalisée. Cette étude a rapporté que toutes les patientes souffraient d'obésité, avec un IMC variant entre 30,4 et 47,9. Notamment, 33% de ces patientes présentaient une obésité modérée à sévère. Ces résultats indiquent une augmentation significative des marqueurs de l'obésité, comparativement à un groupe témoin. En revanche, il n'y avait pas de différence notable dans les niveaux de cholestérol total et LDL entre les deux groupes. Toutes les patientes rapportaient également des cycles menstruels irréguliers, tels que l'oligoménorrhée ou l'aménorrhée secondaire (Carmina et Longo, 2023).

Dans une autre publication, Bouichrat *et al.*, 2023 ont observé un IMC moyen de  $26,1 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$  parmi les patientes, avec 20% des cas présentant de l'obésité, dont la moitié avec une obésité abdominale spécifique. Cette étude met en lumière les défis diagnostiques et thérapeutiques associés au SOPK, soulignant l'importance d'une approche personnalisée dans le traitement de cette condition complexe. Par ailleurs, dans l'étude de Bouchaala *et al.*, 2020 il a été rapporté que l'IMC moyen chez les patientes suivies était de  $28,9 \pm 9,1 \text{ kg/m}^2$ , avec une plage allant de 19 à 63,2, illustrant la variabilité substantielle de l'obésité parmi les femmes atteintes de SOPK. Ces études ensemble dessinent un tableau clinique du SOPK marqué par une prévalence élevée de l'obésité et des troubles métaboliques associés, nécessitant une attention médicale rigoureuse et adaptée à ces spécificités.

### 1.10. Âge des ménarches

Dans notre cohorte, l'âge moyen de la première menstruation est de 12,66 ans ( $\pm 1,55$ ). L'âge des ménarches varie entre un minimum de 9 ans et un maximum de 17 ans. Plus spécifiquement, 67% des patientes ont eu leur ménarche entre 12 et 14 ans, 20% entre 9 et 11 ans, et 13% entre 15 et 17 ans (figure 22).



**Figure 22** : Répartition selon l'âge des ménarches.

Selon Bouteloup (2020), il est crucial de noter que près de 63% des femmes signalent avoir eu des cycles menstruels irréguliers après leur ménarche. Cette observation est conforme aux connaissances actuelles qui suggèrent que l'irrégularité menstruelle est assez fréquente dans les années qui suivent la ménarche, avec une tendance à la régularisation des cycles ovulatoires généralement observée dans les deux premières années. Toutefois, si cette régularisation ne se manifeste pas dans ce délai, cela peut indiquer un signe précoce de SOPK.

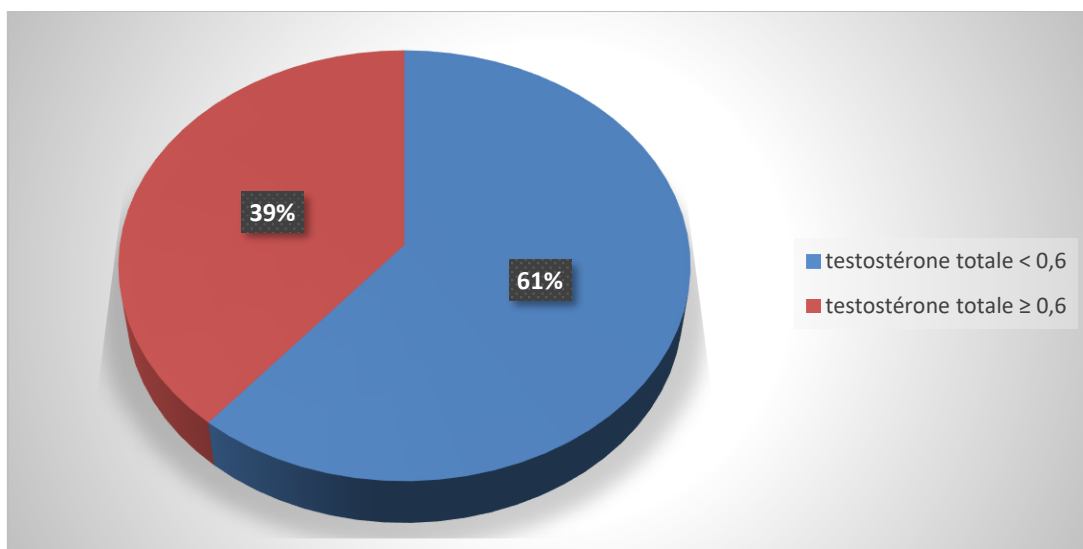
Une étude transversale de type cas-témoins menée par El Azizi et *al.*, 2023 a comparé deux groupes de femmes appariées par âge et IMC, l'un composé de 63 patientes avec SOPK et l'autre de 63 femmes sans SOPK. Les résultats indiquent que l'âge moyen à la ménarche était légèrement inférieur chez les femmes avec SOPK ( $13,33 \pm 1,57$  an) comparativement à celles sans SOPK ( $13,96 \pm 1,66$  an). De plus, chaque augmentation d'un écart-type de l'âge à la ménarche était associée à une réduction significative de l'incidence du SOPK, soulignant l'importance potentielle de l'âge de la ménarche dans le risque de développer le SOPK.

L'étude de Ma et *al.*, 2023 a également exploré l'impact de l'âge de la ménarche sur le risque de SOPK via une approche de randomisation mendélienne. Leurs résultats suggèrent qu'un âge de ménarche légèrement plus tardif, entre 15 et 18 ans, pourrait diminuer le risque de SOPK.

Ces découvertes mettent en évidence la nécessité de poursuivre les recherches dans un cadre prospectif pour mieux comprendre la relation entre l'âge à la ménarche et le développement du SOPK, en vue d'améliorer les stratégies de prévention et de prise en charge de ce syndrome complexe (Nisa *et al.*, 2024).

### 1.11. Testostérone

Au sein de notre cohorte, 61% avaient un taux de testostérone totale considéré comme étant normal, soit inférieur à 0,6 ng/ml. En revanche, 39% des patientes présentaient un taux augmenté, égal ou supérieur à 0,6 ng/ml. Ces données ont montré une grande variabilité pour ce paramètre, avec une moyenne de 4,64 ng/ml et un écart-type très important ( $\pm 18,38$ ), indiquant des fluctuations importantes au sein de la population étudiée (figure 23).



**Figure 23 :** Répartition selon l'hypertestostéronémie.

Le taux de testostérone joue un rôle crucial dans l'évaluation et la gestion du SOPK, une condition fréquemment associée à l'hyperandrogénie, caractérisée par des niveaux élevés d'androgènes, dont la testostérone est un composant clef (Gasmi *et al.*, 2021). Selon une étude réalisée par Bouchaala *et al.*, 2020, la concentration moyenne de testostérone chez les femmes atteintes de SOPK a été mesurée à  $0,4 \pm 0,16$  ng/mL, avec des variations allant de 0,15 à 0,76 ng/mL. Ces données indiquent que même au sein de cette population spécifique, il existe une grande variabilité dans les niveaux de testostérone, ce qui peut influencer la sévérité des symptômes d'hyperandrogénie, comme l'hirsutisme et l'acné (Shaaban *et al.*, 2021).

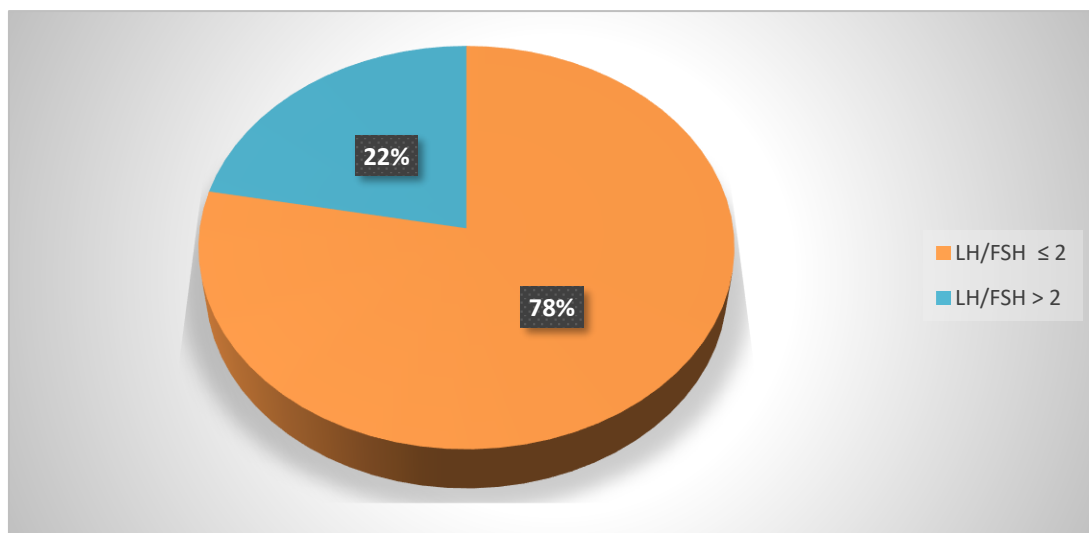


Dans une autre étude menée par le service d'endocrinologie du CHU Hassan II de Fès entre 2016 et 2021, il a été observé que 26,7% des patientes présentaient des niveaux de testostérone supérieurs à 0,6 ng/mL, avec une moyenne globale de 0,84 ng/mL. Ces valeurs plus élevées reflètent une forme plus marquée d'hyperandrogénie qui peut nécessiter une intervention thérapeutique plus intense pour contrôler les symptômes (Bentaleb *et al.*, 2022).

Ces études soulignent l'importance de la surveillance régulière des niveaux de testostérone chez les femmes atteintes de SOPK, car cela permet non seulement de diagnostiquer et d'évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques, mais aussi de mieux comprendre la relation entre les niveaux d'androgènes et la diversité des présentations cliniques du SOPK. La gestion de l'hyperandrogénie est un élément clef dans le traitement du SOPK, visant à réduire les symptômes dermatologiques et à améliorer la qualité de vie des patientes (Khashchenko *et al.*, 2020 ; Singh *et al.*, 2022).

### 1.12. FSH et LH

Le bilan hormonal, qui est réalisé entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle, inclut le dosage de la FSH, de la LH, et de la testostérone totale. Après l'insertion des résultats pour la FSH et la LH, nous avons analysé le rapport LH/FSH. Dans notre étude, 22% des patientes affichaient un rapport LH/FSH supérieur à 2. Le reste, soit 78%, présentait un rapport égal ou inférieur à 2 (figure 24).



**Figure 24 :** Répartition selon le rapport LH/FSH.

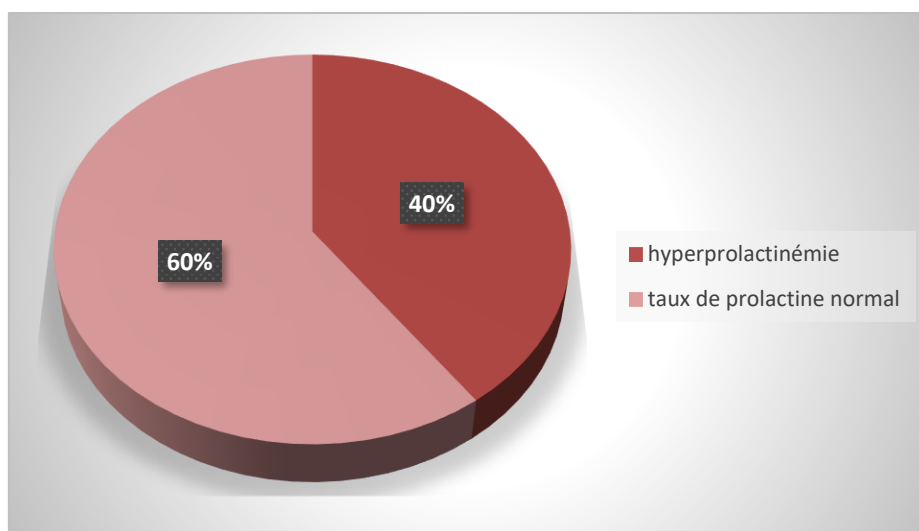
Dans l'étude transversale de Bouchaala *et al.*, 2020, menée sur une période de 18 mois, de mars 2017 à septembre 2018, et qui a inclus 52 femmes hirsutes, dont 39 étaient diagnostiquées avec le SOPK. Les résultats obtenus ont indiqué que le rapport LH/FSH était supérieur à 1 chez 58,9% des cas étudiés, et que les valeurs moyennes de la LH et du rapport LH/FSH étaient significativement plus élevées chez les femmes avec SOPK ( $4,8 \pm 2,1$  UI/L pour la LH et  $0,9 \pm 0,3$  pour le rapport LH/FSH) par rapport aux femmes sans SOPK. Ces données montrent que le rapport LH/FSH est un indicateur potentiellement utile pour distinguer les femmes atteintes de SOPK de celles sans la maladie..

Une autre étude réalisée au CHU Mohamed VI d'Oujda sur 70 femmes suivies pour SOPK a corroboré ces résultats, observant un rapport LH/FSH moyen de 1,5 dans le groupe SOPK. Ce rapport s'est avéré être positivement corrélé avec des marqueurs d'hyperandrogénie comme la testostéronémie et le score de Ferriman et Gallwey, ainsi que la delta 4-androstéedione (Zerrouki *et al.*, 2021).

Ces résultats renforcent l'hypothèse que le rapport LH/FSH pourrait être employé comme un marqueur diagnostique efficace dans le SOPK. Ce marqueur offre non seulement une indication claire de la présence de la maladie, mais aussi associe étroitement le SOPK à des déséquilibres hormonaux spécifiques qui pourraient influencer l'approche thérapeutique. Néanmoins, compte tenu de la variabilité interindividuelle des niveaux hormonaux, il est crucial de combiner ce marqueur avec d'autres critères cliniques et biochimiques pour optimiser le diagnostic et la prise en charge du SOPK. La convergence de ces données souligne l'importance de ce paramètre dans le SOPK, et suggère la nécessité d'études supplémentaires pour valider et affiner son utilisation en pratique clinique.

### 1.13. Prolactine

Concernant le dosage de la prolactine, dont la norme pour une femme en période d'activité génitale se situe entre 3 et 20 ng/ml, nous avons constaté que 40% des femmes de notre cohorte atteintes du SOPK présentaient une hyperprolactinémie. En revanche, 60% d'entre elles avaient des taux de prolactine qui se situaient dans la limite physiologique normale (figure 25).



**Figure 25** : Répartition selon l'hyperprolactinémie.

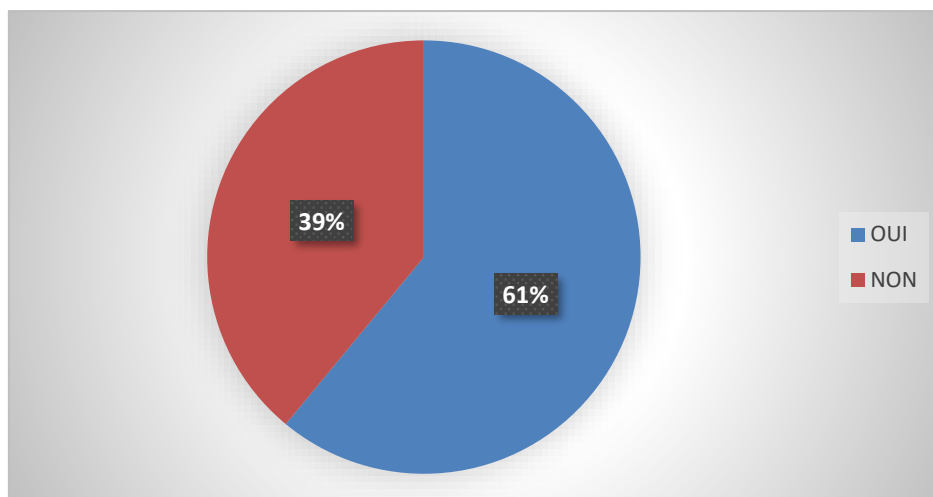
Plusieurs études antérieures à la nôtre ont apporté un éclairage sur la prévalence et les causes sous-jacentes de l'hyperprolactinémie chez les femmes SOPK. À titre d'exemple, l'étude de Delcour et *al.*, 2015, qui a analysé les niveaux de prolactine chez 450 patientes, a mis en évidence que la majorité des femmes avec SOPK (93%) avaient des niveaux normaux de prolactine. Cependant, 7% des patientes avaient initialement une hyperprolactinémie, avec des niveaux variant de 25 à 237 ng/mL. Après un contrôle approfondi incluant le traitement par polyéthylène-glycol pour éliminer la présence de macroprolactine, il a été découvert que la plupart des cas d'hyperprolactinémie persistante avaient des causes identifiables et indépendantes du SOPK, telles que la présence d'adénomes hypophysaires ou l'utilisation de traitements médicamenteux spécifiques (antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antiémétiques, contraceptifs oraux, antihypertenseurs, etc.). Ce constat suggère que, bien que l'hyperprolactinémie soit rare (3,5%) après exclusion de macroprolactine, une prolactine élevée chez les patientes SOPK nécessite une enquête diagnostique exhaustive pour exclure d'autres pathologies.

Dans une autre étude menée par Fendri et *al.*, 2022, il a été observé que chez 50 femmes étudiées pour SOPK, il n'y avait pas de différence significative en termes de niveaux de prolactine entre les femmes atteintes de SOPK et un groupe témoin, ce qui souligne que, dans certains cas, la prolactine peut ne pas différer significativement entre les femmes atteintes de SOPK et celles qui sont saines, indiquant que les élévations de prolactine observées dans certains cas pourraient être dues à des facteurs autres que le SOPK lui-même.

Ces résultats mettent en lumière la complexité de l'association entre SOPK et hyperprolactinémie. Ils soulignent l'importance d'une approche clinique rigoureuse pour les femmes avec SOPK et des niveaux élevés de prolactine, impliquant une évaluation détaillée pour identifier toute cause sous-jacente qui pourrait nécessiter un traitement ou une prise en charge spécifiques. En outre, ces études rappellent que le SOPK est un syndrome hétérogène, avec des manifestations et des complications variables, nécessitant une approche personnalisée pour chaque patiente (Delcour *et al.*, 2015 ; Bentaleb *et al.*, 2022).

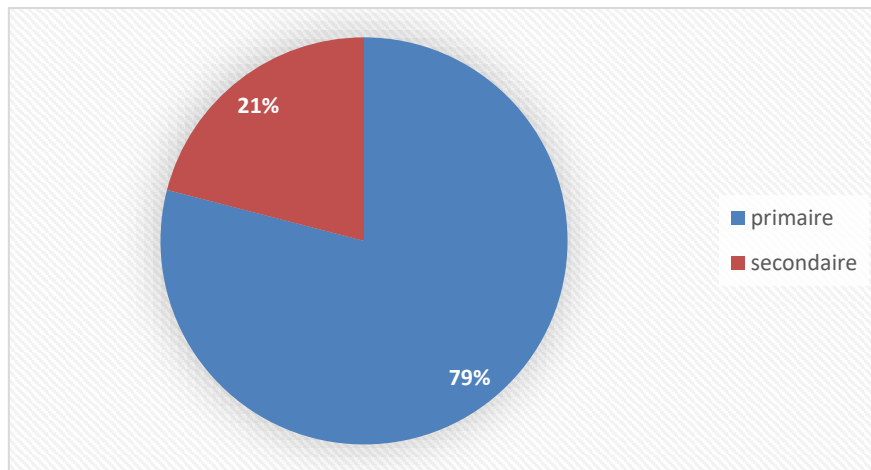
### 1.14. Infertilité

Dans notre cohorte, 61 femmes sont mariées et 39 sont célibataires. Nous avons évalué la présence de problèmes de fertilité chez les femmes mariées. Lorsqu'elles étaient interrogées sur d'éventuels problèmes de fertilité ou des difficultés à concevoir, toutes ces femmes ont répondu affirmativement (figure 26).



**Figure 26 :** Répartition selon le problème de fertilité (1).

Parmi les 61 femmes de notre cohorte atteintes du SOPK qui rapportent des problèmes de fertilité, 79% sont confrontées à une infertilité primaire, signifiant qu'elles n'ont jamais pu concevoir. Les 21% restantes souffrent d'infertilité secondaire, ayant été capables de concevoir par le passé, mais éprouvant maintenant des difficultés à concevoir à nouveau (figure 27).



**Figure 27** : Répartition selon le problème de fertilité (2).

Le SOPK est reconnu comme une cause majeure d'infertilité chez les femmes à travers le monde, affectant une large tranche d'âge de la population féminine en âge de procréer. Les recherches récentes, notamment celles réalisées par Rani *et al.*, 2024 ainsi que par Yousaf *et al.*, 2022, soulignent l'impact significatif du SOPK sur les taux d'infertilité, en particulier l'infertilité anovulatoire.

Selon Rani *et al.*, 2024, dans une cohorte de 60 patientes atteintes de SOPK et souffrant d'infertilité, les taux d'infertilité primaire (53,33%) et secondaire (46,67%) étaient assez proches. Cela reflète non seulement la diversité des manifestations cliniques du SOPK, mais aussi les défis diagnostiques et thérapeutiques associés à cette condition. De plus, la majorité de ces patientes étaient en surpoids ou obèses, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques associant obésité, SOPK et infertilité.

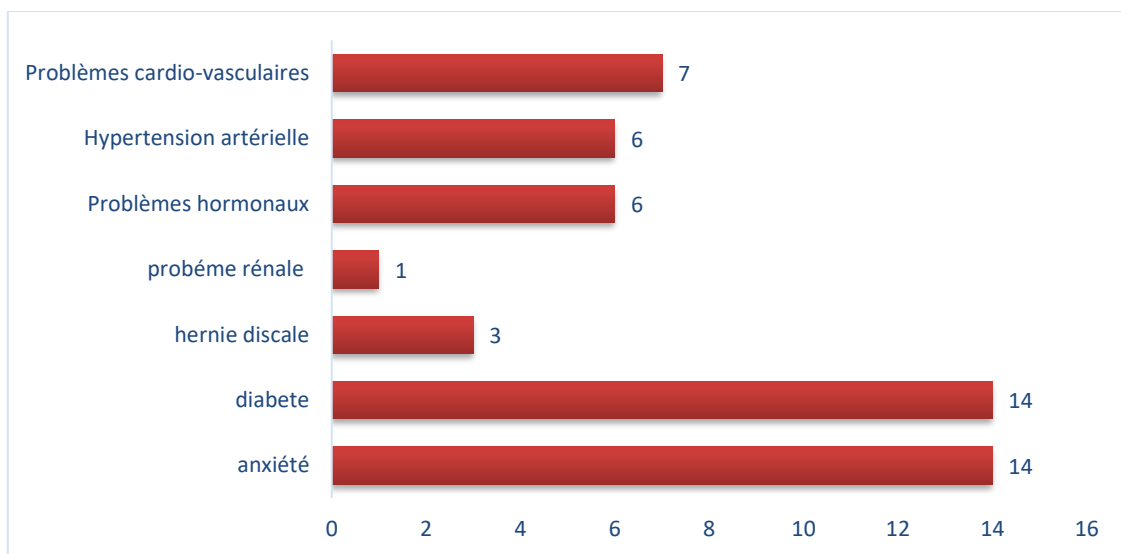
Les résultats de Yousaf *et al.*, 2022 confirment cette relation, notant que dans 70% des cas d'infertilité anovulatoire, le SOPK était la cause sous-jacente première. Cette étude a également mis en lumière le fait que le SOPK constitue la deuxième étiologie la plus fréquente d'infertilité chez les femmes, soulignant l'importance cruciale d'une identification et d'une gestion précoces de ce dysfonctionnement pour contrer l'infertilité.

Ces études suggèrent que les troubles ovulatoires, étroitement liés au SOPK, sont la principale cause d'infertilité chez une grande proportion de femmes. La revue systématique de Yousaf *et al.*, 2022, qui a analysé 10 études réalisées entre 2005 et 2021 sur un total de 3 900 femmes, renforce cette assertion en démontrant que le SOPK est souvent au cœur de l'infertilité féminine liée à des facteurs anovulatoires.

Le SOPK est non seulement prévalent, mais également une cause prépondérante d'infertilité due à des troubles ovulatoires. Les implications de cette association sont vastes, affectant les stratégies de diagnostic et de traitement pour les femmes atteintes de SOPK. L'accent sur une approche multidisciplinaire intégrant la gestion du poids, la régulation hormonale, et des stratégies de PMA est crucial pour améliorer les issues reproductives chez ces patientes (Rani *et al.*, 2024).

### 1.15. Pathologies associées

Après questionnement des femmes enrôlées dans notre étude, et à la question : « Avez-vous des pathologies ou un problème de santé autre que le SOPK ? », il apparaît que 51% d'entre elles ont signalé avoir des problèmes de santé autres que ce dysfonctionnement, alors que 49% ont affirmé ne présenter aucun autre problème de santé particulier. Les femmes ayant rapporté des problèmes de santé en plus du SOPK ont principalement mentionné le diabète et l'anxiété (14%), ainsi que des problèmes cardiovasculaires 7% (figure 28).



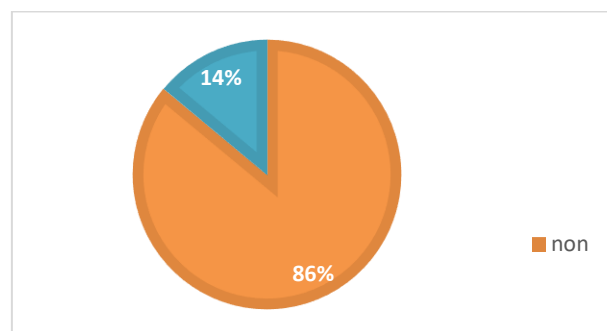
**Figure 28 :** Répartition selon les pathologies associées.

Le SOPK est reconnu comme une endocrinopathie complexe qui affecte divers aspects de la santé physique et psychologique des femmes. Comme le soulignent Urban *et al.*, 2022, les femmes qui en sont atteintes montrent des traits de personnalité distincts, notamment un niveau élevé de névrosisme. Ces caractéristiques peuvent exacerber le stress psychologique, contribuant ainsi à une prévalence accrue de dépression et d'anxiété comme l'indique Damone *et al.*, 2019.

Dans leur étude, les femmes atteintes de SOPK ont signalé des niveaux de stress perçus significativement plus élevés, ce qui peut agir comme un médiateur entre le SOPK et ses comorbidités psychologiques. D'un point de vue hormonal et métabolique, des études mettent en lumière l'impact profond du SOPK sur les profils hormonaux. Yang et Chen, 2024 notent que les déséquilibres dans des hormones telles que l'insuline, la LH, la FSH, les androgènes et les œstrogènes sont courants et contribuent à des complications telles que le diabète et l'obésité. Ces changements hormonaux exacerbent les défis liés au traitement et à la gestion du SOPK, soulignant la nécessité d'interventions personnalisées. Par ailleurs, les implications cardiovasculaires du SOPK, comme discutées par Osibogun *et al.*, 2020, ne doivent pas être sous-estimées. La résistance à l'insuline, commune chez les patientes SOPK, est un facteur de risque majeur pour des anomalies cardio-métaboliques telles que la dyslipidémie et l'hypertension, augmentant le risque de maladies cardiovasculaires. Cela appelle à une vigilance accrue et à des stratégies de prévention ciblées pour atténuer ces risques. En intégrant ces observations, il est clair que le SOPK n'est pas seulement une maladie gynécologique, mais une condition multi-systémique qui nécessite une approche multidisciplinaire pour sa gestion. L'intégration des soins psychologiques, le traitement des déséquilibres hormonaux, et la prévention des complications métaboliques et cardiovasculaires sont essentiels pour améliorer la qualité de vie et la santé physique et mentale des femmes atteintes de SOPK. Cette approche holistique est cruciale pour cerner les nombreuses facettes de cette condition complexe et réduire le fardeau qu'elle à long terme (Harada, 2022 ; Dason *et al.*, 2024).

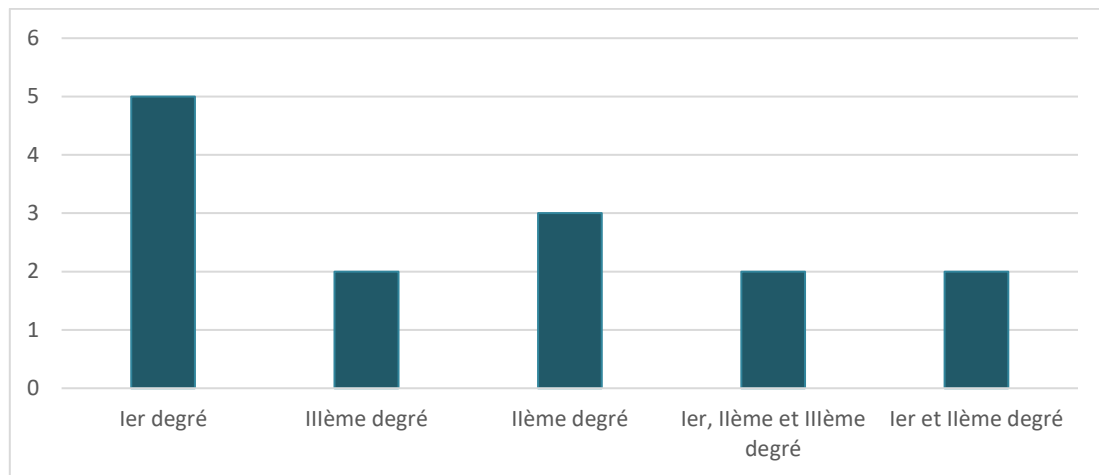
### 1.16. Présence d'ATCD de SOPK

Dans notre étude, 14% des femmes rapportent avoir des ATCDs familiaux de SOPK chez des parents au premier et/ou au deuxième degré. En revanche, environ 86% indiquent qu'elles n'ont, à leur connaissance, aucun ATCD familial de SOPK (figure 29).



**Figure 29** : Répartition selon la présence d'ATCD.

Parmi nos patientes présentant des antécédents familiaux, 5% ont rapporté que des femmes de leur famille au premier degré (mère, sœur) souffraient également de ce trouble. En outre, 3% ont des apparentés atteints de SOPK au deuxième degré, et 2% au troisième degré. Il est à noter que 2% des patientes avaient des antécédents familiaux de SOPK à la fois au premier et au deuxième degré. Finalement, 2% des patientes ont signalé des cas de SOPK dans leur famille au premier, deuxième, et troisième degrés (figure 30).



**Figure 30 :** Répartition selon le lien (le degré) de parenté

La compréhension du SOPK a significativement évolué, reconnaissant de plus en plus le rôle des facteurs génétiques dans son étiologie. Comme le soulignent Parker et O'Brien (2021), le SOPK est non seulement influencé par des facteurs environnementaux, mais aussi par une composante héréditaire substantielle, reflétant sa nature complexe et multifactorielle. Cette perspective est renforcée par des études familiales et celles sur des jumelles qui ont démontré que le SOPK peut être considéré comme un trait héréditaire.

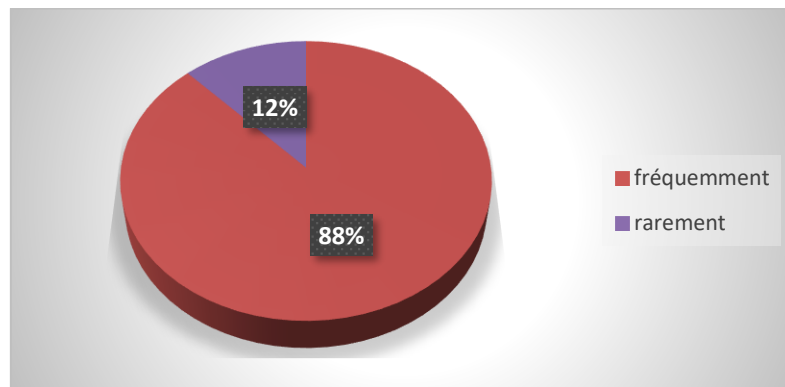
Une récente méta-analyse du génome a identifié 14 loci génétiques qui sont associés aux phénomènes métaboliques et aux désordres reproductifs chez les femmes atteintes de SOPK. Ces découvertes génétiques soulignent des liens spécifiques entre les variantes génétiques et plusieurs phénotypes clés du SOPK, tels que l'hyperandrogénie, la dysrégulation des gonadotrophines, et les niveaux de testostérone, ainsi que des liens potentiels avec la dépression. Ces associations génétiques suggèrent que les mécanismes pathogènes du SOPK sont profondément ancrés dans la composante génétique des individus. Cependant, malgré ces avancées significatives dans la compréhension des bases génétiques du SOPK, les études suggèrent que les facteurs génétiques n'expliquent qu'une petite partie, moins de 10%, de l'héritabilité du SOPK (Parker et Brien, 2021).



Ces données suggèrent que bien que le SOPK ait une forte composante héréditaire, la majorité de sa variabilité phénotypique pourrait être due à des interactions complexes entre les gènes et l'environnement. Cette hypothèse est conforme à la notion que le SOPK est un trait polygénique et que les facteurs environnementaux, tels que le régime alimentaire, le mode de vie et l'exposition à divers agents endocriniens, jouent un rôle crucial dans l'expression de la maladie. La présence d'antécédents familiaux de SOPK peut donc servir de puissant indicateur du risque génétique, mais elle doit être considérée dans le contexte plus large des influences environnementales et comportementales. Pour les cliniciens, cette information est vitale pour l'évaluation des risques chez les patientes, particulièrement dans le conseil génétique et dans la mise en œuvre de stratégies de prévention et de gestion personnalisées (Parker et O'Brien, 2021).

### 1.17. Consommation d'aliments riches en sucres et SOPK

Dans notre cohorte, nous avons interrogé les participantes sur leur consommation d'aliments riches en sucres. À la question « À quelle fréquence consommez-vous des aliments riches en sucres ? », 88% ont répondu qu'elles consommaient fréquemment de tels aliments, tandis que seulement 12% ont indiqué une consommation rare (figure 31).



**Figure 31** : Fréquence de consommation des aliments riches en sucres.

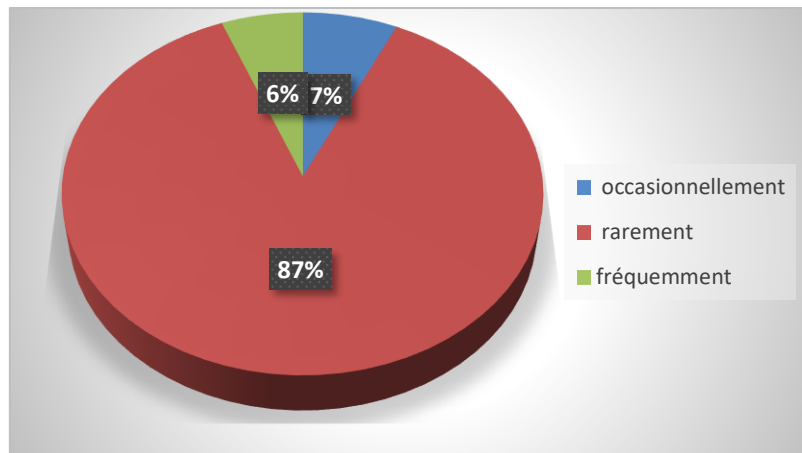
La gestion du SOPK est complexe, surtout en raison de ses associations multiples et intriquées avec des problèmes métaboliques, notamment l'obésité et l'insulino-résistance. Une meilleure compréhension de l'équilibre entre l'apport et la dépense calorique chez les femmes atteintes du SOPK est cruciale pour élaborer des interventions diététiques et physiques efficaces. Cependant, les recherches actuelles, comme celles qui ont été menées par Wang et *al.*, 2021, présentent des résultats variés qui soulèvent des questions importantes concernant l'influence de l'IMC et des comportements alimentaires sur la gestion du SOPK.

Les études examinées montrent une hétérogénéité significative dans les résultats concernant l'apport calorique quotidien et la qualité de l'alimentation entre les femmes avec et sans SOPK. Alors que certaines recherches n'ont pas trouvé de différences notables, d'autres ont indiqué que les femmes avec SOPK tendent à consommer plus de calories, mais avec une meilleure qualité de nourriture, caractérisée par un indice glycémique plus bas et moins de graisses saturées. Cette divergence pourrait être attribuée à la variabilité de l'IMC entre les groupes, comme le suggère la différence notable d'IMC entre les groupes SOPK et non SOPK dans l'étude de Wang *et al.*, 2021 (29,3 contre 25,6). Ce facteur rend difficile l'attribution des différences d'apport calorique directement au SOPK plutôt qu'à des différences de composition corporelle.

Les recherches sur les comportements alimentaires spécifiques, tels que l'alimentation émotionnelle, sont limitées chez les femmes atteintes du SOPK. Dans notre société où l'obésité est de plus en plus courante, ces comportements pourraient jouer un rôle clef dans la régulation de l'apport calorique et, par conséquent, influencer le risque d'augmentation du poids corporel. Il est donc essentiel de considérer ces aspects comportementaux dans le cadre des stratégies de prise en charge du SOPK. Du côté de la dépense énergétique, il a été observé que les femmes atteintes de SOPK ont tendance à avoir un temps assis plus prolongé, ce qui pourrait être partiellement expliqué par un IMC plus élevé. Cette tendance à une moindre activité physique peut exacerber les risques de complications métaboliques associées au SOPK, nécessitant une attention accrue à l'intégration de l'exercice physique dans les plans de traitement. Là encore, ces études mettent en exergue que la gestion efficace du SOPK nécessite une approche holistique qui ne se limite pas à l'apport calorique, mais qui intègre également la qualité de l'alimentation et les comportements alimentaires, ainsi que l'encouragement à une activité physique régulière. Les futures recherches devraient œuvrer à définir des recommandations nutritionnelles et d'activité physique plus spécifiques et adaptées aux femmes avec SOPK, prenant en compte leur IMC et leurs comportements alimentaires pour améliorer leur qualité de vie et réduire les risques de comorbidités (Che *et al.*, 2021 ; Lubin *et al.*, 2023).

### **1.18. Pratique de l'activité physique et SOPK**

Concernant l'activité physique, nous avons posé la question « À quelle fréquence pratiquez-vous une activité physique ? » aux 100 femmes incluses dans notre étude. Les réponses ont révélé que 87% des participantes pratiquent rarement une activité physique, 7% le font quelquefois, et seulement 6% pratiquent fréquemment de l'exercice (figure 32).



**Figure 32 :** Fréquence de la pratique de l'activité physique.

La pratique d'une activité physique régulière est considérée comme une composante essentielle du traitement du SOPK, jouant un rôle crucial dans la régulation des déséquilibres hormonaux, notamment l'insuline, et la prévention des complications métaboliques et cardiovasculaires. Cependant, les interactions concernant les performances sportives chez les femmes avec SOPK sont complexes et méritent une exploration détaillée. Les recherches indiquent que le SOPK est plus prévalent chez les sportives comparées à la population générale, une observation qui soulève des questions intéressantes sur le rôle des hormones anabolisantes comme la testostérone, souvent élevées chez les femmes atteintes de SOPK. Hagmar *et al.*, 2009 ont trouvé que 27% des sportives de niveau olympique présentaient des troubles du cycle attribuables à une hyperandrogénie. Cette prévalence élevée suggère que l'hyperandrogénie, caractéristique du SOPK, pourrait conférer certains avantages en termes de performance sportive, comme l'augmentation de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse. Néanmoins, il est crucial de considérer que, malgré ces avantages potentiels, le SOPK est associé à un risque accru de complications métaboliques et cardiovasculaires. En effet, Kogure *et al.*, 2015 ont observé une corrélation positive entre la force musculaire et les niveaux de testostérone chez les femmes atteintes de SOPK, suggérant ainsi que l'hyperandrogénie pourrait augmenter la capacité physique. Toutefois, cette même hyperandrogénie peut exacerber le risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques, nécessitant ainsi un suivi médical attentif (Hoeger *et al.*, 2021).

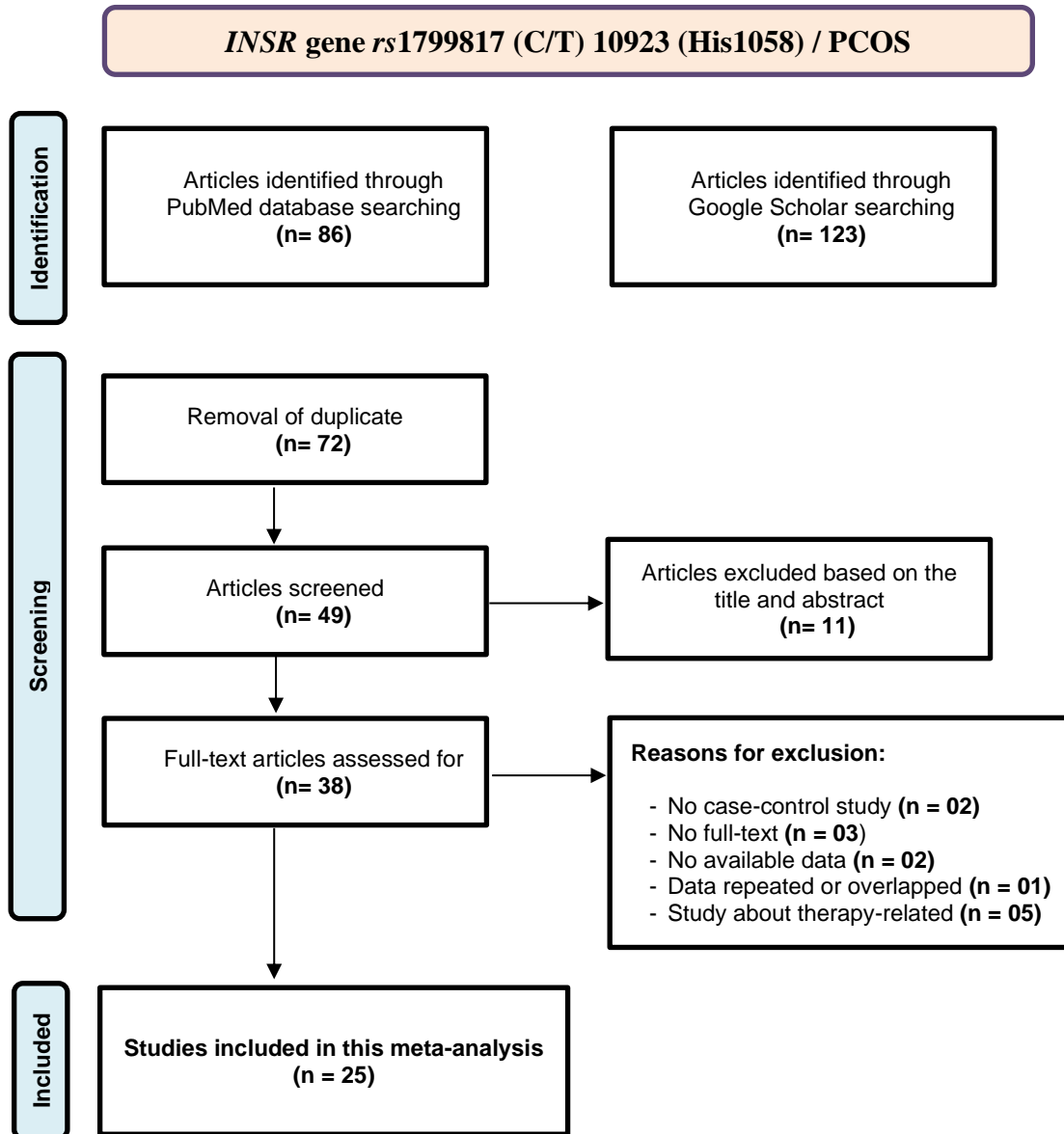
Dans l'ensemble, alors que la pratique d'une activité physique est recommandée pour les femmes atteintes de SOPK pour ses effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire et métabolique, les implications de l'hyperandrogénie sur les performances sportives et la santé globale nécessitent une attention particulière (Enea *et al.*, 2022).

## 2. Méta-analyse

Dans notre travail de recherche, nous avons réalisé une revue systématique de type méta-analyse afin de contribuer à la précision de l'implication du polymorphisme (C/T) 10923 (His1058) (*rs1799817*) du gène *INSR* (OMIM 147670), en tant que facteur de risque associé à la survenue de syndrome des ovaires polykystiques. Notre méta-analyse a été réalisée conformément aux directives PRISMA. Ces directives comprennent une liste de contrôle de 27 critères (PRISMA 2020 Checklist) qui décrivent comment chacun des critères de la recherche doit être documentée (annexe II). L'utilisation de cette liste permet aux auteurs de méta-analyses de présenter leurs travaux de manière claire et transparente. De plus en plus souvent, les éditeurs de revues scientifiques demandent aux auteurs de se conformer à ces critères avant de soumettre leurs travaux pour publication.

### 2.1. Sélection des études

En nous basant sur les critères de recherche et d'éligibilité (inclusion et exclusion) mentionnés dans la partie patientes et méthodes, nous avons commencé par construire un diagramme de flux standardisé. Ce diagramme fournit un aperçu graphique des résultats de la recherche menée dans le cadre de la revue systématique. Il documente le nombre d'articles identifiés, le nombre d'articles finalement inclus dans la méta-analyse, ainsi que toutes les étapes intermédiaires. Nous avons commencé par interroger les bases de données en utilisant les mots-clefs sélectionnés, à savoir « *Polycystic Ovary Syndrome* » ou « *PCOS* », « *INSR* », « (C/T) 10923 (His1058) » et « *rs1799817* ». Cette recherche nous a permis d'identifier 123 articles dans Google Scholar et 86 articles dans PubMed. Après avoir éliminé les doublons, nous avons obtenu un total de 72 articles. Nous avons ensuite exclu les articles non pertinents, pour arriver à un total de 49 articles à lire. Sur la base du titre de la publication, nous avons rejeté 11 articles, ne laissant finalement que 38 articles conformes à nos critères d'éligibilité. Nous avons exclu 13 études pour diverses raisons. Parmi ces raisons : certaines études n'étaient pas construites sur le modèle cas-témoins ( $n = 02$ ), la non-disponibilité du texte intégral de la publication ( $n = 03$ ) les données étaient absentes ou non exploitables ( $n = 02$ ), les données étaient répétées ou superposées ( $n = 01$ ), ou il s'agit d'études liées à la thérapie ( $n = 05$ ). Au final, nous avons inclus un total de 25 études dans cette méta-analyse (figure 33)



**Figure 33 :** Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des études incluses dans la méta-analyse.

## 2.2. Caractéristique des études incluses

Nous avons mené une recherche bibliographique approfondie sur l'implication du polymorphisme d'intérêt dans le développement du SOPK. Suite à cette recherche exhaustive, nous avons sélectionné 25 études. Nous avons par la suite procédé à l'extraction de toutes les données nécessaires de ces études : auteur, année, pays, ethnie, critères de diagnostic du SOPK, technique de génotypage utilisée pour révéler le polymorphisme, taille des cohortes de patientes et de témoins, ainsi que les fréquences génotypiques et alléliques des deux cohortes (tableau V). Les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par ces études sont représentées graphiquement dans les figures 34 et 35 ci-après.

**Tableau V : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.**

Caractéristiques des études					Patientes (femmes avec SOPK)						Témoins (femmes « saines »)						
Auteur et année de l' étude	Présence ou absence d' association	Pays	Critères de diagnostic	Méthode de génotypage	Cohorte	CC (%)	CT (%)	TT (%)	C (%)	T (%)	Cohorte	CC (%)	CT (%)	TT (%)	C (%)	T (%)	
1	Conway <i>et al.</i> , 1994	Absence	Royaume-Uni	NIH	PCR-SSCP	8	50,00	50,00	0,00	75,00	25,00	22	50,00	50,00	0,00	75,00	25,00
2	Talbot <i>et al.</i> , 1996	Absence	Royaume-Uni	NIH	PCR-SSCP	5	80,00	20,00	0,00	90,00	10,00	24	50,00	45,83	4,17	72,92	27,08
3	Siegel <i>et al.</i> , 2002	Présence	États-Unis	NIH	PCR-RFLP	99	62,63	37,37	0,00	81,31	18,69	136	68,38	31,62	0,00	84,19	15,81
4	Chen <i>et al.</i> , 2004	Présence	Chine	NIH	PCR-RFLP	120	59,17	35,83	5,00	77,08	22,92	40	87,50	12,50	0,00	93,75	6,25
5	Lee <i>et al.</i> , 2008	Présence	Corée du Sud	Rotterdam	TaqMan	132	47,73	44,70	7,58	70,08	29,92	100	46,00	40,00	14,00	66,00	34,00
6	Mukherjee <i>et al.</i> , 2009	Présence	Inde	Rotterdam	Séquençage	180	43,89	42,78	13,33	65,28	34,72	144	52,78	38,89	8,33	72,22	27,78
7	Unsal <i>et al.</i> , 2009	Absence	Turquie	Rotterdam	PCR-RFLP	44	50,00	50,00	0,00	75,00	25,00	50	58,00	42,00	0,00	79,00	21,00
8	Cirilo <i>et al.</i> , 2012	Présence	Brésil	Rotterdam	PCR-RFLP	64	59,38	31,25	9,38	75,00	25,00	65	61,54	33,85	4,62	78,46	21,54
9	Ranjzad <i>et al.</i> , 2012	Absence	Iran	Rotterdam	PCR-RFLP	181	58,01	35,36	6,63	75,69	24,31	181	60,77	34,81	4,42	78,18	21,82
10	Kashima <i>et al.</i> , 2013	Absence	Japan	Rotterdam	TaqMan	61	47,54	34,43	18,03	64,75	35,25	99	35,35	43,43	21,21	57,07	42,93
11	Ramezani <i>et al.</i> , 2013	Absence	Iran	NIH	PCR-RFLP	186	61,29	30,65	8,06	76,61	23,39	156	60,90	34,62	4,49	78,21	21,79
12	Skrgetic <i>et al.</i> , 2013	Absence	Croatie	Rotterdam	TaqMan	150	63,33	34,00	2,67	80,33	19,67	175	65,71	30,29	4,00	80,86	19,14
13	Mutib <i>et al.</i> , 2014	Présence	Iraq	NIH	PCR-RFLP	84	52,38	38,10	9,52	71,43	28,57	65	26,15	49,23	24,62	50,77	49,23
14	Bagheri <i>et al.</i> , 2015	Absence	Iran	Rotterdam	PCR-RFLP	50	34,00	58,00	8,00	63,00	37,00	47	27,66	61,70	10,64	58,51	41,49
15	Mahmoudi <i>et al.</i> , 2015	Présence	Iran	Rotterdam	PCR-RFLP	35	60,00	40,00	0,00	80,00	20,00	35	51,43	45,71	2,86	74,29	25,71
16	Gangopadhyay <i>et al.</i> , 2016	Présence	Inde	Rotterdam	PCR-RFLP	50	34,00	44,00	22,00	56,00	44,00	50	8,00	40,00	52,00	28,00	72,00
17	Setyawan <i>et al.</i> , 2018	Absence	Indonésie	Rotterdam	PCR-RFLP	24	25,00	50,00	25,00	50,00	50,00	24	8,33	41,67	50,00	29,17	70,83
18	Branavan <i>et al.</i> , 2018	Absence	Sri Lanka	Rotterdam	HRM assay	55	87,27	1,82	10,91	88,18	11,82	110	86,36	0,91	12,73	86,82	13,18
19	Moorthy <i>et al.</i> , 2019	Présence	Inde	Rotterdam	PCR-RFLP	253	32,02	59,68	8,30	61,86	38,14	308	9,74	60,39	29,87	39,94	60,06

<b>20</b>	Daghestani <i>et al.</i> , 2020	Présence	Arabie Saoudite	Rotterdam	Séquençage	<b>126</b>	50,79	37,30	11,90	69,44	30,56	<b>118</b>	73,73	17,80	8,47	82,63	17,37		
<b>21</b>	Abutorabi <i>et al.</i> , 2021	Absence	Iran	Rotterdam	Séquençage	<b>130</b>	56,15	43,08	0,77	77,69	22,31	<b>60</b>	95,00	3,33	1,67	96,67	3,33		
<b>22</b>	Ramanathan <i>et al.</i> , 2021	Absence	Inde	Rotterdam	PCR-RFLP	<b>20</b>	45,00	50,00	5,00	70,00	30,00	<b>10</b>	20,00	50,00	30,00	45,00	55,00		
<b>23</b>	Rasool <i>et al.</i> , 2021	Absence	Inde	Rotterdam	PCR-RFLP	<b>249</b>	62,65	29,72	7,63	77,51	22,49	<b>100</b>	67,00	21,00	12,00	77,50	22,50		
<b>24</b>	Adam <i>et al.</i> , 2022	Absence	Chypre	Rotterdam	RT-PCR	<b>59</b>	94,92	3,39	1,69	96,61	3,39	<b>46</b>	89,13	10,87	0,00	94,57	5,43		
<b>25</b>	Emilia <i>et al.</i> , 2022	Absence	Indonésie	Rotterdam	PCR-RFLP	<b>40</b>	12,50	55,00	32,50	40,00	60,00	<b>40</b>	12,50	52,50	35,00	38,75	61,25		
						<b>2405</b>							<b>2205</b>						

**HRM assay** : High Resolution Melt assay

**NIH** : National Institutes of Health

**PCR-RFLP** : Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism

**PCR-SSCP** : Polymerase Chain Reaction - Single-Strand Conformation Polymorphism

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

**TaqMan** : TaqMan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Genotyping assays

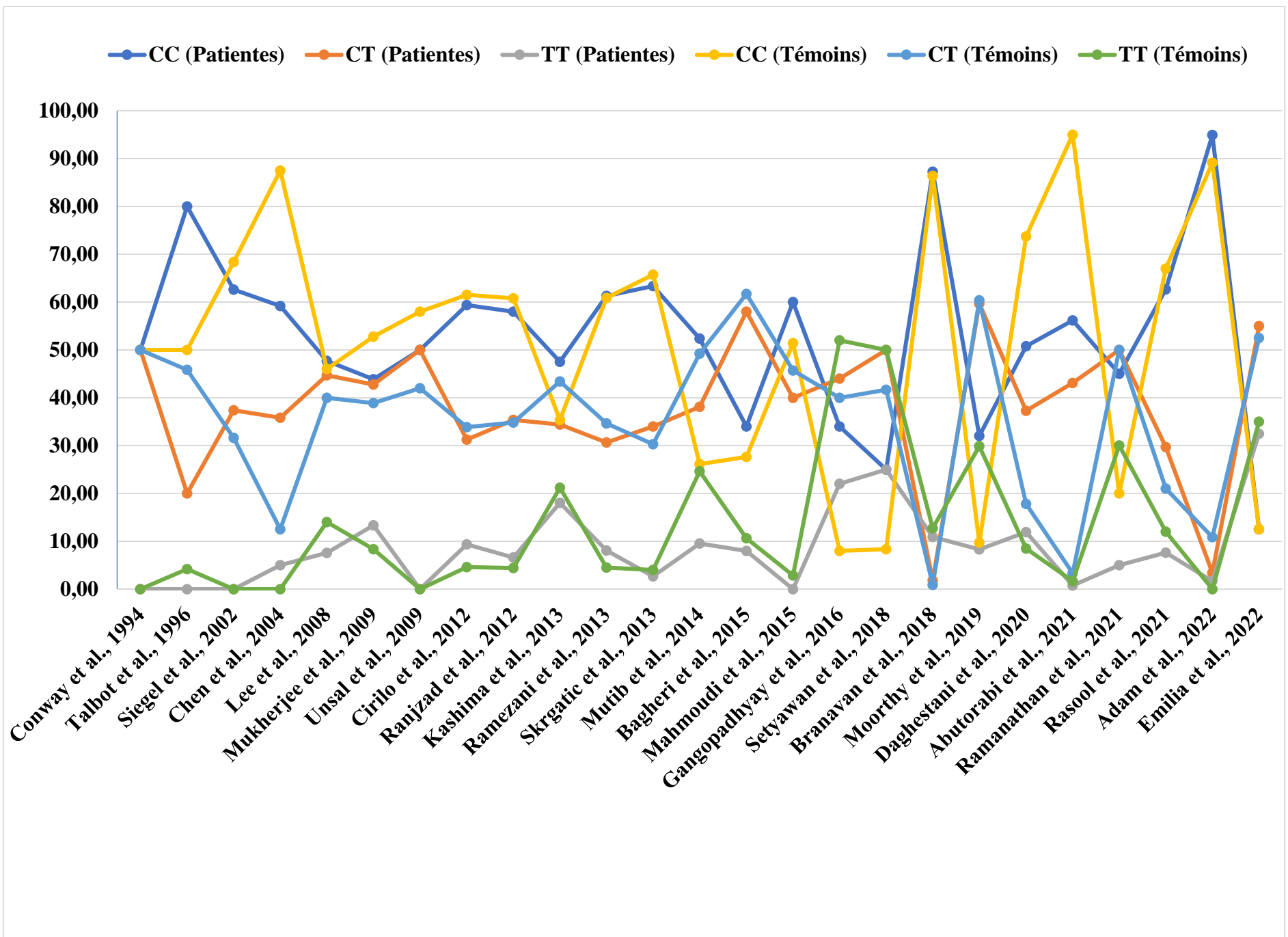


Figure 34 : Représentation graphique des fréquences génotypiques indiquées dans les études incluses dans la méta-analyse.



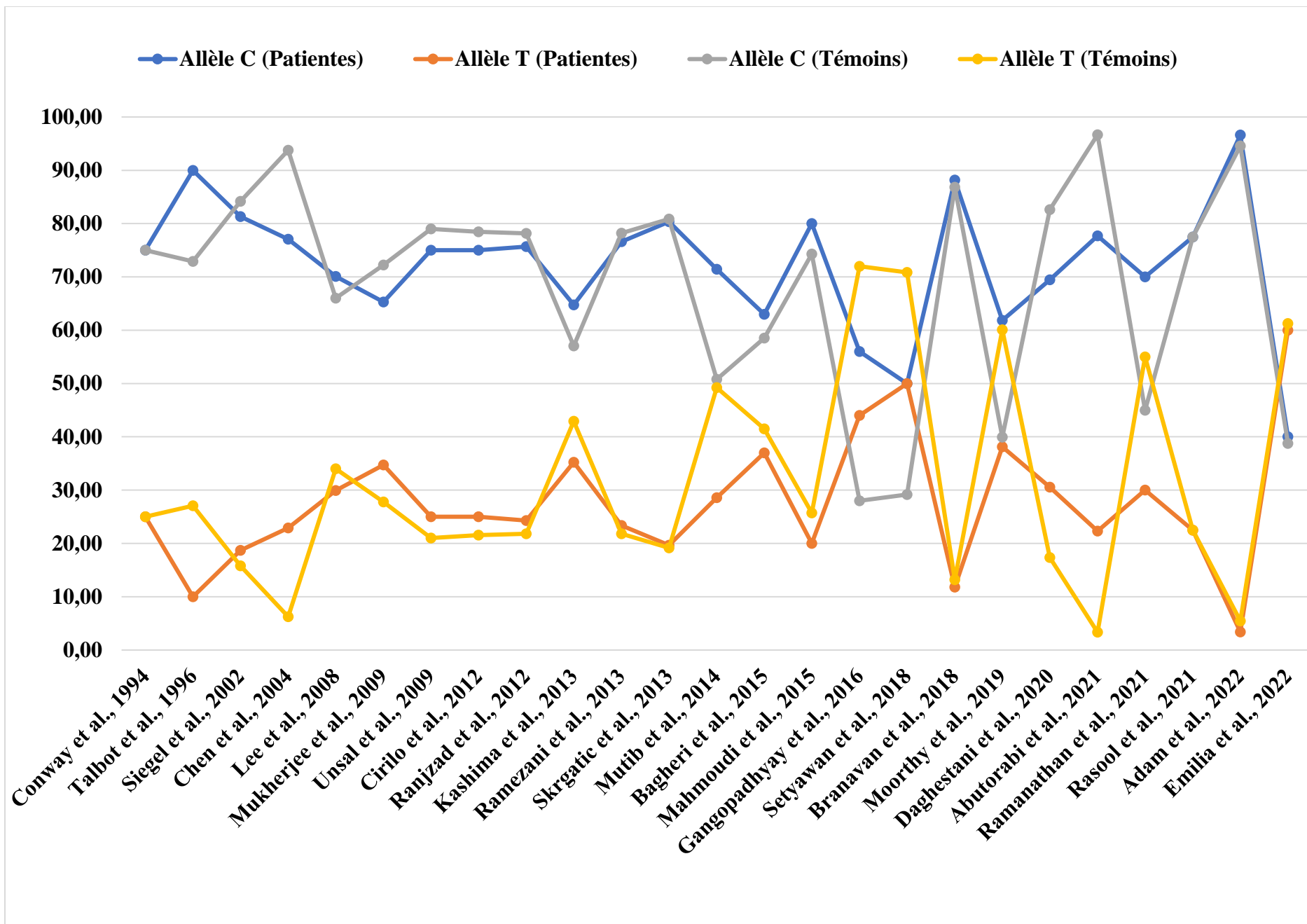
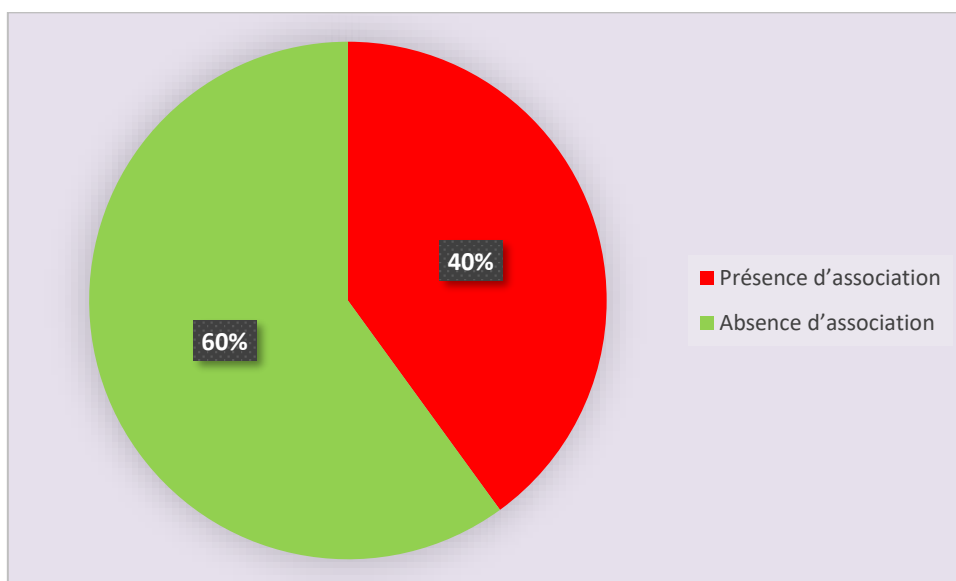


Figure 35 : Représentation graphique des fréquences alléliques indiquées dans les études incluses dans la méta-analyse.

Les 25 études sélectionnées et prises en compte dans notre méta-analyse sont toutes des études construites selon le type cas-témoins, qui ont examiné le rôle du polymorphisme (C/T) 10923 (His1058) (*rs1799817*) du gène *INSR* (OMIM : 147670), comme étant un facteur de risque associé à la survenue du SOPK. Ces études ont été organisées selon un ordre chronologique croissant, allant de la plus ancienne (1994) vers la plus récente (2022), et sont présentées comme suit : Conway *et al.*, 1994, Talbot *et al.*, 1996, Siegel *et al.*, 2002, Chen *et al.*, 2004, Lee *et al.*, 2008, Mukherjee *et al.*, 2009, Unsal *et al.*, 2009, Cirilo *et al.*, 2012, Ranjzad *et al.*, 2012, Kashima *et al.*, 2013, Ramezani *et al.*, 2013, Skrgatic *et al.*, 2013, Mutib *et al.*, 2014, Bagheri *et al.*, 2015, Mahmoudi *et al.*, 2015, Gangopadhyay *et al.*, 2016, Setyawan *et al.*, 2018, Branavan *et al.*, 2018, Moorthy *et al.*, 2019, Daghestani *et al.*, 2020, Abutorabi *et al.*, 2021, Ramanathan *et al.*, 2021, Rasool *et al.*, 2021, Adam *et al.*, 2022, Emilia *et al.*, 2022.

Les études incluses dans cette méta-analyse ont été effectuées dans 15 pays différents (Arabie Saoudite, Brésil, Chine, Chypre, Corée du Sud, Croatie, États-Unis, Inde, Indonésie, Iran, Iraq, Japan, Royaume-Uni, Sri Lanka et Turquie), situés sur les trois continents (Europe, Asie et Amérique), et sur différentes ethnies (caucasiennes et asiatiques). Sur les 25 études incluses dans cette méta-analyse, 5 ont été réalisées en Iran, 5 en Inde, 2 en Indonésie, et 2 au Royaume-Uni. Ces 25 études incluses dans notre prospection qui ont essayé d'examiner l'association entre le polymorphisme (C/T) du gène *INSR* et le risque de survenue du SOPK ont rapporté des résultats assez contradictoires (figure 36).



**Figure 36 :** Conclusions des études incluses dans notre méta-analyse.

Parmi ces 25 études, 10 (40%), dont trois menées sur la population d'Inde, ont conclu à une association statistiquement positive et suggèrent que l'allèle T, présent en une seule copie chez les hétérozygotes CT et en deux copies chez les homozygotes mutés TT, constitue bien un facteur de risque pour le développement du SOPK (Siegel *et al.*, 2002 ; Chen *et al.*, 2004 ; Lee *et al.*, 2008 ; Mukherjee *et al.*, 2009 ; Cirilo *et al.*, 2012 ; Mutib *et al.*, 2014 ; Mahmoudi *et al.*, 2015 ; Gangopadhyay *et al.*, 2016 ; Moorthy *et al.*, 2019 ; Daghestani *et al.*, 2020). Inversement, 15 (60%) des études incluses dans notre méta-analyse, dont quatre qui ont été réalisées sur une cohorte iranienne et deux autres sur une cohorte indienne, ont conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques entre les patientes et les témoins saines, ce qui contredit l'existence d'une telle association (Conway *et al.*, 1994 ; Talbot *et al.*, 1996 ; Unsal *et al.*, 2009 ; Ranjzad *et al.*, 2012 ; Kashima *et al.*, 2013 ; Ramezani *et al.*, 2013 ; Skrgatic *et al.*, 2013 ; Bagheri *et al.*, 2015 ; Setyawan *et al.*, 2018 ; Branavan *et al.*, 2018 ; Abutorabi *et al.*, 2021 ; Ramanathan *et al.*, 2021 ; Rasool *et al.*, 2021 ; Adam *et al.*, 2022 ; Emilia *et al.*, 2022).

Plusieurs techniques de biologie moléculaire ont été employées par les auteurs de ces études pour la révélation du polymorphisme d'intérêt. Pour la plupart, ces auteurs ont réalisé une PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) (15 études, 60%), trois ont procédé à une PCR quantitative en temps réel (indiquée par la désignation TaqMan dans le tableau récapitulatif V), trois ont procédé à un séquençage classique Sanger, deux ont réalisé une PCR-SSCP (Polymerase Chain Reaction - Single-Strand Conformation Polymorphism). Il est à préciser que les auteurs de l'étude de Adam *et al.*, 2022, la plus récente incluse dans notre prospection, ont utilisé une RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) pour le génotypage, alors que Branavan *et al.*, 2018 ont réalisé une technique dite HRM assay (High Resolution Melt assay).

En ce qui concerne les critères de diagnostic utilisés pour définir la population des patientes atteintes d'un SOPK, la majorité des études incluses dans notre méta-analyse (19 études ; ce qui fait une proportion de 76%) ont utilisé les critères de Rotterdam. Ce consensus de définition du SOPK publié en 2003 recommande pour le diagnostic positif du SOPK la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants : oligo-anovulation, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie et présence d'ovaires micro-polykystiques en échographie, c'est-à-dire au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien > 10 mL sans follicule dominant.

Dans notre méta-analyse, et sur les 25 études incluses, 6 auteurs (24%) ont opté pour les critères NIH (National Institutes of Health) ; une définition nord-américaine du syndrome posée en 1990, et qui reposait sur la présence une hyperandrogénie clinique ou biologique associée à des anomalies du cycle menstruel après exclusion d'une autre pathologie causale. Il est surprenant de constater dans notre série que l'étude iranienne de Ramezani *et al*, ainsi que l'étude irakienne de Mutib *et al*, menées respectivement en 2013 et en 2014, ont utilisé pour définir la cohorte des patientes les critères NIH.

### 2.3. Fréquences génotypiques et alléliques

La méta-analyse que nous avons menée englobe 2405 patientes présentant un SOPK et 2205 témoins considérées comme étant saines, en bonne santé apparente, après la réalisation d'un questionnaire (selon les critères d'inclusion des études incluses). La taille relativement importante de ces deux groupes, plus ou moins appariés en nombre, tant pour les patientes que pour les témoins, est un élément en faveur d'une certaine fiabilité des résultats obtenus à l'issue de cette méta-analyse. Dans la population des patientes, le montage des résultats rapportés par les 25 études incluses dans notre méta-analyse indique des fréquences des génotypes CC, CT et TT qui sont respectivement de 53,35%, 38,59% et 8,06%. Alors que les fréquences des allèles C et T sont respectivement de 72,64% et 27,36%. Pour les populations témoins, les fréquences génotypiques obtenues après les avoir additionnées étaient de 51,47%, 35,87% et 12,66% respectivement pour les génotypes CC, CT et TT. Pour les allèles, les fréquences calculées étaient de 69,41% pour l'allèle C et 30,59% pour l'allèle T. Les figures ci-dessous (figures 37 et 38) résument les fréquences génotypiques et alléliques combinées des études incluses dans notre méta-analyse.

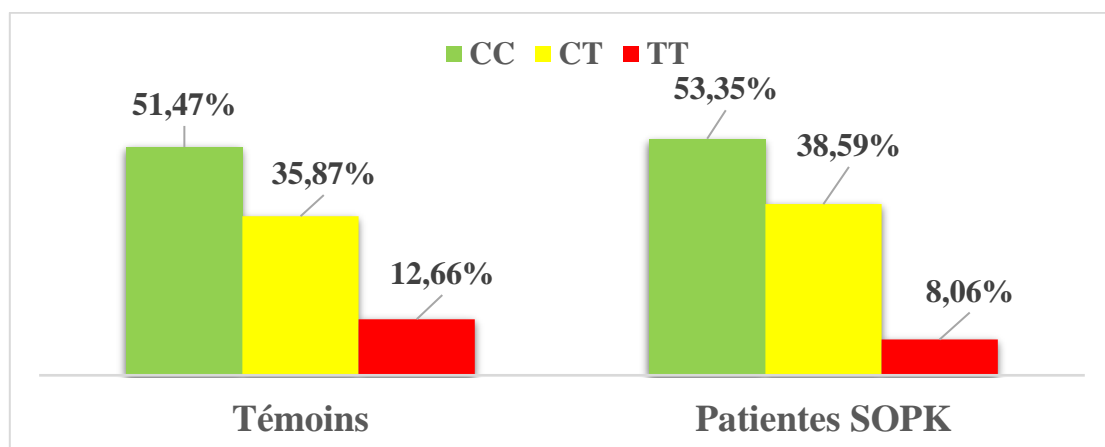
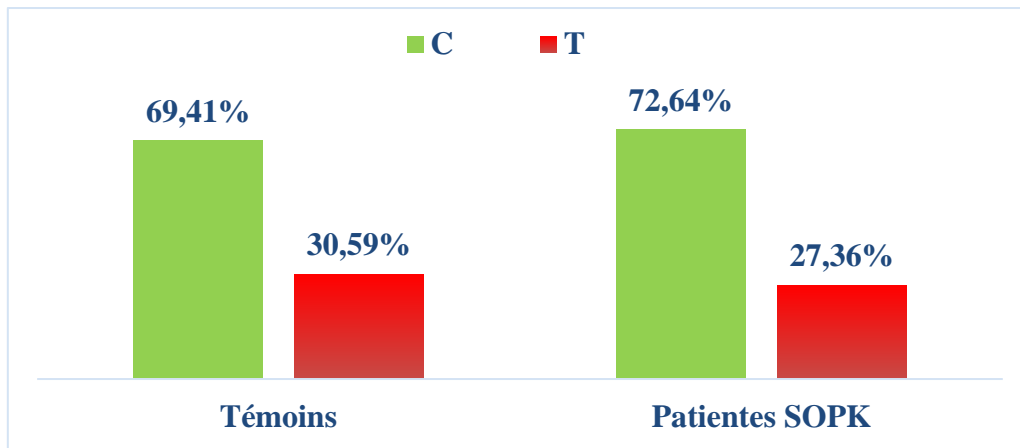


Figure 37 : Fréquences génotypiques additionnées des études incluses.



**Figure 38 :** Fréquences alléliques additionnées des études incluses.

L'examen des fréquences génotypiques et alléliques calculées à partir des données publiées dans les études incluses dans notre méta-analyse révèle une certaine similitude, en particulier dans les fréquences des génotypes hétérozygotes (CT) dont les fréquences étaient respectivement de 38,59% pour les patientes et de 35,87% pour les témoins. Aussi, dans les deux cohortes, le génotype homozygote CC était le plus fréquent (patientes 53,35% / témoins 51,47%), suivi par l'hétérozygote CT, et l'homozygote muté TT. Pour le génotype TT, le moins fréquent dans les deux séries, nous avons observé une différence notable, plus accentuée que pour les deux autres génotypes. En effet, pour la population des patientes ce génotype est présent à une fréquence de 8,06%, alors qu'il est à 12,66% pour la population des témoins. Pour les fréquences alléliques obtenues dans les deux groupes de témoins et de patientes avec SOPK, les résultats sont assez proches ; respectivement de 69,41% et de 72,64% pour l'allèle C, et de 30,59% et de 27,36% pour l'allèle T.

Pour essayer d'apporter une contribution à la compréhension de l'implication du polymorphisme d'intérêt du gène *INSR* dans la genèse du SOPK, l'approche idéale pour résoudre cette problématique de l'existence ou non d'un risque potentiel associé à la présence de l'allèle T supposé délétère est la réalisation d'une étude systématique de type méta-analyse. En effet, nous avons observé des résultats rapportant des conclusions contradictoires sur l'effet de ce variant allélique. Curieusement, des études qui ont été menées dans le même pays sur les mêmes ethnies rapportent des données parfois opposées. À titre d'exemple, sur les cinq études menées en Inde, trois rapportent une association qui est statistiquement significative (Mukherjee *et al.*, 2009 ; Gangopadhyay *et al.*, 2016 ; Moorthy *et al.*, 2019), alors que les deux autres, les plus récentes (Ramanathan *et al.*, 2021 ; Rasool *et al.*, 2021) ont conclu que l'allèle T ne constitue apparemment pas un facteur de risque pour la survenue du SOPK.

De même que pour les cinq études menées sur la population iranienne, quatre ont conclu que le variant génique étudié ne participe pas à augmenter le risque de survenue du SOPK chez les femmes iraniennes (Ramezani *et al.*, 2013 ; Abutorabi *et al.*, 2021 ; Ranjzad *et al.*, 2012 ; Bagheri *et al.*, 2015), alors que l'étude de Mahmoudi *et al.*, 2015 a défini quant à elle que le polymorphisme étudié augmente significativement le risque de survenue de ce dysfonctionnement reproductif chez les femmes iraniennes de génotype CT et TT. D'un autre côté, il ne faudra pas perdre de vue que les deux études menées au Royaume-Unis (Conway *et al.*, 1994 ; Talbot *et al.*, 1996), les plus anciennes incluses dans notre méta-analyse, ainsi que les deux prospections réalisées en Indonésie (Setyawan *et al.*, 2018 ; Emilia *et al.*, 2022) ont concluent toutes à la non-implication du polymorphisme étudié dans la survenue du SOPK chez la femme.

Face à ces données contradictoires, et parfois même paradoxales, nous avons entrepris cette méta-analyse en incluant 25 études sélectionnées selon les critères du guide PRISMA. Les données correspondantes de ces études ont été intégrées dans le logiciel CMA® 4.0, spécifiquement utilisé à cette fin.

#### **2.4. Vérification et ajustement de l'équilibre de *Hardy-Weinberg***

Les études d'association de type cas-témoins sont basées sur une analyse directe d'un variant génique en comparant les fréquences génotypiques des patientes atteintes de la pathologie avec celles des témoins appariés. Pour apprécier cette corrélation, des calculs sont effectués en utilisant le test de Fisher, qui repose sur la loi du  $\chi^2$ . Néanmoins, cet examen ne peut être effectué que dans des cohortes « en équilibre *Hardy-Weinberg* », ce qui indique que les génotypes doivent être distribués aléatoirement dans la population d'étude, permettant ainsi en utilisant la loi du  $\chi^2$  de confronter les valeurs observées avec les valeurs attendues. Le résultat de ce test donne une *p-value* qui désigne la probabilité d'obtenir le même résultat par pur hasard, et ce en supposant que l'hypothèse nulle soit vraie. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif si la *p-value* est inférieure à 5% (0,05), avec un IC défini à 95% et un degré de liberté égal à 1.

Selon les recommandations en vigueur de l'approche PRISMA utilisée dans notre étude, et avant de procéder à une méta-analyse d'études de type cas-témoins, il est impératif de vérifier, puis d'ajuster l'équilibre de *Hardy-Weinberg*. Les résultats de cette vérification sont présentés dans le tableau ci-dessous (tableau VI).

Tableau VI : Calcul de l'équilibre HW ajusté pour les études incluses dans la méta-analyse.

Auteur	Ethnie	CC Cas	CT Cas	TT Cas	CC Témoins	CT Témoins	TT Témoins	HW <i>p</i> value	HW-ajusté <i>p</i> value
Conway <i>et al.</i> , 1994	Royaume-Uni (caucasienne)	4	4	0	11	11	0	0,1179	0,3275
Talbot <i>et al.</i> , 1996	Royaume-Uni (caucasienne)	4	1	0	12	11	1	0,4319	0,8306
Siegel <i>et al.</i> , 2002	États-Unis (caucasienne)	62	37	0	93	43	0	0,0285	0,1188
Chen <i>et al.</i> , 2004	Chine (asiatique)	71	43	6	35	5	0	0,6733	0,9910
Lee <i>et al.</i> , 2008	Coré du Sud (asiatique)	63	59	10	46	40	14	0,2769	0,5769
Mukherjee <i>et al.</i> , 2009	Inde (asiatique)	79	77	24	76	56	12	0,7120	0,9910
Unsal <i>et al.</i> , 2009	Turquie (caucasienne)	22	22	0	29	21	0	0,0602	0,1978
Cirilo <i>et al.</i> , 2012	Brésil (caucasienne)	38	20	6	40	22	3	0,9910	0,9910
Ranjzad <i>et al.</i> , 2012	Iran (caucasienne)	105	64	12	110	63	8	0,7870	0,9910
Kashima <i>et al.</i> , 2013	Japan (asiatique)	29	21	11	35	43	21	0,2584	0,5769
Ramezani <i>et al.</i> , 2013	Iran (caucasienne)	114	57	15	95	54	7	0,8472	0,9910
Skrgatic <i>et al.</i> , 2013	Croatie (caucasienne)	95	51	4	115	53	7	0,7743	0,9910
Mutib <i>et al.</i> , 2014	Iraq (caucasienne)	44	32	8	17	32	16	0,9028	0,9910
Bagheri <i>et al.</i> , 2015	Iran (caucasienne)	17	29	4	13	29	5	0,0633	0,1978
Mahmoudi <i>et al.</i> , 2015	Iran (caucasienne)	21	14	0	18	16	1	0,2448	0,5769
Gangopadhyay <i>et al.</i> , 2016	Inde (asiatique)	17	22	11	4	20	26	0,9552	0,9910
Setyawan <i>et al.</i> , 2018	Indonésie (asiatique)	6	12	6	2	10	12	0,9672	0,9910
Branavan <i>et al.</i> , 2018	Sri Lanka (asiatique)	48	1	6	95	1	14	0	0
Moorthy <i>et al.</i> , 2019	Inde (asiatique)	81	151	21	30	186	92	0	0
Daghestani <i>et al.</i> , 2020	Arabie Saoudite (caucasienne)	64	47	15	87	21	10	0	0
Abutorabi <i>et al.</i> , 2021	Iran (caucasienne)	73	56	1	57	2	1	0,0002	0,001
Ramanathan <i>et al.</i> , 2021	Inde (asiatique)	9	10	1	2	5	3	0,9745	0,991
Rasool <i>et al.</i> , 2021	Inde (asiatique)	156	74	19	67	21	12	0,0001	0,0006
Adam <i>et al.</i> , 2022	Chypre (caucasienne)	56	2	1	41	5	0	0,6967	0,9910
Emilia <i>et al.</i> , 2022	Indonésie (asiatique)	5	22	13	5	21	14	0,5026	0,8975

L'analyse des résultats démontre que 19 des études incluses dans notre méta-analyse ont rapporté que les fréquences génotypiques chez les patientes et les témoins étaient en équilibre de HWE, alors que pour les six autres, le statut *vis-à-vis* cet équilibre n'est pas précisé. L'utilisation du logiciel de calcul a révélé que les génotypes des deux cohortes des études menées par Siegel *et al.*, 2002, Branavan *et al.*, 2018, Moorthy *et al.*, 2019, Daghestani *et al.*, 2020, Abutorabi *et al.*, 2021, Rasool *et al.*, 2021 ne sont pas en équilibre, car la valeur *p* de l'équilibre de HWE était inférieure au seuil de signification de 0,05 choisi. En amont du traitement des données, nous avons procédé, par le logiciel CMA, à l'ajustement des valeurs HWE pour ces six études. Il est important de signaler que même après ajustement, cinq études, celles de Branavan *et al.*, 2018, Moorthy *et al.*, 2019, Daghestani *et al.*, 2020, Abutorabi *et al.*, 2021 et Rasool *et al.*, 2021 n'étaient pas en équilibre. Cette observation importante est à prendre en considération pour l'interprétation des résultats de la méta-analyse.

2.5. Analyse quantitative

Après exploitation des données des études incluses dans cette prospection, les résultats principaux de cette méta-analyse sont regroupés dans le tableau VII, qui présente les résultats des tests d'association selon les 7 modèles de comparaison prospectés. Les diagrammes en forêt (*forest plots*) de tous les modèles de comparaisons utilisés dans notre méta-analyse sont présentés dans les figures correspondantes (figures 39, 40, 41, 42, 43, 44 et 45).

Tableau VII : Résultats des tests d'association selon les différents modèles de comparaison.

Modèle de comparaison		OR	95%-CI	p-value
Modèle allélique (T vs. C)	Effet fixe	0,8649	[0,7838 ; 0,9546]	0,0039
	Effet aléatoire	0,9286	[0,7241 ; 1,1908]	0,5592
Modèle récessif (TT vs. TC+CC)	Effet fixe	0,6371	[0,5142 ; 0,7895]	0,0001
	Effet aléatoire	0,7171	[0,4908 ; 1,0478]	0,0857
Modèle dominant (TT+TC vs. CC)	Effet fixe	0,9609	[0,8411 ; 1,0978]	0,5572
	Effet aléatoire	0,9305	[0,6772 ; 1,2785]	0,6569
Modèle hétérozygote (TC vs. TT+CC)	Effet fixe	1,1315	[0,9931 ; 1,2892]	0,0635
	Effet aléatoire	1,1660	[0,9550 ; 1,4235]	0,1315
Modèle TT vs. CC	Effet fixe	0,6013	[0,4736 ; 0,7634]	0,0000
	Effet aléatoire	0,6456	[0,3785 ; 1,1012]	0,1083
Modèle TT vs. TC	Effet fixe	0,6397	[0,5072 ; 0,8069]	0,0002
	Effet aléatoire	0,6961	[0,4949 ; 0,9792]	0,0374
Modèle TC vs. CC	Effet fixe	0,9928	[0,8615 ; 1,1441]	0,9205
	Effet aléatoire	0,9946	[0,7355 ; 1,3450]	0,9721

**Effet fixe** : méthode d'estimation à effet fixe utilisant la variance inverse,

**Effet aléatoire** : méthode d'estimation à effet aléatoire (méthode de DerSimonian-Laird),

**OR** : Odds Ratio, **CI** : Intervalle de Confiance (fixé à 95%, seuil de significativité définit à 5%).

Les résultats des tests d'association, en utilisant différents modèles de comparaison tels que l'estimation à effet fixe et l'estimation des effets aléatoires, ont révélé des associations significatives avec des valeurs inférieures au seuil de significativité établi à 0,05. Ces résultats indiquent que les associations observées sont statistiquement significatives selon les modèles de comparaison : modèle allélique (T vs. C) ( $p = 0,0039$ ), modèle récessif (TT vs. TC+CC) ( $p = 0,0001$ ), modèle TT vs. CC ( $p = 0,0000$ ), ainsi que le modèle TT vs. TC ( $p = 0,0001$ ), et ce selon la méthode d'estimation à effet fixe utilisant la variance inverse pour ces quatre modèles de comparaison. En effet, toutes les valeurs  $p$  correspondantes étaient inférieures au seuil de significativités choisi ( $< 0,05$ ).



Aussi, il est à signaler que pour le modèle de comparaison TT vs. TC une valeur de  $p$  statistiquement significative a été rapportée également pour l'effet aléatoire ( $p = 0,0374$ ).

Le fait que pour le modèle allélique (T vs. C), ainsi que le modèle TT vs. TC, les valeurs de  $p$  sont très significatives, cela suggère fortement que l'allèle T, récessif, supposé délétère, constitue un facteur de risque probable dans la survenue de SOPK chez les individus qui en sont porteurs ; essentiellement les individus avec le génotype TT (homozygote muté) et à un moindre degré ceux avec le génotype hétérozygote CT présentant une seule copie de l'allèle morbide. Les représentations graphiques en forêt confirment cette observation (figures 39, 40, 41, 42, 43, 44 et 45).

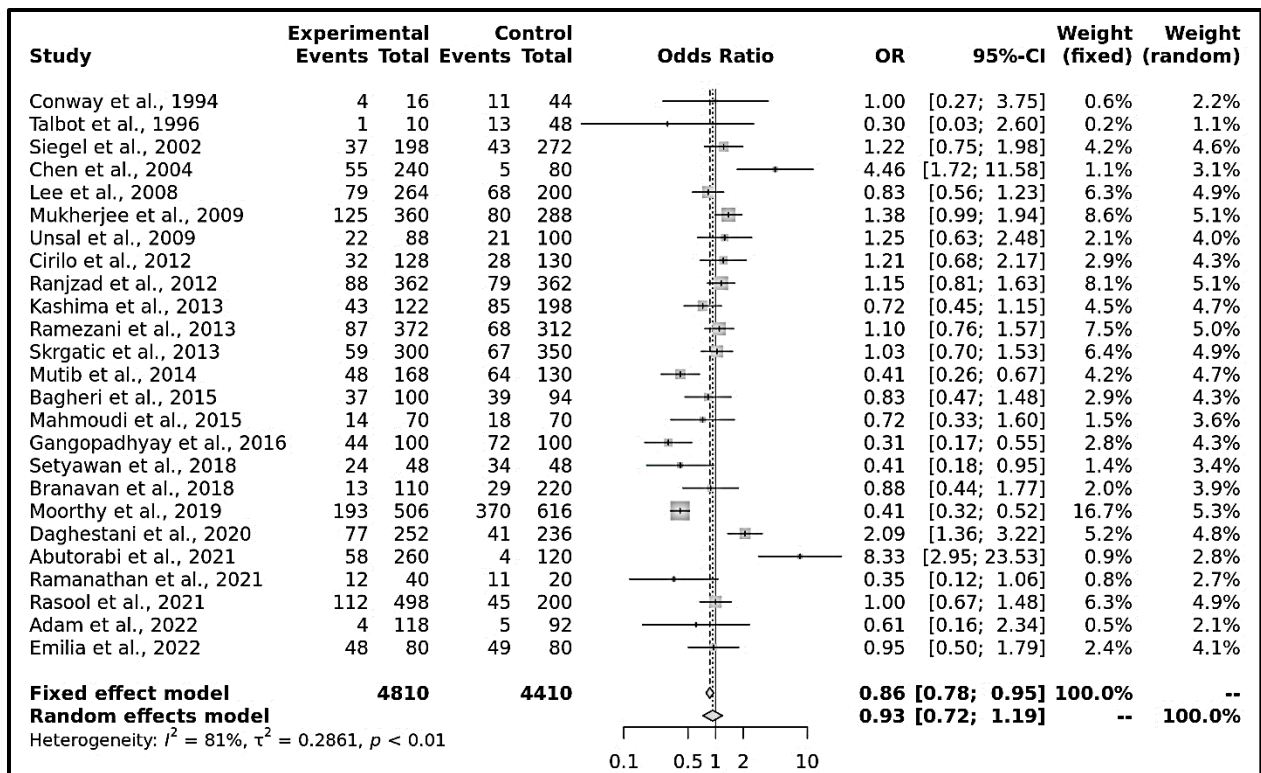


Figure 39 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C).

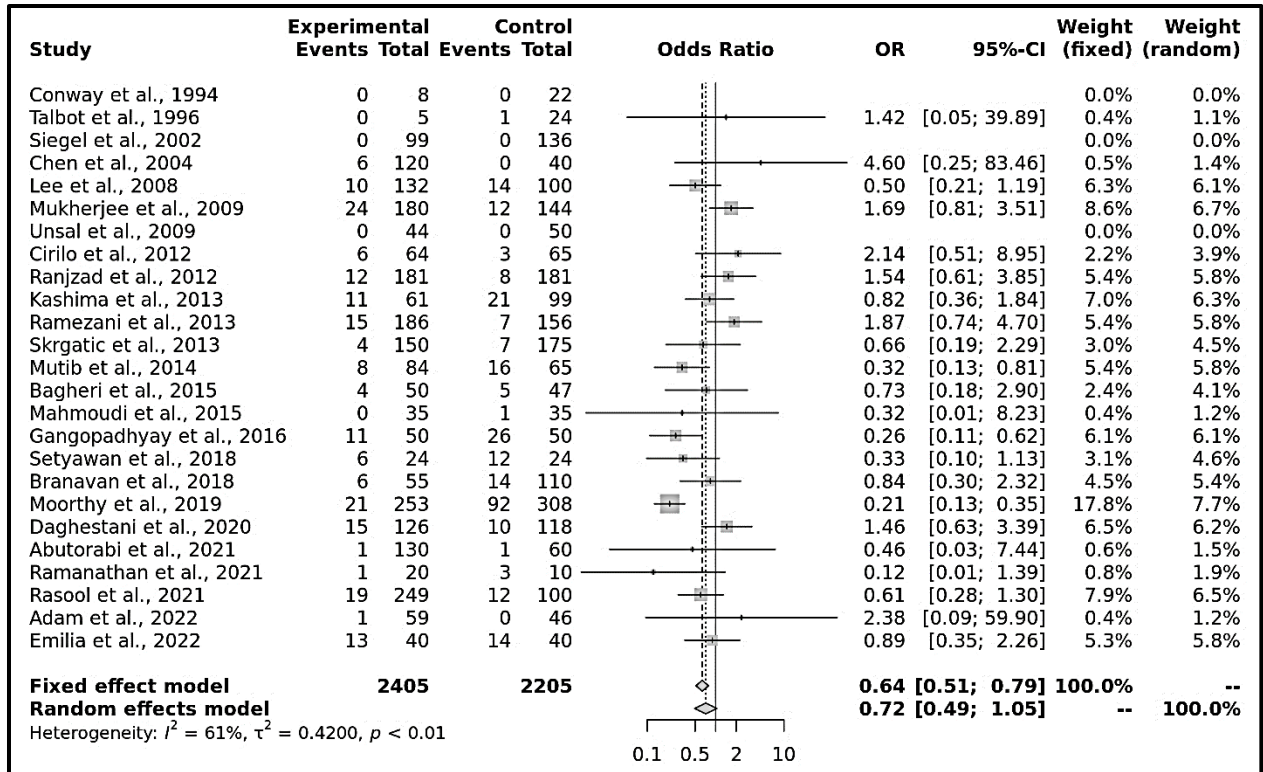


Figure 40 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC).

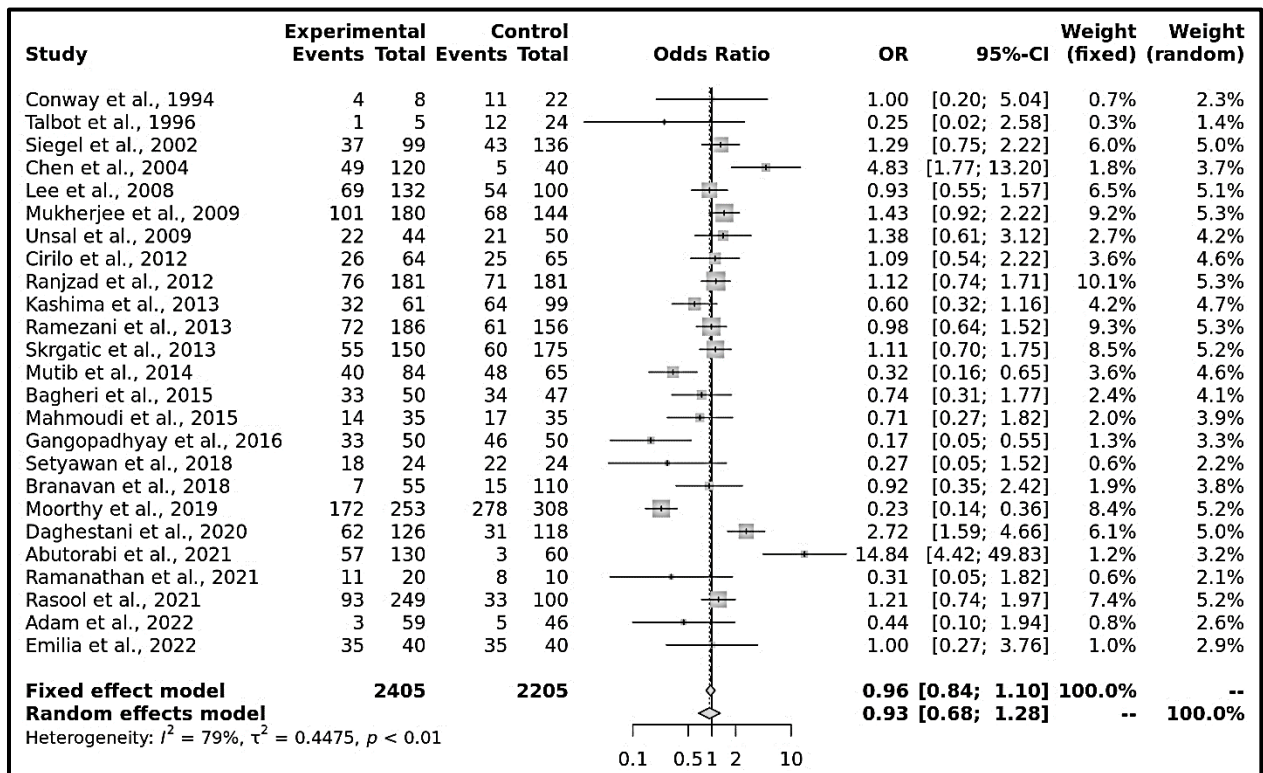


Figure 41 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC).

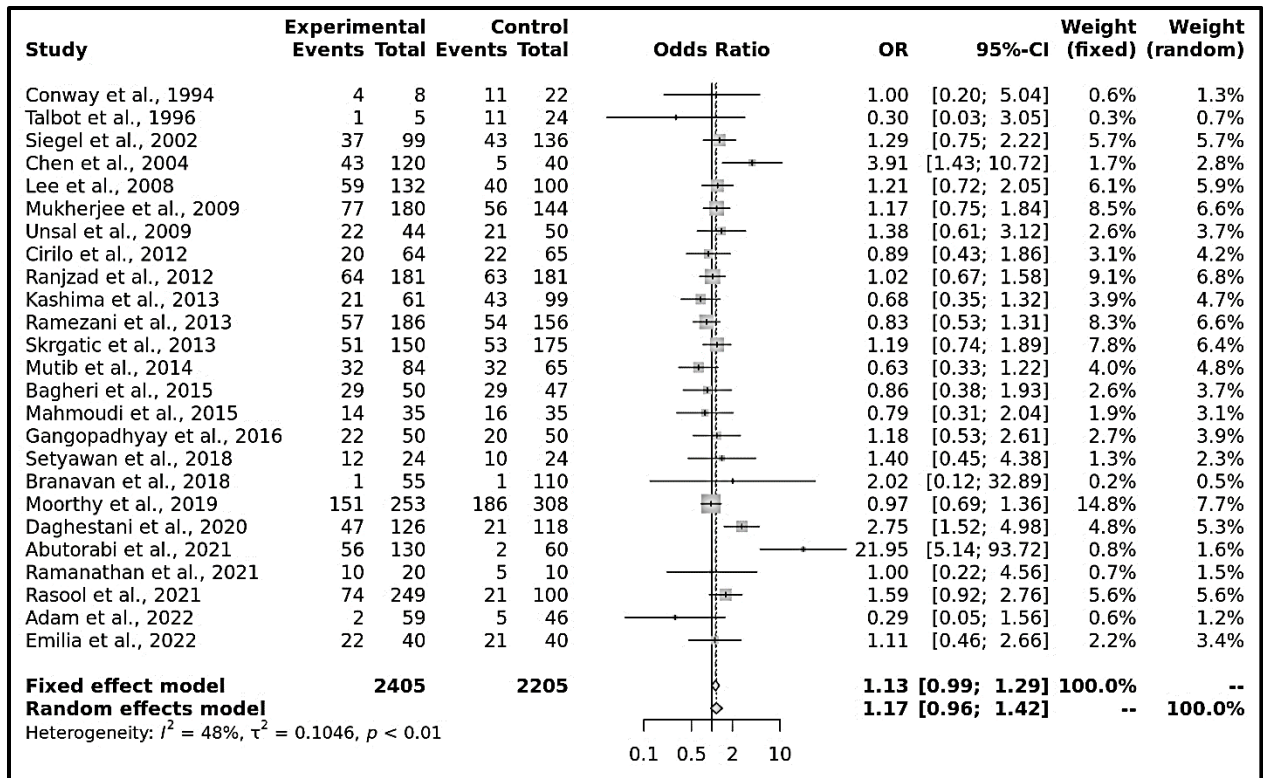


Figure 42 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison co-dominant (TC vs. TT+CC).

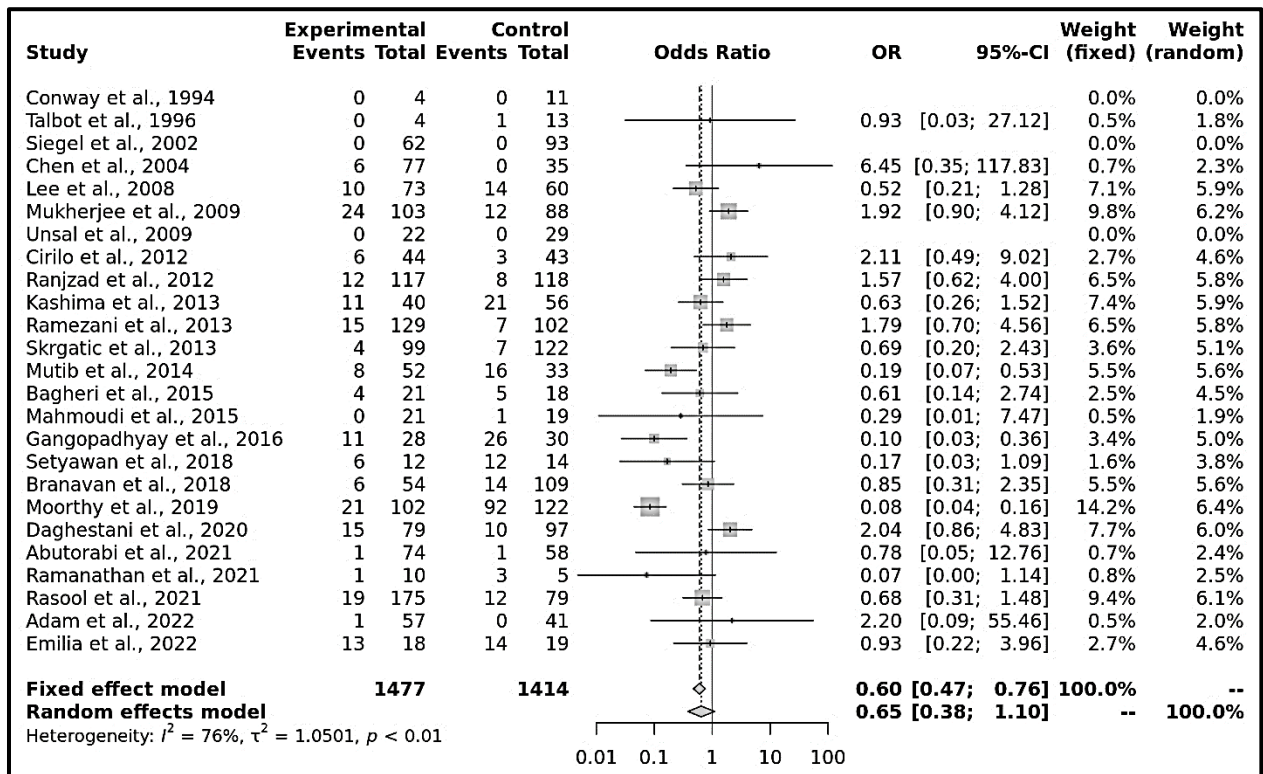


Figure 43 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. CC.

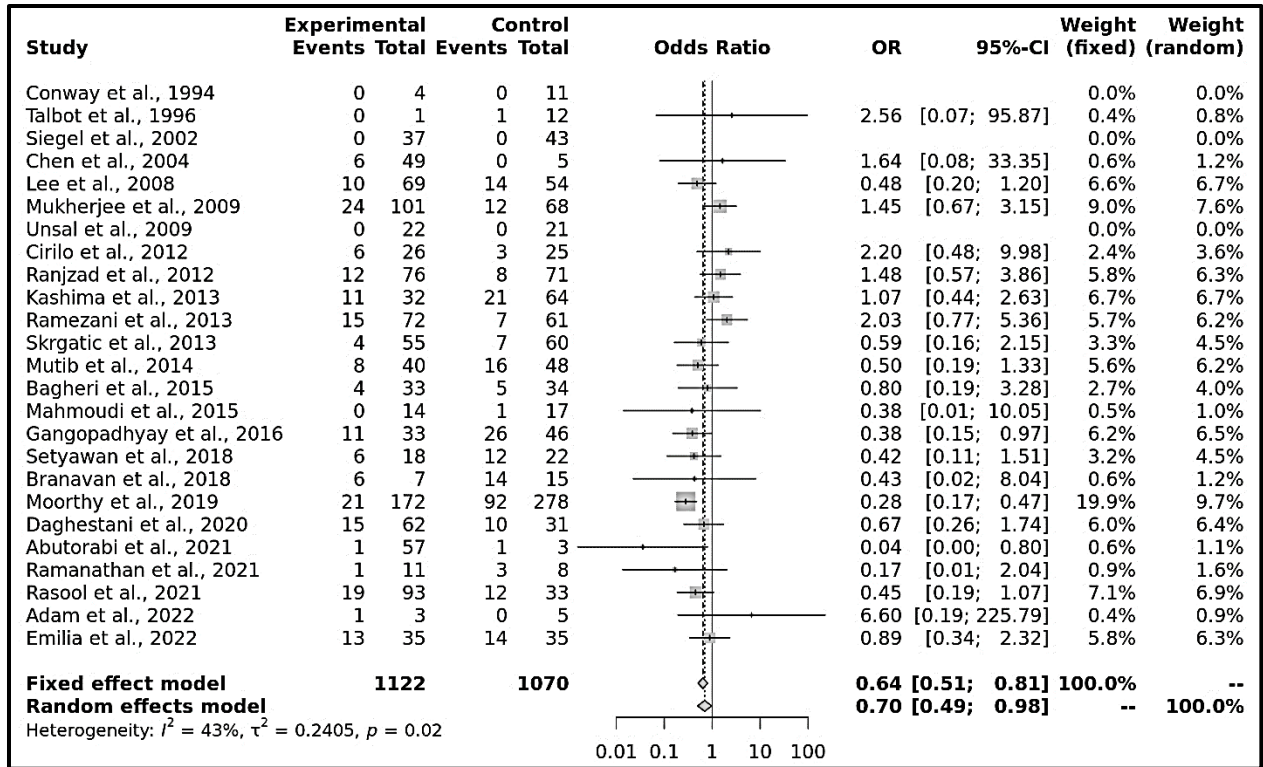


Figure 44 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TT vs. TC.

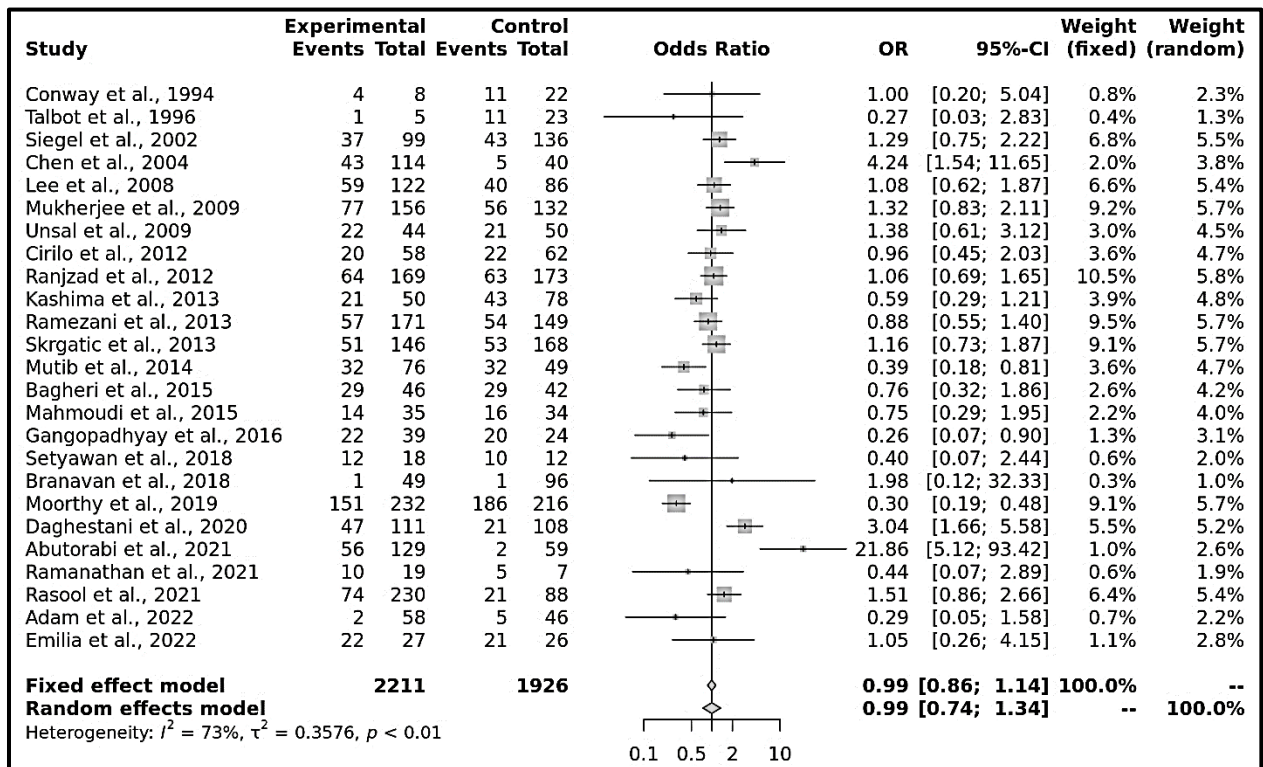


Figure 45 : Graphique en forêt selon le modèle de comparaison TC vs. CC.

Dans cette méta-analyse, nous avons également entrepris d'examiner l'effet de l'origine ethnique, en analysant les populations d'origine caucasienne et asiatique de manière distincte. Indubitablement, pour la plupart des variants alléliques de type SNP, il existe une grande fluctuation dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques au sein de la population mondiale. Cette observation suggère probablement un effet de l'origine ethnique de la population étudiée, ce qui doit être pris en compte lors de la réalisation d'études systématiques de type cas-témoins. Étant donné que les études incluses dans notre méta-analyse ont été menées dans différents pays et sur différentes ethnies, cela peut introduire un possible biais de confusion. L'analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique a été réalisée uniquement pour les deux ethnies : asiatiques et caucasiennes. Les résultats obtenus sont répertoriés ci-dessous (tableau VIII).

**Tableau VIII :** Analyse statistique par sous-groupe de l'effet de l'origine ethnique (asiatique vs caucasienne).

Modèle de comparaison	Ethnie	Nombre études	Test d'association			Test d'hétérogénéité			Biais de publication
			OR	95% CI	p-value	Modèle	p-value	I <sup>2</sup>	
Modèle allélique (T vs. C)	Global	25	0,9286	[0,7241 ; 1,1908]	0,5592	Effet aléatoire	0	0,8138	0,4016
	Asiatique	11	0,7638	[0,5224 ; 1,1168]	0,1645	Effet aléatoire	0	0,8459	0,4883
	Caucasienne	14	1,1003	[0,8221 ; 1,4726]	0,5203	Effet aléatoire	0	0,7044	0,9306
Modèle récessif (TT vs. TC+CC)	Global	22	0,7171	[0,4908 ; 1,0478]	0,0857	Effet aléatoire	0,0001	0,6062	0,1955
	Asiatique	11	0,5624	[0,3392 ; 0,9326]	0,0257	Effet aléatoire	0,0004	0,6859	0,4058
	Caucasienne	11	1,0411	[0,7136 ; 1,5191]	0,8344	Effet fixe	0,2902	0,1613	0,9861
Modèle dominant (TT+TC vs. CC)	Global	25	0,9305	[0,6772 ; 1,2785]	0,6569	Effet aléatoire	0	0,7905	0,6952
	Asiatique	11	0,7303	[0,4200 ; 1,2699]	0,2655	Effet aléatoire	0	0,8347	0,8132
	Caucasienne	14	1,1142	[0,7733 ; 1,6054]	0,5616	Effet aléatoire	0	0,7163	0,7805
Modèle hétérozygote (TC vs. TT+CC)	Global	25	1,1660	[0,9550 ; 1,4235]	0,1315	Effet aléatoire	0,0045	0,4775	0,5148
	Asiatique	11	1,1523	[0,9540 ; 1,3917]	0,1413	Effet fixe	0,3838	0,0628	0,2737
	Caucasienne	14	1,1331	[0,8153 ; 1,5747]	0,4569	Effet aléatoire	0,0008	0,6307	0,9154
Modèle TT vs. CC	Global	22	0,6456	[0,3785 ; 1,1012]	0,1083	Effet aléatoire	0	0,7571	0,5101
	Asiatique	11	0,4576	[0,2100 ; 0,9971]	0,0492	Effet aléatoire	0	0,8218	0,7649
	Caucasienne	11	0,9989	[0,5642 ; 1,7684]	0,9970	Effet aléatoire	0,0634	0,4296	0,8446
Modèle TT vs. TC	Global	22	0,6961	[0,4949 ; 0,9792]	0,0374	Effet aléatoire	0,0183	0,4274	0,3166
	Asiatique	11	0,5639	[0,3700 ; 0,8595]	0,0077	Effet aléatoire	0,0575	0,4399	0,5919
	Caucasienne	11	0,9551	[0,6389 ; 1,4277]	0,8227	Effet fixe	0,2184	0,2364	0,9473
Modèle TC vs. CC	Global	25	0,9946	[0,7355 ; 1,3450]	0,9721	Effet aléatoire	0	0,7261	0,9552
	Asiatique	11	0,8538	[0,5045 ; 1,4451]	0,5561	Effet aléatoire	0	0,7658	0,9479
	Caucasienne	14	1,1063	[0,7678 ; 1,5940]	0,5878	Effet aléatoire	0,0001	0,6859	0,9075

Sur les 25 études incluses dans notre méta-analyse ont été réalisées, 14 (56%) ont été réalisées sur des séries de femmes caucasiennes et 11 (44%) sur des asiatiques. Prises dans l'ensemble, les résultats obtenus à partir de l'analyse des données de notre méta-analyse ont montré plusieurs associations positives, suggérant que l'allèle T peut être un facteur de risque significatif pour le SOPK. Néanmoins, après séparation des études ayant été menées sur des populations caucasiennes de celles réalisées sur des populations asiatiques, il y avait plusieurs associations statistiquement significatives, selon plusieurs modèles de comparaisons, qui ont été mise en évidence principalement chez les femmes asiatiques : celle de l'effet aléatoire du modèle récessif (TT vs. TC+CC) ( $p = 0,0154$ ), celle de l'effet aléatoire du modèle TT vs. CC ( $p = 0,0492$ ), ainsi que celle de l'effet aléatoire du modèle TT vs. TC ( $p = 0,0077$ ). Aucune association statistiquement positive avec une valeur de  $p$  inférieur au seuil de significativité n'a été révélé pour les populations caucasiennes prises séparément. Ces données suggèrent que l'allèle T, récessif, exerce son effet supposé délétère de façon plus importante chez les femmes d'origines asiatiques que chez celles d'origines caucasiennes.

## 2.6. Test d'hétérogénéité

Les résultats du test d'hétérogénéité selon les sept modèles de comparaison sont tous très significatifs, avec des valeurs largement inférieures au seuil de 0,05 (tableau IX).

**Tableau IX :** Résultats du test d'hétérogénéité.

Modèle de comparaison	$\tau^2$	H	$I^2$	Q	$p$ -value
Modèle allélique (T vs. C)	0,29	2,32	0,81	128,91	0,00
Modèle récessif (TT vs. TC+CC)	0,42	1,59	0,61	53,33	0,00
Modèle dominant (TT+TC vs. CC)	0,45	2,18	0,79	114,56	0,00
Modèle hétérozygote (TC vs. TT+CC)	0,10	1,38	0,48	45,94	0,00
Modèle TT vs. CC	1,05	2,03	0,76	86,45	0,00
Modèle TT vs. TC	0,24	1,32	0,43	36,67	0,02
Modèle TC vs. CC	0,36	1,91	0,73	87,61	0,00

- $\tau^2$  : écart-type estimé des effets sous-jacents entre les études,
- H : Hétérogénéité,
- $I^2$  : la mesure d'Higgins de l'hétérogénéité indique le pourcentage de variation entre les études dues à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard,
- Q : la mesure de Cochran de l'hétérogénéité est, qui est calculée comme la somme pondérée des différences au carré entre les effets des études individuelles et l'effet groupé entre les études, les pondérations étant celles utilisées dans la méthode de regroupement.

Ces valeurs qui indiquent une grande hétérogénéité dans les fréquences génotypiques et alléliques rapportées par les études incluses dans notre méta-analyse. Ces observations des valeurs de  $p$  sont confirmées par les valeurs  $I^2$  du test d'Higgins qui indiquent des valeurs supérieures à 0,50 (hétérogénéité importante) pour cinq modèles de comparaison (allélique, récessif, dominant, TT vs. CC et TC vs. CC), ainsi qu'une valeur comprise entre 0,25 et 0,50 (hétérogénéité modérée) pour les deux modèles de comparaison restants : hétérozygote, ainsi que le modèle TT vs. CT.

En raison de la forte hétérogénéité observée, nous avons entrepris une méta-régression logistique et une analyse de sous-groupes afin d'explorer les sources potentielles de cette dissemblance. Deux covariables ont été prises en compte : l'origine ethnique et les différentes approches de génotypage utilisées (PCR-RFLP, TaqMan, séquençage, etc.). Après avoir effectué cette méta-régression logistique pour estimer la contribution potentielle de chaque covariable à l'hétérogénéité, nous avons constaté que toutes les valeurs de  $p$  étaient très inférieures au seuil de 0,05. Cela suggère que l'hétérogénéité observée pourrait être attribuée à l'une ou plusieurs des covariables mentionnées. Cependant, dans le modèle de comparaison TT vs CT, la valeur de  $p$  était supérieure au seuil de 0,05, ce qui peut être expliqué par le nombre réduit d'études incluses pour ce modèle. Par ailleurs, l'analyse des sous-groupes a révélé une diminution significative de l'hétérogénéité dans le sous-groupe des populations asiatiques. Cela suggère que l'origine ethnique pourrait être la principale source de l'hétérogénéité élevée observée, suggérant une réelle différence dans la distribution de ce polymorphisme entre les populations différentes populations asiatiques et caucasiennes (population générale). L'impact réel de cette hétérogénéité sur le risque de survenue du SOPK, plus élevé dans certains pays et dans certaines ethnies, devra être précisé.

### **2.7. Analyse de sensibilité et biais de publication**

Les graphiques en entonnoir de Begg, également connus sous le nom de « *funnel plot* », ont été générés à l'aide du logiciel utilisé (figures 46, 47, 48, 49, 50, 51 et 52). De plus, le test d'Egger a été effectué selon les recommandations de l'approche PRISMA pour évaluer l'effet du biais de publication sur le polymorphisme étudié et le risque global de survenue d'un SOPK inclus dans la méta-analyse. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux VIII et IX, permettant d'évaluer l'impact potentiel du biais de publication dans la littérature étudiée.

La réalisation d'un graphique en entonnoir inversé, également appelé *funnel plot*, permet de visualiser la relation entre la précision des études ou la taille de l'échantillon (ordonnée) et la taille de l'effet du facteur de risque étudié (*effect size*) (abscisse). Dans un *funnel plot*, si toutes les publications sont présentes et qu'il n'y a pas de biais de publication, les points devraient être répartis de manière homogène autour de la vraie valeur, créant une image en entonnoir inversée. Cependant, si certaines publications sont manquantes en raison d'un biais de publication, le graphique en entonnoir ne présentera pas une répartition homogène des points autour de la vraie valeur. Cela peut indiquer un possible biais dans la littérature étudiée, où les études avec des résultats moins significatifs ou négatifs ont moins de chances d'être publiées, ce qui peut fausser l'image globale de l'effet du facteur de risque étudié.

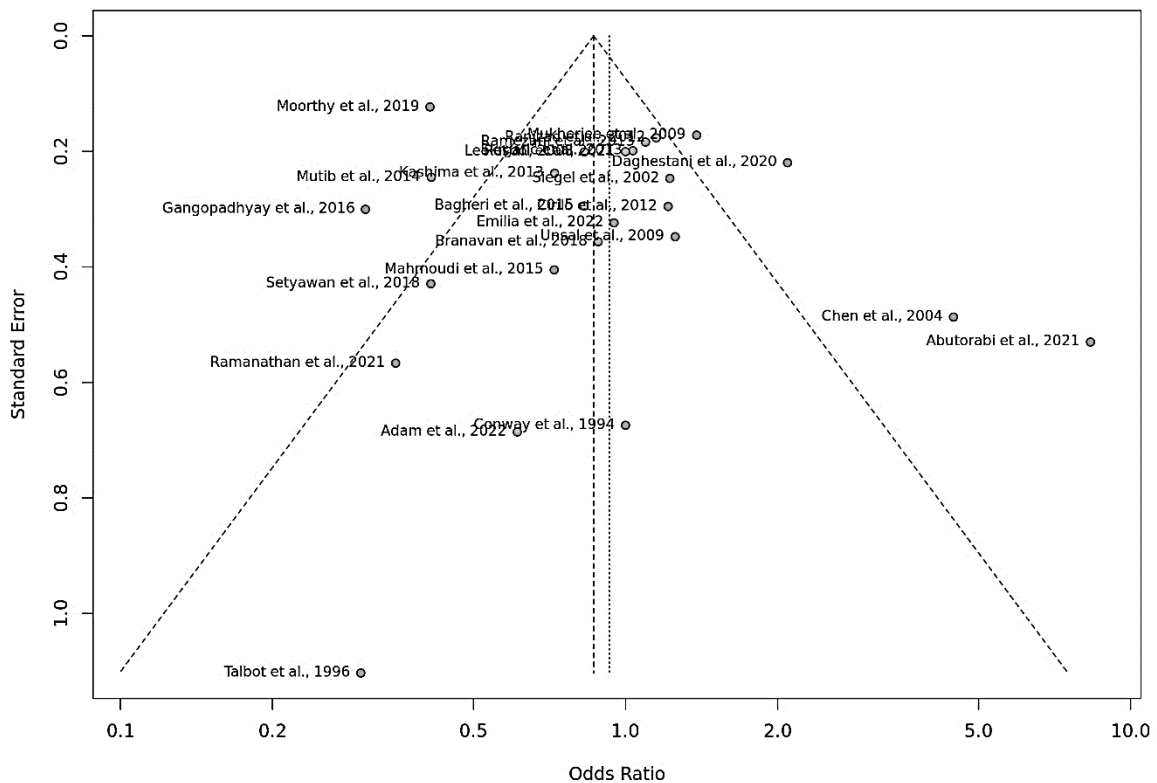
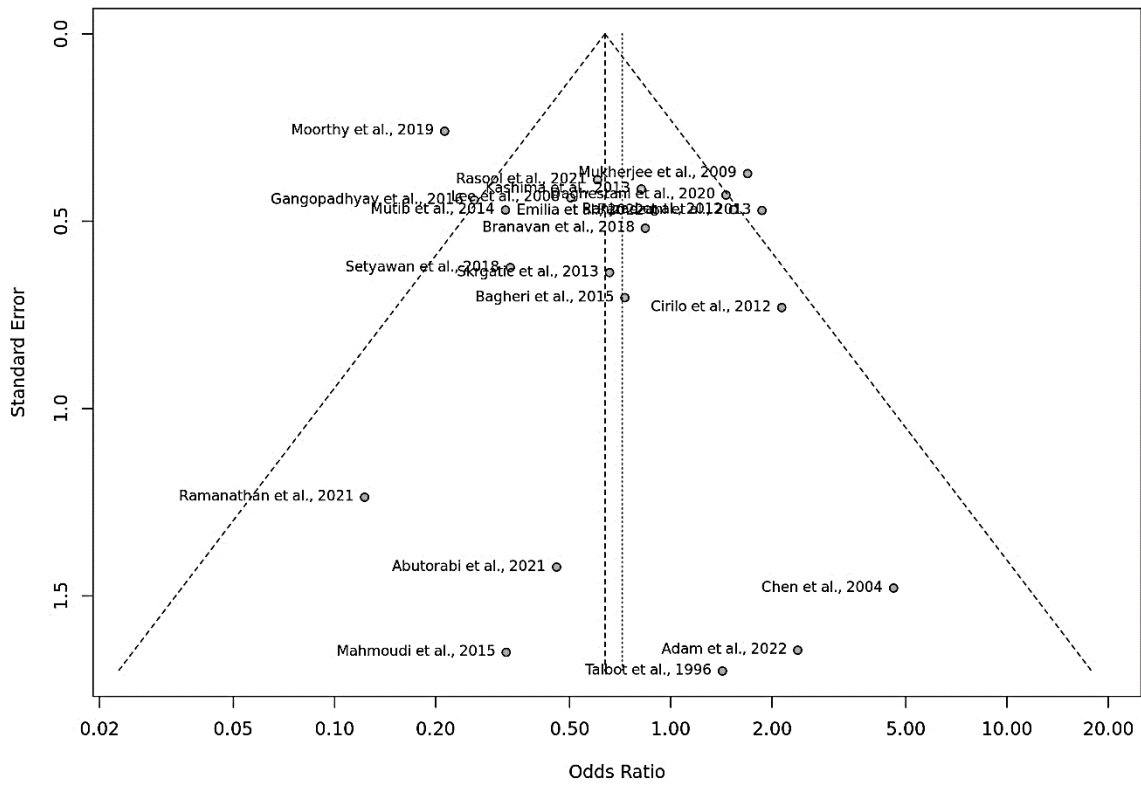
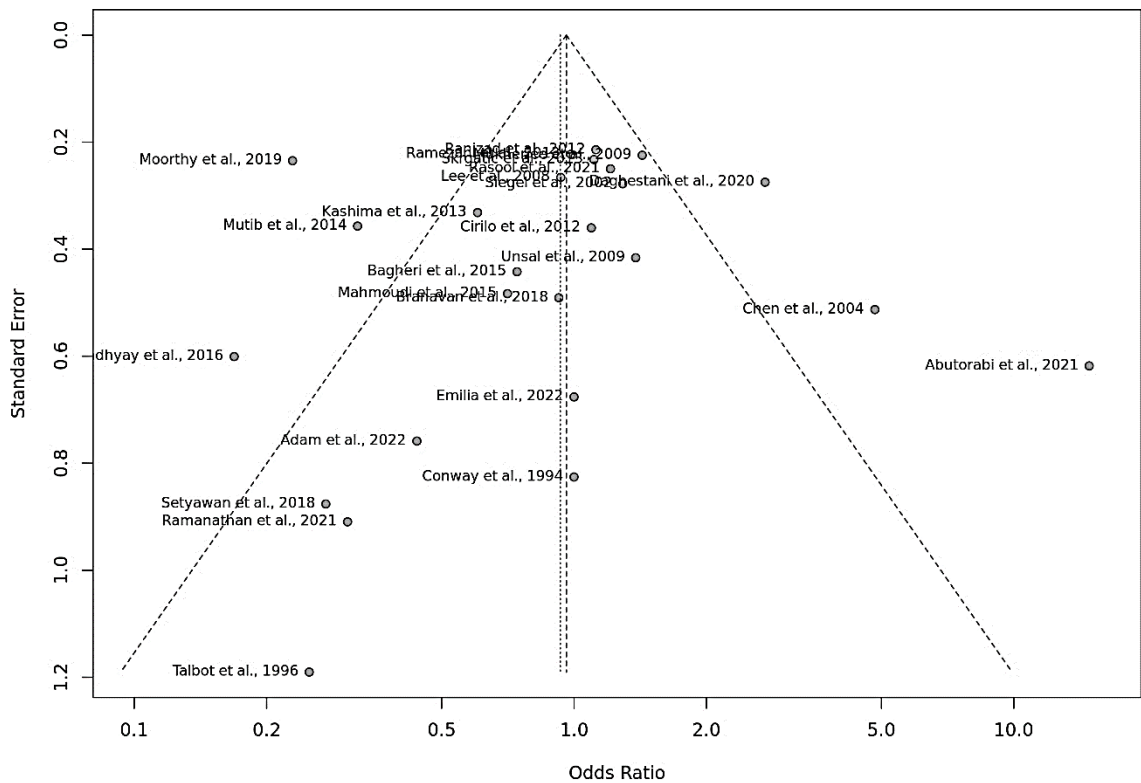


Figure 46 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C).





**Figure 47 :** Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC).



**Figure 48 :** Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC).



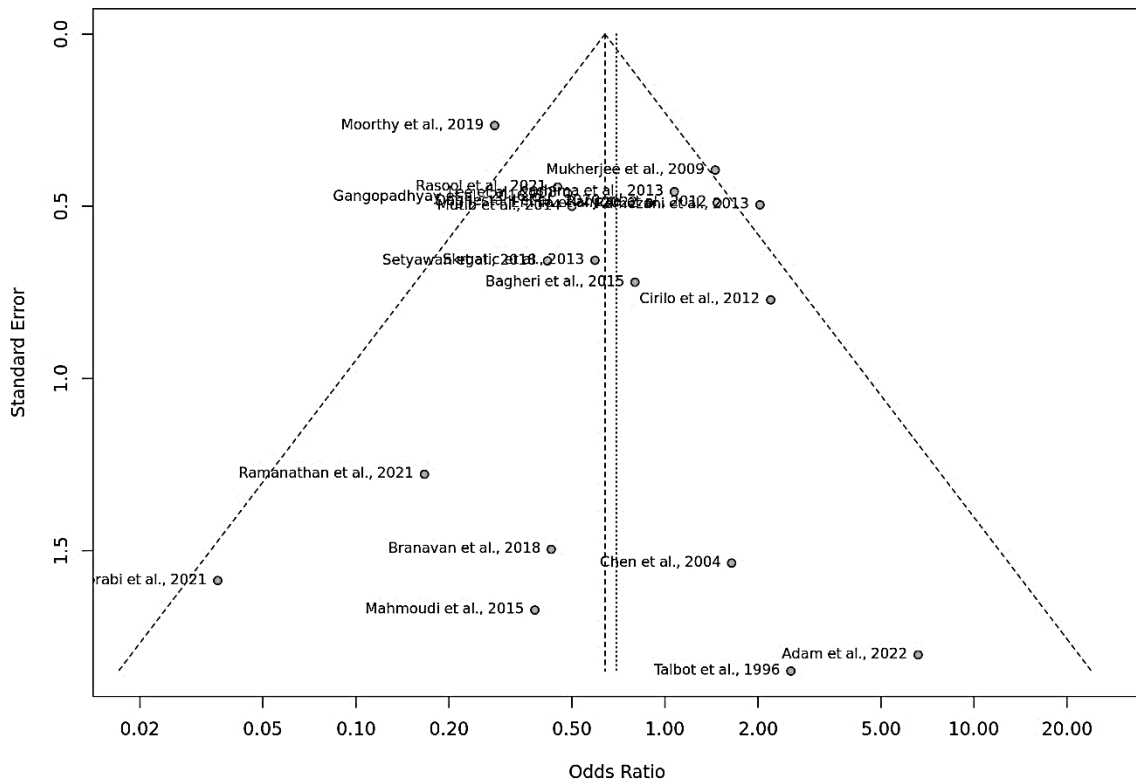


Figure 51 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TT vs. TC.

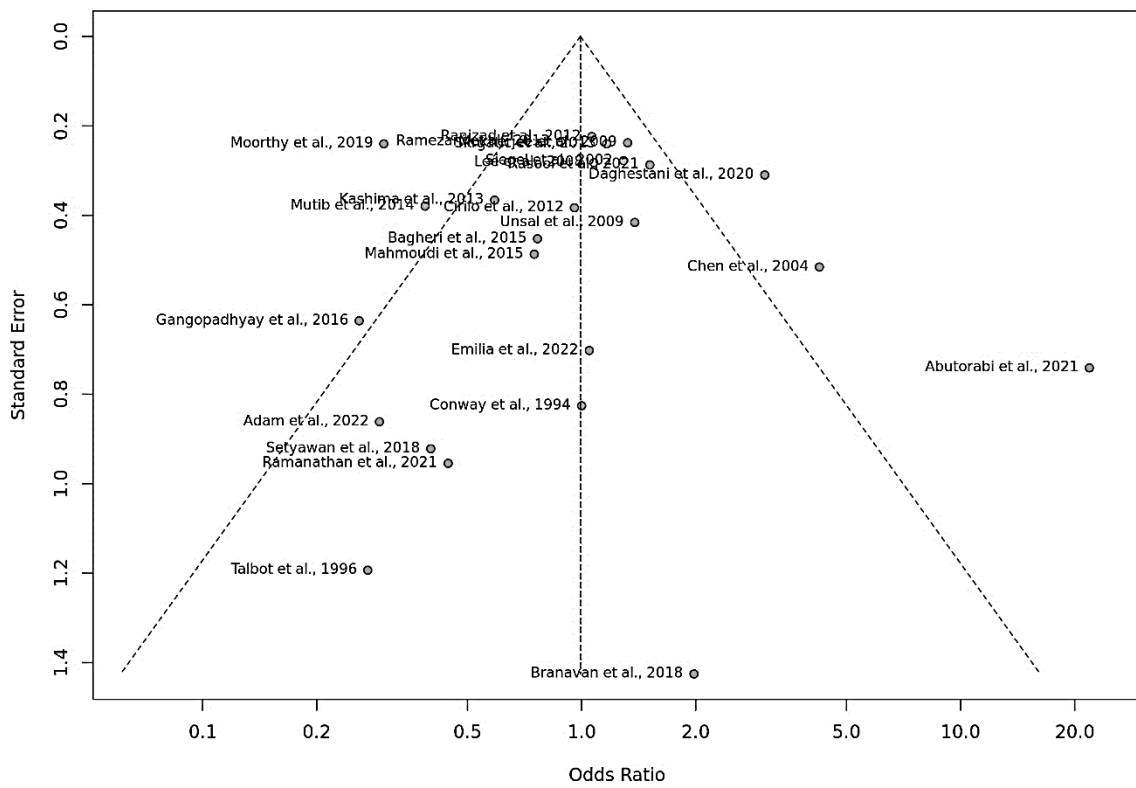


Figure 52 : Graphique en entonnoir selon le modèle de comparaison TC vs. CC.

L'examen des graphiques en entonnoir générés par le logiciel de méta-analyse utilisé a révélé la présence d'un biais statistique dans plusieurs publications incluses dans cette étude, dans un ou plusieurs modèles de comparaison. Cela indique une asymétrie dans la distribution des résultats, ce qui suggère la possibilité d'un biais de publication ou d'autres biais systématiques dans les études incluses. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte ces biais potentiels lors de l'interprétation des résultats de la méta-analyse. En effet, les études de Chen *et al.*, 2004 menée sur une population de Chine, Abutorabi *et al.*, 2021 menée sur une population iranienne, Moorthy *et al.*, 2019 menée sur une population iranienne, ainsi que celle de Mutib *et al.*, 2014 menée sur des femmes irakiennes ont démontré un biais statistique important par rapport aux autres études incluses dans la méta-analyse, et ce selon plusieurs modèles génétiques de comparaison (figures 46, 47, 48, 49, 50, 51 et 52). Cela peut être expliqué par les différences notables dans les tailles des deux cohortes (femmes atteintes de SOPK et témoins) dans ces études, et ce en comparaison avec les autres études incluses dans notre méta-analyse. Il est intéressant de noter que ces études statistiquement biaisées selon notre méta-analyse ont été menées sur le continent asiatique, et sur des femmes de cette ethnie (hormis celle de Mutib *et al.*, 2014 réalisées sur des femmes irakiennes), et ont conclu à la présence d'une association statistiquement significative entre le facteur de risque étudié et la pathologie en question.

Les études incluses dans notre méta-analyse, qui ont examiné l'effet de l'un des variants les plus étudiés du gène *INSR* (*rs1799817*) en relation avec le risque de survenue du SOPK, ont présenté des résultats divergents. Ces conclusions contradictoires reflètent les variations et les incertitudes dans les études individuelles, ce qui souligne l'importance d'une approche globale comme la méta-analyse pour obtenir une meilleure estimation de l'effet réel du polymorphisme étudié sur le SOPK. Étant donné les conclusions hétérogènes, en particulier dans ce cas de figure, et conformément aux recommandations du guide PRISMA pour la réalisation d'une revue systématique, il est essentiel de mener une recherche de biais de publication. À l'instar de ce qui a été mentionné précédemment, les présentations graphiques en entonnoir ont permis de mettre en exergue des biais de publications plus ou moins importants dans plusieurs études incluses dans notre méta-analyse (Chen *et al.*, 2004 ; Abutorabi *et al.*, 2021 ; Moorthy *et al.*, 2019 ; Mutib *et al.*, 2014). Comme mentionné précédemment, les graphiques en entonnoir utilisés sont des outils permettant d'avoir une appréciation visuelle pour évaluer d'éventuels biais de publication dans une méta-analyse.

Ces biais de publication peuvent indiquer une tendance à publier davantage les études qui présentent des résultats positifs ou significatifs, tandis que les études avec des résultats négatifs ou non significatifs peuvent être moins susceptibles d'être publiées. Cette situation peut fausser les conclusions de la méta-analyse, car les résultats positifs peuvent être surreprésentés, ce qui peut conduire à une surestimation de l'association réelle entre le polymorphisme et le SOPK.

En ce qui concerne le test de régression d' Egger appliqué selon les sept modèles génétiques de comparaison, que ce soit en tenant compte de l'hétérogénéité qui peut être due à l'origine ethnique (caucasiens ou asiatiques), toutes les valeurs de  $p$  relatives à ce test de biais étaient supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05 ce qui nous permet de conclure à l'absence d'un potentiel biais de publication qui peut être dû à ce facteur de confusion, et qui peut fausser les résultats de notre méta-analyse.

Pour apprécier la sensibilité de notre étude, nous avons procédé à une méta-analyse complémentaire du type « *leave-one-out* » qui est une sorte de méta-analyses multiples réalisées par le logiciel CMA en excluant une étude à chaque analyse. Il est fréquent que les études produisent des tailles d'effet exagérées, ce qui peut fausser les résultats globaux. La méta-analyse *leave-one-out* est utile pour étudier l'influence de chaque étude sur l'estimation globale de la taille de l'effet et pour identifier les études influentes. Par cette approche, le logiciel va retirer une à une les études présentes dans la base de données et recalculer l'effet global, nous permettant ainsi de déterminer si certaines des études ont une large influence sur le modèle global. Pour chaque étude, la taille d'effet affichée correspond à une taille d'effet globale calculée à partir d'une méta-analyse excluant cette étude. Le *forest plot* « *leave-one-out* » affiche également une ligne verticale à la taille de l'effet global basée sur l'ensemble complet d'études (sans omission) pour aider à détecter les études influentes.

La réalisation de cette analyse a mis en évidence que l'omission de l'étude de Moorthy *et al.*, 2019 semble avoir une influence relativement plus importante (par rapport aux autres études) sur l'estimation de la taille de l'effet global. L'omission de cette étude entraîne une augmentation du rapport de risque global d'environ 0,09 (figures 53, 54, 55, 56, 57, 58 et 59).

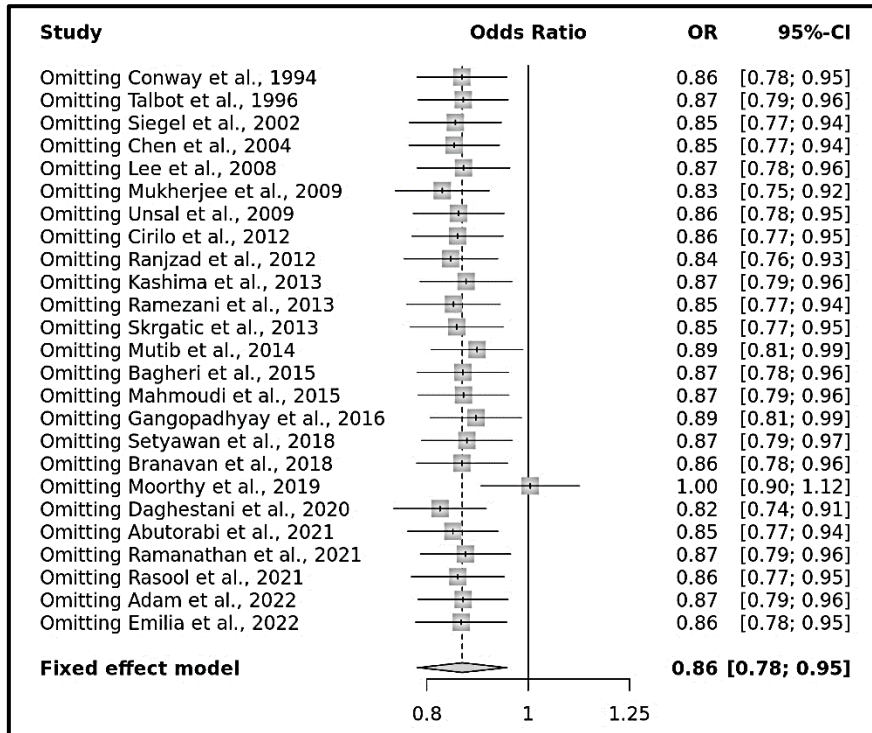


Figure 53 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison allélique (T vs. C).

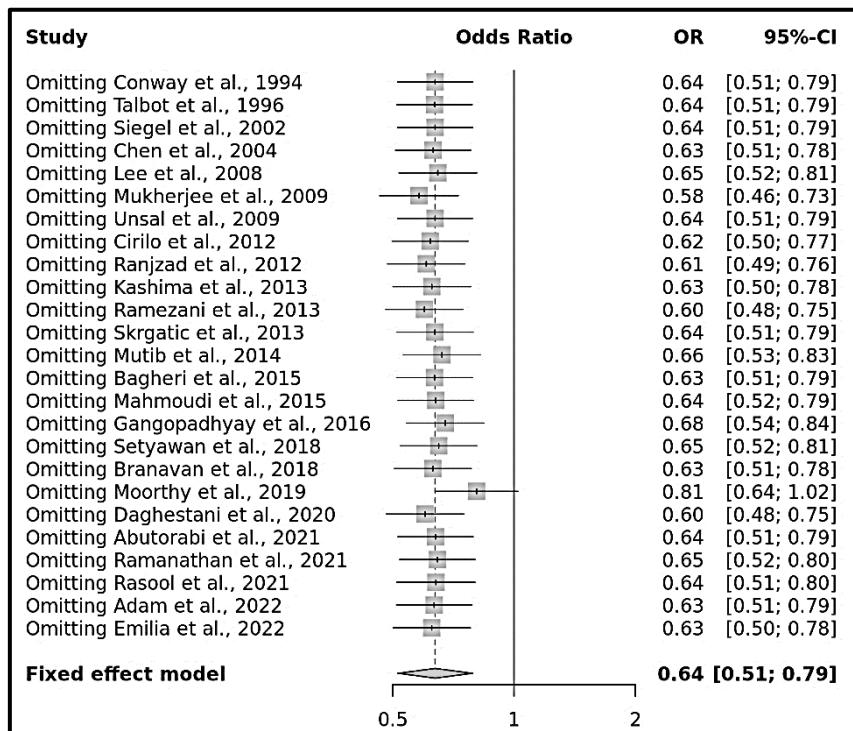


Figure 54 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison récessif (TT vs. TC+CC).

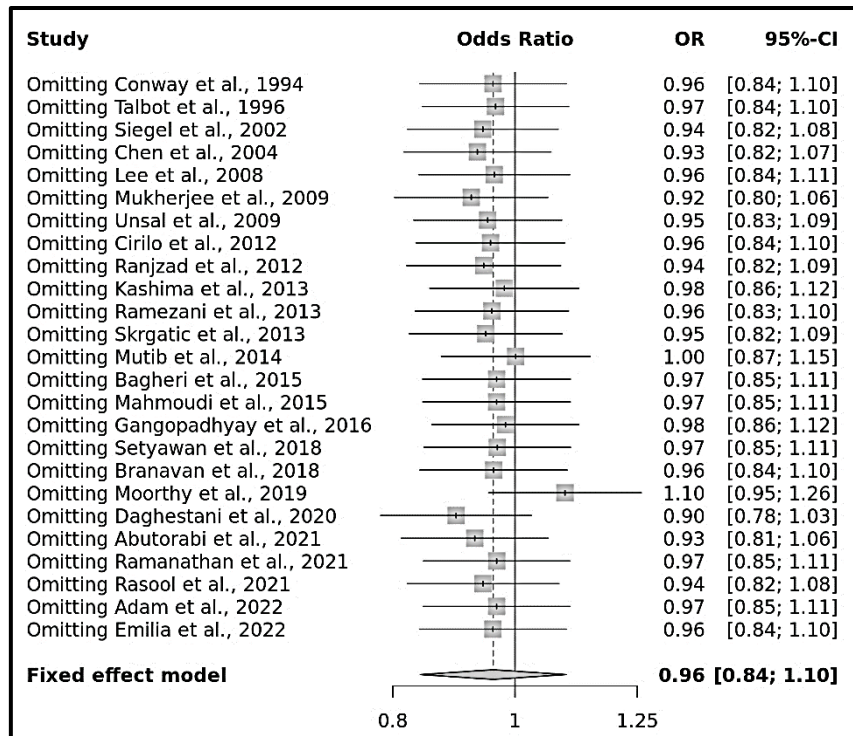


Figure 55 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison dominant (TT+TC vs. CC).

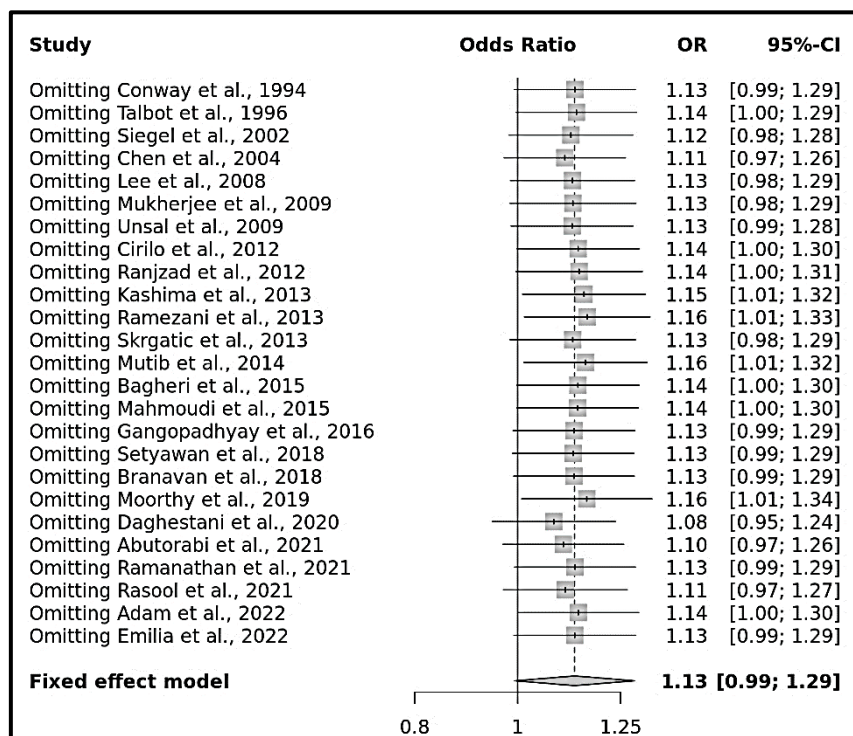


Figure 56 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison codominant (TC vs. TT+CC).

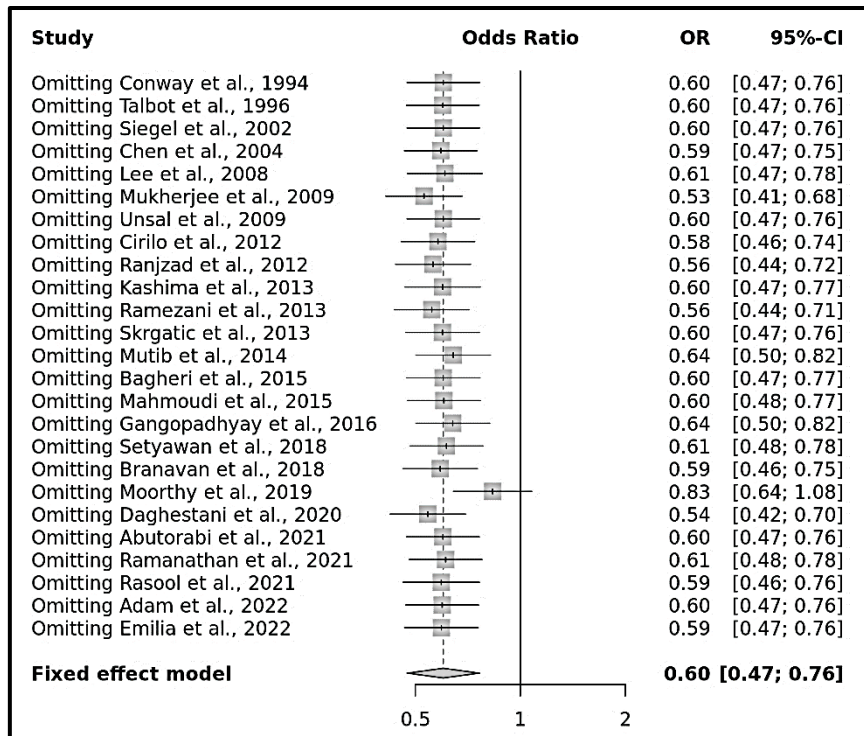


Figure 57 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison TT vs. CC.

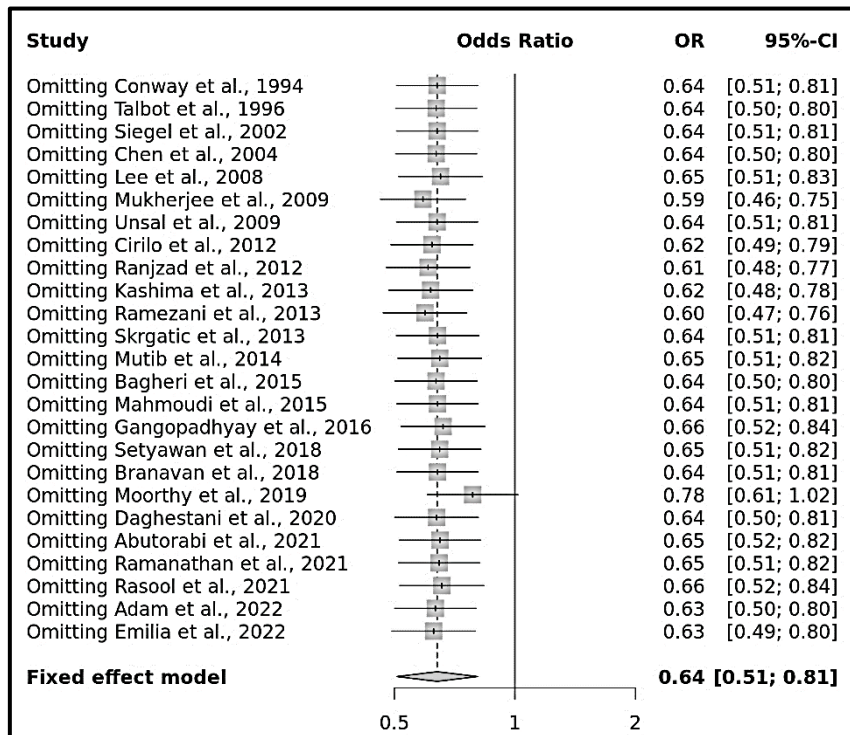


Figure 58 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison TT vs. TC.



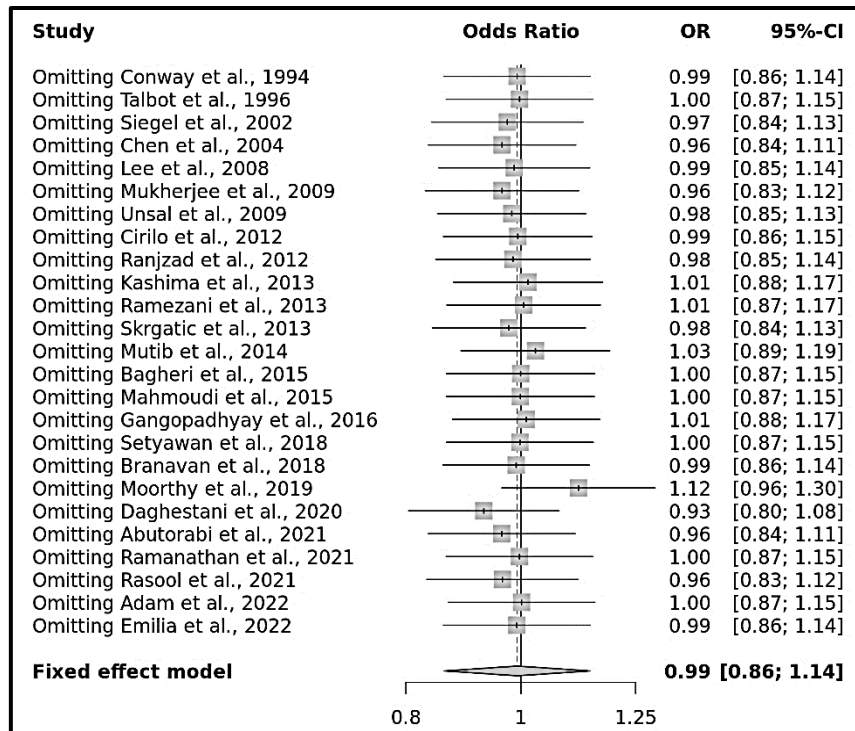


Figure 59 : Leave-1-out forest plot selon le modèle de comparaison TC vs. CC.

## 2.8. Variant du gène *INSR* (*rs1799817*) et SOPK : mécanisme physiopathologique

Le variant *rs1799817* du gène *INSR* situé dans l'exon 17, est un polymorphisme « synonyme » (His1085His), ce qui signifie qu'il ne modifie pas la séquence d'acides aminés de la protéine, le récepteur de l'insuline, codé par ce gène. Le mécanisme moléculaire exact responsable des effets biologiques de cette variation n'est pas connu à l'heure actuelle. Cependant, des preuves suggèrent un rôle possible des polymorphismes silencieux dans la modification de la fonction des protéines (Kimchi-Sarfaty *et al.*, 2007). Ce polymorphisme silencieux pourrait jouer un rôle important, car le site de liaison à l'ATP (autophosphorylation) du récepteur est codé par l'exon 17, ce qui est un facteur clef pour fixer phosphore lors des réponses (Dakshinamoorthy *et al.*, 2020). Le variant *rs1799817* peut également affecter les niveaux d'ARNm via la régulation de l'épissage et/ou de la stabilité de l'ARNm (Emilia *et al.*, 2022). Le gène *INSR* contient 22 exons et l'exon 17 du gène code pour une région partielle du domaine tyrosine kinase et, par conséquent, il est crucial pour le fonctionnement du récepteur, ce qui suggère que tous les polymorphismes situés dans l'exon 17 du gène *INSR* pourraient jouer un rôle et avoir une influence, par modification qualitative ou quantitative sur la protéine exprimée, et pourrait avoir un rôle important dans la pathogenèse des troubles humains liés à la résistance à l'insuline dont le SOPK fait partie (James *et al.*, 2021).

Il ne faudra pas perdre de vue que la résistance à l'insuline est une anomalie métabolique relativement fréquente qui joue un rôle important dans le syndrome métabolique, le diabète de type 2, l'obésité, les syndromes lipodystrophiques, et représente un risque cardio-vasculaire préoccupant (Gasmi *et al.*, 2021), et qu'une association de ce variant a été rapporté dans plusieurs pathologies cancéreuses telles que le cancer le colorectal (Nguyen *et al.*, 2024), cancer du sein (Wang *et al.*, 2007). Il a été également associé au diabète de type 2 (Irgam *et al.*, 2021), ainsi qu'à la stéatose hépatique non alcoolique (Nobakht *et al.*, 2020). Donc, une hypothèse possible est que, comme l'allèle « T » du variant *rs1799817* est moins stable et traduit moins efficacement en protéine INSR, une abondance réduite d'INSR pourrait entraver les actions de l'INSR et contribuer au développement d'une résistance à l'insuline et d'un SOPK. Un tel mécanisme est actuellement spéculatif, mais biologiquement plausible. Conformément à cette hypothèse, des études antérieures ont également montré des associations significatives entre les variantes du gène *INSR* et la résistance à l'insuline et l'IMC. Tout défaut de fonction de la protéine INSR pourrait altérer la réponse biologique à l'insuline et conduire à une résistance à l'insuline et à l'obésité (Malodobra *et al.*, 2011). Il est intéressant de noter que dans plusieurs études, il a été rapporté que la résistance à l'insuline était significativement plus élevée chez les sujets porteurs du génotype *rs1799817* « TT ». En conséquence, le fait de considérer le génotype *INSR rs1799817* « TT » comme marqueur d'une augmentation de la susceptibilité au SOPK semble être cohérent. De plus, il a été rapporté que l'allèle « C » *INSR rs1799817* offrait une protection significative contre d'autres pathologies telles que le diabète, caractérisé par une résistance à l'insuline (Bodhini *et al.*, 2012).

Plusieurs hypothèses ont essayé d'expliquer le mécanisme physiopathologique du variant *rs1799817* du variant du gène *INSR*, et son implication dans le SOPK :

- Dans le cerveau, une augmentation de l'interaction entre l'insuline et le récepteur de l'insuline sur l'hypothalamus potentialise la transcription du gène GnRH, améliorant la synthèse et la sécrétion de GnRH. Cela stimule à son tour une sécrétion accrue de LH par l'hypophyse, augmentant ainsi la synthèse de stéroïdes ovariens, en particulier d'androgènes (Tosi *et al.*, 2012). L'augmentation de cette interaction potentialise également l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien, renforçant ainsi la glande surrénale en tant que source alternative d'androgènes parallèlement aux ovaires (Baptiste *et al.*, 2010).

- Dans l'ovaire, l'IR phosphorylé lié à la molécule d'insuline se présente comme un site d'accueil pour d'autres protéines de signalisation. Cela facilite la translocation de GLUT-4 (protéine dont le rôle essentiel est le transport du glucose du plasma au muscle et au tissu adipeux), déclenchant la voie PI3K (Phospho-Inositide 3-Kinase) et active MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) pour mener des activités métaboliques ovariennes afin d'assurer une maturation régulière de l'ovocyte et la production d'hormones ovariennes (Ramasubbu et Devi Rajeswari, 2023).
- Le SNP *rs1799817* est susceptible de provoquer une altération de la transmission du signal du TKD. En raison d'un défaut post-liaison dans la signalisation des récepteurs, il y a une augmentation de la biosynthèse des acides gras et du cholestérol conduisant au SOPK. Ce défaut (ou absence) de l'autophosphorylation provoque augmentation de l'activité de l'aromatase dans les cellules ovariennes, augmentant ainsi les niveaux d'estradiol au maximum, de sorte qu'elle agit comme une rétroaction négative en bloquant les facteurs de transcription SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) qui sont des acteurs majeurs de la régulation du métabolisme lipidique puisqu'ils contrôlent l'expression des gènes du métabolisme des acides gras, des triglycérides et du cholestérol. Ainsi, la biosynthèse des lipides dans l'ovaire est fortement compromise, ce qui conduit à un ovocyte de mauvaise qualité ou immature. Le cholestérol s'accumule également, ce qui entraîne des taux de cholestérol sériques élevés et donc du syndrome métabolique (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2012).
- Diamanti *et al* ont démontré qu'il existe une diminution de l'autophosphorylation de la tyrosine insulino-dépendante et une augmentation de la phosphorylation de la sérine insulino-indépendante chez les patientes atteintes du SOPK (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2012). Cette phosphorylation indépendante de l'insuline pourrait être due à une stimulation agoniste biaisée du récepteur couplé aux protéines G (GPCR : G Protein-Coupled Receptor). L'angiotensine est l'agoniste connu pour déclencher cette stimulation et les cellules ovariennes possèdent également des récepteurs pour l'angiotensine. Ainsi, il a été proposé que ce SNP est susceptible de provoquer une altération de la transmission du signal du TKD via l'agoniste déclenchant le GPCR pour activer le processus en aval (Liauchonak *et al.*, 2018).
-

Alternativement, un polymorphisme tel que *rs1799817* n'a pas besoin d'être fonctionnellement pertinent en soi, mais peut être en déséquilibre de liaison complet ou presque complet avec une variante fonctionnelle encore inconnue du gène *INSR* qui a une pertinence fonctionnelle et explique l'association observée dans plusieurs études d'association construites selon le modèle cas-témoins, ayant exploré l'effet de ce polymorphisme comme facteur de risque possible impliqué dans la genèse du SOPK (Mahmoudi *et al.*, 2017).

Au final, combinés aux découvertes précédentes, nos résultats confirment la possibilité que le gène *INSR* puisse contribuer au développement du SOPK. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure le hasard comme explication possible de ces résultats. Pour cette raison, ces résultats doivent être interprétés avec prudence jusqu'à ce que d'autres études portant sur un nombre accru de patientes avec un SOPK affirment ces résultats.

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

Le SOPK est un désordre complexe et multifactoriel des femmes en âge de procréer, affectant considérablement leur qualité de vie. Sa prévalence élevée, ainsi que les répercussions métaboliques, reproductives et psychosociales qui en découlent suscitent un intérêt croissant. Toutefois, malgré son impact clinique, il demeure largement méconnu et sous-diagnostiqué, engendrant un débat persistant sur sa physiopathologie et ses critères diagnostiques. Une évolution de notre compréhension du SOPK en tant que trouble systémique, au-delà de sa manifestation ovarienne, a conduit à des propositions pour le renommer en « syndrome métabolique reproductif », soulignant ainsi sa nature multifactorielle et ses implications métaboliques multiples. En effet, le SOPK est associé à des comorbidités qui nécessitent d'être recherchées tout au long de la vie. À court terme, les troubles du cycle, l'hyperandrogénie et l'infertilité qui prédominent, parfois associés à une obésité, une insulino-résistance et/ou un syndrome métabolique. Durant la grossesse, ces femmes atteintes d'un SOPK ont un risque plus accru de développer des difficultés obstétricales (pathologies hypertensives de la grossesse, diabète gestationnel et accouchement prématuré), parfois même au niveau du fœtus (augmentation du risque de poids extrême ; hypotrophe ou macrosome, retard de croissance ou prématurité). À moyen et long terme, des troubles métaboliques ou vasculaires (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome métabolique, etc.), mais aussi des troubles psycho-sociaux tels que des troubles dépressifs ou anxiété, ou encore des tumeurs de l'endomètre qui peuvent apparaître et doivent donc être recherchés et prises en charge. Il est aujourd'hui admis que la prévalence du syndrome métabolique est deux fois plus élevée chez les femmes avec SOPK que chez des femmes témoins appariées sur le poids. Aussi, ces femmes ont un risque accru d'intolérance au glucose et de diabète de type 2. D'ailleurs, le AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) recommande de dépister le syndrome métabolique chez toutes les patientes avec SOPK dès l'âge de 30 ans, et ce quelle soient obèses ou non. De plus, l'ESHRE préconise une surveillance des différents facteurs de risque cardio-vasculaires.

Notre étude statistique nous a permis de répondre, en partie, aux interrogations que nous nous étions posées concernant le profil épidémiologique, clinico-biologique, et les modalités de prise en charge du SOPK dans la région de Constantine, et a mis en évidence des disparités en comparaison avec les données publiées de la littérature. Ces différences pourraient être attribuées à un biais statistique dû à la taille assez réduite de notre échantillon, ou refléter une hétérogénéité intrinsèque réelle liée essentiellement à des facteurs de risque génétique de la population algérienne.

Bien que l'hyperandrogénie ovarienne soit au cœur du SOPK, ses origines précises restent énigmatiques, résultant d'une interaction complexe entre facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques. Cette dynamique, influencée par des variables telles que l'obésité et l'exposition à des perturbateurs endocriniens, requiert une prise en charge multidisciplinaire intégrant des approches diététiques, endocrinologiques et gynécologiques. Même si la physiopathologie du SOPK, associant dysovulation et hyperandrogénie, n'est pas encore parfaitement connue, mais il est établi que l'anovulation observée est secondaire à l'absence de sélection du follicule dominant. À cette anomalie ovarienne primitive peut s'ajouter une insulino-résistance, présente même en l'absence de surpoids, et qui pourrait faire suite à un défaut de transduction du signal insulinique par anomalie de phosphorylation du récepteur de l'insuline. L'hyperinsulinémie contribue à l'hyperandrogénie par augmentation de la production ovarienne d'androgènes. De ce fait, la lutte contre l'insulino-résistance par la perte de poids et par des agents médicamenteux prend une place de plus en plus importante. Dans cette indication, la metformine a fait l'objet de nombreuses études qui tendent à montrer une baisse de l'hyperandrogénie, une augmentation des cycles ovulatoires voire une restauration de la fertilité sous traitement.

Dans ce sens, en considérant la place centrale qu'occupe l'hyperinsulinémie dans la physiopathologie du SOPK, nous avons mené une étude systématique de type méta-analyse visant à préciser l'implication de l'un des polymorphismes les plus communs du gène *INSR* (*rs1799817* (C/T) 10923 (His1058)) comme facteur de risque dans sa survenue. Les résultats de notre méta-analyse suggèrent un lien potentiel entre le polymorphisme *INSR* (*rs1799817*) et le SOPK, tout en suscitant des interrogations sur la nécessité de poursuivre les recherches. Nous insistons sur l'impératif de mener des études futures avec des cohortes plus étendues pour confirmer et approfondir nos conclusions. Même si les résultats de notre méta-analyse indiquent un rôle significatif de ce polymorphisme dans la susceptibilité génétique au SOPK, des investigations supplémentaires sont requises pour valider ces observations et mieux appréhender les interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux dans le développement de ce dysfonctionnement.

Les résultats de cette méta-analyse ont abouti à la rédaction d'un article scientifique soumis le 05 mai 2024 pour publication dans une revue classe B de renommée établie : *Notulae Scientia Biologicae* publiée par : *Society of Land Measurements and Cadastre from Transylvania* (SMTCT) (eISSN: 2067-3264). **Nous sommes en attente de décision.**

Il est clair que l'insulino-résistance associée au SOPK, probablement d'origine génétique, et qui conduit à une hyperinsulinémie, doit être prise en charge à cause des complications auxquelles elle peut mener, mais également, car elle amplifie les symptômes du SOPK comme les troubles du cycle ou l'hyperandrogénie. En effet, l'insuline en excès va directement et indirectement, via la stimulation de sécrétion de LH ou la diminution de synthèse de l'IGFBP1, stimuler la production d'androgènes par les cellules thécales ou les surrénales. Par ailleurs, elle va diminuer la synthèse de SHBG par le foie et donc augmenter de façon indirecte la portion bioactive des androgènes dans le sérum, accentuant également par ce mécanisme l'hyperandrogénie. Le fait que l'insulino-résistance aggrave un SOPK préexistant ou puisse participer à sa cause est encore débattu, mais un lien étroit entre hyperinsulinisme, hyperandrogénie et troubles de l'ovulation existe de façon certaine chez les patientes atteintes de SOPK. Il ne semble pas, par contre, être l'unique cause puisque des femmes avec une obésité morbide et une extrême insulino-résistance ne développent pas de SOPK, par conséquent, un prérequis pour développer un SOPK serait plutôt un excès d'androgènes.

En conclusion, notre étude apporte une contribution à la compréhension de la physiopathologie du SOPK, et plus particulièrement la place centrale qu'occupe l'insulino-résistance dans la genèse et le suivi de ce dysfonctionnement. Elle met en évidence l'importance de la recherche continue dans ce domaine et souligne le besoin urgent de développer des approches plus personnalisées pour prévenir, diagnostiquer et traiter efficacement cette « maladie » complexe. Nous espérons que nos résultats serviront de base solide pour de futures études visant à améliorer la santé et le bien-être des femmes atteintes de SOPK.



Après la finalisation de ce travail de recherche, plusieurs perspectives d'avenir, qui, à notre humble avis, paraissent importantes, et peuvent être proposées :

- L'importance de mettre en place des études statistiques, multicentriques, à l'échelle nationale, afin de déterminer le profil épidémiologique, clinique et biologique du SOPK dans la population algérienne. Ces études épidémiologiques doivent porter une attention particulière aux facteurs de risques génétiques (agrégats familiaux) et environnementaux (mode de vie et alimentation) conditionnés par les disparités socio-économiques, ce qui pourrait mettre en évidence des facteurs étiologiques typiques de la femme algérienne. Ces études doivent identifier en particulier les populations à risque afin d'adopter des mesures préventives et permettre un diagnostic précoce, clef d'une meilleure prise en charge et qualité de vie.
- La réalisation davantage de recherches moléculaires pour explorer la piste génétique dans la genèse du SOPK, notamment les gènes candidats et les polymorphismes de type SNP, supposés délétères, qui peuvent être des facteurs de risque dans le développement de ce dysfonctionnement. La découverte de nouveaux gènes de susceptibilité pourra ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques qui viseront à préserver la fécondité, à atténuer les conséquences préjudiciables de l'hyperandrogénie et à contrôler l'évolution du syndrome métabolique.
- L'impact psychosocial du SOPK sur la santé mentale et la qualité de vie des patientes est un domaine crucial de recherche. Des études longitudinales approfondies ainsi que des interventions psychologiques adaptées pourraient jouer un rôle essentiel dans l'atténuation de la détresse émotionnelle associée à cette condition, améliorant ainsi le bien-être global des patientes.
- Une sensibilisation du grand public et des professionnels de la santé au SOPK pourrait non seulement réduire les délais de diagnostic, mais également améliorer les résultats de la prise en charge des patientes.
- La mise en place au niveau des structures de santé d'une approche de gestion pluridisciplinaire du SOPK est d'une importance capitale. En effet, intégrer la nutrition, l'activité physique, la santé mentale et le soutien social dans la prise en charge globale du SOPK pourrait conduire à des résultats plus complets et durables pour les patientes, en abordant les différents aspects de cette condition complexe.

# Références bibliographiques

1. Abdelkarim, V., & Thapa, S. (2022). Anxiety, depression, and lower quality of life among Danish women with polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Public Health*, 32(Supplement\_3), ckac131-500.
2. Abuliene, L., Saukaityte, BE, Hendrixon, V., Urbonas, M. et Jatuzis, D. (2020, août). Céphalée chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. *Dans Résumés endocriniens* (Vol. 70). *Bioscientifique*.
3. Abutorabi, E. S., Rashidi, B. H., Irani, S., Haghollahi, F., & Bagheri, M. (2021). Investigation of the FSHR, CYP11, and INSR mutations and polymorphisms in Iranian infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 9(4), 470.
4. Adam, A. R., Ozbakir, B., Ozay, A. C., & Tulay, P. (2022). Investigation of allele frequencies of polymorphic variants in genes that are related to polycystic ovary syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 68, 1558-1564.
5. Ajmal, N., Khan, SZ et Shaikh, R. (2019). Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et prédisposition génétique : *un article de synthèse*. *Revue européenne d'obstétrique, de gynécologie et de biologie de la reproduction* : X,3,10006.
6. Bagheri, M., Abdi-Rad, I., Hosseini-Jazani, N., Zarrin, R., Nanbakhsh, F., & Mohammadzaie, N. (2015). An association study between INSR/NsiI (rs2059806) and INSR/PmlI (rs1799817) SNPs in women with polycystic ovary syndrome from West Azerbaijan Province. *Iran. Journal of Reproduction & Infertility*, 16(2), 109.
7. Baptiste, C. G., Battista, M. C., Trottier, A., & Baillargeon, J. P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 122(1-3), 42-52.
8. Barbotin, A. L., Mimouni, N. E. H., Kuchcinski, G., Lopes, R., Viard, R., Rasika, S., ... & Giacobini, P. (2023). Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine*, 90.
9. Bazot, M., Fédida, B., Dechoux-Vodovar, S., Beldjord, S., & Thomassin-Naggara, I. (2016). Ovaires: variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Feuillets de Radiologie*, 56(2), 65-84.
10. Bentaleb, S., Bourkadi, G., Aynaou, H., Salhi, H., & El Ouahabi, H. (2022, October). Syndrome des ovaires polykystiques et hyperprolactinémie. *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 83, No. 5, pp. 352-353).

11. Bodhini, D., Sandhiya, M., Ghosh, S., Majumder, P. P., Rao, M. S., Mohan, V., & Radha, V. (2012). Association of His1085His INSR gene polymorphism with type 2 diabetes in South Indians. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14(8), 696-700.
12. Borenstein, M. (2022). Comprehensive meta-analysis software. *Systematic reviews in health research: meta-analysis in context*, 535-548.
13. Bouchaala, M., Mseddi, M., Charfi, N., Chaabouni, K., Ayadi, F., Abid, M., & Turki, H. (2020, December). L'hirsutisme du syndrome des ovaires polykystiques: quelles particularités cliniques?. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 147, No. 12, p. A321).
14. Bouichrat, N., Messaoudi, N., Zerrouki, D., Assarar, I., Rouf, S., & Latrech, H. (2023, February). Les particularités diagnostiques et thérapeutiques chez les patients suivies pour le syndrome des ovaires polykystiques. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, No. 1, p. 160).
15. Bouteloup, M. (2020). Identification des déterminants conduisant au diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques: étude transversale sur un échantillon de 1733 femmes françaises (*Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier*).
16. Branavan, U., Muneeswaran, K., Wijesundera, S., Jayakody, S., Chandrasekharan, V., & Wijeyaratne, C. (2018). Identification of selected genetic polymorphisms in polycystic ovary syndrome in Sri Lankan women using low cost genotyping techniques. *PloS one*, 13(12), e0209830.
17. Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., ... & Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*, 54(24), 1451-1462.
18. Canu, M. H., Bérézowski, V., Duriez, P., Langlet, C., Mariot, P., & Pétrault, O. (2024). *Mémo visuel de physiologie humaine-3e éd.* Dunod.
19. Carmina, E., & Longo, R. A. (2023). Semaglutide treatment of excessive body weight in obese PCOS patients unresponsive to lifestyle programs. *Journal of Clinical Medicine*, 12(18), 5921.
20. Chang, S., & Dunaif, A. (2021). Diagnosis of polycystic ovary syndrome: which criteria to use and when?. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 50(1), 11-23.
21. Chaudhary, H., Patel, J., Jain, N. K., & Joshi, R. (2021). The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *Journal of Ovarian Research*, 14(1), 1-21.

22. Chavatte-Palmer, P., Couturier-Tarrade, A., & Rousseau-Ralliard, D. (2023). Intra-uterine programming of future fertility. *Reproduction in Domestic Animals*.
23. Che, X., Chen, Z., Liu, M., & Mo, Z. (2021). Dietary interventions: a promising treatment for polycystic ovary syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 77(6), 313-323.
24. Chen, Y., Wang, G., Chen, J., Wang, C., Dong, X., Chang, H. M., ... & Mu, L. (2024). Genetic and Epigenetic Landscape for Drug Development in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, bnae002.
25. Chen, Z. J., Shi, Y. H., Zhao, Y. R., Li, Y., Tang, R., Zhao, L. X., & Chang, Z. H. (2004). Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 39(9), 582-585.
26. Conway, G. S., Avey, C., & Rumsby, G. (1994). Genetics: The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 9(9), 1681-1683.
27. Coste, O., Paris, F., Galtier, F., Letois, F., Maïmoun, L. et Sultan, C. (2011). Syndrome de type ovaire polykystique chez les adolescentes nageuses de compétition. *Fertilité et stérilité*, 96(4), 1037-1042.
28. Coussieu, C. (2004). Exploration de la fonction de reproduction versant féminin. Cahier de formation Biologie Médicale N°30. *Bioforma*. ISBN : 2-913-633-41-2.
29. Daghestani, M. H. (2020). Rs1799817 in INSR associates with susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Journal of medical biochemistry*, 39(2), 149.
30. Dakshinamoorthy, J., Jain, P. R., Ramamoorthy, T., Ayyappan, R., & Balasundaram, U. (2020). Association of GWAS identified INSR variants (rs2059807 & rs1799817) with polycystic ovarian syndrome in Indian women. *International journal of biological macromolecules*, 144, 663-670.
31. Damone, A. L., Joham, A. E., Loxton, D., Earnest, A., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2019). Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychological medicine*, 49(9), 1510–1520.
32. Dason, E. S., Koshkina, O., Chan, C., & Sobel, M. (2024). Diagnostic et prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. *CMAJ*, 196(13), E449-E459.
33. Delcour, C., Brailly-Tabart, S., Salenave, S., Binart, N., Chanson, P., & Young, J. (2015, September). Étude de la prévalence et des causes des hyperprolactinémies (HPRL) chez 450 patientes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 332).

34. Dewailly, D. (2016). Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink?. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 5-11.
35. Dewailly, D., Barbotin, A. L., Dumont, A., Catteau-Jonard, S., & Robin, G. (2020). Role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 11, 577725.
36. Diamanti-Kandarakis, E., Mara Spritzer, P., Petermann, T., & Beatriz Motta, A. (2012). Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Current pharmaceutical design*, 18(34), 5569-5576.
37. Dwajani, S., & Rupakala, B. M. (2019). Exploration and Comparison of Ovarian Hormones with Anti-Mullerian Hormone amongst Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Gynecol*, 4(2), 000179.
38. Eisenberg, E., Legro, R. S., Diamond, M. P., Huang, H., O'Brien, L. M., Smith, Y. R., Coutifaris, C., Hansen, K. R., Santoro, N., & Zhang, H. (2021). Sleep Habits of Women With Infertility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(11), e4414–e4426.
39. El Azizi, L., Aitifali, W., Aynaou, H., Salhi, H., & El Ouahabi, H. (2023, February). Est-ce que l'hyperandrogénie clinique chez l'adolescente est prédictive d'un syndrome des ovaires polykystiques à l'âge adulte ? *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, No. 1, p. 158).
40. Emilia, O., & Alkaf, S. (2022). Relationship polymorphism exon 17 of insulin receptor (INSR) gene with polycystic ovarian syndrome among Malay ethnic in South Sumatera. *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.
41. Enea, C., Arc, C., & Delpech, N. (2022). Les spécificités hormonales de la sportive de haut niveau: adapter la Prise en charge pour optimiser la performance. *Science & Sports*, 37(2), 83-93.
42. Ernst, A., Kristensen, S. L., Toft, G., Thulstrup, A. M., Håkonsen, L. B., Olsen, S. F., & Ramlau-Hansen, C. H. (2012). Maternal smoking during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades. *Human reproduction*, 27(12), 3593-3600.
43. Fendri, S., Talbi, E., Hammami, M. B., Jmal, K., Sanhaji, H., Oueslati, I., ... & Hadi-Taieb, S. (2022, October). Le profil hormonal au cours du syndrome des ovaires polykystiques. *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 83, No. 5, p. 354).

44. Feng, C., Lv, P. P., Yu, T. T., Jin, M., Shen, J. M., Wang, X., ... & Jiang, S. W. (2015). The association between polymorphism of INSR and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, *16*(2), 2403-2425.
45. Fenichel, P., Rougier, C., Hieronimus, S., & Chevalier, N. (2017, July). Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 78, No. 3, pp. 176-185). Elsevier Masson.
46. Gangopadhyay, S., Agrawal, N., Batra, A., Kabi, B. C., & Gupta, A. (2016). Single-nucleotide polymorphism on exon 17 of insulin receptor gene influences insulin resistance in PCOS: a pilot study on north Indian women. *Biochemical genetics*, *54*, 158-168.
47. Gasmi, A., Noor, S., Menzel, A., Pivina, L., & Bjørklund, G. (2021). Obesity and insulin resistance: associations with chronic inflammation, genetic and epigenetic factors. *Current Medicinal Chemistry*, *28*(4), 800-826.
48. Gedda, M. (2015). French translation of the PRISMA Reporting Guidelines for writing and reading systematic reviews and meta-analyses. *Kinesither Rev*, *15*(157), 43.
49. Gershon, E., & Dekel, N. (2020). Newly identified regulators of ovarian folliculogenesis and ovulation. *International journal of molecular sciences*, *21*(12), 4565.
50. Hagmar, M., Berglund, B., Brismar, K., & Hirschberg, A. L. (2009). Hyperandrogenism may explain reproductive dysfunction in olympic athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(6), 1241-1248.
51. Hampson, E. (2020). A brief guide to the menstrual cycle and oral contraceptive use for researchers in behavioral endocrinology. *Hormones and Behavior*, *119*, 104655.
52. Harada, M. (2022). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reproductive medicine and biology*, *21*(1), e12487.
53. Hoeger, K. M., Dokras, A., & Piltonen, T. (2021). Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(3), e1071-e1083.
54. Huyghe, L., Catteau-Jonard, S., & Robin, G. (2018). Troubles du cycle, aménorrhée et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez l'adolescente. *Médecine Thérapeutique: Pédiatrie*, *21*(2).

55. Imaouen, M., Hassani, F. A., & El Ouahabi, H. (2017, September). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK): caractéristiques cliniques, hormonales et métaboliques (à propos de 63 cas). *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, pp. 380-381).
56. Irgam, K., Reddy, B. S., Hari, S. G., Banapuram, S., & Reddy, B. M. (2021). The genetic susceptibility profile of type 2 diabetes and reflection of its possible role related to reproductive dysfunctions in the southern Indian population of Hyderabad. *BMC Medical Genomics*, *14*, 1-13.
57. Itriyeva, K. (2022). The normal menstrual cycle. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, *52*(5), 101183.
58. James, D. E., Stöckli, J., & Birnbaum, M. J. (2021). The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *22*(11), 751-771.
59. Kashima, K., Yahata, T., Fujita, K., & Tanaka, K. (2013). 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*, *58*(11-12), 491-496.
60. Kerouach, A., Hali, F., Boufettal, H., Samouh, N., & Chiheb, S. (2021). Prévalence du syndrome des ovaires poly kystiques chez les femmes consultant pour acné: étude prospective de 206 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, *1*(A148-A149).
61. Khashchenko, E., Uvarova, E., Vysokikh, M., Ivanets, T., Krechetova, L., Tarasova, N., ... & Sukhikh, G. (2020). The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Journal of clinical medicine*, *9*(6), 1831.
62. Khlif, R., Elleuch, M., Krichen, Z., Ellouze, R., Salah, D. B., Jerbi, S., ... & Abid, M. (2023, October). Le SOPK: une étude internationale de 271 cas. *In Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, No. 5, p. 692).
63. Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J. M., Kim, I. W., Sauna, Z. E., Calcagno, A. M., Ambudkar, S. V., & Gottesman, M. M. (2007). A "silent" polymorphism in the MDR 1 gene changes substrate specificity. *Science*, *315*(5811), 525-528.
64. Kogure, G. S., Silva, R. C., Picchi Ramos, F. K., Miranda-Furtado, C. L., Lara, L. A. D. S., Ferriani, R. A., & Dos Reis, R. M. (2015). Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecological Endocrinology*, *31*(3), 237-242.



65. Lares-Villaseñor, E., Guevara-Cruz, M., Salazar-García, S., Granados-Portillo, O., Vega-Cárdenas, M., Martínez-Leija, M. E., ... & Vargas-Morales, J. M. (2024). Genetic risk score for insulin resistance based on gene variants associated to amino acid metabolism in young adults. *Plos one*, *19*(2), e0299543.
66. Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., & Francis-West, P. (2017). *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur.
67. Lawrence, M. C. (2021). Understanding insulin and its receptor from their three-dimensional structures. *Molecular metabolism*, *52*, 101255.
68. Lee, E. J., Oh, B., Lee, J. Y., Kimm, K., Lee, S. H., & Baek, K. H. (2008). A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, *89*(5), 1213-1220.
69. Liao, B., Qiao, J., & Pang, Y. (2021). Central regulation of PCOS: abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 667422.
70. Liauchonak, I., Dawoud, F., Riat, Y., Qorri, B., Sambhi, M., Jain, J., ... & Szewczuk, M. R. (2018). The biased G-protein-coupled receptor agonism bridges the gap between the insulin receptor and the metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(2), 575.
71. Lubin, V., Amar Hoffet, A., & Dewailly, D. (2023). Le syndrome des ovaires micropolykystiques: une bombe à retardement métabolique. *Médecine de la Reproduction*, *25*(3).
72. Ma, C., Xu, H., Zhang, X., Feng, G., Shi, L., Su, Y., ... et Qiao, J. (2023). Association d'androgènes classiques et 11-oxygénés avec des ovaires polykystiques et un allongement du cycle menstruel chez les femmes infertiles atteintes du SOPK. *Clinique Chimique Acta*, *547*, 117440.
73. Mahmoudi, T., Majidzadeh-A, K., Farahani, H., Mirakhorli, M., Dabiri, R., Nobakht, H., & Asadi, A. (2015). Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: A case control study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, *13*(12), 793.
74. Mahmoudi, T., Nobakht, H., Dabiri, R., Maleki, I., Dehghan, P., Mansour-Ghanaei, F., ... & Zali, M. R. (2017). Association between insulin receptor gene exon 17 rs1799817 variant and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Meta Gene*, *11*, 205-208.
75. Maison, P. (2010). La méta-analyse sur données résumées. *Recherches en soins infirmiers*, (2), 18-24.

76. Malodobra, M., Pilecka, A., Gworys, B., & Adamiec, R. (2011). Single nucleotide polymorphisms within functional regions of genes implicated in insulin action and association with the insulin resistant phenotype. *Molecular and cellular biochemistry*, 349, 187-193.
77. Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. Pearson Education France.
78. Menche, N. (2023). *Biologie anatomie physiologie*. Elsevier Health Sciences.
79. Mukherjee, S., Shaikh, N., Khavale, S., Shinde, G., Meherji, P., Shah, N., & Maitra, A. (2009). Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. *European journal of Endocrinology*, 160(5), 855-862.
80. Mumusoglu, S., & Yildiz, B. O. (2020). Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 12, 66-71.
81. Mutib, M. T., Hamdan, F. B., & Al-Salihi, A. R. (2014). INSR gene variation is associated with decreased insulin sensitivity in Iraqi women with PCOs. *Iranian journal of reproductive medicine*, 12(7), 499.
82. Mykhalchenko, K., Lizneva, D., Trofimova, T., Walker, W., Suturina, L., Diamond, M. P., & Azziz, R. (2017). Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(7), 723-733.
83. Netter, F. H. (2023). *Atlas Netter d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences.
84. Nguyen, L. T. D., Gunathilake, M., Lee, J., Oh, J. H., Chang, H. J., Sohn, D. K., ... & Kim, J. (2024). The interaction between magnesium intake, the genetic variant INSR rs1799817 and colorectal cancer risk in a Korean population: a case-control study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1-11.
85. Nisa, K. U., Tarfeen, N., Mir, S. A., Waza, A. A., Ahmad, M. B., & Ganai, B. A. (2024). Molecular mechanisms in the etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS): a multifaceted hypothesis towards the disease with potential therapeutics. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 39(1), 18-36.
86. Nobakht, H., Mahmoudi, T., Sabzikarian, M., Tabaeian, S. P., Rezamand, G., Asadi, A., ... & Zali, M. R. (2020). Insulin and insulin receptor gene polymorphisms and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, 57, 203-208.

87. Okigbo, C. C., Gill, S., & Hall, J. E. (2022). The Hypothalamic-Pituitary Axis in PCOS. In *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts* (pp. 73-93). Cham: Springer International Publishing.
88. Osibogun, O., Ogunmoroti, O., & Michos, E. D. (2020). Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(7), 399–404.
89. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, 88, 105906.
90. Parker, J., & O'Brien, C. (2021). Evolutionary and genetic antecedents to the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of the Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine*, 40(1), 12-20.
91. Payankaulam, S., Raicu, A. M., & Arnosti, D. N. (2019). Transcriptional regulation of INSR, the insulin receptor gene. *Genes*, 10(12), 984.
92. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.
93. Rajabi, A., Babaie, S., Oskouei, B. S., Mehdizadeh, A., & Farshbaf-Khalili, A. (2024). An overview of the physiopathology and various treatment strategies for polycystic ovary syndrome. *Reproductive and Developmental Medicine*, 8(01), 50-60.
94. Ramanathan, B., Murugan, J., & Velayutham, K. (2021). Pilot study on evaluation and determination of the prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) associated gene markers in the South Indian population. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 25(6), 551-558.
95. Ramasubbu, K., & Devi Rajeswari, V. (2023). Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(6), 1307-1324.
96. Ramos Cirilo, P. D., Rosa, F. E., Moreira Ferraz, M. F., Rainho, C. A., Pontes, A., & Rogatto, S. R. (2012). Genetic polymorphisms associated with steroids metabolism and insulin action in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(3), 190-194.
97. Rani, K., Mounika, K. D., Singhal, S., & Kante, D. M. (2024). Correlation of Hysteroscopy With Histopathological Findings of the Endometrium in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*, 16(4).

98. Ranjzad, F., Mahmoudi, T., Irani Shemirani, A., Mahban, A., Nikzamir, A., Vahedi, M., ... & Gourabi, H. (2012). A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk. *Molecular biology reports*, 39, 2313-2319.
99. Rasool, S. U. A., Ashraf, S., Nabi, M., Masoodi, S. R., Fazili, K. M., & Amin, S. (2021). Clinical manifestations of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction are not associated with his1058 C/T SNP (rs1799817) polymorphism of insulin receptor gene tyrosine kinase domain in Kashmiri women with PCOS. *International Journal of Endocrinology*, 2021.
100. Rollene, NL, Lentscher, JA, Hemphill, AM et Decherney, AH (2021). Syndrome des ovaires polykystiques et conditions médicales. *Obstétrique clinique et gynécologie*, 64(1), 110-118.
101. Rosenfield, RL et Ehrmann, DA (2016). La pathogenèse du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : l'hypothèse du SOPK comme hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle revisitée. *Revue endocrinienne*, 37(5), 467-520.
102. Sarkis-Onofre, R., Catalá-López, F., Aromataris, E., & Lockwood, C. (2021). How to properly use the PRISMA Statement. *Systematic Reviews*, 10(1), 1-3.
103. Schoenwolf, G. C., Bleyl, S. B., Brauer, P. R., & Francis-West, P. H. (2020). *Larsen's Human Embryology: Larsen's Human Embryology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
104. Setyawan, A., & Thaufik, S. (2018). Single Nucleotide Polymorphism (SNP) exon 17 C/T HIS 1058 gen INSR pada penderita sopk dengan resistensi insulin. *Media Medika Muda*, 2(1).
105. Shaaban, Z., Khoradmehr, A., Amiri-Yekta, A., Nowzari, F., Shirazi, M. R. J., Tamadon, A., & Ahmad, H. I. (2021). Pathophysiologic mechanisms of insulin secretion and signaling-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. *Genetics research*, 2021, e4.
106. Sharma, P., Jain, M., Tripathi, M., Sharma, M., & Halder, A. An Update on the Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *anxiety*, 4, 5.
107. Shi, X., Xie, X., Jia, Y., & Li, S. (2016). Associations of insulin receptor and insulin receptor substrates genetic polymorphisms with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(7), 844-854.
108. Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(11), 2439-2473.

109. Sidra, S., Tariq, M. H., Farrukh, M. J., & Mohsin, M. (2019). Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PloS one*, *14*(10), e0223329.
110. Siegel, S., Futterweit, W., Davies, T. F., Concepcion, E. S., Greenberg, D. A., Villanueva, R., & Tomer, Y. (2002). AC/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, *78*(6), 1240-1243.
111. Singh, N., Hooja, N., Yadav, A., Bairwa, P., & Jaiswal, A. (2022). Comparison of the various diagnostic criteria used in polycystic ovary syndrome. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol*, *11*, 2180-2183.
112. Skrgatic, L., Pavicic Baldani, D., Gersak, K., Ziva Cerne, J., Ferik, P., & Coric, M. (2013). Genetic polymorphisms of INS, INSR and IRS-1 genes are not associated with polycystic ovary syndrome in Croatian women. *Collegium antropologicum*, *37*(1), 141-146.
113. Smirnov, V. V., Beeraka, N. M., Butko, D. Y., Nikolenko, V. N., Bondarev, S. A., Achkasov, E. E., ... & Vikram, P. H. (2023). Updates on molecular targets and epigenetic-based therapies for PCOS. *Reproductive Sciences*, *30*(3), 772-786.
114. Szeliga, A., Rudnicka, E., Maciejewska-Jeske, M., Kucharski, M., Kostrzak, A., Hajbos, M., ... & Meczekalski, B. (2022). Neuroendocrine determinants of polycystic ovary syndrome. *International journal of environmental research and public health*, *19*(5), 3089.
115. Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *81*, 3-7.
116. Talbot, J. A., Bicknell, E. J., Rajkhowa, M., Krook, A., O'Rahilly, S., & Clayton, R. N. (1996). Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *81*(5), 1979-1983.
117. Tay, C. T., Garrad, R., Mousa, A., Bahri, M., Joham, A., & Teede, H. (2023). Polycystic ovary syndrome (PCOS): international collaboration to translate evidence and guide future research. *Journal of Endocrinology*, *257*(3).
118. Tehrani, F. R., Daneshpour, M., Hashemi, S., Zarkesh, M., & Azizi, F. (2013). Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, *11*(3), 185.

119. Thiyagarajan, D. K., Basit, H., & Jeanmonod, R. (2022). Physiology, menstrual cycle. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
120. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Anatomie et physiologie*. De Boeck supérieur
121. Tosi, F., Negri, C., Perrone, F., Dorizzi, R., Castello, R., Bonora, E., & Moghetti, P. (2012). Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1712-1719.
122. Unsal, T., Konac, E., Yesilkaya, E., Yilmaz, A., Bideci, A., Ilke Onen, H., ... & Menevse, A. (2009). Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26, 205-216.
123. Urban, W., Nizioł, A., Pytlewski, A., Zaborowska, Ł., Dadański, E., Rutkowski, K., ... & Mielimąka, M. (2022). Polycystic ovary syndrome: personality and temperamental characteristics. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 44(7), 813-818.
124. Wan, P., Meng, L., Huang, C., Dai, B., Jin, Y., Chai, L., ... & Quan, S. (2021). Replication study and meta-analysis of selected genetic variants and polycystic ovary syndrome susceptibility in Asian population. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38, 2781-2789.
125. Wang, X. X., Wei, J. Z., Jiao, J., Jiang, S. Y., Yu, D. H., & Li, D. (2014). Genome-wide DNA methylation and gene expression patterns provide insight into polycystic ovary syndrome development. *Oncotarget*, 5(16), 6603.
126. Wang, Y., Mc Cullough, M. L., Stevens, V. L., Rodriguez, C., Jacobs, E. J., Teras, L. R., ... & Calle, E. E. (2007). Nested case-control study of energy regulation candidate gene single nucleotide polymorphisms and breast cancer. *Anticancer research*, 27(1B), 589-593.
127. Wang, Z., Groen, H., Cantineau, A. E. P., van Elten, T. M., Karsten, M. D. A., van Oers, A. M., Mol, B. W. J., Roseboom, T. J., & Hoek, A. (2021). Dietary Intake, Eating Behavior, Physical Activity, and Quality of Life in Infertile Women with PCOS and Obesity Compared with Non-PCOS Obese Controls. *Nutrients*, 13(10), 3526.
128. Witchel, S. F., Azziz, R., & Oberfield, S. E. (2022). History of polycystic ovary syndrome, premature adrenarche, and hyperandrogenism in pediatric endocrinology. *Hormone Research in Paediatrics*, 95(6), 557-567.
129. World Health Organization. (2019). *Sustainable healthy diets: Guiding principles*. Food & Agriculture Org..

130. Yang, J., & Chen, C. (2024). Hormonal changes in PCOS. *The Journal of endocrinology*, 261(1), e230342.
131. Ye, H. Y., Song, Y. L., Ye, W. T., Xiong, C. X., Li, J. M., Miao, J. H., Shen, W. W., Li, X. L., & Zhou, L. L. (2023). Serum granulosa cell-derived TNF- $\alpha$  promotes inflammation and apoptosis of renal tubular cells and PCOS-related kidney injury through NF- $\kappa$ B signaling. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(12), 2432–2444.
132. Yousaf, J., Khadija, S., Arshad, N., Amjad, M. R., Gulzar, J., & Ullah, A. (2022). The chances of infertility in a patient presenting with PCOS in childbearing age. *Saudi J Med*, 7(1), 15-21.
133. Zabuliene, L., Saukaityte, BE, Hendrixon, V., Urbonas, M. et Jatuzis, D. (2020, août). Céphalée chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. *Dans Résumés endocriniens (Vol. 70). Bioscientifique.*
134. Zenjari, L., Elfatoiki, F., Hali, F., Dahbi, H. S., & Chiheb, S. (2020, December). Corrélation du profil lipidique et sévérité de l'acné de la femme adulte: étude prospective de 45 cas. *In Annales de Dermatologie et de Vénérologie (Vol. 147, No. 12, pp. A160-A161).*
135. Zerrouki, D., Bouichrat, N., Derbel, S., Benouda, S., Rouf, S., & Latrech, H. (2021, October). Rapport LH/FSH dans le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. *In Annales d'Endocrinologie (Vol. 82, No. 5, p. 424). Elsevier Masson.*
136. Zerrouki, D., Bouichrat, N., Rami, I., Rouf, S., & Latrech, H. (2023, February). L'hyperandrogénie: est-ce que c'est toujours un SOPK ?. *In Annales d'Endocrinologie (Vol. 84, No. 1, p. 138).*

# Annexes



**Annexe I : fiche de collecte des données en rapport avec le SOPK (ESHRE, 2023).**

**Généralités**

Nom : ..... Prénom : ..... Âge : .....  
Adresse : ..... Numéro de téléphone: .....  
Situation familiale : ..... Niveau socio-professionnel : ..... Profession :  
..... Médecin traitant : .....  
Âge du diagnostic : ..... Motif de consultation : .....

**Paramètres anthropométriques de la femme**

Taille : ..... Poids actuel : ... IMC : .....  
Poids minimal : ..... kg, à quel âge ; ..... Poids maximal : ..... kg, à quel âge ; .....  
Tour de taille : .... Cm Tour de hanche : .... Cm RTH (rapport taille hanches) : .....  
Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ?  Oui  Non

**Paramètres liés à la santé reproductive de la femme**

Caractère des cycles : Réguliers  Irréguliers  Durée  jours  
Durée du cycle menstruel (jours) : ..... Nombre annuel de menstruations : .....  
Problèmes associés aux menstruations (problèmes de ménorragies) : .....  
.....  
Âge des premières règles : ..... Âge du mariage : ..... Nombre d'enfants : .....  
Problème d'infertilité ?  Oui  Non Si oui, précisez la durée : .....  
Si infertilité ;  primaire  secondaire  
Âge à la première grossesse  Nombre de grossesses y compris la présente  à terme   
Nombre de fausses couches  Date de la dernière  Nombre d'enfants vivants   
Cause de fausse couche : .....  
Nombre d'enfants qui sont : Mort  Mort-nés  nés prématurés   
Utilisation d'une contraception ?  Oui  Non Si oui, laquelle : .....

**Paramètres liés au syndrome des ovaires polykystiques**

Hirsutisme : ..... Localisation : .....  
Acné : ..... Autres problèmes de peau (*acanthosis nigérians*) : .....  
.....  
Problèmes du sommeil :  Oui  Non / Sautes d'humeur :  Oui  Non / Céphalées :  Oui  Non  
Aspect des ovaires à l'échographie : .....  
.....  
FSH : ..... LH : ..... LH/FSH : ..... Testostérone : ..... Prolactine : .....  
Delta 4 androsténédione : ..... Œstradiol, 17 hydroxy-progestérone : .....  
Autre : .....  
Glycémie à jeun : ..... Glycémie post prandial : ..... Hémoglobine glyquée (HbA1c) : ...  
LDL : ..... HDL : ..... Triglycérides : .... Tension artérielle : ...../.....  
Autre : .....

Traitement prescrit par le médecin traitant : .....  
.....  
.....  
.....

Avez-vous d'autres pathologies ?  Oui  Non Si oui, lesquelles : .....  
Âge du diagnostic : ..... Traitement suivi : .....  
.....  
.....

Avez-vous dans la famille des femmes avec un OPK ?  Oui  Non  
Si oui, précisez le lien de parenté : .....  
.....  
.....

Avez-vous des problèmes dans la famille (apparentés au premier degré) ?  Oui  Non  
Si oui, précisez lesquels ainsi que lien de parenté : .....  
.....  
.....

À quelle fréquence consommez-vous des aliments riches en sucres ?  
.....  
.....  
.....

À quelle fréquence pratiquez-vous une activité physique ?  
.....  
.....  
.....

Informations complémentaires :  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....



## Annexe II : PRISMA 2020 Checklist (Page *et al.*, 2021)

Section and Topic	Item #	Checklist item
<b>TITLE</b>		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
<b>ABSTRACT</b>		
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.
<b>METHODS</b>		
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.
<b>RESULTS</b>		
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g.



## Annexe II : PRISMA 2020 Checklist (Page *et al.*, 2021)

Section and Topic	Item #	Checklist item
		confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.
<b>DISCUSSION</b>		
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.
<b>OTHER INFORMATION</b>		
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

# Résumés

# Statistical and genetic study by meta-analysis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in the Constantine region

## Abstract:

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a complex endocrine and reproductive disorder, that is the most common cause of ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and infertility, affecting 5 to 20% of the global female population. It is characterized by ovarian hyperandrogenism and a defect in folliculogenesis due to excess small growing follicles and blockade of dominant follicle selection, which underlies the three diagnostic criteria of PCOS: visible follicular excess on ultrasound, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and irregular menstrual cycles. Additionally, PCOS is associated with metabolic disorders that may predispose to later cardiovascular issues. As PCOS is heterogeneous in its clinical presentations, it is also heterogeneous in metabolic risks. Insulin resistance, for instance, is encountered in over 50% of patients with PCOS.

Our research work comprises two components: in the first, we conducted between March 1st and May 31st, 2024, a statistical, transversal, descriptive multicenter study, with prospective recruitment at the assisted reproductive technology (ART) service of EHS Sidi Mabrouk, as well as several private gynecology practices and clinics in the city of Constantine, to characterize the prevalence, clinical and biological profiles, and management modalities of women with PCOS in the region. For the second component, we conducted a systematic meta-analysis study aiming to specify the involvement of one of the most common polymorphisms of the *INSR* gene (*rs1799817* (C/T) 10923 (His1058)) as a risk factor in the occurrence of PCOS.

Our statistical study conducted on a series of 100 women with PCOS offers a revealing insight into the prevalence and characteristics of this condition. These data highlight a significant prevalence of PCOS among young women. Indeed, the average age at diagnosis in our series was 23.45 years ( $\pm 5.01$ ), which is relatively early, diagnosed in 59% of cases following infertility issues. The majority of them had a BMI indicating overweight (31%) or obesity (40%). Additionally, irregular menstrual patterns, often characterized by dysmenorrhea/amenorrhea, as well as signs of hyperandrogenism, both clinical, such as hirsutism (70%) and acne (74%), and biological (39%), were prevalent. Approximately 14% had a family history of PCOS in first and/or second-degree relatives, thus emphasizing the possible genetic component of this condition. In the second part of this work, we explored, through meta-analysis, that the overall results validated that the *INSR* gene polymorphism (*rs1799817*) was significantly associated with PCOS risk in 4 genetic models: recessive (fixed effect,  $p=0.0001$ ), TT vs. CC (fixed effect,  $p=0.0000$ ), TT vs. TC (fixed effect,  $p=0.0002$  and random  $p=0.0374$ ), and allelic (fixed effect,  $p=0.0039$ ). Stratified analyses by ethnic origin/country also detected a significant association between Asians and Caucasians in the recessive models ( $p=0.0257$ ), TT vs. CC ( $p=0.0492$ ), and the TT vs. TC model ( $p=0.0077$ ). These data suggest that the T allele, recessive, exerts its supposed deleterious effect more markedly in Asian women than in Caucasians.

Research on genes influencing PCOS and understanding the complex interactions between these genes and environmental factors are crucial for progress in the field of preventive medicine, thus ensuring better management of this dysfunction.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, genetic polymorphism, *INSR*, meta-analysis.

## دراسة إحصائية ووراثية عن طريق التحليل البعدي لمتلازمة متلازمة تكيس المبايض في منطقة قسنطينة

### الملخص:

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (SOPK)، هي اضطراب معقد يصيب الغدد الصماء والجهاز التناسلي، وتُعد السبب الأكثر شيوعًا لعدم التبويض، وفرط الأندروجين، والعمق، حيث تصيب ما بين 5 إلى 20% من النساء حول العالم. تُعرّف هذه المتلازمة بفرط الأندروجينية المبيضية وخلل في نمو الجريبات بفعل زيادة عدد الجريبات الصغيرة النامية وتوقف انتقاء الجريب السائد، مما يؤدي إلى تواجد ثلاثة معايير تشخيصية: متلازمة المبيض متعدد الكيسات زيادة عدد الجريبات المرئية بواسطة التصوير الصدوي، وفرط الأندروجينية السريري و/أو البيولوجي، وعدم انتظام الدورة الشهرية. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط المتلازمة باضطرابات أيضية قد تؤدي لاحقًا إلى مشاكل قلبية وعائية. كما أن متلازمة المبيض متعدد الكيسات متنوعة من حيث الأعراض السريرية وكذلك من حيث المخاطر الأيضية. وبالتالي، يُلاحظ مقاومة الأنسولين لدى أكثر من 50% من المصابات بهذه المتلازمة.

يحتوي عملنا البحثي على جزأين: في الجزء الأول، أجرينا دراسة إحصائية وصفية مستعرضة بين 1 مارس و 31 مايو 2024 في قسم المساعدة الطبية للإنجاب المؤسسة الاستشفائية المتخصصة للأم والطفل سيدي مبروك بالإضافة إلى عدة عيادات نسائية خاصة في مدينة قسنطينة، وذلك لتحديد مدى انتشار، والوضع السريري والبيولوجي، وطرق العلاج للنساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات في المنطقة. أما في الجزء الثاني، فقد قمنا بإجراء دراسة منهجية من نوع التحليل البعدي لتحديد دور أحد الطفرات الجينية الأكثر شيوعًا لجين *INSR* (rs1799817 (C/T) 10923 (His1058)) كعامل خطر لحدوث متلازمة المبيض متعدد الكيسات

تقدم دراستنا الإحصائية التي أجريت على سلسلة من 100 امرأة مصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات نظرة عامة على انتشار وخصائص هذه الحالة. تكشف هذه البيانات عن انتشار كبير للمتلازمة بين النساء الشابات، حيث كان متوسط العمر عند التشخيص في سلسلة دراستنا 23.45 عامًا ( $\pm 5.01$ )، وهو ما يعتبر مبكرًا نسبيًا، وتم تشخيص 59% منهن بعد مواجهتهن لمشاكل في الخصوبة. كانت الأغلبية منهن تعاني من زيادة في الوزن (31%) أو السمنة (40%). بالإضافة إلى ذلك، كانت هناك أنماط حيضية غير منتظمة غالبًا ما تكون مصحوبة بعسر الطمث أو انقطاع الطمث، وأعراض فرط الأندروجينية سواء السريرية، مثل الشعرانية (70%) وحب الشباب (74%)، أو البيولوجية (39%) حوالي 14% منهن كان لديهن تاريخ عائلي للإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات لدى أفراد من العائلة من الدرجة الأولى و/أو الثانية، مما يشير إلى وجود عنصر وراثي محتمل لهذه الحالة. في الجزء الثاني من هذا العمل، استكشفنا من خلال التحليل البعدي أن الطفرة الجينية لجين *INSR* (rs1799817) كانت مرتبطة بشكل كبير بخطر الإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات في أربعة نماذج جينية: النموذج المتنحي تأثير ثابت، ( $p=0.0001$ ) مقابل *CC* تأثير ثابت، ( $p=0.0000$ ) مقابل *TC* تأثير ثابت، ( $p=0.0002$ ) وتأثير عشوائي ( $p=0.0374$ ) والنموذج الأليلي تأثير ثابت، ( $p=0.0039$ ). كما كشفت التحليلات المجزأة حسب الأصل العرقي/الدولة عن ارتباط كبير بين الأسيويين والبيض في النماذج المتنحية ( $p=0.0257$ )، *TT* مقابل *CC* ( $p=0.0492$ )، والنموذج *TT* مقابل *TC* ( $p=0.0077$ ). تشير هذه البيانات إلى أن أليل *T*، المتنحي، يمارس تأثيره الضار المفترض بشكل أكثر عند النساء الآسيويات مقارنة بالقوقازيات.

إن البحث في الجينات المؤثرة في متلازمة المبيض متعدد الكيسات وفهم التفاعلات المعقدة بين هذه الجينات والعوامل البيئية يعتبر أمرًا حيويًا للتقدم في مجال الطب الوقائي، مما يضمن تحسين الرعاية الصحية لهذا الاضطراب

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة تكيس المبايض، تعدد الأشكال الجيني، مورثة *INSR*، التحليل البعدي.

**Étude statistique et génétique par méta-analyse du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) dans la région de Constantine****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie**

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien et reproductif complexe, cause la plus fréquente de dysovulation, d'hyperandrogénie et d'infertilité, il touche 5 à 20% de la population féminine mondiale. Il est défini par une hyperandrogénie ovarienne et un défaut de la folliculogénèse par excès de petits follicules en croissance et de blocage de la sélection du follicule dominant, ce qui est à l'origine des trois critères de diagnostic du SOPK : l'excès folliculaire visible à l'échographie, l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique et une irrégularité du cycle menstruel. Aussi, le SOPK est associé à des troubles métaboliques pouvant favoriser la survenue ultérieure de troubles cardio-vasculaires. De même que le SOPK est hétérogène sur le plan de ses présentations cliniques, il l'est aussi sur le plan des risques métaboliques. Ainsi, l'insulino-résistance est rencontrée chez plus de 50% des patientes atteintes du SOPK.

Notre travail de recherche comporte deux volets : dans le premier, nous avons réalisé entre le 01 mars et le 31 mai 2024 une étude statistique, transversale, descriptive, multicentrique, avec recrutement prospectif au niveau du service de PMA de l'EHS Sidi Mabrouk, ainsi qu'au niveau de plusieurs cabinets et cliniques privés de gynécologie de la ville de Constantine, et ce pour caractériser la prévalence, le profil clinique et biologique, ainsi que les modalités de prise en charge des femmes atteintes de SOPK dans la région. Pour le deuxième volet, nous avons mené une étude systématique de type méta-analyse visant à préciser l'implication de l'un des polymorphismes les plus communs du gène *INSR* (*rs1799817* (C/T) 10923 (His1058)) comme facteur de risque dans la survenue du SOPK.

Notre étude statistique menée sur une série de 100 femmes atteintes de SOPK offre un aperçu révélateur de la fréquence et des caractéristiques de cette condition. Ces données mettent en lumière une fréquence significative du SOPK chez les jeunes femmes. En effet, la moyenne d'âge au diagnostic de notre série était de 23,45 ans ( $\pm 5,01$ ), ce qui est relativement précoce, diagnostiquées dans 59% des cas suite à un problème d'infertilité. La majorité d'entre elles présentant un IMC indiquant un surpoids (31%) ou une obésité (40%). De plus, des schémas menstruels irréguliers, souvent caractérisés par des dysménorrhées / aménorrhées, ainsi que des signes d'hyperandrogénie, tant cliniques, tels que l'hirsutisme (70%) et l'acné (74%), que biologique (39%). Environ 14% présentaient des antécédents de SOPK chez des membres de leurs familles au premier et/ou au deuxième degré, soulignant ainsi la possible composante génétique de cette condition. Dans la deuxième partie de ce travail, les résultats obtenus suite à la réalisation de notre méta-analyse ont validé que le polymorphisme du gène *INSR* (*rs1799817*) était significativement associé au risque de SOPK dans 4 modèles génétiques : récessif (effet fixe,  $p = 0,0001$ ), TT vs. CC (effet fixe,  $p = 0,0000$ ), TT vs. TC (effet fixe,  $p = 0,0002$  et aléatoire  $p = 0,0374$ ) et allélique (effet fixe,  $p = 0,0039$ ). Des analyses stratifiées par origine ethnique/pays ont également détecté une association significative chez les Asiatiques dans les modèles récessif ( $p = 0,0257$ ), TT vs. CC ( $p = 0,0492$ ) et le modèle TT vs. TC ( $p = 0,0077$ ). Ces données suggèrent que l'allèle T, récessif, exerce son effet supposé délétère de façon plus marquée chez les femmes asiatiques que chez caucasiennes.

La recherche sur les gènes influençant le SOPK et la compréhension des interactions complexes entre ces gènes et les facteurs environnementaux sont cruciales pour progresser dans le domaine de la médecine préventive, garantissant ainsi une meilleure prise en charge de ce dysfonctionnement.

**Mots-clés :** syndrome des ovaires polykystiques, polymorphisme génétique, *INSR*, méta-analyse.

**Laboratoires de recherche :** Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1)

**Président du jury :** Pr ROUABAH Leila (PROF- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Pr REZGOUN Mohamed Larbi (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur :** Dr OUNIS Leila (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).