

Introduction

Les causes féminines de l'infertilité sont dominées par l'absence ou les troubles de l'ovulation (environ 30% des situations) qui se manifestent par les troubles du cycle menstruel ou l'absence des règles. Cette dernière définit l'aménorrhée qui peut être primaire (AI) ou secondaire (AII). L'aménorrhée secondaire est la plus fréquente et elle traduit un blocage de maturation ou un épuisement folliculaire avant l'âge de 40 ans (insuffisance ovarienne précoce). Sa prévalence est d'environ 2 à 5 % dans la population générale. Les aménorrhées peuvent être d'origine génétique et de nombreux gènes peuvent être impliqués, comme le gène *FMRI* (pour Fragile X Mental Retardation 1), le gène codant pour le récepteur de la FSH etc.. L'anomalie génétique peut concerner l'ADN mitochondrial ou les protéines mitochondriales qui sont codées par des gènes nucléaires, comme l'ADN polymérase gamma1 (*POLG1*) qui intervient dans la réplication et la réparation de l'ADNmt, favorisant ainsi sa stabilité. Les variations ou mutations du gène *POLG1* peuvent induire une déplétion de l'ADNmt et la réduction de la qualité de l'ovocyte pouvant être en conséquence à l'origine d'un trouble de l'ovulation et de la fertilité chez la femme. Les mutations du gène *POLG1* ont été rapportées dans différentes pathologies, comme la maladie de Parkinson, le diabète mitochondrial et l'ophtalmoplégie externe progressive, associée ou non à une insuffisance ovarienne précoce (IOP).

Patients & Méthodes

- Patientes avec une AII
- Âge moyenne >40ans
- Taux d'AMH = [0-0.3]ng/ml (valeurs normales [2.5-4]ng/ml)
- Taux de FSH >12mU/ml

- 1- Extraction de l'ADN génomique à partir du sang total
- 2- La réaction d'amplification « PCR »
- 3- Séquençage automatique
- 4- Prédiction Bioinformatique

Etude moléculaire

Dans la population générale, le génotype 10/10 est le plus fréquent et sachant qu'il a été rapporté que l'allèle 10 CAG est associé à l'infertilité masculine dans la population tunisienne, il semble que le polymorphisme CAG est également associé à l'infertilité féminine

L'insertion GTAG est un polymorphisme déjà décrit au niveau de l'intron 17. Ce polymorphisme modifie l'épissage et affecte l'activité de l'enzyme polymérase gamma qui intervient dans la réplication de l'ADNmt. Ce polymorphisme est détecté dans plusieurs pathologies, tel que le cancer du sein.

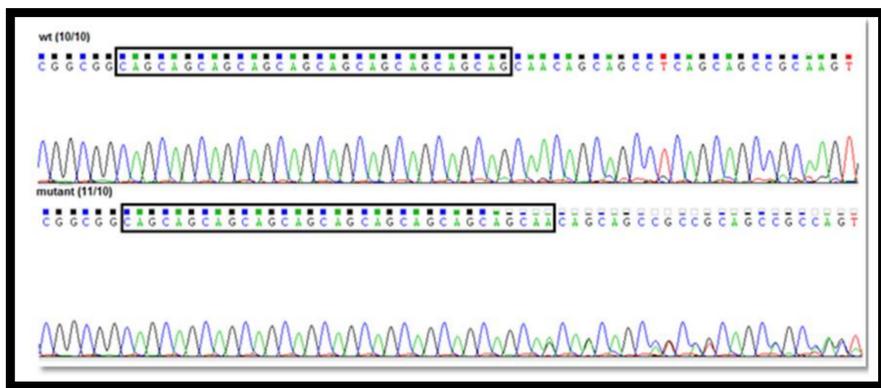


Figure 1 : Profil de Séquençage de la répétition CAG à l'état sauvage (wt) et hétérozygote (11/10)

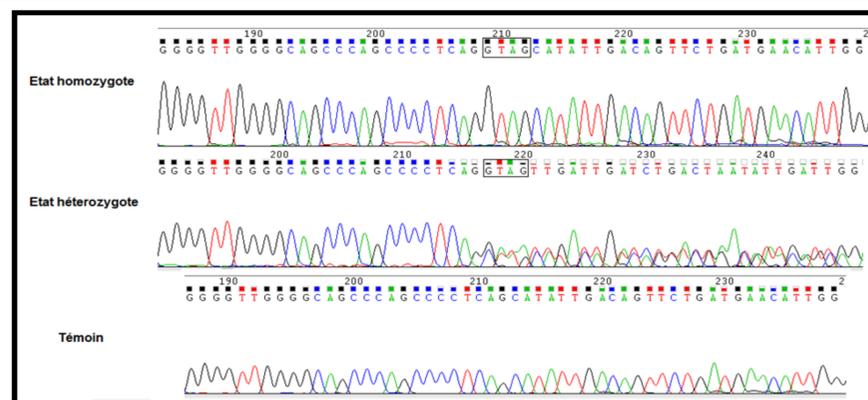


Figure 2 : Électrophorégrammes de l'insertion GTAG à la position c.2734+39

La mutation génère un codon stop, ce qui mène à une délétion de 123 aa donnant une protéine tronquée, avec 1239 aa seulement. La modélisation de la protéine tronquée moyennant le logiciel « Swiss PDB Viewer » a montré que cette délétion modifie la structure de la protéine *POLG1*, en comparaison avec une protéine normale. En fait, la superposition des deux protéines (normale et tronquée) donne un score de déviation RMSD (Root Mean Squared Deviation) très élevé de 10.49 Å

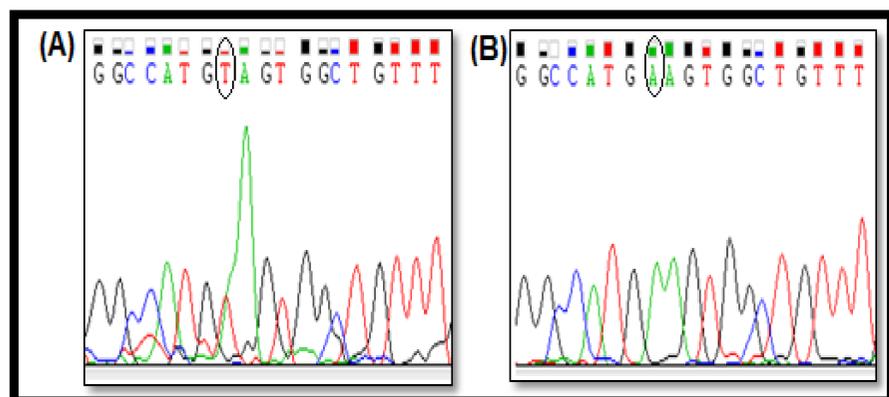


Figure 3 : Électrophorégrammes de la nouvelle substitution A>T : (A) profil hétérozygote, (B) profil normal

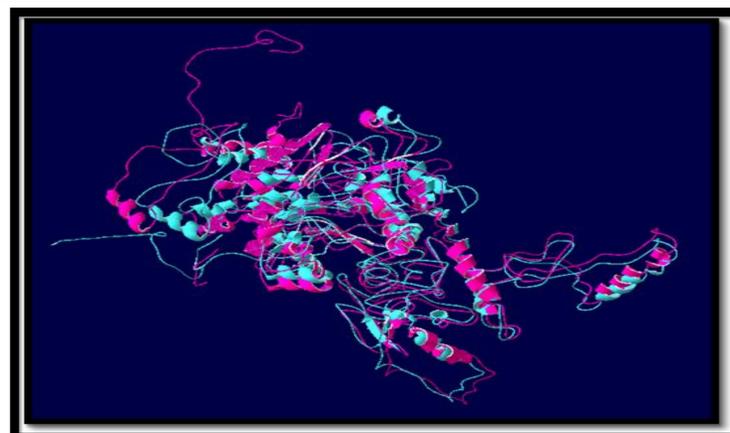


Figure 4 : Modélisation de la mutation codon stop (Rose: Protéine normale, Bleu: Protéine tronquée)

Conclusion

Les résultats de ce travail, démontrent l'implication du gène *POLG1* dans l'infertilité féminine et nous incitent à approfondir l'étude et à élargir le nombre de patientes, afin de vérifier la présence de ces variations et de déterminer leurs fréquences chez les femmes infertiles ayant des troubles de l'ovulation. Nous envisageons d'étudier la déplétion de l'ADNmt chez les patientes infertiles (AII).