

Association du gène IVD à des altérations métaboliques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) permet une meilleure compréhension du rôle des aminoacides branchés dans l'insulinorésistance

S. Haydar^a, R. Attaoua^a, N. Baculescu^b, M. Coculescu^b, M. Vintila^b, A. Ben Salem^a, C. Normand^a, F. Grigorescu^a

a) Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire, UMR-204 NUTRIPASS, Equipe Nutrition & Génomes, IURC (IRD, UM, SUPAGRO), Montpellier, France et et Consortium MEDIGENE (FP7- 279171)

b) Département d'Endocrinologie, Université de Médecine et de Pharmacie «Carol Davila», Bucarest, Roumanie

Introduction

- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une maladie complexe caractérisée par l'anovulation chronique, l'hyperandrogénie et l'aspect échographique d'ovaires polykystiques. Ce syndrome présente également des troubles métaboliques caractérisés par une résistance à l'insuline (RI) et il est souvent associé à l'obésité.
- D'après la littérature, un métabolisme altéré des aminoacides branchés (AABC) est associé à la RI. Ainsi, un taux élevé d'AABC a été noté chez les femmes obèses ou atteintes de SOPK. Ceci peut être dû à des défauts dans les gènes impliqués dans le métabolisme des AABC, parmi lesquels *l'isovaleryl-CoA dehydrogenase* (IVD) est un excellent candidat.

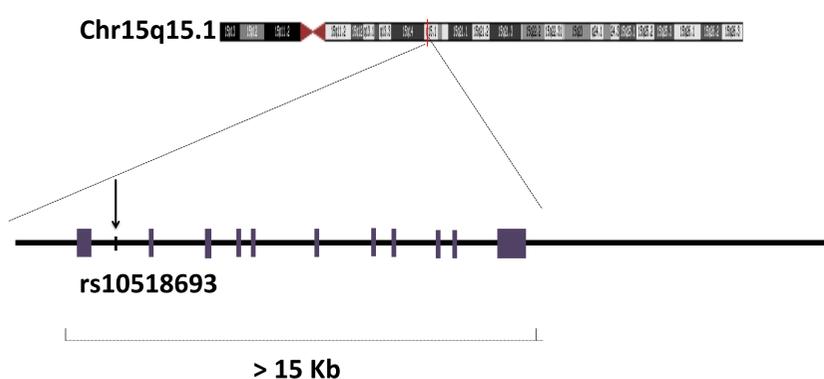
Objectif

- Dans l'hypothèse où l'IVD serait un gène de susceptibilité de diabète type 2 (DT2) et également pour la RI, nous proposons d'explorer l'association des marqueurs SNP de l'IVD dans une population de femmes atteintes de SOPK avec ou sans RI.

Patients & Méthodes

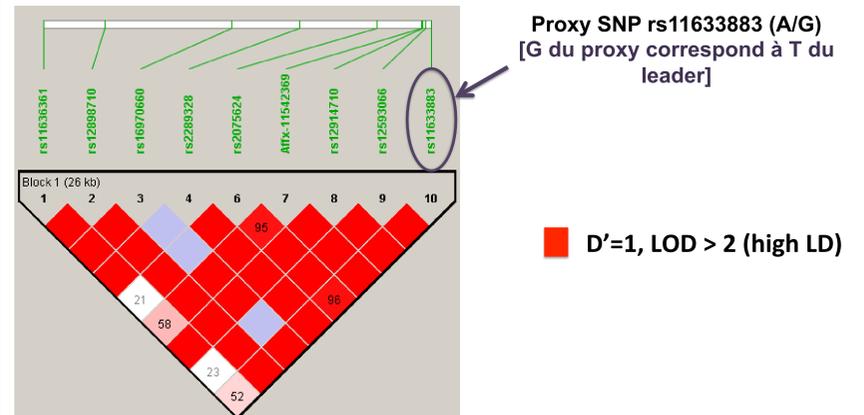
- La population étudiée est composée de femmes atteintes de SOPK d'Europe centrale (401 cas, 143 contrôles) avec divers degrés de RI avec un index HOMA-IR de 3,6 par rapport à 1,6 chez les contrôles.
- Dans une 1ère étape, nous avons étudié toute la population par le SNP leader rs10518693 (C/T) utilisant la méthode de génotypage par KASPar.
- Dans une 2^{ème} étape, nous avons criblé chez 55 patients SOPK et 48 contrôles une série de 9 SNPs du gène par la technologie Affymetrix.
- Le *déséquilibre de liaison* (DL) entre les SNP et la reconstruction des haplotypes dans la population ont été étudiés par les programmes HAPLOVIEW et PHASE, respectivement.
- L'association génétique et la corrélation génotype-phénotype étaient étudiées par régression logistique et ANOVA, respectivement (logiciel STATVIEW).

Représentation schématique du locus du gène IVD



Résultats

Profil de DL au locus IVD



Fréquence des haplotypes

	rs11636361	rs12898710	rs16970660	rs2289328	rs2075624	rs1001528	rs12914710	rs12593066	rs11633883	Prévalence (%)
H8	G	G	G	G	G	A	G	C	A	35.44
H1	A	A	G	G	A	G	A	T	G	16.02
H5	A	A	A	G	G	A	A	C	A	14.08
H4	A	A	G	A	G	G	A	C	G	12.62
H6	G	A	G	G	A	G	A	T	G	11.17
H3 (ancestral)	A	A	G	G	G	G	A	C	A	7.28

Analyses Statistiques

Gène	SNP Leader	Résultats	OR	P
IVD	rs10518693 (C/T)	Génotype TT associé à :		
		▪ SOPK le plus insulino-résistant	2.55	0.02
	▪ Taux bas de HDL	-	0.017	
	H6 (GAGGAGATG)	▪ Taux élevé d'HOMA-IR	-	0.0165
▪ Taux élevé d'insulinémie à jeun		-	0.0017	

Conclusion

L'association à la résistance à l'insuline du SNP leader ou d'un haplotype complexe à ce locus indiquent que le gène IVD est un bon candidat pour les altérations métaboliques du SOPK. Ces résultats renforcent aussi notre intérêt pour l'étude des AABC dans d'autres maladies complexes ainsi que pour des variations des SNPs dans les différentes populations Européennes.