

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة أمحمد بوقرة - بومرداس
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA- BOUMERDES



Faculté de Sciences
Département de Biologie
Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Science de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie
Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

L'impact de la dysthyroïdie sur la fertilité féminine.

Réalisé et présenté par :

DJAFER Mounia

BOUHARCHOUCH Fatma zohra

Soutenu le 29/09/2019 devant les membres de Jury :

M ^{me} GUETTAF H.	Maitre de conférences B.	UMBB	Présidente
M ^{me} ZAGGAI S.	Maitre de conférences B.	UMBB	Examinatrice
M ^r MOSBAH R.	Maitre de conférences A.	UMBB	Promoteur
M ^{me} BOUCEKKINE N.	Professeur	Centre PMA TIZIRI	Co-promotrice

Année universitaire 2018 /2019



Remercîments

Tout d'abord, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir tenu en bonne santé, de nous avoir donné la volonté, la force et la patience de bien mener ce modeste travail.

*Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers notre encadrant **M^r MOSBAH R.**, Maitre de conférence A au niveau du département de biologie, pour ses aides techniques et ses orientations. Pour tous les conseils et l'attention qu'il nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce travail. Pour sa gentillesse, son écoute et sa présence durant notre préparation de ce mémoire.*

*On tient aussi nos remercîments les plus sincères à notre Co-promotrice **M^{me} le professeur BOUCEKKINEN.**, pharmacienne spécialiste en reproduction humaine et directrice du centre de PMA Tizirialger, pour l'honneur qu'elle nous a fait en nous acceptant dans son centre de PMA, mais également pour la confiance dont elle nous honore. Sa gentillesse, sa grande patience, ses précieux conseils, son dynamisme et sa disponibilité (malgré ses multiples obligations) nous ont beaucoup apporté. On ne saura assez dire l'honneur et le plaisir de travailler à ses côtés.*

Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

*On est profondément reconnaissante au **D^r OUMAZIANE A.**, Gynécologue, spécialiste en médecine de la reproduction humaine et directrice du centre de PMA Tizirialger, de nous avoir accepté au sein de son centre de PMA.*

*Nous tenons à remercier **M^{me} GUETTAF H.**, Maitre de conférence B au niveau du département de biologie, d'avoir voulu présider ce jury. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre très haute considération. Nous tenons à remercier aussi **M^{me} ZAGGAI. M.**, Maitre de conférence B, qui a accepté d'examiner notre mémoire et lui a consacré son temps précieux.*

*On tient à remercier le personnel de la clinique TIZIRI et en particulier **les biologistes FELLA et SABRINA**, merci beaucoup pour tout ce que vous nous avez offert comme aides, conseils et surtout pour votre soutien moral.*

Je remercie chaleureusement tous nos enseignants durant notre cursus universitaire.

On tient à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, de plus ou de moins à la réalisation de ce travail.

M^{lle} Mounia et M^{lle} Fatma





Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à mon regrettable défunt père, que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

À l' lumière de ma vie : ma chère maman, pour son plus grand amour, soutien et encouragement continue pendant mes années d'études.

Que dieu la protège.

Je dédie également ce travail à mes chers frères Mohamed Tarik et Amar.

Et mes chères sœurs : Nassima et son époux Nouredine, Amina et son époux Achour.

À mes neveux Mariya, Anis et Mélina.

À ma grande mère « Yamina » et toute la famille « Tafet » en particulier mes oncles, Ahmed, Samy, Karim, Kamal et Sofiane. Ainsi que leurs femmes, Samia, Radia, Mouna, Sara, et leurs enfants.

À Mes tantes Nadia, Taous, Soraya et Farida et leurs époux Abdelwahab, Smail et Rachid et leurs enfants.

À mon oncle Hamid et sa femme Fatima et leurs enfants.

À tata Nabila.

À ma chère binôme : Fatma Zohra et sa famille.

Mes dédicaces vont tendrement à mes chères amies : Nesrine, Sabiha, Nadjet, Lydia, Meriem, Imen.

A toute la promotion de biologie et spécialement à la promotion de 5^{ème} année physiologie.

Et je le dédie à tous les chers que j'ai oublié de les mentionner, ou les lignes ne me suffisaient pas pour écrire leurs noms.

M^{lle} Mounia





Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail à la lumière de ma vie : mes chers parents Belkaacem et Houda qui ont tous sacrifié pour mon bien, pour leur soutien continue durant toutes ces années d'études et pour toute la confiance qu'ils m'ont accordé. Que Dieu vous protège et procure bonne santé et longue vie.

Je dédie également ce travail à mes chers frères Hichame, Mohammed Amine et Hamza qui n'ont pas cessé de m'encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre le bonheur.

À mes grands parents: Mohammed, Masouda, Dunya.

Et mon grand-père Slimane qu'Allah bénisse son âme.

À mes chers oncles, tantes, cousins, cousines et toute la famille Bouharchouch et Hamdi.

À ma chère binôme : Mounia, pour son soutien moral et sa patience tout au long de ce travail.

Mes dédicaces vont tendrement à mes chères amies: Sarah, Hassina, Malika, Meriem, Houda, Bouchra, Lynda, Faiza, Sara, Widade, Djihade et Nessrine.



M^{lle} Fatma

Liste des figures

Figure 1: Répartition des principales causes d'infertilité (Agarwal et al., 2015).....	3
Figure 2: Vue antérieure de la glande thyroïde (Frank et Netter, 2009).....	7
Figure 3: Schéma de l'épithélium folliculaire (Coujard et al., 1980).....	8
Figure 4: La régulation de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Maud, 2018).....	11
Figure 5: L'AMH pourrait jouer un rôle inhibiteur sur deux mécanismes-clés de la folliculogénèse (Durlinger et al., 2002).....	17
Figure 6: L'automate cobas.....	20
Figure 7 : Le principe du dosage des anticorps anti-TPO (cobas).....	20
Figure 8: L'automate vidas.....	21
Figure 9 : La répartition des patientes selon les tranches d'âge de la population étudiée.....	24
Figure 10 : Corrélation entre le taux d'AMH et l'âge ($r = -0,3$ $p = 0,0001$).....	25
Figure 11 : Corrélation entre la TSH $\geq 4,6$ sur l'AMH.....	27

Liste des abréviations utilisées

AACE: Association américaine des endocrinologues.

AMH: Hormone Anti-Müllerien.

AMP: Procréation médicalement assistée.

ATA: Association américaine de thyroïde

A-Tg: Anti-Thyroglobuline.

A-TPO: Anti- Peroxydase Thyroïdienne.

CG: Cellules de la granulosa.

EGF: Facteur de croissance épidermique.

E2: Oestradiol.

ECLIA: Electro-Chimi-Luminescence Immuno-Assay.

ELFA: Enzyme-linked fluorescence assay.

FIV: Fécondation *in vitro*.

FSH: Hormone folliculo-stimulante.

GnRH: *Gonadotropin-Releasing Hormone*.

HCG: Hormone gonadotrophine chorionique.

HT: Hormone thyroïdienne.

ICSI: Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde.

IgA: Immunoglobuline A.

IgG1: Immunoglobuline G 1.

IgG2: Immunoglobuline G 2.

IgM: Immunoglobuline M.

IVG: Interruption Volontaire de Grossesse.

J₃: Le 3^e jour du cycle ovarien.

LDL: Lipoprotéine de basse densité.

LH: Hormone Lutéinisante.

MST: Maladies sexuellement transmissibles.

NACB: Association Nationale de Biochimie Clinique.

O₂: Oxygène.

OMS: organisation mondiale de la santé.

PH: Potentiel Hydrogène.

RO: Réserve ovarien.

R-TSH: Récepteur de la TSH.

SPOK: Syndrome des ovaires polykistiques.

SPR: réceptacle à phase solide.

TAI: Auto-immunité thyroïdienne.

T3: Triiodothyronine.

T4: Tétraiodothyronine.

Tg: Thyroglobuline.

TGF- β : Transforming Growth Factor beta.

TPO: Thyroperoxydase.

TRAB: *TSH receptor antibody.*

TRH: thyrotropin-releasing hormone.

TSH: thyroid-stimulating hormone.

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine.

Sommaire

Introduction

Synthèse bibliographiques

❖ La première partie

1) L'infertilité et ses étiologies	3
1.1. Définition l'infertilité	3
1.2. L'origine de l'infertilité	3
1.3. Les causes de l'infertilité	3
1.3.1. Chez l'homme	3
1.3.2. Chez la femme	4
2) Traitement	5
2.1. L'assistance médicale à la procréation (AMP).....	5
2.2. Différentes techniques d'AMP	6

❖ La deuxième partie

1) La glande thyroïde	6
1.1. Définition La glande thyroïde	6
1.2. Anatomie La glande thyroïde	6
1.3. Histologie La glande thyroïde.....	7
1.4. Les hormones thyroïdiennes	8
1.5. Les antigènes thyroïdiens	9
1.6. La régulation de la fonction thyroïdienne (HT)	10
2) Effets biologiques des hormones thyroïdiennes	11
2.1. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal	11
2.2. Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	12
2.3. Effets spécifiques au niveau des différents organes	12
3) La dysthyroïdie.....	13
3.1. Hypothyroïdie	13
3.1.1. Les types de l'hypothyroïdie	14
3.1.1.1. L'hypothyroïdie primaire (La thyroïdite d'Hashimoto)	14
3.1.1.2. L'hypothyroïdie secondaire	15
3.1.2. L'effet des hormones thyroïdiennes sur la physiologie de la reproduction	15

3.1.2.1.	L'Hormone Anti-Müllerienne (AMH)	16
3.1.2.2.	Rôle physiologie de l'AMH	16
3.1.2.2.1.	Effet biologique de l'AMH sur la folliculogénèse.....	16
3.1.2.2.2.	Rôle de l'AMH en procréation médicalement assistée	17
3.2.	Hyperthyroïdie	17
3.2.1.	La maladie de Basedow (Graves-Basedow)	18
3.2.2.	Troubles de la thyroïde et infertilité	18

Matériels et méthodes

1)	Patientes	19
2)	Méthodes	19
3)	Analyse statistique	22

Résultats

1)	Description de la population étudiée	24
2)	Impact des facteurs thyroïdiens.....	26
2.1.	La TSH	26
2.2.	Les Anti-TPO	26
3)	L'effet de l'hypothyroïdie sur la réserve ovarienne appréciée par le dosage d'AM.....	27
3.1.	L'effet de l'Anti-TPO sur la réserve ovarienne	28
3.2.	L'effet cumulé de la TSH et de l'AC anti-TPO sur la réserve ovarienne.....	28

Discussion	30
-------------------------	----

Conclusion	34
-------------------------	----

Références bibliographiques	35
--	----

Résumé

Liste des tableaux

Tableau 1 :Les principales caractéristiques et la normalité des différents paramètres testés de la population étudiée.....	25
Tableau 2:Le taux d'AMH en fonction des tranches d'âge.....	25
Tableau 3:La répartition des patientes selon les valeurs hormonales de TSH.....	26
Tableau 4:La répartition des patients selon la valeur seuil de TSH de 2,5mU/ml.....	26
Tableau 5:La répartition de la TSH $\geq 4,6$ sur l'AMH.....	27
Tableau 6:La répartition de la TSH $\geq 2,5$ sur l'AMH.....	28
Tableau 7: L'impact de l'Anti-TPO sur l'AMH.....	28
Tableau 8 : L'impact de TSH $\geq 2,5$ et l'Anti-TPO positifs sur l'AMH.....	28
Tableau 9 : L'impact de TSH $\geq 4,6$ et l'Anti-TPO positifs sur l'AMH.....	29

Introduction

Introduction

L'infertilité est un problème de santé publique qui doit être abordé, en particulier dans les pays en voie de développement où les taux d'infertilité sont plus élevés (Boivin et al., 2007). Dans le monde, le nombre de couples infertiles en 2010, est estimé à 48,5 millions (Mascarenhas et al., 2012), avec plus de prévalence chez les femmes (50%) que chez les hommes (20-30%) (Agarwal et al., 2015). Un sur sept (1/7) de couples dans les pays sous-développés et un sur quatre 1/4 des couples dans les pays en voie de développement (Mascarenhas et al., 2012). Dans ces pays, l'infertilité cause beaucoup de souffrances psychologiques et sociales en raison du manque d'information et de compréhension (Penningset al., 2009). En Algérie, le nombre de femmes traitées entre 2012 et 2018 est de 25418 patientes, et en 2014 est de 25418 patientes (Ministère de la santé ; de la population et de la réforme hospitalière, 2016).

L'infertilité peut être causée par des modifications de la fonction thyroïdienne, qui est une affection courante en médecine de la reproduction en raison de l'interaction complexe entre l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et gonadique (Jefferys et al., 2015). La glande thyroïde contrôle de nombreux processus métaboliques dans tout l'organisme via la production des hormones thyroïdiennes (Stenzel et Huttner, 2013), elle joue également un rôle régulateur très précis dans l'homéostasie et n'importe quelles variations de son activité (dysthyroïdie) vont avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme (Norhetal., 2000). La dysthyroïdie est classiquement subdivisée en hyperthyroïdie et hypothyroïdie et il existe également un sous-groupe de patients euthyroïdiens et auto-anticorps anti-thyroïdiens positifs. Le rôle de ces anticorps dans la santé reproductive a fait l'objet d'une attention croissante au cours des dernières années (Jefferys et al., 2015).

Chez les femmes en âge de procréer, l'hypothyroïdie avec un taux élevé de TSH est fréquente (Wang et Crapo, 1997), et peut affecter la libération pulsatile de l'hormone libérant des gonadotrophines (GnRH), nécessaire à la libération cyclique de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH), ainsi qu'à l'ovulation ultérieure (Poppe et Velkeniers, 2004). De plus, les récepteurs des hormones thyroïdiennes (T3, T4) sont exprimés par les cellules de la granulosa ovarienne, les cellules du cumulus et les ovocytes eux-mêmes (Wakim et al., 1993) et peuvent jouer un rôle dans l'activation des récepteurs de LH et la production de progestérone (Maruo et al., 1991). L'hypothyroïdie peut également altérer la rétroaction hypophysaire en modifiant le métabolisme des œstrogènes et les taux circulants de globuline liant les hormones sexuelles (Krassas, 2000).

Ces dernières années, l'hormone antimüllérienne « AMH » a pris une très grande place dans l'évaluation de l'infertilité féminine et devenue un marqueur de choix pour estimer la réserve ovarienne. L'intérêt de ce marqueur prend également une importance plus particulièrement dans les cas extrêmes, c'est-à-dire l'excès folliculaire caractérisant les SOPK (syndrome d'ovaire polykystique), ou à l'inverse, l'appauvrissement folliculaire précoce (Dewailly, 2015). L'analyse de la réserve ovarienne a vu son intérêt augmenter en raison du recul de l'âge et de son impact sur le succès des prises en charge en assistance médicale à la procréation (Fréour et Barrière, 2011).

Au cours des dernières décennies, le problème de l'infertilité en Algérie a suscité une préoccupation croissante (Mosbahet al., 2015). La sensibilisation et les connaissances sur l'infertilité sont en développement en Algérie grâce aux plusieurs centres d'AMP en activité. 20 centres privés en activité depuis l'an 1999 à ce jour répartis sur tout le territoire national (Ministère de la santé ; de la population et de la réforme hospitalière, 2016).

Le but de notre travail est d'évaluer :

Principalement, la prévalence des désordres thyroïdiens chez les femmes infertiles programmés en AMP.

Secondairement, l'association entre le dysfonctionnement thyroïdien et l'AMH.

Synthèse bibliographique

➤ La première partie

1) L'infertilité et ses étiologies

1.1. L'infertilité

L'OMS définit l'infertilité comme « une maladie du système reproductif définie par l'impossibilité d'obtenir une grossesse clinique après douze mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés » (OMS, 2016).

1.2. L'origine de l'infertilité

50 % des cas d'infertilité sont dus à un facteur exclusivement féminin, les facteurs masculins représentent 25 % du problème, et les 25 % restant sont dus à une combinaison des deux facteurs masculins et féminins (Agarwal et al., 2015).

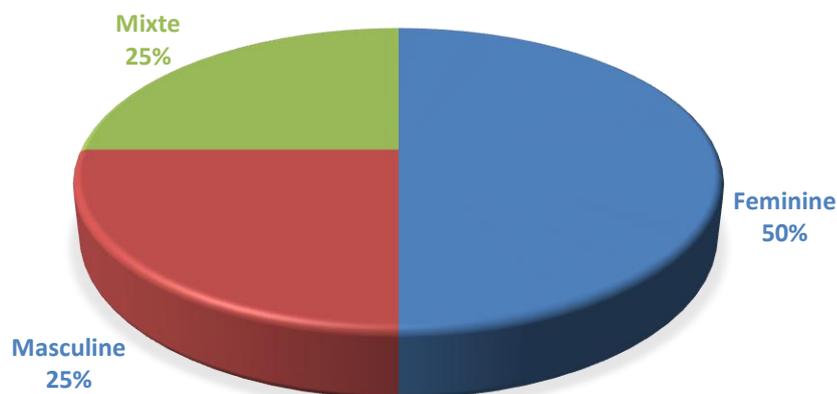


Figure 01 : Répartition des principales causes d'infertilité (Agarwal et al., 2015).

1.3. Les causes de l'infertilité

1.3.1. Chez l'homme

Les infertilités masculines peuvent être expliquées par 3 principaux mécanismes dont la fréquence est inégale :

- ✓ Un hypogonadisme hypogonadotrope sévère qui empêche ou interrompt l'activation testiculaire nécessaire à la production de spermatozoïdes, il s'agit là d'une cause dite «pré-testiculaire».
- ✓ Des maladies primitivement testiculaires altérant le déroulement de la spermatogenèse.
- ✓ Des affections ou lésions empêchant l'évacuation des spermatozoïdes en dehors du testicule, causes dites «post-testiculaires» ou par obstacle.

A côté de ces principaux mécanismes, il reste des infertilités masculines dites « idiopathiques » où l'étiologie est difficile à identifier avec les outils diagnostiques actuels mais qui relèvent possiblement

d'un des mécanismes ci-dessus (Jacques, 2016).

1.3.2. Chez la femme

Chez la femme, la principale cause d'infertilité (30 à 35 %) est représentée par les troubles ovulatoires, suivie de près par les obstructions tubaires (26 %).

a. Anomalies de l'ovulation

L'ovulation peut être totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires eux-mêmes (origine ovarienne) ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire (origine centrale) (Michael et David, 1998).

• Origine ovarienne (anovulation primaire)

- ✓ Hypogonadisme ovarien congénital ou acquis : anomalie chromosomique (Syndrome de Turner), chimiothérapie, radiothérapie, toxiques, ménopause précoce (plus de follicule fonctionnel avant 40 ans), hypothyroïdie, infection par le VIH, maladies auto-immunes (Olivennes et al., 2006 ; Jin et al., 2012).
- ✓ Dystrophie ovarienne : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Olivennes et al., 2006).
- ✓ Tumeur ovarienne.
- ✓ Insuffisance lutéale : le corps jaune est défaillant et ne permet pas la survie de l'ovocyte émis.

• Origine centrale (anovulation secondaire)

- ✓ Hypogonadisme hypogonadotrope (maladie congénitale).
- ✓ Facteurs psychogènes : choc psychologique, anorexie, stress...
- ✓ Tumeurs de l'hypophyse (hyperprolactinémie : l'hypophyse sécrète aussi comme hormone, la prolactine qui, produite en excès peut perturber le fonctionnement ovarien) (Olivennes et al., 2006).

b. Obstacles mécaniques

L'infertilité peut être due à une altération des voies génitales (trompes, cavité utérine), ne permettant pas la rencontre ovocyte-spermatozoïde ou l'implantation de l'œuf.

✓ Lésions des trompes

Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales. Elles peuvent survenir après des gestes chirurgicaux (appendicectomie), mais le plus souvent, elles surviennent après des épisodes infectieux, dont l'origine peut être :

- Les maladies sexuellement transmissibles: les MST sont la cause de 80 % des salpingites.
- Une complication d'une IVG (Interruption Volontaire de Grossesse).
- La tuberculose génitale.

- Une péritonite.
- Une infection sur dispositif intra utérin.

✓ **Lésions de l'utérus**

Parmi les anomalies utérines responsables d'avortements spontanés, on retrouve :

- Les synéchies : c'est l'accolement des deux faces de la cavité utérine ; il peut survenir après un curetage trop appuyé, ayant entraîné une abrasion trop marquée de l'endomètre.
- Les malformations congénitales : utérus unicorne, bicorne, cloisonné.
- Les polypes et les fibromes (Schenckery et Pungler, 2001).

c. Anomalies cervicales

La glaire cervicale peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). De ce fait, les spermatozoïdes ne pourront pas féconder l'ovocyte. Ces anomalies peuvent être dues à des infections, des dysfonctionnements des glandes endocervicales ou être consécutives à des traitements de lésions du col de l'utérus (conisation, électro-coagulation) (Cahier II, 2007).

d. Endométriose

L'endométriose est caractérisée par des localisations anormales de la muqueuse utérine (ovaires, trompes, cavité péritonéale). Elle entraîne une inflammation locale et crée une résistance à la progestérone : la sortie de l'ovocyte, le transport du sperme ou de l'embryon (si une fécondation a eu lieu) seront compromis. La muqueuse utérine est impropre à la nidation (Koch et al., 2012).

2) Traitement

2.1. L'assistance médicale à la procréation (AMP)

L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple, elle aide à l'obtention d'une grossesse en favorisant la rencontre entre les gamètes mâles et femelles. Sa définition est donnée à travers l'instruction algérienne n° 300 du 15 mai 2000 : « elle s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ». Ainsi l'AMP correspond à tous les moyens médicaux mis en œuvre pour la conception d'un enfant en dehors de relations sexuelles fécondées, elle peut exclusivement être pratiquée pour « remédier à une infertilité dont le caractère pathologique est

médicalement constaté, un autre motif est d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité»(Lansac et Guerif, 2005 ; Barnéoud, 2013).

2.2. Différentes techniques d'AMP

La procréation médicalement assistée regroupe différentes techniques réalisées par des cliniciens et des biologistes, dont le but est d'obtenir une grossesse chez un couple qui risquera de rester infécond en situation normale.

Ces techniques sont les suivantes, de la plus simple à la plus perfectionnée:

- i. L'insémination artificielle, avec sperme du conjoint ou de donneur
- ii. La fécondation in vitro (FIV).
- iii. L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) (Granet, 2010).

➤ La deuxième partie

1) La glande thyroïde

1.1. Définition

La glande thyroïde, du grec « thyreoeides », est un terme qui signifie «en forme de bouclier», c'est une glande considérée comme l'une des plus grosses glandes endocrines, qui synthétise des hormones thyroïdiennes (T3, T4) et qui vont être transportées dans le sang et transmis vers toutes les régions de l'organisme, ces hormones fonctionnent comme des messagers aptes de commander des actions à distance de la thyroïde sur les organes cibles (Sohie, 2007 ; Sanlaville et Bensimon, 2012).

1.2. Anatomie

La glande thyroïde est composée de deux lobes latéraux ovoïdes, rattaché par un isthme médian (en avant de la trachée), duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de l'alouette (vestige de l'embryogenèse), ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon. La glande thyroïde mesure en hauteur de 6 à 8 cm au niveau de ses lobes et de 1 à 2 cm au niveau de l'isthme. Elle pèse entre 20 et 30 grammes. Elle est naturellement plus volumineuse chez la femme que chez l'homme, augmente de volume durant la grossesse et diminue de volume chez le vieillard. Sa surface est irrégulière, sa consistance est molle, sa couleur varie du rose au violet clair (Chevrel et Fontaine, 1996).

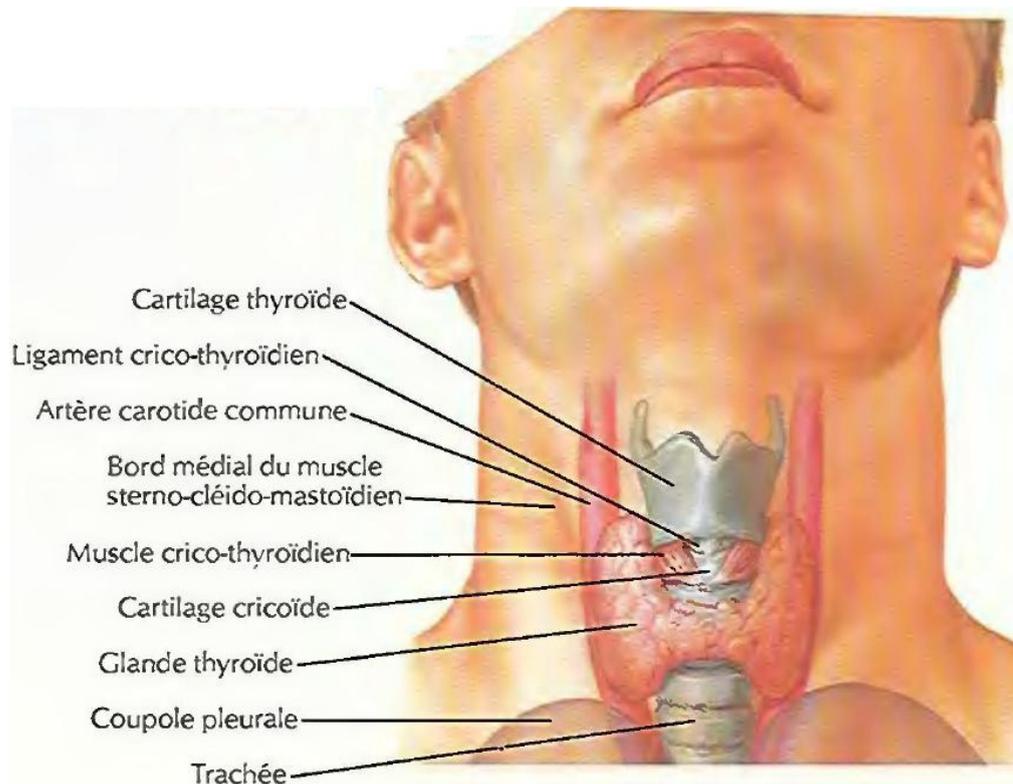


Figure 02 : Vue antérieure de la glande thyroïde (Frank et Netter, 2009).

1.3. Histologie

La glande thyroïde est formée par des milliers des follicules thyroïdiens de structures creuses stockent une substance colloïdale collante composée d'une protéine dénommée "la thyroglobuline (Tg)" (Mariebe, 2008).

Il existe deux types des cellules :

➤ Les thyrocytes

Appelés aussi cellules folliculaires ou vésiculaires, ont un rôle majeur dans la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Chaque follicule présente un épithélium simple formé d'une seule couche de cellules folliculaires de forme sphérique. Ces cellules sont maintenues entre elles et forment l'enveloppe du follicule thyroïdien, délimitant ainsi un compartiment clos appelé lumière folliculaire, qui contient le colloïde (Mongem et al., 2006). Le thyrocyte a une double fonction (Mongemetal., 2006 ; Gaborit, 2014).

- Fonction exocrine (au niveau du pôle apical) : la Thyroglobuline est sécrétée dans la lumière de follicule (réserve hormonale sous forme de pro-hormone) puis recapturée par les thyrocytes pour la production d'hormones.

- Fonction endocrine (au niveau du pôle baso-laterale) : où s'effectue la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 dans le milieu extra-folliculaire vers la circulation sanguine.

➤ **Les cellules C**

Les cellules C sont plus volumineuses que les cellules folliculaires, se localisent au sein de l'épithélium vésiculaire ou entre les vésicules thyroïdiennes. Ces cellules synthétisent et excrètent la calcitonine qui est une hormone hypocalcémique (Castro et al., 2006).

La thyroïde contient également d'autres cellules moins courantes qui servent de soutien structural appelées cellules stromales, ainsi que des cellules du système immunitaire appelées lymphocytes (Mongem et al., 2006).

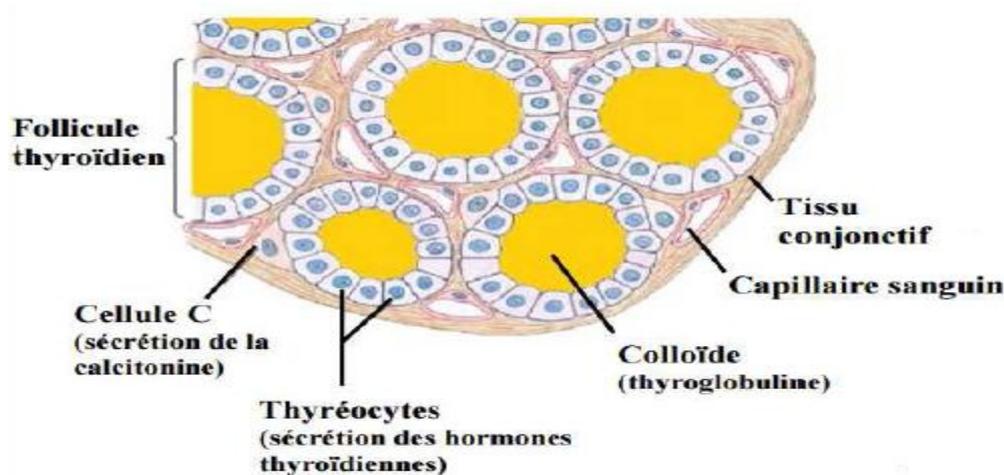


Figure 03 : Coupe histologique de la glande thyroïde (Makrelouf, 2016).

1.4. Les hormones thyroïdiennes

La thyroïde sécrète deux hormones essentielles (T3, T4) qui jouent un rôle central dans le contrôle et la régulation du métabolisme (Nys, 2012). Ces hormones résultent de la condensation de deux molécules de l'acide aminé tyrosine, d'origine d'une protéine de très haut poids moléculaire « la thyroglobuline ». La thyroxine (T4) aussi appelée la 3, 5,3',5' tétraïodothyronine, elle contient quatre atomes d'iode, alors que la T3 contient 3 atomes d'iode, est appelée 3, 5,3' -triiodothyronine (Kamoun et al., 2003 ; Campbell et Reece, 2007).

1.5. Les antigènes thyroïdiens

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes impliquent trois antigènes principaux, la Thyroglobuline (Tg), la peroxydase thyroïdienne (TPO) et le récepteur de la TSH (R-TSH).

➤ **La Thyroglobuline (Tg)**

La Tg est un homodimère de 660-kDa, glycosylé et iodé, synthétisé par les cellules thyroïdiennes folliculaires, transporté au pôle apical des cellules et stocké sous forme de colloïde dans la lumière

des vésicules thyroïdiennes (Bresson et al., 2003).

➤ **La Peroxydase Thyroïdienne (TPO)**

Est une hémoprotéine glycosylée de 107 kDa, catalyse l'iodation de la Tg et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines T3 et T4. La TPO humaine est intégralement membranaire avec un domaine extracellulaire orienté vers la lumière folliculaire, un court domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique.

Elle comporte de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale trois domaines distincts, de type myéloperoxydase, de type protéine de contrôle du complément, et de type EGF (Bresson et al., 2003).

➤ **Le récepteur de la TSH (R-TSH)**

Le R-TSH exprimé à la membrane baso-latérale des cellules thyroïdiennes, est le régulateur principal de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de la croissance du tissu thyroïdien, il fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, il comporte un vaste domaine extra-cellulaire avec neuf segments répétitifs riches en leucine, un domaine transmembranaire à sept segments et un domaine C-terminal intracellulaire, le R-TSH mature comprend deux sous-unités A (55kDa) extra-cellulaire et B (40 kDa) transmembranaire, réunies par des ponts disulfures, le clivage des deux sous-unités libère la sous-unité A, ce qui pourrait avoir des conséquences immunologiques (Loosfelt et al., 1992).

1.6. La régulation de la fonction thyroïdienne (HT)

Les HT sont régulièrement synthétisées par la glande qui les stock dans sa partie centrale (la colloïde), elle les libère ensuite en fonction des besoins sous le contrôle de la TRH (*Thyroid releasing hormon*) et la TSH (thyroïdostimuline) (Renate, 2008). Le TRH est une neurohormonotriptide (pyroglutamyl-L-Histidyl-Prolinamide) sécrétée par les neurones des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et le principal facteur de contrôle de la libération de TSH par les cellules thyroïdiques du lobe antérieur de l'hypophyse.

La TSH est une glycoprotéine de 211 acides aminés sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse, elle comporte deux sous-unités α et β , la sous-unité α étant identique à celles des FSH, LH et HCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique, respectivement). La TSH exerce son action sur la thyroïde *via* un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des HT en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale, elle possède aussi un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules (Wémeau, 2011).

La sécrétion de la TRH subit un rétrocontrôle négatif à la fois par la fraction libre des hormones

thyroïdiennes (T3 et T4) mais aussi par un taux élevé de la TSH, cette dernière est à son tour contrôlée (feed back négatif) par le taux élevé de la T4 et la T3 (Kaptein et al., 1994). A l'inverse, lorsque la T3 et T4 diminuent, l'hypothalamus et l'hypophyse augmentent leur production de TSH et de TRH (Nys, 2012).

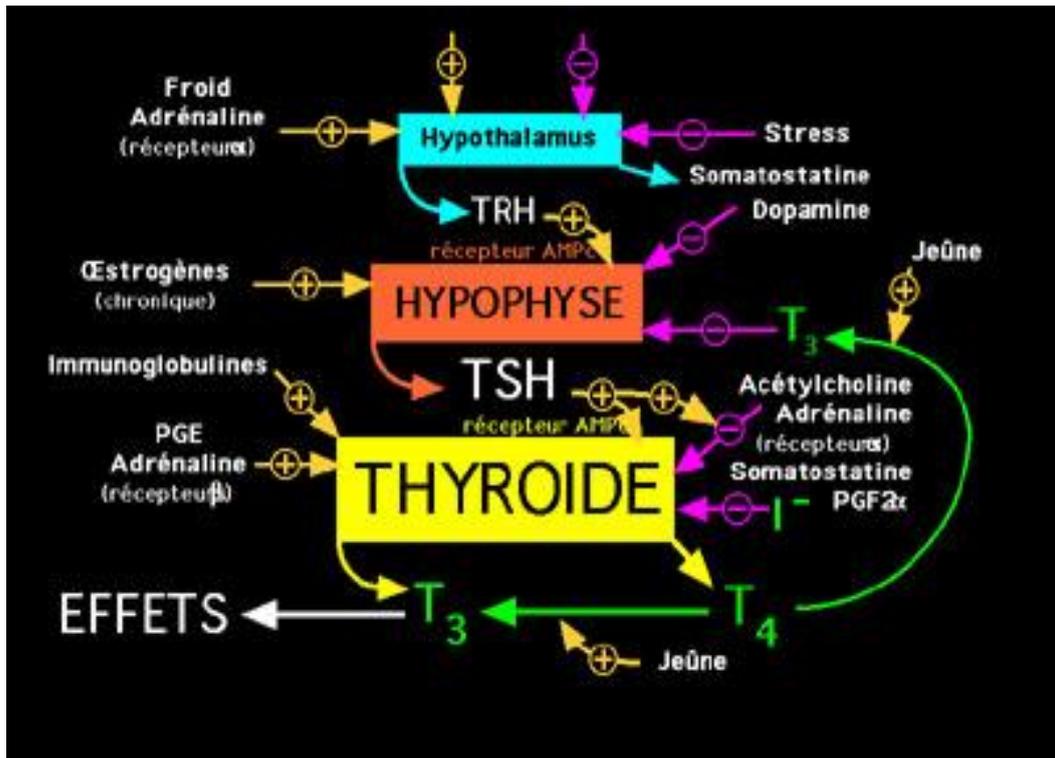


Figure 04 : Régulation des hormones thyroïdiennes (Raisonnier, 2003).

2) Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes contrôlent le développement, la maturation et la croissance de nombreux tissus et organes durant la période périnatale et participent au maintien de l'homéostasie chez l'adulte (Norris, 1985).

2.1. Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal

➤ Pour l'os

Les HT apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance : les enfants déficitaires ont un poids et une taille dans les limites de la normale mais leurs épiphyses osseuses sont peu ou pas calcifiées (Vlaeminck-Guillem, 2003).

➤ **Pour le système nerveux**

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimulent le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites (Pérez-Martin, 2007).

2.2. Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

L'action générale des HT est d'accroître les métabolismes :

➤ **Le métabolisme de base**

Les HT augmentent la thermogénèse et la consommation d'O₂ dans tous les tissus de l'organisme (Santelli et Martin, 2006).

➤ **Le métabolisme glucidique**

Les HT sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale de glucose, en accroissant la glycogénolyse et en réduisant la glycogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique (Santelli et Martin, 2006).

➤ **Le métabolisme protidique**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant (Pérez-martin, 2007).

➤ **Le métabolisme lipidique**

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse en augmentant la sensibilité des tissus adipeux par l'augmentation de l'expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, et l'oxydation des acides gras libres. Donc elles exercent un effet hypocholestérolémiant (Braun, 2002).

➤ **Autres effets**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse des vitamines et des coenzymes dont elles dérivent. Elles augmentent aussi la cétogénèse et l'absorption intestinale du calcium (Santelli et Martin, 2006).

2.3. Effets spécifiques au niveau des différents organes

Après la naissance, les HT stimulent la chondrogenèse, la croissance des cartilages de conjugaison et l'ossification enchondrale.

Par leur action ubiquitaire, les HT sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici :

➤ **Au niveau cardiaque**

Les hormones thyroïdiennes ont plusieurs rôles à savoir :

- Augmentation du débit cardiaque.
- Accélération du rythme cardiaque (effet chronotrope).
- Augmentation de la contractilité (effet inotrope).

- Amélioration de la conduction (effet dromotrope).
- Accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope) (Vlaeminck-Guillem, 2011).

➤ **Au niveau musculaire**

Les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (Vlaeminck-Guillem, 2011).

➤ **Au niveau digestif**

Les HT favorisent le transit intestinale, elles participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer (Pérez-martin, 2007).

3) La dysthyroïdie

3.1. Hypothyroïdie

C'est une affection caractérisée par des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes restant longtemps inférieur à la normale (Widmaier et al., 2013).

Hypothyroïdie peut manifester par des symptômes (Campbell et Reece, 2007 ; Faucher et Lachaine, 2012):

- Un gain pondéral.
- Un état léthargique.
- Une sensibilité extrême au froid chez les adultes.
- Crétinisme chez les jeunes enfants.

Il est possible qu'une hypothyroïdie ne se traduise que par des anomalies biologiques (anémie, hypercholestérolémie) sans signes cliniques évidents (hypothyroïdie infra-clinique ou fruste ou asymptomatique), à l'inverse lorsque les signes d'hypothyroïdie sont francs, accompagnés des anomalies biologiques (hypothyroïdie clinique ou patente ou avérée) (Huber et al., 2002; Edouard, 2011).

Matériel et méthode

❖ Patientes et méthodes

1) Patientes

C'est une étude rétrospective portant sur 963 patientes qui ont consulté au centre de PMA tiziouelbi entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2018.

Ces patientes ont bénéficié d'un bilan d'exploration à J3 du cycle pour évaluer la réserve ovarienne:

→FSH (hormone folliculostimulante)

→LH (hormone lutéinisante)

→Estradiol

→Prolactine

→AMH (hormone antimüllérienne)

Un bilan thyroïdien: TSH, Anti-TPO.

Un bilan infectieux est demandé systématiquement au couple.

Une échographie est aussi réalisée, celle-ci permet de visualiser les ovaires et l'utérus pour voir s'il y a une anomalie éventuelle et pour faire à J3 un compte de follicules antraux.

2) Méthodes

Les dosages de TSH et de l'AMH ont été effectués sur l'automate COBAS.

Le dosage Anti-TPO sur deux automates COBAS et VIDAS.

2.1. Le principe de la méthode COBAS

La technique d'analyse évaluée pour le dosage des TSH, AMH et anti-TPO est une technique ECLIA, l'analyseur utilisé est cobas e411® de la société Roche Diagnostics.



Figure 06 :L'automate cobas.

- ❖ Le principe du dosage d'anti-TPO est une méthode par compétition.

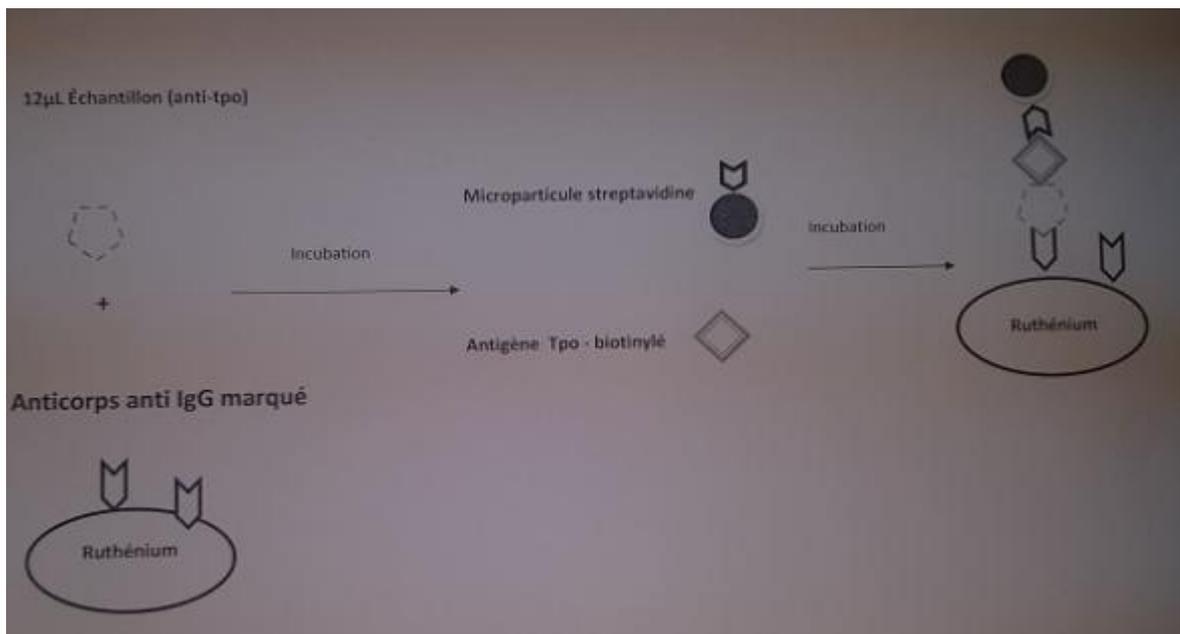


Figure 07 : le principe du dosage des anticorps anti-TPO (cobas).

2.1. Le principe de la méthodeVIDAS

Le principe du dosage combine une méthode sandwich d'immunoanalyse enzymatique en deux étapes avec une détection finale par fluorescence (ELFA). Le réceptacle à phase solide (SPR®) sert à la fois de phase solide et de dispositif de pipetage. Les réactifs pour le test sont prêts à l'emploi et pré-distribués dans les bandelettes réactives scellées. Toutes les étapes du test sont effectuées automatiquement par l'instrument. Le milieu réactionnel entre et sort du SPR plusieurs fois. Après

les étapes de lavage préliminaire et de dilution de l'échantillon, les anticorps anti-TPO présents dans l'échantillon se lieront à la protéine recombinante recouvrant l'intérieur du SPR®. Les composants non liés sont éliminés pendant un cycle de lavage. Les anticorps anti-IgG humains conjugués à la phosphatase alcaline s'attachent au complexe immunitaire recouvrant l'intérieur du SPR. Une dernière étape de lavage élimine l'excès de conjugué. Au cours de la dernière étape de détection, le substrat (phosphate de 4-méthylumbelliféryle) entre et sort du RPS. L'enzyme conjuguée catalyse l'hydrolyse de ce substrat en un produit fluorescent (4-méthylumbelliférone), dont la fluorescence est mesurée à 450 nm. L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la concentration en anticorps anti-TPO présents dans l'échantillon. À la fin du test, les résultats sont automatiquement calculés par l'instrument en fonction de la courbe d'étalonnage stockée en mémoire, puis imprimés.



Figure 08 :L'automate vidas.

3. Analyse statistique

Les résultats individuels des patientes sont regroupés sur une base de données Excel puis traités par le logiciel STATISTICA version 6.0.

Plusieurs testes statistique ont été utilisés :

➤ **Test de Shapiro-wilk**

On utilise le test Shapiro-Wilk pour confirmer la normalité de nos échantillons .Ils est basé sur le calcul de la valeur W :

Vu que notre échantillon est significatif $N > 50$, on ne peut pas comparer W avec le W de la table, mais le P -value qui va être utilisé pour l'interprétation du test par comparaison avec le seuil de signification choisi.

H_0 : la variable dont provient l'échantillon suit une loi normale.

H_1 : la variable dont provient l'échantillon ne suit pas une loi normale.

Si $\alpha < P$ -value : H_0 retenue.

Si $\alpha > P$ -value : H_0 rejetée, on retient l'hypothèse alternative H_1 .

➤ **Test de Kruskal-Wallis**

Nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis pour la comparaison des moyennes issue de différents groupes dont la distribution ne suit pas loi normale.

C'est l'équivalent non paramétrique d'un test d'ANOVA pour des séries indépendantes.

H_0 : Les échantillons proviennent de la même population.

H_1 : Les échantillons proviennent de population différente.

A niveau de signification $\alpha = 0,05$:

Si $\alpha < P$ -value H_0 retenue.

Si $\alpha > P$ -value H_0 rejetée, on retient l'hypothèse alternative H_1 .

➤ **Test de wald wolfowitz**

On a utilisé le test de wald-wolfowitz pour déterminer si deux échantillons indépendants proviennent de la même distribution.

Hypothèse nulle et alternative pour le test de wald-wolfowitz :

H_0 : Les deux populations ont la même distribution.

H_1 : les deux populations ont une distribution différente.

➤ **Test de corrélation de Spearman**

Le coefficient de détermination « r », détermine l'intensité de la liaison entre deux variables X et Y :

C'est un coefficient numérique compris entre $+1$ et -1 :

$0 < r < 1$: corrélation positive = relation proportionnelle entre les deux variables.

$-1 < r < 0$: corrélation négative = relation inversement proportionnelle entre les deux variables. Le coefficient de corrélation de Spearman est spécifique des distributions non paramétriques.

Résultats et discussions

Résultats

1) Description de la population étudiée

Notre étude a porté sur neuf cent soixante-trois (963) patientes consultant pour infertilité au centre d'AMP TiziriEl Biar- Alger.

Les femmes recrutées dans cette étude sont âgées entre 17 à 43ans avec un âge moyen de 33 ± 4 ans.

Nous avons réparti les patientes selon les tranches d'âge en deux groupes :

(Groupe 1 : de 17à 36 ans, groupe 2 : 37-43 ans) (Figure 09). La majorité de la population (72%) a moins de 37ans.

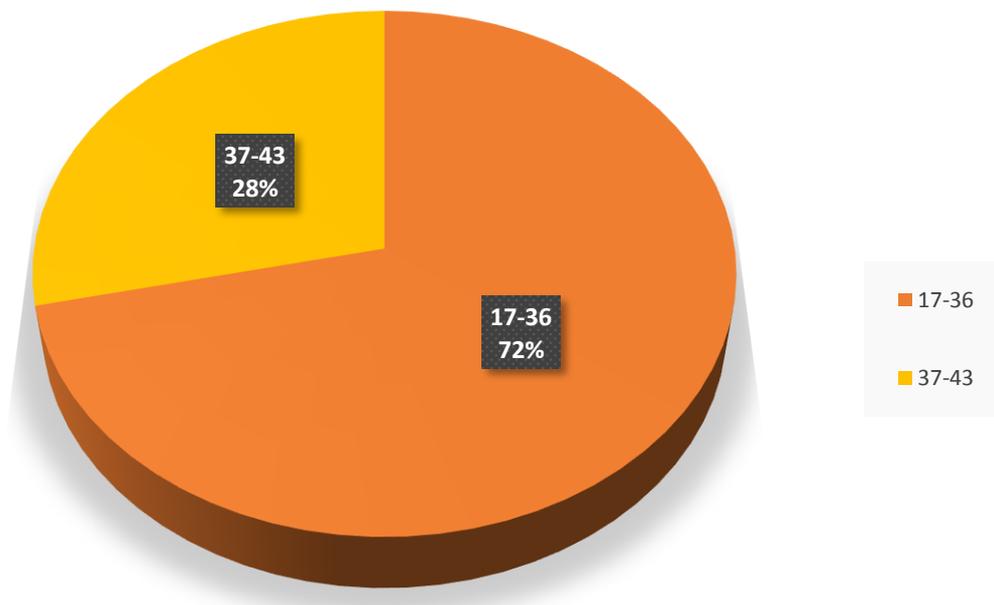


Figure 09 : La répartition des patientes selon les tranches d'âge de la population étudiée.

Les résultats obtenus concernant la normalité de la population étudiée sont représentés dans les tableaux (1, 2).

Le test de Shapiro-Wilk est appliqué pour vérifier la normalité de la population étudiée. Ce test montre que la p value calculée pour les paramètres (âge, AMH) est inférieure au niveau de signification ($\alpha = 0,05$), donc la normalité n'est pas confirmée et par conséquent, les tests statistiques utilisés dans cette étude sont des tests non paramétriques.

Tableau 1 : Les principales caractéristiques et la normalité des différents paramètres testés de la population étudiée.

Paramètres	Moyenne	Ecart-type	Extrême	Effectif (N)	W	P value
Age	33,23	4,95	17-43	963	0,79	<0,0001
AMH	2,52	2,51	0,01-17	963	0,79	<0,0001

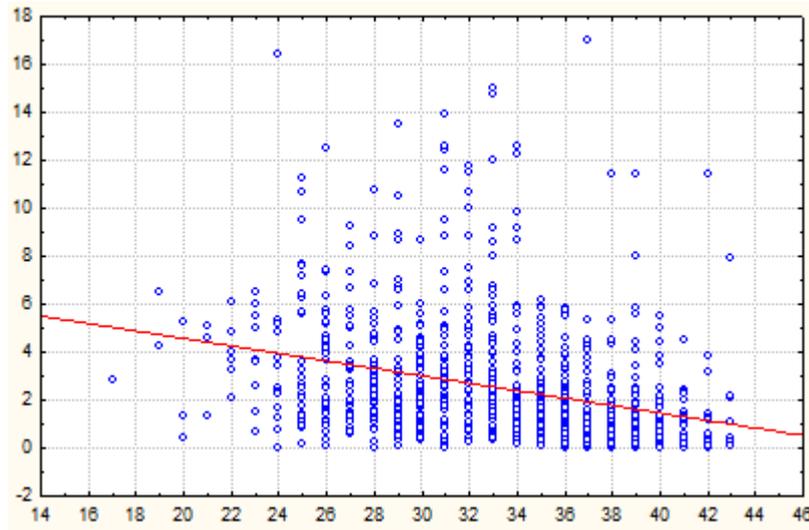


Figure 10: Corrélation entre le taux d'AMH et l'âge. ($r=-0,3$; $p= 0,0001$)

Nous avons apprécié la réserve ovarienne par le dosage d'AMH. Les taux d'AMH vont de 0,01 à 17 ng/ml avec une moyenne de $2,52 \pm 2,51$ ng/ml.

Chez les patientes âgées entre 17 et 36 ans, l'AMH est de $2,95 \pm 2,51$ ng/ml (Tableau 2).

Concernant la deuxième tranche qui contient l'âge de 37 à 43ans, l'AMH est de $1,42 \pm 2,51$ ng/ml.

Tableau 2 : Le taux d'AMH en fonction des tranches d'âge.

L'âge	17-36	37-43	N(effectif)	P value
Nombre	689	274	963	
Moyenne	$30,92 \pm 4,95$	$39,04 \pm 4,95$	963	0,001
AMH (ng/ml)	$2,95 \pm 2,51$	$1,42 \pm 2,51$	963	0,001

2) Impact des facteurs thyroïdiens

2.1. La TSH

Le nombre de femmes infertiles avec une TSH anormale $\geq 4,6$ mU/ml est de 108 soit un pourcentage de 11,21%. La TSH moyenne chez ces femmes est de $6,68 \pm 1,86$ mU/ml (Tableau 3).

Dans les centres de PMA, la valeur seuil de TSH admise avant de démarrer le traitement de stimulation ovarienne est inférieure à 2,5 mU/ml, donc les patientes avec un taux de TSH $\geq 2,5$ mU/ml sont d'abord orientées vers un endocrinologue.

Parmi les 963 patientes, 392 ont un TSH $\geq 2,5$ mU/ml ce qui représente 40,7%. La TSH moyenne est de $4,23 \pm 1,86$ mU/ml (Tableau 4).

Tableau 3 : La répartition des patientes selon les valeurs normales de TSH.

TSH	<4,6 mU/ml	$\geq 4,6$ mU/ml	P value
Nombre (%)	855 (88,79%)	108 (11,21%)	

Moyenne	2,18±1,83	6,68±1,86	0,001
---------	-----------	-----------	-------

Tableau 4: La répartition des patients selon la valeur seuil de TSH de 2,5mU/ml.

TSH	<2,5 mU/ml	≥2,5 mU/ml	P value
Nombre (%)	571(59,29%)	392(40,7%)	
Moyenne	1,63±1,84	4,23±1,86	0,001

- ❖ Deux cas d'hyperthyroïdie (TSH<0,1 mU/ml) ont été retrouvés.

2.1. Les Anti-TPO

Chez les 963 patientes consultant pour infertilité, le pourcentage d'Anti-TPO positif est de 18,48%.

Chez les 108 patientes hypothyroïdiennes, avec une TSH ≥ 4,6 mU/ml, les anticorps anti TPO ont été retrouvés chez 43 patientes, soit 39,81%.

Des AC anti TPO positifs ont été retrouvés chez 135 patientes avec TSH normale, soit 15,79%.

3) L'effet de l'hypothyroïdie sur la réserve ovarienne appréciée par le dosage d'AMH

Les patientes sont divisées en deux groupes selon la valeur normale de TSH (<4,6mU/ml).

Le nombre de patientes qui ont un TSH ≥4,6 mU/ml, est de 108. Les moyennes de l'AMH obtenues pour les deux groupes ne sont pas statistiquement différentes (Tableau 5).

Tableau 5 : La répartition de la TSH ≥4,6 sur l'AMH.

TSH	<4,6 mU/ml	≥4,6 mU/ml	P value
Nombre	855	108	
AMH (ng/ml)	2,53±2,51	2,37±2,51	0,80

➤ Corrélation entre la TSH et l'AMH

La droite de régression obtenue montre qu'il existe une corrélation négative entre le taux de TSH et l'AMH (r= -0,15).

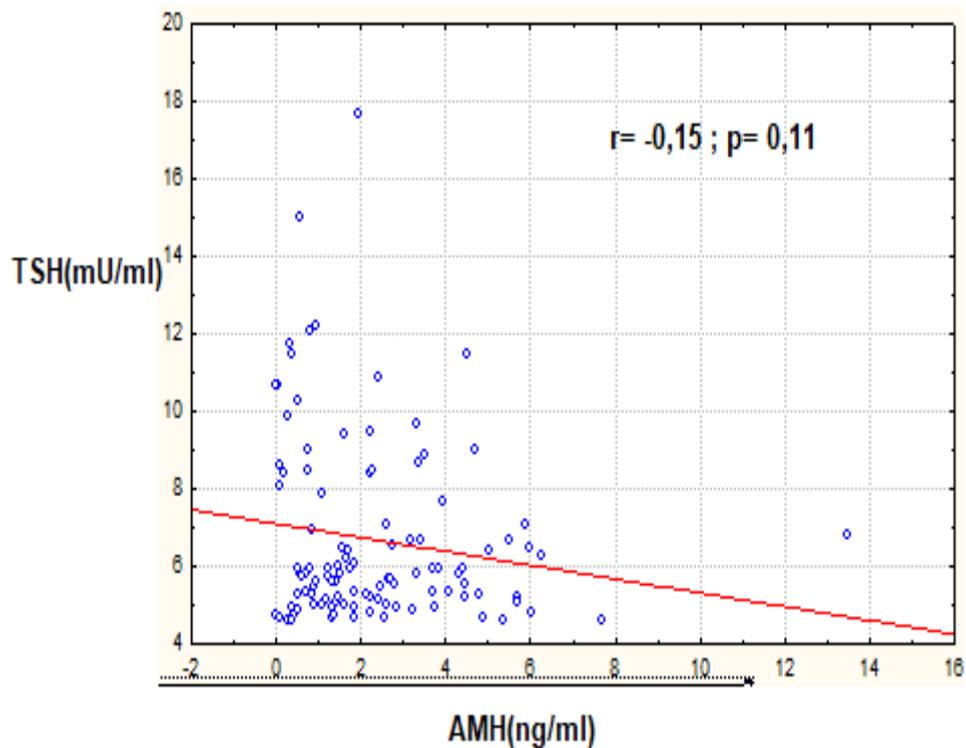


Figure 11 : Corrélation entre la TSH $\geq 4,6$ et l'AMH.

De même, lorsque l'on répartit les patientes selon la valeur seuil de TSH de 2,5 mU/ml, les moyennes de l'AMH obtenues pour les deux groupes ne sont pas statistiquement différentes (Tableau 6).

Tableau 6 : La répartition selon la valeur seuil de la TSH $\geq 2,5$.

TSH	<2,5 mU/ml	$\geq 2,5$ mU/ml	P value
Nombre	571	392	
AMH (ng/ml)	2,39 \pm 2,51	2,7 \pm 2,51	0,23

3.1. L'effet de l'Anti-TPO sur la réserve ovarienne

Les patientes qui ont un Anti-TPO positif (n=178), présente une moyenne d'AMH de 2,3 \pm 2,13 ng/ml. Il n'y a pas une différence significative entre les deux moyennes d'AMH de deux groupes (p=0,63) (Tableau 7).

Tableau 7 : L'impact de l'Anti-TPO sur l'AMH.

Population étudiée	Anti-TPO -	Anti-TPO +	P value
Nombre	785	178	
AMH (ng/ml)	2,56 \pm 2,59	2,3 \pm 2,13	0,63

3.2. L'effet cumulé de la TSH et de l'AC anti-TPO sur la réserve ovarienne

Pour les patientes qui ont une TSH $\geq 2,5$ et des AC anti TPO positifs, la moyenne d'AMH est de 2,33 \pm 2,1 ng/ml. Il n'existe pas de différence significative avec la moyenne d'AMH des patientes dont

la TSH et les anti-TPO sont normaux (Tableau 8).

Tableau 8 : L'impact de TSH $\geq 2,5$ et l'Anti TPO positifs sur l'AMH.

	TSH $\geq 2,5$ mU/ml AC anti-TPO positifs	TSH $< 2,5$ mU/ml AC anti-TPO négatifs	P value
AMH(ng/ml)	2,33 \pm 2,1	2,41 \pm 2,58	0,98

De même pour celles qui ont une TSH $\geq 4,6$ mU/ml et des Anti TPO positifs, la moyenne d'AMH est de 2,4 \pm 1,56 ng/ml. La différence est non significative (Tableau 9).

Tableau 9 : L'impact de TSH $\geq 4,6$ et l'Anti TPO positifs sur l'AMH.

	TSH $\geq 4,6$ mU/ml AC anti TPO positifs	TSH $< 4,6$ mU/ml AC anti TPO négatifs	P value
AMH(ng/ml)	2,4 \pm 1,56	2,58 \pm 2,58	0,61

Discussion

Le dysfonctionnement de la thyroïde est une situation connue pour réduire la probabilité de grossesse et influencer de manière négative sur le résultat de la grossesse. Les informations obtenues sur la relation entre le problème thyroïdien et l'infertilité restent à élucider. Il était nécessaire de faire une évaluation des facteurs thyroïdiens chez les femmes infertiles (Ain et al., 2017).

Rechercher une hypothyroïdie sub-clinique chez les femmes consultant dans un centre d'AMP est très important.

Les effets délétères de l'hypothyroïdie sont bien connus (crétinisme, la mort fœtale et les fausses couches) (Stagnaro-Green, 2011). Les directives de pratique clinique révisées de la société endocrinienne recommandent le dosage de la TSH sérique pour dépister un dysfonctionnement de la thyroïde chez les femmes âgées de plus de 30 ans atteintes d'infertilité ou ayant déjà eu une fausse couche (De Groot et al., 2012). Trois études randomisées (Negro et al., 2005 ; Abdel Rahman et al., 2010 ; Kim et al., 2011) ont montré que le dépistage et le traitement de l'hypothyroïdie subclinique dans les protocoles de FIV/ICSI ont permis de réduire le taux de fausses couches.

L'Association américaine des endocrinologues cliniciens (AACE) et l'Association américaine de thyroïde (ATA) recommandent de traiter par levothyroxine (L-thyroxine) toute femme présentant un taux de TSH préconceptionnel $\geq 2,5$ mU/ml. Elles recommandent également que le traitement par L-thyroxine soit envisagé chez toutes les femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique, lorsqu'elles planifient une grossesse (Jefferys et al., 2015).

11,21% des femmes infertiles consultant dans le centre TIZIRI ont présenté une TSH anormale $\geq 4,6$ mU/ml. Si on considère la valeur seuil de TSH en fertilité ($< 2,5$) selon les recommandations de l'association américaine des endocrinologues cliniques et l'association américaine de thyroïde, 40,7% des femmes infertiles consultant ont une TSH $\geq 2,5$ mU/ml. Ces patientes ont été orientées vers un endocrinologue pour normaliser un TSH avant de démarrer le traitement de stimulation ovarienne.

Les résultats obtenus dans notre étude sont similaires à ceux des recommandations de l'Association Nationale de Biochimie Clinique (NACB) suggèrent que le taux de 2,5 mU/mL soit considéré comme la limite supérieure de référence (Baloch et al., 2003). Une étude de cohorte de 2014 (Coelho Neto) portant sur 816 patientes infertiles rapporte une prévalence de 40%. Des améliorations des résultats en matière de reproduction ont été démontrées chez les femmes dont la TSH sérique était ramenée à des taux inférieurs à 2,5 mU/ml (Jefferys et al., 2015). Les preuves suggèrent que le traitement des troubles de la thyroïde et le maintien de taux de TSH inférieurs à 2,5 mU/ml pourraient améliorer les taux de conception chez les femmes infertiles et réduire la perte de grossesse précoce (Jefferys et al., 2015). L'équipe de Coelho Neto et al. en 2016 montrait que 29,9% des 650 patientes de leur série

avaient une TSH $\geq 2,5$ mU/ml. Une étude multicentrique, prospective, publiée en 2016 retrouvait un taux de TSH supérieur ou égal à 2,5 mU/ml chez 26,5% des patiente (Plowden et al., 2016). Une étude publiée récemment de Maud (2018) qui retrouvent une TSH supérieure à 2,5 mU/ml chez 37% de la cohorte. Une autre étude de Pelliccione et al. (2018) a analysé rétrospectivement le taux de TSH chez 4147 femmes prises en charge en FIV, 1074 d'entre elles, soient 26% avaient une TSH supérieure à 2,5 mU/ml, dans cette étude, le dosage de la TSH était réalisé avant le début de la stimulation. Dans l'article de Ngozi et al. (2019), les auteurs ont observé que les femmes dont les taux sériques de TSH étaient supérieurs à 2,5 mU/mL présentaient des perturbations menstruelles plus importantes (oligoménorrhée, aménorrhée et ménorragie) et des cycles anovulatoires, un risque plus élevé d'échec de la fécondation in vitro (Poppe et al., 2008 ; poppe et Velkeniers, 2003 ; Jefferys et al., 2015).

L'étude de Sridevi et Sandhya rani (2015), un dysfonctionnement de la thyroïde était présent chez 53% des femmes infertiles. Il est évident d'après l'observation que la fécondité du système de reproduction féminin est entravée par la modification des niveaux d'hormones thyroïdiennes. Dans cette étude, 29% des femmes infertiles avaient d'hypothyroïdie infraclinique. Dans une autre d'upendra et al. (2016) a montré que 27,9% de la population étudiée présentait un dysfonctionnement de la thyroïde associé à une infertilité.

Cependant, d'autres études prospectives et rétrospectives n'ont révélé aucune différence dans les résultats de la FIV entre les femmes dont la TSH sérique était inférieure à 2,5 mU/mL et ceux avec des élévations légères de TSH, définies comme un taux de TSH compris entre 2,5 et 5 mU/mL (hollowel et al., 2002).

Pour l'auto-immunité thyroïdienne, les AC Anti-TPO sont retrouvés chez 18,48% des patientes infertiles consultant à TIZIRI, soit un nombre de 178 parmi les 963 patientes répertoriées dans cette étude.

Dans la littérature, le taux d'incidence de l'auto immunité thyroïdienne chez les femmes infertiles est très variable. Ainsi, une étude menée en 2002 par Poppe et al. a révélé un taux d'anticorps anti-TPO positif chez 14% des patientes infertiles, alors chez les femmes fertiles le taux était de 8%. Une autre étude en 2013 montre la présence d'anticorps anti-TPO chez 16% des patientes infertiles (Unuane et al., 2013). Des études récentes ont montré également un pourcentage de 14% (Ploweden et al., 2016) et de 22% d'anticorps anti-TPO positifs chez les femmes infertiles (Wang et al., 2018).

Karmisholt et Laurberg (2008) ont démontré des associations significatives entre les auto-anticorps anti-TPO et l'augmentation de TSH. Ils ont également signalé qu'un nombre considérable de femmes

avec anticorps anti-TPO positifs ont présenté une dégradation de la fonction thyroïdienne au cours de l'année.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Weghofer et al. (2015) Les femmes dont le taux de TSH était supérieur à 2,5 mU/L étaient plus susceptibles de présenter une auto-immunité thyroïdienne ($P = 0,015$), particulièrement des anticorps anti-TPO ($P = 0,003$) par rapport aux femmes du groupe TSH inférieur à 2,5 mU/ml. Xue et al. (2015) soutiennent que l'auto-immunité thyroïdienne a un impact sur la fonction thyroïdienne, car les lésions tissulaires entraînent une augmentation du taux de TSH chez les femmes présentant des auto-anticorps thyroïdiens. Castillo et al. (2018) ont constaté que la positivité d'Anti-TPO était significativement plus fréquente chez les patientes présentant des taux de TSH supérieurs à 3,5 mU/ml.

Dans notre série, 15.76% des patientes, qui ont un taux de TSH inférieur à 4,6 mU/ml ont présenté des anticorps anti-TPO positifs. Il est fort possible que ces patientes aient été traitées par lévothyroxine, avant d'arriver au centre.

Concernant, l'impact des facteurs thyroïdiens sur le taux d'AMH, l'analyse statistique ne montre aucune différence significative mais il existe une corrélation négative ($r = -0,15$; $p = 0,11$). Nos résultats sont en accord avec ceux des travaux de Kuroda et al. (2015) qui ont également signalé une association entre les niveaux élevés de TSH et la diminution des concentrations en AMH. Cette étude japonaise a étudié cette association chez 67 patientes infertiles consécutives et 27 femmes fertiles. Ranjith et al. (2018) ont démontré chez les patientes infertiles que les taux de TSH avaient un impact sur les taux d'AMH et par conséquent sur la réserve ovarienne avec un coefficient de régression ($r = -0,2$; $p < 0,05$).

Nous avons observé une association entre l'auto-immunité thyroïdienne et la réserve ovarienne avec une différence non significative $p = 0,63$. Ferit et al. (2018) ont retrouvé de faibles concentrations sériques d'AMH chez les femmes présentant une auto-immunité thyroïdienne mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Concernant l'effet de l'hypothyroïdie et de l'auto-immunité thyroïdienne sur la réserve ovarienne, Polyzos et al. (2015) dans une étude rétrospective portant sur 5000 patientes n'ont pas observé d'association entre les troubles de la thyroïde et la réserve ovarienne estimée par les taux d'AMH.

Une étude rétrospective Souka et al. (2018) portant sur 153 femmes présentant un cycle menstruel normal, a montré que les auto-anticorps antithyroïdiens n'influencent probablement pas la réserve ovarienne chez les femmes euthyroïdiennes.

Conclusion

Conclusion

Des liens étroits existent entre la thyroïde et la fonction reproductive.

Les pathologies thyroïdiennes peuvent avoir un impact sur la capacité à concevoir un enfant et une incidence sur la grossesse. Il existe plusieurs pathologies liées à la thyroïde mais l'hypothyroïdie est la plus courante.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est simple mais dans la majorité des cas, le diagnostic est réalisé par hasard, faute de symptômes, au stade précoce de la maladie. Les taux de TSH devraient être maintenus à moins de 2,5 mUI/L chez ces femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique avant la grossesse. Les résultats obtenus renforcent la notion que l'évaluation de la fonction thyroïdienne doit faire partie intégrante de tout parcours d'Assistance Médicale à la Procréation, en sachant que l'infertilité touche 15% des couples. La prévalence de l'hypothyroïdie était plus élevée chez les femmes infertiles qui ont un taux de TSH $\geq 2,5$ que celles qui ont un TSH $\geq 4,6$ dans la population étudiée, donc cette étude a confirmé la valeur limite de TSH admise en fertilité dans les centres de PMA.

Le facteur thyroïdien TSH est généralement associé à l'auto-immunité (anti-TPO), cette étude rétrospective a pu confirmer l'association significative entre le TAI et l'hypothyroïdie (subclinique) chez les femmes infertiles en PMA.

Cette étude n'a pas retrouvé de corrélation entre l'hypothyroïdie et le taux d'AMH.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- A -

Abdel Rahman A.H, Aly A.H, Abbassy A.A, 2010. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *EndocrPract.* 16(5):792.

Ai J, Leonhardt J.M, Heymann W.R, 2003. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *The Journal of the American Academy of Dermatology.*48:641-659.

Ain N, Rehman H.A, Abdullah F.E, 2017. Correlation of Prolactin and Thyroid Hormone Levels in Infertile Women: A Cross-Sectional Study in Pakistan. *ClinExpPathol.* 7(1).

Agarwal A, Mulgiund A, hamada A, Chyatte M.R, 2015. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 13(37):1-9.

American Thyroid Association, 2017. Thyroid disease and pregnancy. Disponible sur https://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/hyperthyroidism_pregnancy_brochure.pdf.

Assistance médicale à la procréation, 2007. Le moniteur des pharmacies, Cahier II : formation – ordonnance. 2680: 6-15.

Association suisse des registres des cancers, 1990-1994. 4p.

-B-

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al, 2003. Guidelines committee, National academy of clinical biochemistry, Laboratory medicine practice guidelines, Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease, *Thyroid* 13:3-126.

Barnéoud L, 2013. La procréation assistée ? Comprendre vite et mieux. Saint-Just-la-Pendue: Belin.

Boivin L., Bunting J, Collins A, & Nygren, K, 2007. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demande for infertility medical care. *Hum Reprod.* 22(6):1506-1512.

Bouvenot G., Devulder B., Guille VIN L., Queneau P., Schaeffer A, 1996. Thyroïde Pathologie Médicale, Tome 5 Editions Masson: 407- 428.

Braem MGM, Voorhuis M, van der Schouw YT, et al, 2013. Interactions between genetic variants in AMH and AMHR2 may modify age at natural menopause. *PloS One.*8: e59819.

Braun JP, 2002. Biochimie Des Hormones, Ecole Nationale Vétérinaire De Toulouse: 69-92.

Bresson D, Cerutti M, Devauchelle G, Pugniere M, Roquet F, Bes C, et al, 2003. Localization of the discontinuous immunodominant region recognized by human anti-thyroperoxidase autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J. Biol. Chem.* 278: 9560-9.

-C-

Campbell N, Reece J, 2007. Biologie, chap05: Anatomie et physiologie animales, 7e Ed, Pearson

Education France: 1025-1048.

Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas M.P, Muzzo S, Mosso L, 2018. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country. *EndocrinolMetab.*33:466-472.

Castro P, Reboho AP, Soares RJ, et al, 2006. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin EndocrinolMetab.*91(1):213-20.

Chevrel J.P, Fontaine C, 1996. Anatomie de la thyroïde, Anatomie Clinique Tête et Cou, Springer Editions.

Ciliana Cardoso B. Costaa, Morgana et al, 2014. Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension Hospital UniversitárioEvangélico de Curitiba. Curitiba, PR, Brazil.04.001.

Coelho Neto M de A, Martins W de P, Melo AS de, Ferriani RA, Navarro PA, 2016. Subclinical Hypothyroidism and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras SocGinecol E Obstet.*38(11):552-8.

Conte-DevolxB, HemnJ.F ,Mundler O, Jaquet P , Brue T, Carayon P, De Micco C, 2006; Goitres et nodules thyroïdiens. (241) :1.

-D-

De Groot L, Abalovich M, Alexander E.K, Amino N, Barbour L, Cobin R.H, Eastman C.J, Lazarus J.H, Luton D, Mandel S.J, Mestman J, Rovet J, Sullivan S, 2012. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 97(8):2543-65.

Dewailly D, La Marca A, Nleson S, et al, 2014.The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Human Reproduction Update Advance Access published:* 1-16.

Dewailly D, et al, 2011.L'hormone antimüllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 39:514-517.

Devdhar M, Ousman YH, Burman KD, 2007.Hypothyroidism;*EndocrinolMetab Clin North Am.* 36(3):595-615.

Di Clemente N, Wilson C, Faure E, et al, 1994. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-mullerian hormone. *MolEndocrinol.* 8: 1006-20.

Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN, 2002. Regulation of ovarian function: the role of anti-mullerian hormone. *ReprodCambEngl.* 124: 601-9.

-E-

Edouard A, 2011. Thèse Soutenue Publiquement a La Faculté De Pharmacie Den Grenoble.

Elliot J, 2012.Medifocus Guidebook On: Female Infertility. s.l.Medifocus_com Inc.

-F-

Faucher J, Lachaine R., 2012. Biologie, Chap45 : les hormones et le système endocrinien, 9e Ed, Pearson Education France. Canada : 1131-1137.

Ferit K.K, Umit G, Yasin S, Ramazan K, Serdar G, 2018. Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism. Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Hitit University, Corum, Turkey. 14(3):521-526.

Frank H, Netter MD, 2009. : Atlas d'anatomie humaine.p: 68-9.

Fréour T, Mirallié S, Colombel A, Bachngohou K, Masson D, Barrière P, 2006. Anti-mullerian hormone: clinical relevance in assisted reproductive therapy. Ann Endocrinol (Paris). 67(6): 567-74.

Fréour T, Barrière P, 2011. Place actuelle de la réserve ovarienne dans le bilan et la prise en charge d'une infertilité. Collège National Des Gynécologues et Obstétriciens Français : 22.

-G-

Gaborit B, février 2014. Action physiologique des hormones thyroïdiennes: 12.

Granet P, 2010. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC (Elsevier masson SAS, Paris). Traité de Médecine Akos. 3-1362.

-H-

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al, 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 87(2): 489-99.

Huber G, Staijb JJ, Meier C, et al, 2002. Subclinical Hypothyroidism and Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve and Thyroid Antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 87:3221-6.

-J-

Jacques Young, 2016. Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration; atelier Infertilité masculine. 80. MCED www.mced.fr.

Jefferys A, Vanderpump M, Yasmin E, 2015. Thyroid dysfunction and reproductive health. Obstet Gynaecol. 17:39-45.

Jannini, E.A, Ulisse S, and D'Armiento M, 1995. Thyroid hormone and male gonadal function. Endocr Rev. 16(4): 443-59.

Jin M, Yu Y, Huang H, 2012. An update on primary ovarian insufficiency. Sci China Life Sci. 55: 677-686.

-K-

Kamoun P, Lavoigne A, Verueuil H, 2003. Biochimie et biologie moléculaire, chap29: Molécule informatives. Edition Flammarion Médecine-Sciences. Paris-France: 399-401.

Karmisholt J, Laurberg P, 2008. La TSH sérique et l'anticorps sérique peroxydase de la thyroïde fluctuent parallèlement et une forte excrétion d'iode urinaire prédit une défaillance thyroïdienne

ultérieure dans une étude d'un an menée chez des patients présentant une hypothyroïdie subclinique non traitée. Eur J Endocrinol. 158 : 209-215.

Kaptein E.M, Hays M.T, and Ferguson D.C, 1994. Thyroid hormone metabolism. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice.24: 431-463.

Kevenaar M.E, Laven J.S.E, Fong S.L, et al, 2008. A functional antimullerian hormone gene polymorphism is associated with follicle number and androgen levels in polycystic ovary syndrome patients. J ClinEndocrinolMetab.93: 1310-6.

Kevenaar M.E, Themmen A.P.N, Laven J.S.E, et al, 2007. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. Hum Reprod. 22: 1547-54.

Kevenaar M.E, Themmen A.P.N, Rivadeneira F, et al, 2007. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. Hum Reprod. 22: 2382-8.

Kierszenbaum L.A, 2006. Système immunitaire. In : Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Traduction de la 1^{er} édition américaine. De Boeck, Espagne: 268.

Kim J.H, Seibel M.M, Maclaughlin D.T, et al, 1992. The inhibitory effects of mullerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. J ClinEndocrinolMetab. 75: 911-7.

Kim C.H, Ahn J.W, Kang S.P, Kim S.H, Chae H.D, Kang B.M, 2011. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. FertilSteril. 95(5):1650-4.

Koch J, Rowan K, Rombauts L, Yazdani A, Chapman M, Johnson N, 2012. Endometriosis and Infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.

Krassas G.E, Poppe K, Glinoe D, 2010. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 31: 702-755.

Krassas, G.E., 2000. Thyroid disease and female reproduction; FertilSteril;74(6): p:1063-70.

Kuroda K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, Sato Y, Brosens J.J, Takeda S, 2015. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. J Assist Reprod Genet. 32(2):243-7.

-L-

La Marca A, Brokmans F, Volpe A, et al, 2009. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know?. Human reproduction.24(9): 2264-2275.

Lansacj, Barriere P, Barthelemy C, Bouchot O, 2005. AMP l'assistance médicale à la procréation

en pratique.

Lee T.H, Liu C.H, Huang C.C, Wu Y.L, Shih Y.T, Ho H.N, Yang Y.S, Lee M.S, 2008. Serum anti Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 23(1): 160-7.

Leger A, 1998 .Hyperthyroïdie, Pathologie Thyroïdienne : Diagnostic Et Traitement.Paris: Flammarion: 85-119.

Loosfelt H, Pichon C, Jolivet A, Misrahi M, Caillou B, Jamous M, et al, 1992. Twosubunit structure of the human thyrotropin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*89: 3765-9.

-M-

Makrelouf, 2016. Biochimie Des Hormones Thyroïdiennes. Cour de biochimie 2^{ème} année de Medicine.

Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M, 1991. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 125:58–66.

Mariebe M., 2008. Biologie humaine; Chap. 09 : le système endocrinien; 8e Ed. Pearson Education France, 47 bis, rue des Vinaigriers 75010 Paris: 346-349.

Mascarenhas N.M, Seth R. Flaxman, TiesBoerma, SherylVanderpoel, Gretchen A. Stevens, (2012). National, Regional, and Global Trends in InfertilityPrevalenceSince 1990: A SystematicAnalysis of 277 HealthSurveys. *PLOS Medicine.* 9(12).

Maud B, 2018. Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI, Étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges, Thèse d'exercice, Université de Limoges.

Michael G.R. Hull, David J. Cahill, 1998. Female infertility, *Endocrinology and Metabolism .Clinics of North America.* 27: 851-876.

Mongem, BEGERON C.H.R, LACROIX I, Olichon D, SCHLAMGETERM H, Septembre2006. CancérologieetBiologie,Marqueuretumorauxorgane par organe. Elsevier Masson SAS.France:119-153.

Mosbah R, Kourta L, Habel M.A, 2015. Male Subfertility and Efficacy of Fertimax™ Therapy. *Andrology.* 4: 138.

-N-

Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola E.C, Gismondi R, et al,2005. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: A prospective study. *Hum Reprod.*20:1529-33.

Ngozi C, Orazulike, Ehimen P Odum,2018. Evaluation of thyroid function in infertile female patients in Port Harcourt.*Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology.*

NorhS, Jorgensen A, Pedersen kM, Lauberg P, 2000. Post-Partum Thyroid Dysfunction In Pregnant Thyroid Peroxydase Antibody Positive Women Living In An Area With Mild To Moderate

Iodine Deficiency: Is Iodine Supplementation Safe. *J ClinEndocrinolMetab.*85(3) 191-8.

Norris, D.O, 1985. In: Vertebrate endocrinology.2nd edition Philadelphia.

Nys P, 2012. Hyperthyroïdie ou le dragster emballé : trop d'hormone. In : Le régime IG thyroïde. édition LEDUC.s: 38.

-O-

Olivennes F, Hazout A, et Frydman R, 2006. Assistance médicale à la procréation. Elsevier Masson.

Organisation mondial de la santé, 2016.

Osuka S, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nakamura T, Murase T, Kato N, Bayasula, Kotani T, Kikkawa F, 2018.Auto-anticorps thyroïdiens ne pas altérer la réserve ovarienne chez les femmes infertiles euthyroïdiennes: Une étude transversale. *Hormone and Metabolic Research* 50 (07): 537-542.

-P-

Pennings G, de Wert G, Shenfield F, & Cohen J, Ta J, 2009. Eshre Task Force on Ethics and Law. Force on Ethics and Law. 24(5): 1008-1011.

Pelliccione F, Lania A, Pizzocaro A, Cafaro L, Negri L, Morengi E, et al, 2018. Levothyroxine supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes in women with subtle hypothyroidism: a retrospective study.*GynecolEndocrinol off J IntSocGynecolEndocrinol* : 1-6.

Perez-martin A, 2007. Physiologie De La Glande Thyroïde. Faculté De Médecine Montpellier-Nimes.

Plowden T.C, Schisterman E.F, Sjaarda L.A, Zarek S.M, Perkins N.J, Silver R, et al, 2016. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J ClinEndocrinolMetab.* 101(6): 2358-65.

Polyzos N.P, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournay H, 2015. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod.*30:1690–6.

Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al , 2002. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid off J Am Thyroid Assoc.* 12 (11): 997-1001.

Poppe K, Velkeniers B, 2003. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol.*64: 45-50.

Poppe K, Velkeniers B, 2004. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 18:153–65.

Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D, 2008. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *EndocrinolMetab.*4:394-405.

-R-

Raisonnier, 2003. Molécules informationnelles. Cours de Biochimie métabolique et Régulations C1.

Ranjith Kumar C, Laxmikanth B, Nagaram S, 2018. Comparisons and correlations of anti mullerian hormone and thyroid stimulating hormones in fertile and subfertile women. International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 5(2):209-211.

Rebuffat S.A, NGuyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S, 2008. Antithyropoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. J. Clin Endocrinol Metab. 93: 929-34.

Renate L.R, 2008. Glande thyroïde; In : Histologie -1^{er} cycles des études médicales. De boeck, Belgique: 450-453.

Rima K. Dhillon-Smith, M.B., Ch.B., Ph.D., Lee J. Middleton, M.Sc., Kirandeep K. Sunner, M.Sc., Versha Cheed, M.Sc., Krys Baker, Samantha Farrell-Carver, Ruth Bender-Atik, B.A., Rina Agrawal, M.B., B.S., Ph.D., Kalsang Bhatia, M.B., B.S., Edmond Edi-Osagie, M.B., B.S., M.D., Tarek Ghobara, M.B., Ch.B., Pratima Gupta, M.D, et al, 2019. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N Engl J Med. 380:1316-1325.

Ross D.S, Cooper D.S, Martin K.A, 2008. Diagnosis of and screening for hypothyroidism: 16-2.

-S-

Sanlaville C.H, Bensimon C.H, juillet 2012. Physiologie médicale Le, 3e Ed, Chap. IV: la physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde. La Tipografica Varese S.P.A, Italie : 301-315.

Santelli D, Martin C, fonction thyroïdienne. In: Martin C, Riou B, Vollet B, 2006. Physiologie humaine appliquée: 519.

Schenckery J, Pungler V, 2001. L'assistance médicale à la procréation Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires cahier 2 du n 024000.

Schlumberger M, 2007. Chef du service de Médecine Nucléaire à l'institut Gustave Roussy (IGR): 24.

Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD, 2007. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 87(1):223-6.

Sohie G.M, D.O., 2007. Troubles Thyroïdiens: 1-3.

Sridevi N, Sandhya rani M, 2015. Study of Thyroid Profile in Infertile Women. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS) e-ISSN: 2278-3008, p-ISSN: 2319-7676. 10(3): 57-61.

Stagnaro-Green A, 2011. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 54 (3): 478-87.

Stenzel D, Huttner W.B, 2013. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and in human evolution. Front Neuroanat. 7:19.

Streuli I, Cantero-Perez P, Miserez-Zaugg C, 2013. Dosage sérique de l'hormone antimüllérienne gynécologie : indications et limites.Revue Médicale suisse. 9: 1954-1958.

-T-

Tomer y, 1997. Anti-thyroglobulinautoantibodies in autoimmunedisease: cross-reactive or pathogenic?.ClinicalImmunology and Immunopathology.82:3-11.

-U-

Upendra P.A, Farhat C, Banu B.C, Ayushma, Adhikarib C, 2016. Measurement of Fertility Benefits with Low Dose Thyroxine in Sub-fertile women. J. Lumbini Med Coll. 4(2).

Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al, 2013. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment Thyroid.23(8):1022-8.

-V-

Vlaeminck-Guillem V, 2011. Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC Endocrinologie-Nutrition. 10-002-B-10.

Vlaeminck-Guillem, 2003. Structure et physiologie thyroïdienne.Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris).Endocrinologie –Nutrition 10-002-B-10 : 13.

-W-

Wakim A.N, Polizotto S.L, Buffo M.J, Marrero M.A, Burholt D.R, 1993. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. FertilSteril. 59:1187–90.

Wang C, Crapo L.M, 1997. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. EndocrinolMetabClin North Am. 26:189–218.

Wang X, Ding X, Xiao X, Xiong F, Fang R, 2018. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility.ExpTher Med. 16 (4):3077-81.

Weetman AP, 2000. Graves'Disease. NEng J Med.343:1236-48.

WémeauJ.I, 2011. Généralité, anatomie, histologie. In : Les maladies de la thyroïde. Version électroniques.Elsevier Masson.

Weghofer A, Himaya E, Vitaly A. K, David H. B, Norbert G, 2015. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study.Reproductive Biology and Endocrinology. 13:43.

Widmaier E.P, Raff H, Strang K.T, 2013.Physiologie humaine, Chap11:systèmeendocrine, 6e Ed.EDUCATION CHENELIERE. Canada: 312-324.

Willem J.P, 2010.Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter Edition du Dauphin. Passim: 172.

World Health Organization, 2002.

-X-

Xue H, Yang Y, Zhang Y, Song S, Zhang L, Ma L, Brosens J.J, Takeda S, 2015. Le facteur inhibiteur de la migration des macrophages interagissant avec les cellules Th17 pourrait être impliqué dans la pathogenèse des lésions auto-immunes de la thyroïdite de Hashimoto. *Médiateurs Inflamm*: 621072.

Résumé

Ce travail a pour but de mettre en évidence la prévalence de la dysthyroïdie dans la population infertile consultant dans le centre d'Assistance Médicale à la Procréation Tiziri ainsi que l'association entre le dysfonctionnement thyroïdien et l'évaluation de la réserve ovarienne appréciée par le dosage de l'AMH.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 963 patientes qui ont consulté entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2018 à Tiziri.

11,21% des femmes infertiles avaient une TSH anormale $\geq 4,6$ mU/ml. 40,7% des femmes infertiles avaient présenté une TSH supérieure à la valeur seuil de 2,5 mU/ml. 18,48% des patientes infertiles avaient présenté une auto-immunité thyroïdienne. 39,81% des patientes infertiles avaient présenté une auto-immunité thyroïdienne avec une TSH $\geq 4,6$ mU/ml. 15,79% des patientes infertiles avaient présenté des Anti-TPO avec TSH normale. Cette étude n'a pas retrouvé de corrélation entre hypothyroïdie et le taux d'AMH.

Ces résultats renforcent la notion que l'évaluation de la fonction thyroïdienne doit faire partie intégrante de tout parcours d'Assistance Médicale à la Procréation, en sachant que l'infertilité touche 15% des couples.

Summary

This work aims to highlight the prevalence of dysthyroidia in the infertile consulting population in the Tiziri Assisted Human Reproduction Centre as well as the association between thyroid dysfunction and the ovarian reserve assessment assessed by the AMH assay.

This research is the retrospective study of 963 patients who visited Tiziri between January 1, 2018 and December 31, 2018.

11.21% of infertile women had abnormal TSH ≥ 4.6 mU/ml. 40.7% of infertile women had TSH above the threshold value of 2.5 mU/ml. 18.48% of infertile patients had thyroid autoimmunity. 39.81% of infertile patients had thyroid autoimmunity with ≥ 4.6 mU/ml TSH. 15.79% of infertile patients had Anti-TPO with normal TSH. The following study found no link between hypothyroidism and AMH levels.

These results reinforce the notion that the assessment of thyroid function must be an integral part of any Assisted Human Reproduction course, knowing that infertility affects 15% of couples.

ملخص:

هذا البحث هو دراسة بأثر رجعي لـ 963 مريض، قاموا بزيارة مركز تيزيري بين 1 يناير 2018 و 31 ديسمبر 2018.

11.21% من النساء المصابات بالعقم لديهم TSH أكبر من 4.6 ميلي وحدة دولية. (غير طبيعي).

40.7% من النساء المصابات بالعقم لديهم TSH أعلى من قيمة العتبة 2.5 ميلي وحدة دولية.

18.45% من مرضى العقم لديهم المناعة الذاتية للغدة الدرقية.

15.79% من مرضى العقم لديهم المناعة الذاتية مع TSH طبيعي (أقل من 4.6 ميلي وحدة دولية).

لم تجد هذه الدراسة أي صلة بين قصور الغدة الدرقية ومستويات AMH.

تعزز هذه النتائج فكرة أن تقييم وظيفة الغدة الدرقية يجب أن يكون جزءاً لا يتجزأ من أي دورة تدريبية تساعد على التكاثر البشري، مع العلم أن العقم يصيب 15% من الأزواج.