

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DE BLIDA-1

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



PROJET DE FIN D'ÉTUDE MASTER

OPTION : BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Thème

**Effet de faibles doses de Levothyrox (25-50ug) traitement de l'hypothyroïdie
sur quelques paramètres de la fertilité.**

Soutenu le, 21 juin 2023

❖ **PRESENTE PAR :**

- *M^{elle}* BENHASSINE Ikram.

❖ **JURY DE SOUTENANCE :**

| | | |
|--|--------------------------------------|-------------------|
| M^r. BESSAAD M.A | Maître de Conférences A (UB1) | Président. |
| M^{me}. ABDUL HUSSSAIN. A | Maître de Conférences A (UB1) | Encadrant. |
| M^{me}. BENAZOUZ. F | Maître Assistant A (UB1) | Examineur. |

Année universitaire : 2022-2023

Dédicaces



J'ai le Plaisir de dédier ce modeste travail :

À MES CHERS PARENTS ♥ Mohamed et Souad ♥

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez puisse Dieu, le très haut, vous accordez santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MOI-MEME, pour affronter toutes les difficultés pour y arriver ou je suis aujourd'hui.

♥ À MES SŒURS ♥

Chaïma, Roufaïda, Asma et Rihem, pour leur présence, soutien et encouragements, je vous souhaite de tout cœur beaucoup de réussites, et ensemble on va lever très haut la tête de nos parents.

♥ À celui qui a le plus beau sourire de ce monde, MON PETIT ♥

À MON FRÈRE Ibrahim Que Dieu vous protège, rende votre cœur heureux, prolonge votre vie et éloigne de vous tout mal.

♥ À MES CHÈRES AMIES ♥

Yousra, Razika, Ichrak, Nessrine pour être restées à ma côté, pour les rires et les bons moments passés ensemble.

*A Toute personne que j'aime ♥ et à toute personne qui
.m'aime. ♥*

Ikram.

Remerciement



Enfin, me voici 🎓 Ce fut vraiment un long parcours 🎓

♥ *Je remercie et loue **Allah**, le Très Miséricordieux et le Très Bienveillant, pour m'avoir accordé une bonne santé et un bien-être qui étaient nécessaires pour accomplir ce travail.*

♥ *Cette mémoire me donne l'opportunité d'exprimer ma gratitude sincère envers les personnes qui m'ont soutenu et contribué au développement de cette thèse pour **l'obtention de mon diplôme de Master de la promotion 2023.***

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à :

♥ *Mon encadrant « **Mme. ABDUL HUSSAIN. A** » Maître de Conférences à l'Université de Blida 01, pour l'honneur de superviser cette thèse. Je la remercie également pour ses précieux conseils, son aide et le temps qu'elle m'a consacré. Ma gratitude est sincère et profonde.*

♥ *Je tiens à remercier « **Mr. BESSAAD M.A** » Maître de Conférences à l'Université de Blida 01, pour sa présence et de me faire l'honneur de présider le jury de ce travail.*

♥ *J'adresse également mes remerciements à « **Mme. BENAZOUZ. F** » Maître Assistant à l'Université de Blida 1, pour avoir accepté de discuter et d'évaluer cette thèse. C'est un grand honneur pour moi.*

♥ *Un grand merci à vous tous qui avez ouvert la voie dans le domaine de la connaissance et de l'éducation, et à ceux qui ont travaillé avec nous sans rien attendre en retour. J'exprime mes remerciements les plus sincères et ma profonde reconnaissance à vous, mes enseignants. Je suis fier de vous considérer comme mes mentors.*

♥ *J'adresse mes sincères remerciements au « **Dr. CHACHOU. A** » médecin du laboratoire d'analyses médicales et biologiques de la wilaya de Blida, au « **Dr. BAHI. F** » le médecin gynécologue, « **Dr. BEN MEALEM. F** » médecin endocrinologue, pour les données qui m'ont été confiées et les informations qu'ils m'ont fournies.*

♥ *Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers **ma famille, mes amis et tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de ce long parcours, de près ou de loin.***

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| <i>Chapitre I : Données bibliographiques</i> | |
| 1. Aperçu sur la glande thyroïdienne | 2 |
| 2. La glande thyroïde | 2 |
| 2.1. Anatomie de la thyroïde | 2 |
| 3. Physiologie de la thyroïde | 3 |
| 3.1. Structure des hormones thyroïdiennes | 3 |
| 3.2. Les éléments essentiels dans la synthèse des hormones thyroïdiennes | 3 |
| 4. Régulation de la fonction thyroïdienne | 3 |
| 4.1. AxeHypothalamo-Hypophyso-Thyréotrope | 4 |
| 4.2. Rôle de l'iodure dans la régulation..... | 4 |
| 5. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes | 4 |
| 6. Les pathologies thyroïdiennes..... | 5 |
| 6.1. L'hypothyroïdie..... | 5 |
| 6.1.1. Etiologies de l'hypothyroïdie | 6 |
| 6.1.2. Traitement | 6 |
| 7. Hypothyroïdie et fertilité | 6 |
| 7.1. Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction | 7 |
| 7.2. Hypothyroïdie (fruste) ou infra clinique sur la fertilité féminine | 7 |
| 7.3. Traitement | 8 |
| 8. Hypothyroïdie et grossesse..... | 8 |
| 8.1. Traitement | 9 |
| 9. Impact de l'hypothyroïdie sur l'ovaire..... | 9 |
| 10. Hypothyroïdie et fertilité masculine | 9 |
| 11. Exploration Biologique de la thyroïde..... | 9 |
| 11.1. Bilan hormonal | 10 |
| 11.1.1. Dosage de la thyroïdostimuline (TSH) | 10 |
| 11.1.2. Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)..... | 10 |
| 11.2. Bilan immunologique | 10 |
| 11.2.1. Dosage des anticorps antithyroïdiens | 11 |
| 12. Imagerie..... | 11 |
| 12.1. Une échographie thyroïdienne..... | 11 |
| 12.2. La scintigraphie thyroïdienne | 11 |

Chapitre II: Matériels et méthodes

| | |
|--|-----------|
| 1.Lieu d'étude..... | 12 |
| .2Objectif principal | 12 |
| 3.L'objectif secondaire..... | 12 |
| 4.Population étudiée..... | 12 |
| 5.Collecte des données..... | 13 |
| 6.Matériels et méthodes | 13 |
| 6.3. Méthodes..... | 13 |
| 7.Dosage des paramètres utilisés pour l'étude | 14 |
| 7.1. Dosage de thyroestimuline hormone TSH..... | 14 |
| 7.2. Dosage de la FT3 et FT4..... | 14 |
| 7.3. Dosage des anti-thyroperoxydase (anti-TPO)..... | 15 |

Chapitre III: Résultats et discussions

| | |
|--|-----------|
| 1.Analyse descriptive de la population étudiée | 16 |
| 1.1. Répartition de la population selon le sexe | 16 |
| 1.2. Répartition de la population étudiée selon l'âge | 16 |
| 1.3. Répartition de la population étudiée en fonction des années et d'âge.. Error! Bookmark not defined. | |
| 1.4. Répartition de la population étudiée selon le poids idéals (IMC) | 18 |
| 1.5. Le bilan plus demandé par les médecins | 18 |
| 1.6. Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie selon le traitement..... | 19 |
| 1.7. Répartition des sujets étudié selon les deux doses(25-50ug) de Levothyrox..... | 19 |
| 1.8. Répartition de l'ensemble des femmes hypothyroïdien étudiées présente des problèmes de fertilité..... | 20 |
| 1.9. Répartition de l'ensemble des hommes hypothyroïdien étudiées présente des problèmes de fertilité..... Error! Bookmark not defined. | |
| 1.10.Répartition des deux sexes (féminin/masculin) atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge ... | 22 |
| 1.11.Dosage de TSH des patients étudiée atteints d'hypothyroïdie avant le traitement et après le traitement | 24 |
| 2.Étude statistique..... | 24 |
| Conclusion | 25 |

Références bibliographiques

Annexes

Liste des Figures

| | |
|---|-----------|
| Figure. 1 : Anatomie de la glande thyroïdienne_____ | 2 |
| Figure.2 : Coupe histologique de la thyroïde_____ | 3 |
| Figure.3 : Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité (A) et au repos (B)___ | 3 |
| Figure.4 : Structure des hormones thyroïdiennes_____ | 4 |
| Figure. 5 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 etT4 (A), et le rétrocontrôle négatif_____ | 6 |
| Figure. 6 : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe_____ | 16 |
| Figure.7 : Répartition de la population étudiée selon l'âge_____ | 17 |
| Figure.8 : Pourcentage de population étudiée selon le poids idéals (IMC)_____ | 17 |
| Figure.9 : Pourcentage de test plus demandé_____ | 18 |
| Figure.10 : Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie selon le traitement_____ | 19 |
| Figure.11 : Fréquence des deux doses 25-50ug de Levothyrox_____ | 19 |
| Figure.12 : Répartition de l'ensemble des femmes hypothyroïdien étudiées présente des problèmes de fertilité _____ | 20 |
| Figure.13 : Répartition de l'ensemble des hommes hypothyroïdiens étudiés présente des problèmes de fertilité _____ | 21 |
| Figure.14 : Pourcentage de femmes atteintes des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge_____ | 22 |
| Figure.15 : Pourcentage des hommes atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge_____ | 23 |
| Figure.16 : Dosage de TSH des patients étudiée atteints d'hypothyroïdie avant le traitement et après le traitement_____ | 24 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau. I : L'iode et La thyroglobuline dans la synthèse des hormones thyroïdiennes_____ | 5 |
| Tableau. II : Rôle des hormones et leur Régulation par l'axe hypothalamo-thyréotrope_____ | 5 |
| Tableau. III : Effets biologiques des hormones thyroïdiennes_____ | 6 |
| Tableau. IV : Les types d'hypothyroïdie_____ | 7 |
| Tableau.V : Les étiologies principales de l'hypothyroïdie_____ | 7 |
| Tableau.VI : l'impact de l'hypothyroïdie fruste sur la fertilité, et le diagnostic et de traitement associées_____ | 9 |
| Tableau. VII : Problèmes de fertilité subis par les deux sexes (Hommes /Femmes), parmi la population étudiée_____ | 12 |
| Tableau. VIII: Matériels utilisés au niveau du laboratoire de sérologie_____ | 13 |
| Tableau. X : Répartition de la population selon le sexe_____ | 16 |
| Tableau XI : Interprétation de l'indice de masse corporelle IMC_____ | 17 |

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

Anti-TPO: Anticorps anti thyroïde peroxidase.

ATPase: Adenosine-triphosphatase.

DEHAL1: Iodotyrosinedéshalogenase.

DIT: Diiodothyrosine.

ECL: Electrochimiluminescence.

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante.

FT3: T3 libre(T3L).

FT4: Thyroxine libre(T4L).

GnRH: Gonadotrophine Releasing Hormone.

GT: Glandethyroïde.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HAMA : Anticorps Humains Anti-Souris.

HaT : La thyroïdite de Hashimoto.

HCG : L'hormone chorionique gonadotrophique.

HT : Hormone thyroïdienne.

HYPERPRL : Hyperprolactinémie.

I⁻ : iodure.

IO₃⁻ : Iodate.

IRP : Implémentation Research Platform.

K⁺ : Potassium.

LH : Hormone Lutéinisante.

LT₄ : Lévothyroxine (L-T₄).

MIT : Monoiodothyrosine.

Na⁺ : Sodium.

NIS : Symport sodium iodure.

NPV : Noyau Paraventriculaire.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

OVPK : Ovaire Polykystique.

OVPK : Ovaire Polykystique.

PF : Problème de fertilité.

PPT : Thyroïdite de post-partum.

PRL : Prolactine.

rT3 : Triiodothyronine ou la reverse T3.

SGT : Thyroïdite granulomateuse subaiguë.

T2 : di iodothyronine.

T3 : Triiodothyronine.

T4 : Tétraiodothyronine ou thyroxine.

TBG: Thyroxin Binding Globulin.

TG ou TGB: Thyroglobuline.

TPA: Tripropylamine.

TPO:Thyropéroxydase (Thyroïdeperoxydase).

TRH: Thyrotropin releasing hormone.

TSH: **Thyroid** stimulating hormone.

TSI : Immunoglobuline stimulant la thyroïde.

TTR : Transthyrétine.

Résumé

L'objectif de cette étude est étudié et déterminer l'efficacité biologique de faibles doses de Levothyrox 25-50ug utilisées dans le traitement de l'hypothyroïdie sur quelques paramètres la fertilité, chez les hommes et les femmes présentant un déséquilibre hormonal dû à une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes T3-T4.

Nous avons travaillé sur une population de **64 cas** confirmés (homme /femme) par le médecin gynécologue Dr Bahi, ayant des problèmes de fertilité liés à des troubles thyroïdiennes, notamment :

Troubles du cycle menstruel (aménorrhée, oligoménorrhée, ménométrorragie, syndrome des ovaires poly kystiques, anovulation) chez les femmes. Et nous avons constaté selon l'étude que **l'aménorrhée** était le problème le plus courant chez les femmes, touchant **41 %** des cas, suivi de **l'anovulation** avec un taux de **28 %**.

Chez les hommes, on a trouvé des problèmes liés au production et maturation des spermatozoïdes, tels que la tératospermie (**67%**), l'asthénospermie (**28%**) et l'oligospermie (**6%**).

Finalement, nous avons constaté que les plus exposées à ces problèmes (hommes et femmes) étaient celles atteintes d'hypothyroïdie à un taux de **67 %**, avec une moyenne de TSH=**5,35 µUI/ml**, et ils sont sous traitement au Levothyrox (25-50ug), et d'après ce que nous avons trouvé, la dose la plus consommée par cet échantillon (hommes et femmes) était de **50ug**, représentant **60 %** des cas.

Les résultats indiquent que l'utilisation de ces faibles doses de médicament peut avoir un effet positif sur certains indicateurs de fertilité. Chez les femmes, une amélioration de la régularité du cycle menstruel est observée. Certaines femmes ayant des difficultés à concevoir ont également constaté une augmentation de leur capacité à tomber enceintes.

Pour les hommes, une amélioration de la production de sperme a été observée chez cinq des participants à l'étude, selon les résultats des analyses de spermogramme.

Mots clés : Hypothyroïdie, Hormones thyroïdiennes (T3-T4), TSH, Fertilité féminine, Fertilité masculin, Levothyrox 25-50ug.

Abstract

The objective of this study is to investigate and determine the biological efficacy of low doses of Levothyroxine (25-50µg) used in the treatment of hypothyroidism on various fertility parameters in men and women with hormonal imbalances due to insufficient secretion of thyroid hormones.

We conducted our research on a population of 64 confirmed cases (men/women) diagnosed by Dr. Bahi, a gynecologist, who were experiencing fertility problems related to thyroid disorders, including:

Menstrual cycle disorders (amenorrhea, oligomenorrhea, menometrorrhagia, polycystic ovary syndrome, anovulation) in women. According to our study, amenorrhea was the most common issue among women, affecting **41%** of the cases, followed by anovulation with a rate of **28%**.

In men, we found problems related to sperm production and maturation, such as teratospermia (**67%**), asthenospermia (**28%**), and oligospermia (**6%**).

Ultimately, we observed that the individuals most affected by these issues (both men and women) were those diagnosed with hypothyroidism, accounting for 67% of the cases, with an average level of TSH=**5.35µIU/ml**. They were being treated with Levothyroxine (25-50µg), and based on our findings, the most commonly consumed dose among this sample group (men and women) was **50µg**, representing **60%** of the cases.

The results indicate that the use of these low doses of medication may have a positive effect on certain fertility indicators. In women, improvements in the regularity of the menstrual cycle were observed. Some women who had difficulties conceiving also reported an increase in their ability to become pregnant.

For men, improvements in sperm production were observed in five of the study participants, according to the results of the sperm analysis.

Keywords: Hypothyroidism, Thyroid Hormones (T3-T4), TSH, Female Fertility, Male Fertility, Levothyroxine 25-50ug.

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة وتحديد الفعالية البيولوجية لجرعات منخفضة من ليفوثيروكس 25 مكغ، و50 مكغ المستخدمة في علاج فرط النشاط الدرقي، وتأثيرها على بعض مؤشرات الخصوبة لدى الرجال والنساء الذين يعانون من اضطرابات هرمونية ناتجة عن نقص في إفراز الهرمونات الدرقية.

لقد عملنا على مجموعة مؤلفة من 64 حالة مؤكدة (رجال/ نساء) من قبل الطبيب النسائي الدكتور بهي، والذين يعانون من مشاكل الخصوبة المرتبطة باضطرابات الغدة الدرقية، بما في ذلك:

اضطرابات الدورة الشهرية (عدم حدوث الطمث، نقص الطمث، نزف بين الدورات الشهرية، متلازمة المبايض المتعددة الكيسات، عدم التبويض) لدى النساء. وقد لوحظ في الدراسة أن عدم حدوث الطمث كان المشكلة الأكثر شيوعاً بين النساء، حيث تأثرت 41% من الحالات بهذا الاضطراب، تليها عدم التبويض بنسبة 28%

بالنسبة للرجال، تم اكتشاف مشاكل تتعلق بإنتاج ونضج الحيوانات المنوية، مثل التشوهات الحيوية في الحيوانات المنوية 67%، وضعف حركتها 28%، ونقص عددها 6% من الحالات الكلية.

وختاماً، لوحظ أن الأكثر تعرضاً لهذه المشاكل (الرجال/ النساء) هم المرضى الذين يعانون من خمول في الغدة الدرقية بنسبة 67%، بمتوسط $TSH = 5.35 \mu UI/ml$ ، وهؤلاء الأشخاص هم تحت علاج ليفوثيروكس (25/50 ميكروجرام). وبناءً على ما تم التوصل اليه من الدراسة فإن الجرعة الأكثر استخداماً من قبل هذه العينة (الرجال والنساء) هي 50 ميكروجرام، وتمثل 60% من الحالات.

تشير النتائج إلى أن استخدام هذه الجرعات المنخفضة من الدواء يمكن أن يكون له تأثير إيجابي على بعض مؤشرات الخصوبة. بالنسبة للنساء، تم ملاحظة تحسن في انتظام الدورة الشهرية. ولاحظ بعض النساء اللاتي يعانين من صعوبة في الحمل زيادة في قدرتهن على الحمل.

أما بالنسبة للرجال، فقد تم ملاحظة تحسن في إنتاج الحيوانات المنوية لدى خمسة رجال، وفقاً لنتائج تحاليل السائل المنوي.

الكلمات المفتاحية: قصور الغدة الدرقية، هرمونات الغدة الدرقية، خصوبة النساء ، خصوبة الذكور ، ليفوثيروكس 25-50 ميكروجرام.

Introduction

Introduction

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou, plaquée sur la face antérieure de la trachée, agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Bien que les goitres soient décrits depuis des temps reculés, la fonction thyroïdienne est restée longtemps mystérieuse. (Amélie, 2010).

Cependant, les maladies thyroïdiennes sont la neuvième place des pathologies les plus fréquentes dans le monde, car cette pathologie a touché un grand nombre de personnes. Les problèmes de thyroïde ont tendance à augmenter avec l'âge. Ces dernières années, des recherches ont montré que les femmes sont les plus touchées de troubles thyroïdiens que les hommes. (Letihon, 2018). et parmi ces troubles l'hypothyroïdie est une affection qui se caractérise par une diminution du fonctionnement de la glande thyroïdienne notamment, de la tri-iodo-thyronine (T3) et/ou de la tétra-iodo-thyronine (T4) ou thyroxine, parallèlement à une augmentation de la TSH. (Goetz, 2021), Et l'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose (Mosnier-Pudar, 2001).

En effet, les dysfonctionnements de la thyroïde peuvent entraîner des troubles menstruels et une insuffisance ovarienne prématurée et une infertilité chez les femmes. (Poppeet al., 2020). Elle peut aussi affecter la capacité des hommes à féconder leur partenaire, Ceci en affectant directement les processus de production et de maturation du sperme.

Le traitement est généralement purement substitutif et le plus souvent poursuivi à vie. Il consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes dont l'objectif est de faire disparaître les signes cliniques et les troubles fonctionnels ressentis par la personne en restaurant les concentrations hormonales tissulaires en T3 qui est le métabolite actif de la T4. Commercialisée sous forme de lévothyroxine (LT4) : Levothyrox ®, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175, 200 µg. (Athanasiadou, Tragiannidis, Kourtiet al., 2006).

Le traitement doit être instauré d'autant plus progressivement que la personne est âgée et que les pathologies sont profondes et anciennes. (Alice, 1992) La quantité de Levothyrox que vous prenez dépend de son efficacité. Le nombre de doses que vous prenez par jour, l'intervalle entre les doses et la durée pendant laquelle vous devez prendre le médicament dépendent tous de l'état du patient. Ce système est très important pour assurer la stabilité de l'état du patient et éviter toutes les possibilités qui pourraient entraîner une détérioration de son état ou tomber dans des problèmes d'infertilité dans les couples.

Notre étude prospective a pour objectif d'étudier l'effet de faibles doses de traitement de l'hypothyroïdie Levothyrox ® (25 et 50ug) sur quelques paramètres de la fertilité féminine et masculine.

Alors : **Comment les troubles de la thyroïde peuvent affecter sur la fertilité ?**

-Quelle est l'effet de traitement de l'hypothyroïdie sur la fertilité ?

Chapitre I

Données bibliographiques

1. Aperçu sur la glande thyroïdienne

Le mot thyroïde provient du mot grec « thyroeidos », qui signifie thyros : bouclier, eidos : forme. La glande thyroïde est le plus grand organe endocrine, Elle représente la police régulatrice de l'organisme, grâce à la production d'hormones capables de commander à la thyroïde d'agir à distance (**Hershman, 2020**).

Elle est très nécessaire pour le bon fonctionnement du corps. Actrice essentielle du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions indispensables à l'équilibre du corps. La sécrétion et la synthèse des hormones thyroïdiennes sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles (**Hervé, 2009**). La principale hormone produite par la glande thyroïde est la thyroxine, et elle participe à la régulation du métabolisme corporel et est particulièrement impliquée dans les processus de croissance, dans la différenciation tissulaire, ainsi que dans la régulation du développement physique et mental (**Gaulin et Guelmane, 2013**).

2. La glande thyroïde

2.1. Anatomie de la thyroïde

La glande thyroïde se trouve dans la partie antéro-inférieure du cou, au-dessous du larynx et contre la trachée (**Figure. 1**). Cet organe commence à la ligne oblique du cartilage thyroïde (pomme d'Adam) et s'étend jusqu'au cinquième ou sixième anneau trachéal presque (**Syed Khalid et Shamim, 2016**). Elle comprend deux lobes qui ont chacun les mensurations suivantes : 4 à 5 cm de hauteur et 2 à 2.5 cm de largeur et d'épaisseur. Ils sont reliés par un isthme de 0,5 cm d'épaisseur, d'environ 2 cm de hauteur et de largeur.

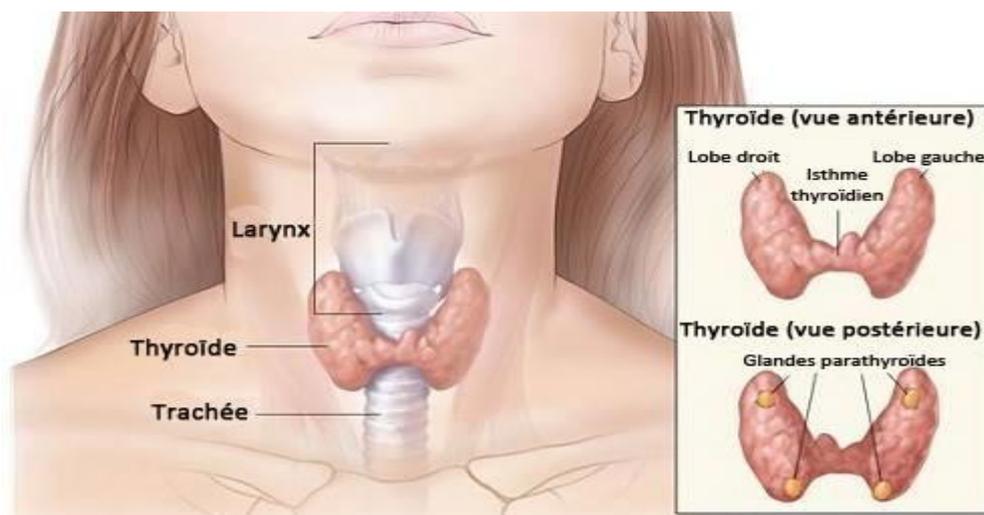


Figure. 1 : Anatomie de la glande thyroïdienne (**Netter et Lamoglia, 2012**)

2.2. Histologie de la thyroïde

La thyroïde humaine contient à l'intérieur d'une structure morfo fonctionnelle unique appelée le follicule, qui composé de deux types de cellules (**Berger-Dutrieux, 2001**).

Les cellules folliculaires ou thyrocytes

Les cellules folliculaires ou thyrocytes sont des cellules polarisées réalisant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), de diamètre de 200 mm (**Bernard et al.,2005**) (**Figure. 2**). Ces cellules représentent plus de 99 % des cellules de la glande, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline (Tg). Et contenant de ce fait **le colloïde (Figure.3)**, une substance amorphe et jaunâtre, et un lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

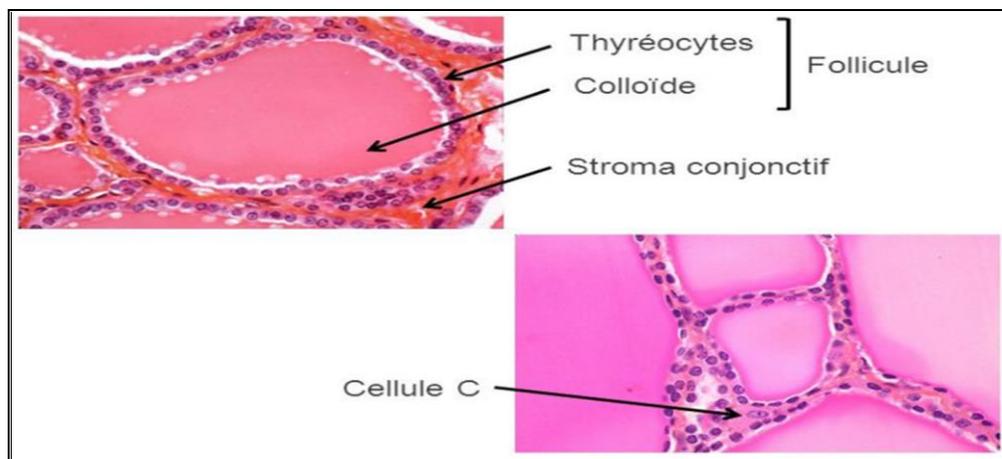


Figure.2 : Coupe histologique de la thyroïde (**Mekkiet al., 2017**).

L'aspect des cellules thyrocytes varie selon l'état de leur activité. Au repos, les cellules sont abondamment aplaties de colloïde et deviennent très acides. A l'inverse, à l'état hyperactif, les cellules prennent une forme cylindrique et les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que le colloïde se colore moins vivement (**Figure. 3**) (**Chernock et Williams, 2021**).

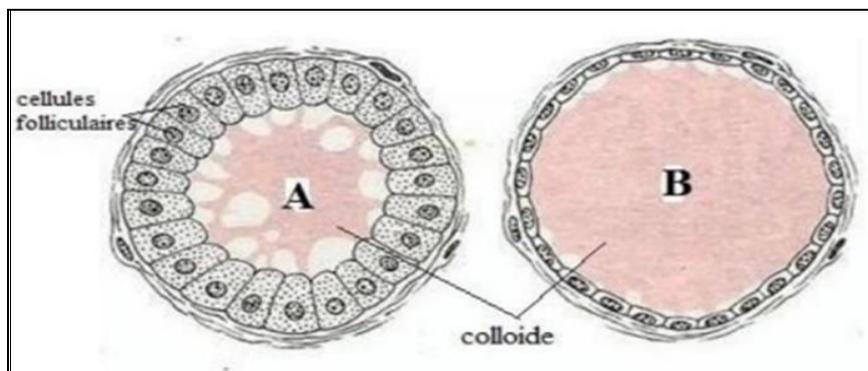


Figure.3 : Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité (A) et au repos (B) (**Wemeau, 2012**).

Les cellules para folliculaires ou cellules C

Les cellules para folliculaires sont associées aux follicules thyroïdiens, responsables de la synthèse de la thyrocalcitonine (hormone qui réduit la calcémie) et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien (Kierszenbaum *et al.*, 2006). Elles sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur nom de cellules para folliculaires.

3. Physiologie de la thyroïde

La thyroïde sécrète trois types d'hormones nécessaires : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4), dérivés iodés de la tyrosine, et la calcitonine, une hormone polypeptidique. La T4 et la T3 sont produites par les cellules folliculaires, et la sécrétion de la calcitonine par les cellules C qui ont une origine embryologique distincte (Marshall et Bangert, 2005).

3.1. Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont une structure organique commune : la tyrosine, dérivée de l'acide aminé tyrosine et constituée de deux cycles phénoliques reliés par un pont diphenyl-éther (Perez-Martin, 2007). Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et l'emplacement des atomes d'iode qu'elles transportent (Wémeau, 2010). T4 contient deux atomes d'iode sur un cycle phényle (externe) alors que T3 ne contient qu'un seul atome (Figure. 4) (Imam et Ahmad, 2016 ; Ryndak-Swiercz, 2010).

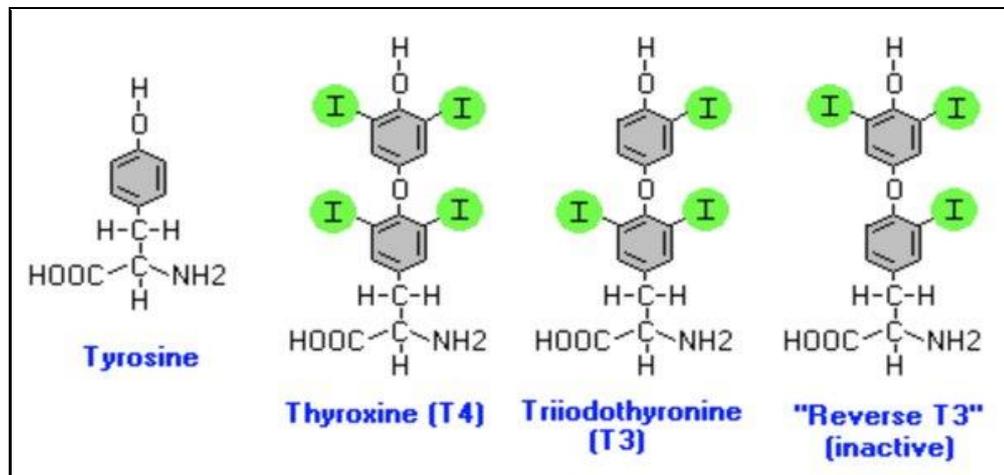


Figure.4 : Structure des hormones thyroïdiennes (Ryndak-Swiercz, 2010)

3.2. Les éléments essentiels dans la synthèse des hormones thyroïdiennes

Les HT (T3) et (T4) sont synthétisées à partir d'un élément très essentiel est l'iode (Brucker-Davis *et al.*, 2016), et d'une glycoprotéine : la thyroglobuline (Tableau.I).

Chapitre I : Données bibliographiques

Tableau.I : L'iode et La thyroglobuline dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (Brucker-Davis *et al.*, 2016 ; Nguyen *et al.* 2008 ;Guedouar, Djadane et Merakeb, 2018).

| L'iode | La thyroglobuline |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">-On trouve principalement dans notre alimentation, et l'élément le plus riche de cet élément provient du milieu marin (algues, mollusques, crustacés, poissons, etc.). Et celui-ci se présente sous forme d'iodure (I-) ou d'iodate (IO₃-) qui est absorbé dans l'intestin puis fixé très vite par la thyroïde-Soit également concentré par la glande mammaire, la muqueuse gastrique, les glandes salivaires, les ovaires et le plexus choroïde | <ul style="list-style-type: none">-Glycoprotéine particulière synthétisée par la cellule thyroïdienne.-Synthétisée dans les ribosomes des cellules thyroïdiennes et migre vers la lumière ou est stockée dans le colloïde extracellulaire.-Elle assure le stockage de l'iode. |

4. Régulation de la fonction thyroïdienne

La régulation de l'activité thyroïdienne dépend en grande partie de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) sécrétée par l'hypophyse, qui stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes et la captation d'iode. Cela influe aussi sur la croissance et le développement des thyrocytes (Schlumberger, 2017).

4.1. Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyréotrope

Le principal système de régulation thyroïdienne (**Tableau. II**), est représenté par l'axe hypothalamo-thyréotrope (Gaborit, 2014).

Tableau. II : Rôle des hormones et leur Régulation par l'axe hypothalamo-thyréotrope (Ben Yachou, 2013 ;Guénard, 2009 ;Aderet *et al.*, 2006).

| Hormones | Rôle et Régulation |
|--|--|
| Tri peptide hypothalamique(TRH) | <ul style="list-style-type: none">-Principalement produit par le noyau paraventriculaire (NPV).-Stimule la production de TSH par l'hypophyse antérieure.-Agit comme un facteur de croissance de la thyroïde. |
| L'hormone stimulante de la thyroïde (TSH) | <ul style="list-style-type: none">-Stimule la prolifération des cellules folliculaires de la glande thyroïde et la production de T3 et T4.-La synthèse et la sécrétion de TSH sont contrôlées par plusieurs facteurs, dont le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sur la sécrétion de TRH par l'hypothalamus et de TSH par l'hypophyse (Figure. 5).-Inhibée par l'augmentation des concentrations de T3 et de T4, et vice versa. |

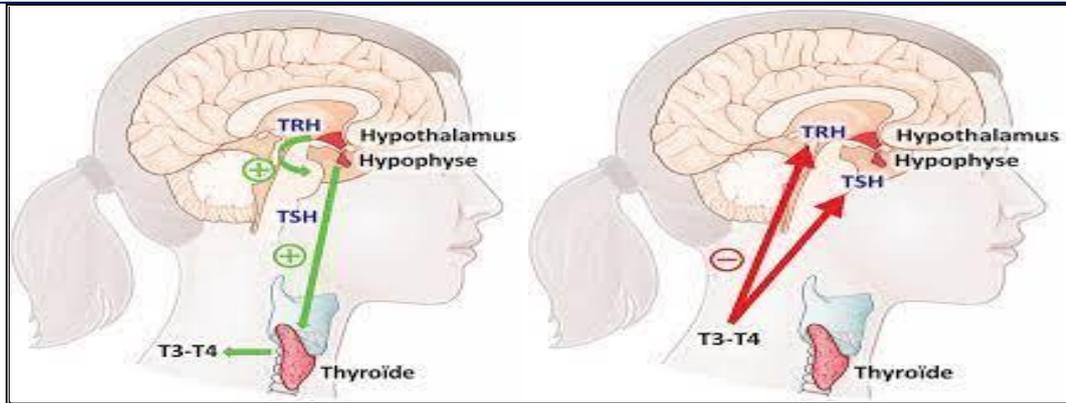


Figure. 5 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4, et le rétrocontrôle négatif (Ecochard, 2011).

4.2. Rôle de l’iode dans la régulation

L’iode minéral joue un rôle direct important dans la régulation des hormones thyroïdiennes et de l’activité thyroïdienne. Selon **Wolff-Chaikoff**: Des doses élevées ou faibles d’iode inhibent la régulation de T3 ou T4 et le couplage aux radicaux iodotyrosine.

Le but de ce mécanisme est de protéger la glande d’une augmentation brutale de l’iode (Wémeau, 2010).

5. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

Tableau. III : Effets biologiques des hormones thyroïdiennes (choksiet al., 2003).

| Effets d'ordre général | Effets sur la reproduction |
|---|--|
| -Augmentation de la production de la chaleur, d’énergie, de la consommation en oxygène avec une élévation du métabolisme de base. | Chez l’homme : -Importantes pour la maturation des testicules et la maturation des spermatozoïdes Chez la femme : -Intervention dans le développement de l’appareil reproducteur féminin. |

6. Les pathologies thyroïdiennes

Les pathologies thyroïdiennes sont plus fréquentes dans le monde. Alors que les femmes sont généralement plus affectées que les hommes.

Il peut s’agir de nombreux troubles de la thyroïde (LindeckeretTramalloni ,2021) :

- Anomalie morphologique (goitre, nodule).
- Un cancer.
- Maladie auto-immune (maladie de Hashimoto pour l’hypothyroïdie, maladie de Basedow pour l’hyperthyroïdie) (Bousbaineet al., 2020).
- Mais les plus fréquents sont : l’hypothyroïdie (déficit en hormones thyroïdiennes) et l’hyperthyroïdie (thyrotoxicose).

6.1. L’hypothyroïdie

L’hypothyroïdie est définie comme étant un état d’hypofonctionnement de la glande thyroïde caractérisée par une hyposécrétion des hormones thyroïdiennes accompagnée d’une élévation de la TSH hypophysaire ; ce qui mène à une insuffisance d’imprégnation de l’organisme par les hormones thyroïdiennes dont les conséquences sont d’intensité variables, allant d’une fatigue généralisée, frilosité, prise de poids, léthargie vers des cas plus graves à savoir le crétinisme caractérisé par une arriération mentale dont la prise en charges des individus qui en sont atteints est lourde (**Ladsous et Wémeau, 2018**).

L’hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines, hypothalamique, hypophysaire ou encore thyroïdienne, selon l’origine, trois types d’hypothyroïdie ont été décelés selon (**Tableau. VI** suivant :

Tableau. VI : Les types d’hypothyroïdie (**Bousbaineet al., 2020 ; Willem, 2010 ; Lorène, 2013**).

| Hypothyroïdie primaire (périphérique) | Hypothyroïdie secondaire (centrale) | Hypothyroïdie tertiaire |
|---|---|---|
| -Disfonctionnement de la thyroïde elle-même sans atteinte de l’hypophyse, elle résulte dans la plupart des cas d’une carence iodée, d’auto immunité tel que la thyroïdite d’Hashimoto ou encore médicamenteuse. Elle caractérisée par des taux de TSH, T3 et T4 plus basses que la normale. | -Résultant d’une anomalie hypothalamo-hypophysaire en cas de défaut de signalisation TRH ou TSH vers la thyroïde. | -Résulte d’une atteinte des neurones parvocellulaires. -Des noyaux para ventriculaires hypothalamique responsables de la sécrétion de la TRH biologiquement active, Un défaut de synthèse de la TRH mène à une faible stimulation de la TSH. -les taux de TRH, TSH, T3 et T4 sont plus basses que la normale. |

6.1.1. Etiologies de l’hypothyroïdie

Les étiologies principales peuvent être selon (**Tableau. VII**) :

Tableau. VII : Les étiologies principales de l’hypothyroïdie (**Radetti, 2014 ;Ranganathet al., 2016**).

| Thyroïdite de Hashimoto (HaT) | Thyroïdite subaiguë de De-Quervain (SGT). |
|---|--|
| -Maladies endocriniennes auto-immunes les plus courantes chez les enfants. Ils sont généralement spécifiques à un organe et se caractérisent par une destruction auto-immune de la glande thyroïde, y compris l’apoptose des cellules épithéliales thyroïdiennes. | -Est une affection inflammatoire douloureuse de la glande thyroïde qui serait d’origine virale. -Elle se caractérise par des douleurs et une sensibilité au cou, une faible fièvre et un taux modéré de manifestations thyrotoxiques avec suppression des hormones thyroïdiennes évoluant vers l’hypothyroïdie. |

6.1.2. Traitement

Le traitement est généralement purement substitutif et le plus souvent poursuivi à vie. Il consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes dont l'objectif est de faire disparaître les signes cliniques et les troubles fonctionnels ressentis par la personne en restaurant les concentrations hormonales tissulaires en T3 qui est le métabolite actif de la T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (LT4) **Levothyrox®**, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175, 200 µg (**Kacem et al., 2018**). Il est principalement utilisé pour remplacer la thyroxine naturelle lorsque celle-ci n'est pas sécrétée en quantité suffisante par la glande thyroïde.

Les besoins en hormones thyroïdiennes varient en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour, mais dépendent de la profondeur de l'hypothyroïdie (**Jonklaaset al., 2014**). En effet, les doses prises varient selon le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment (**Chaker, Bianco, Jonklaas et Peeters., 2017**).

Généralement la posologie initiale de lévothyroxine est de 12,5 µg par jour à 25 µg par jour, elle est progressivement augmentée par paliers de 12,5 à 25 µg toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à l'obtention de la dose théoriquement efficace (**Kacemet al., 2018**). Ainsi l'utilisation de certains médicaments nécessite une augmentation des doses de lévothyroxine afin de maintenir la TSH dans les objectifs (**Barbosa, Rodien, Illouz et Rohmer, 2009**).

Le but du traitement est de normaliser la fonction thyroïdienne, en visant un taux de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/l dans la plupart des cas (**Portmann, 2009**).

7. Hypothyroïdie et fertilité

7.1. Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction

L'hypothyroïdie affecte la fonction reproductrice en stimulant l'installation de l'infertilité dans la plupart des cas voire une stérilité dans les plus sévères, et ce en agissant à plusieurs niveaux qui se manifestent sous plusieurs symptômes.

Si la glande thyroïde libère trop peu (hypothyroïdie) d'hormones thyroïdiennes, entraînant des troubles de la fonction ovarienne, à savoir des anovulations, des menstruations irrégulières entraînant une aménorrhée (arrêt des menstruations) et métrorragies (perte de sang vaginal en dehors des périodes du cycle menstruel). Ou encore des ménorragies (perte de sang anormalement abondante), des difficultés à concevoir, une interruption précoce de grossesse (avortement), des accouchements dystociques ainsi qu'une mort prénatale ou poste natal précoce (**Bercovici, 2000**). De plus, elles peuvent agir indirectement en altérant la sécrétion de la gonadolibérine (GnRH) et d'autres hormones comme la prolactine (**Krassas, Poppe et Glinioer, 2010**). Par la suite, cela peut fausser l'équilibre des stéroïdes sexuels (œstradiol et progestérone) (**Colicchia et al., 2014**).

D'autre part, l'hypothyroïdie affecte également la fertilité masculine, en raison d'une faible libido, d'une diminution de testostérone, ainsi que d'une diminution significative de la production de sperme.

Ces symptômes font suite à la perte de l'équilibre de la balance hormonal qui résulte de l'interaction des deux fonctions thyroïdiennes et de reproduction.

7.2. Hypothyroïdie (fruste) ou infra clinique sur la fertilité féminine

Tableau. VIII : l'impact de l'hypothyroïdie fruste sur la fertilité, et le diagnostic et de traitements associés (Berthéas, 2018 ;Boogaard *et al.*, 2016).

| | Diagnostic | Effet sur la fertilité | Traitement |
|-----------------------------|--|---|--|
| Hypothyroïdie fruste | -TSH entre la borne supérieure du kit de dosage, souvent 4 ou 4,5 $\mu\text{M}/\text{ml}$ et 10 $\mu\text{M}/\text{ml}$, avec des hormones thyroïdiennes T3-T4 qui restent normales | -Irrégularité de cycle et des complications précoces et tardives de la grossesse. | -Le traitement par LT4 (lévothyroxine) normalise les perturbations hormonales, rétablit un cycle menstruel normal et améliore la fertilité. |

8. Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie est une endocrinopathie fréquente qui touche 3 à 10 % des femmes en âge de procréer. L'étiologie la plus fréquente de l'hypothyroïdie de la jeune femme est la thyroïdite de Hashimoto, maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire de la thyroïde.

Environ un quart des femmes hypothyroïdiennes ont des irrégularités menstruelles à type de spanioménorrhées et des cycles anovulatoires (Poppe et velkeniers, 2002). Cela est dû à un dysfonctionnement ovarien, ce qui indique l'implication des hormones thyroïdiennes dans la folliculogénèse avec un effet direct possible sur la granulosa, les ovocytes et les cellules lutéales (Wakimet *et al.*, 1993).

Tout déséquilibre thyroïdien maternel et/ou fœtal peut influencer sur le développement fœtal (mortalité périnatale, retard de développement cérébral, dysthyroïdie fœtale...) et alors sur le devenir à long terme de l'enfant (Ducarme, Leger et Luton, 2010). Si des cycles ovulatoires et conceptuels sont toutefois observés chez les femmes ayant une forme modérée du trouble, le taux de fausses couches spontanées précoces de ces patientes est supérieur à celui observé dans la population générale.

8.1. Traitement

Dans le cas de la grossesse, le traitement par lévothyroxine est justifié dès lors que la TSH est $>3 \text{ mUI/l}$. Surtout pendant le premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir inférieure à $2,5 \text{ mUI/l}$ (Bricaire et Groussin, 2015 ; Persani et Bonomi, 2014).

9. Impact de l'hypothyroïdie sur l'ovaire

Chez le sexe féminin, des études ont révélé la présence d'hormones thyroïdiennes dans le liquide folliculaire et de récepteurs T3 sur les cellules de la granulosa (Maruo, 1995) Le niveau d'hormones thyroïdiennes dans le liquide folliculaire est lié aux niveaux circulants.

Comme (Zhanget *al.*, 1997) ont rapporté la présence de différentes isoformes du récepteur des hormones thyroïdiennes sur les ovocytes, les cellules du cumulus et les cellules de la granulosa, ce qui a confirmé qu'il est possible que les hormones thyroïdiennes aient un rôle dans la maturation des ovocytes, qui n'a pas encore été démontré. Donc le rôle direct est encore Pour ces hormones, la fonction ovarienne et reproductive *in vivo* est inconnue (Wakim *et al.*, 1995), car les dysfonctionnements thyroïdiens peuvent entraîner une perturbation de l'axe ovaire-hypophyse et altérer la folliculogénèse (Vissenberget *al.*, 2015).

10. Hypothyroïdie et fertilité masculine

Les troubles thyroïdiens n'affectent pas que la femme. Les hommes sont aussi concernés, même s'ils sont moins touchés que les femmes.

Le dysfonctionnement thyroïdien peut affecter directement les processus de production et de maturation des spermatozoïdes. Par conséquent, l'homme ainsi affecté peut se retrouver avec (Ladsous, 2010) :

- Un dysfonctionnement érectile.
- Une libido déficiente.
- Une tératospermie, c'est une affection du sperme caractérisée par la présence dans le sperme d'un nombre écrasant de spermatozoïdes de formes relativement étranges et anormales.
- L'hypothyroïdie peut être une cause d'infertilité chez l'homme car elle entraîne une diminution de la production de spermatozoïdes par les testicules (Jessica, Marta et Marie, 2019).

11. Exploration Biologique de la thyroïde

11.1. Bilan hormonal

Le dosage des HT peut déterminer si la thyroïde est normale (euthyroïdie), élevée (hyperthyroïdie) ou diminuée (hypothyroïdie).

11.1.1. Dosage de la thyroïdostimuline (TSH)

La mesure sérique directe de la TSH est un test de première intention pour l'évaluation initiale de la fonction thyroïdienne. De petits changements dans les niveaux d'hormones libres peuvent être accompagnés de grands changements inverses dans la TSH. Par conséquent, La TSH est un paramètre sensible et hautement spécifique pour l'exploration thyroïdienne, qui permet de détecter ou d'exclure des dysfonctionnements du système hypothalamo-hypophysaire ou thyroïdien à un stade précoce (Estrada *et al.*, 2014).

Valeurs usuelles de TSH

- Dans un état normal. La TSH sérique varie de 0,4 à 4,0 mUI/l (**Gauchezet al.,2016**).
- Dans le cas de l'hypothyroïdie, les taux de TSH sont élevés : TSH > 4 mUI/l
- Dans l'hyperthyroïdie, les taux de TSH sont faibles : TSH < 0.4 mUI/l.
-

11.1.2. Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)

Les hormones produites par la glande thyroïde sont composées à 80 % de thyroxine (T4) et à 20 % de triiodothyronine (T3). Dans le sérum, la source de T4 est uniquement la glande thyroïde, tandis que 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 en périphérie. Dans le sérum sanguin il n'y a que 0,02% de T4 et 0,3% de T3 sous forme libre, le reste est associé à des protéines de transport. Le test de la partie libre de T3 (T3L) et T4 (T4L) remplace les hormones totales libres et liées en raison de sa sensibilité et de sa spécificité diagnostiques (**Sapin et Schlienger, 2003**).

Valeurs usuelles de FT3-FT4 :

| | FT3 | FT4 |
|-------------------|-------------|-------------|
| Féminine/Masculin | [3.98-6.54] | [12.5-21.2] |

11.2. Bilan immunologique

11.2.1. Dosage des anticorps antithyroïdiens

Le dosage des Acanti-thyroperoxydase (anti-TPO) est la base du diagnostic en laboratoire d'une maladie thyroïdienne auto-immunes avec de nombreux tests et examens actuellement disponibles pour leur exploration (**Tozolliet al., 2001**).

- Valeurs usuelles d'Anti-TPO : Féminine /Masculin : <4.1.

12. Imagerie

12.1. Une échographie thyroïdienne

L'échographie de la glande thyroïde fournit des informations importantes sur la taille de cet organe, la taille et la morphologie de tout nodule, ainsi que la vascularisation et l'échogénicité dans le parenchyme. Elle est donc un examen central dans la classification étiologique de l'hyperthyroïdie primaire, qui contribue aux décisions thérapeutiques. (**Kacemet al., 2018**).

12.2. La scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie n'est recommandée pour le diagnostic d'hyperthyroïdie (TSHest basse) que si la classification étiologique par laboratoire et échographie est insuffisante. (**Kacem et al., 2018**).

Chapitre II
Matériels et méthodes

1. Lieu et type d'étude

Notre étude est **rétrospective** a été réalisée pendant 3 mois au niveau du Laboratoire d'analyses de biologie Médicale du secteur privé **Dr. A. CHACHOU** situé dans la commune de mouzaia, Blida. Et chez les médecins privés spécialistes dans la même région de blida :

Dr BEN MEALEM F, médecin spécialiste en endocrinologie et diabétologie.

Dr BAHI F, médecins Obstétriciens et gynécologues.

Durant une période de 3 mois (de mars à mai 2023).

2. Objectif principal

Étudier et déterminer l'efficacité biologique de faibles doses de Levothyrox 25-50ug utilisées dans le traitement de l'hypothyroïdie sur quelques paramètres la fertilité.

Avec l'aide des deux médecins spécialistes du domaine : Dr BEN MEALEM et Dr BAHI.

3. L'objectif secondaire

Maitriser des techniques de dosages hormonaux. Au niveau du Laboratoire d'analyses de biologie Médicale privé Dr. A. CHACHOU.

4. Population étudiée

Notre population étudiée concernée est l'ensemble des patients suivis pour un problème de fertilité associés à un trouble thyroïdien par le médecin gynécologue et l'endocrinologue, depuis les dernier trois ans (**2021 jusqu'à mars 2023**). Selon l'âge qui varie de [**20-50 ans**].

Etude **rétrospective** de 280 patients (Femmes, Hommes)nous a permis d'obtenir des résultats et des données pour **64 cas confirmés** par le médecin gynécologue Dr BAHI. F, Pour les patients ayant des problèmes de fertilité liés à des troubles thyroïdiens, notamment (**Tableau. IX**) :

Tableau. IX : Problèmes de fertilité subis par les deux sexes (Hommes /Femmes), parmi la population étudiée.

| | Les problèmes de fertilité |
|-------------------|---|
| Les femmes | <ul style="list-style-type: none">- Trouble du cycle : (Aménorrhée), Oligoménorrhé, Ménorragie.- Ovaire poly kystique.- Hyperprolactinémie.- Difficulté à tomber enceinte (Anovulation). |
| Les hommes | <ul style="list-style-type: none">- Tératospermie.- Asthénospermie.- Oligospermie. |

Chapitre II : Matériels et méthodes

Les résultats qu'on a obtenu consistaient en des consistant de TSH, FT4, FT3, ATPO, PRL pour ces patients, et les résultats de spermogramme de certain patient masculin ce qui étayait l'explication d'une association entre les problèmes de fertilité et les troubles thyroïdiens.

Notre étude a été réalisée sur un échantillon de 64 patients qui ont été suivis par le gynécologue, le Dr.BAHI, et en concertation avec l'endocrinologue, Dr.BEN MEALEM, concernant les doses de Levothyrox adaptées à chaque patient pour ajuster les concentrations de TSH notamment et les concentrations de PRL.

5. Collecte des données

On a travaillé sur un questionnaire : c'est une fiche de renseignement composée d'une série de questions concernant le traitement de l'hypothyroïdie -Levothyrox- et les problèmes de fertilité et comportant plusieurs parties :

- La première partie, recueille l'identification du sujet : nom, âge, sexe...etc.
- La deuxième partie concernant les antécédents personnels.
- La troisième partie concernant les doses du Levothyrox consommée.

6. Matériels et méthodes

(Tableau. X) : Matériels utilisés au niveau du laboratoire de sérologie.

| L'appareillage utilisé | Matériel technique |
|--|---|
| -Centrifugeuse NF 400(voir annexe 05). -Automate COBAS e 411 (HITACHI) (voir annexe 01). | -Tubes héparinés et tubes secs. - Micropipettes réglables avec embout. - Portoirs et gants de manipulation. |

6.1. Paramètres étudiés

Paramètres hormonaux : dosage des hormones thyroïdiennes à savoir TSH, FT3, FT4 et les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO).

6.2. Méthodes

6.2.1. Prélèvement et préparation des échantillons

Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse. Ce sang prélevé est placé dans des tubes sec (ne contiennent rien pas d'anticoagulant) ou tube hépariné (contient un anticoagulant, l'héparine de lithium) avec un volume précis, puis centrifugés à 4000 tours par minute pour l'obtention du sérum du tube sec et plasma du tube hépariné, sur lequel en réalisé le dosage des paramètres hormonaux. Les tubes numérotés doivent également porter les noms des patients.

6.2.2. Les étapes de réalisation des tests

1-En commence par la lecture des réactifs : on met les réactifs dans l'appareil pour lire chaque un selon son code barre spécifique.

2-Après centrifugation des tubes nécessaires et bonne séparation du sérum pour chaque tube, nous commençons à placer les tubes dans l'appareil et à entrer le nom d'analyse requis pour chaque tube.

3-Lancez l'analyse et attendez les résultats.

4-Les résultats apparaissent automatiquement dans l'ordinateur après un certain temps pour chaque analyse.

7. Dosage des paramètres utilisés pour l'étude

7.1. Dosage de thyroestimuline hormone TSH

La TSH est un paramètre très sensible et spécifique pour évaluer la fonction thyroïdienne et est particulièrement appropriée pour la détection précoce ou l'exclusion de troubles dans le circuit de régulation central entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde.

Le cobas e411 TSH utilise des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la TSH humaine. Les anticorps marqués avec le complexe de ruthénium consistent en une construction chimérique provenant de composants humains et murins. En conséquence, les effets interférents dus aux HAMA (anticorps humains anti-souris) sont largement éliminés.

- **Réactifs** : M-R1-R2 (voir annexe 02).
- **Calibrant** : TSH Cal1 /TSH Cal2 (voir annexe 02 et 05).
- **Contrôle** :Preci Control Universal (voir annexe 06).

7.2. Dosage de la FT3 et FT4

L'analyse T3 (ou T4) est un outil utile dans le diagnostic clinique de routine pour évaluer l'état de la thyroïde.

Les mesures de la T3 soutiennent le diagnostic différentiel des troubles thyroïdiens et sont nécessaires pour distinguer les différentes formes d'hyperthyroïdie et pour identifier les patients atteints de thyrotoxicose T3. Quant à la T4, elle doit être mesurée avec la TSH si des troubles thyroïdiens sont suspectés et convient également pour surveillance d'un traitement suppressif de la thyroïde.

Dans le test Elecsys FT3 III (ou FT4 II), un anticorps spécifique de T3 (T4) (marqué avec un complexe de ruthénium) est utilisé pour déterminer la concentration de T3 libre et de thyroxine (T4 libre).

- **Réactifs** : M-R1-R2 (voir annexe 03).
- **Calibrant** : FT3 III Cal1/ Cal2 (voir annexe 03).
- **Contrôle**: PreciControl Universal (voir annexe 06).

7.3. Dosage des anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

La peroxydase spécifique de la thyroïde (TPO) est présente sur les microsomes des thyrocytes et est exprimée à sa surface cellulaire apicale. En synergie avec la thyroglobuline (Tg), cette enzyme a une fonction essentielle dans l'iodation de la L-tyrosine et le couplage chimique de la mono- et di-iodotyrosine résultante pour former les hormones thyroïdiennes T4, T3 et rT3.

La TPO est un auto-antigène potentiel. Des titres sériques élevés d'anticorps anti-TPO se retrouvent dans plusieurs formes de thyroïdite causée par l'auto-immunité.

L'antigène recombinant et les anticorps polyclonaux anti-TPO sont utilisés dans le test Elecsys Anti-TPO.

- **Réactifs** : M-R1-R2 (voir annexe 03).
- **Calibrant** : Anti-TPO Cal1/Cal2 (voir annexe 03).
- **Contrôle** : PreciControlThyroAB.

Chapitre III :
Résultat et discussion

1. Analyse descriptive de la population étudiée

1.1. Répartition de la population selon le sexe

Notre étude réalisée porte sur un échantillon de 64 patients, répartis entre femmes et hommes, où l'on note une prédominance des femmes (46) qui représentent **72%** tandis que les hommes (18) représentent **28%** Ces résultats sont en accord avec les résultats de (Ozsuet *et al.*, 2011) (Cunha *et al.*,2013) (Buffet, Groussin, 2014) (Tableau. XI), (Figure.6).

Tableau. XI : Répartition de la population selon le sexe.

| Sexe | Féminin | Masculin | Population générale (Patients) |
|------|---------|----------|--------------------------------|
| % | 72% | 28% | 100% |

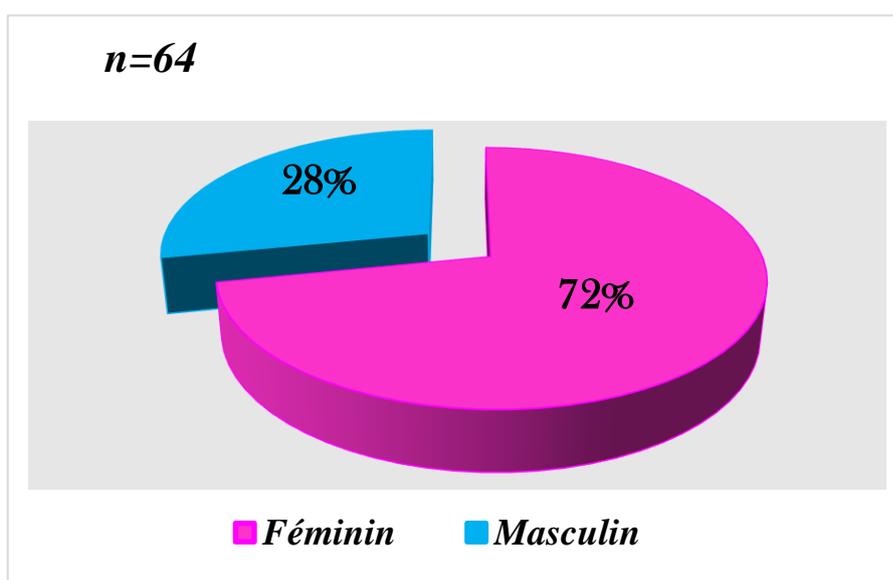


Figure. 6: Répartition de la population étudiée en fonction du sexe.

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie, notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et aussi par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'auto immunité (Chabchoubet *et al.*, 2006).

1.2. Répartition de la population étudiée selon l'âge

D'après les résultats obtenus (Figure.7), les perturbations thyroïdiennes affectent les deux sexes à tout âge mais la prévalence augmente surtout à la tranche d'âge [30-40] avec un pourcentage de **52%**. Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature (Carvalho *et al.*, 2000) (Mindera, Zulewski, 2016).

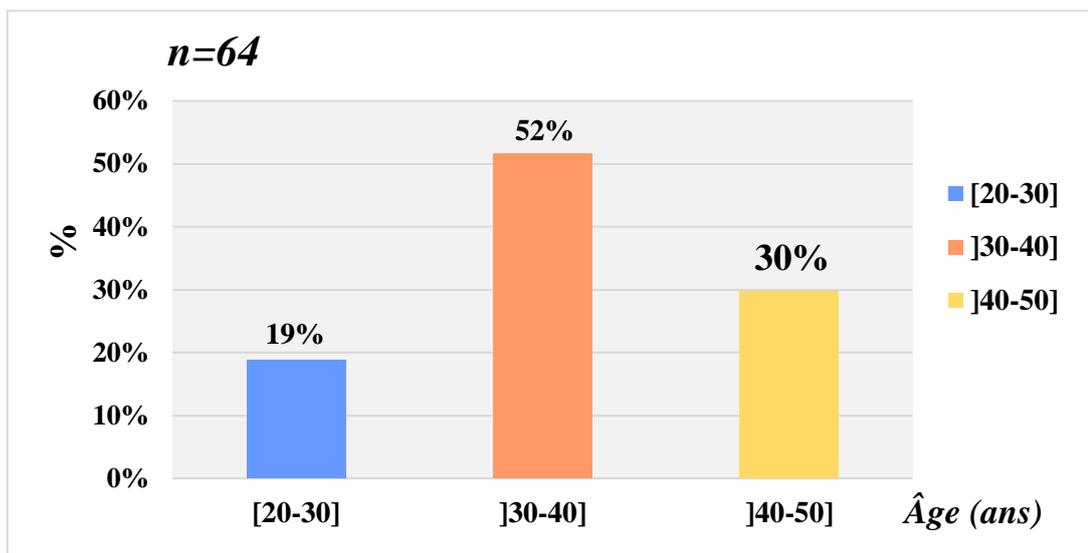


Figure.7 : Répartition de la population étudiée selon l'âge.

1.3. Répartition de la population étudiée selon le poids idéals (IMC)

La répartition des populations selon le poids idéals montre que, **52%** de population étudiée ont surpoids selon les résultats de **IMC** (la grande proportion), et **34%** sont obèses, et **11%** reste en corpulence normale (Tableau XII) (Figure.8).

Tableau XII : Interprétation de l'indice de masse corporelle IMC

| IMC : indice de masse corporelle ou indice de Quetelet | |
|--|---------------------------------|
| Valeur normale de l'IMC | 18,5 à 24,9 kg / m ² |
| Surpoids | 25 à 29,9 kg / m ² |
| Obésité modérée | de 30 à 40 kg / m ² |
| Obésité sévère | > à 40 kg / m ² |

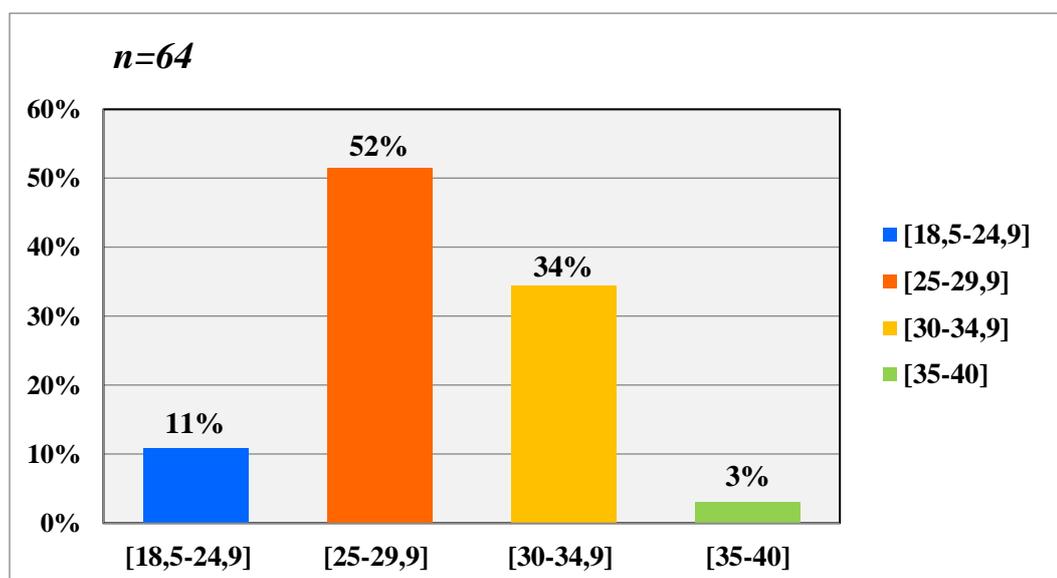


Figure.8 : Pourcentage de population étudiée selon le poids idéals (IMC)

D'après (Garber, 2012), Parmi les effets secondaires causés par la perturbation thyroïdienne, est la prise de poids en général, souvent inconstante et modérée.

1.4. Le bilan plus demandé par les médecins

La **figure. 9** montre que le teste requise par les endocrinologues à **100 %** est la **TSH**, suivie des deux teste (**FT4 de 31 % ; ATPO de 16 %**), tandis que pour **PRL** et **FT3**, elles sont rarement requises par le médecin.

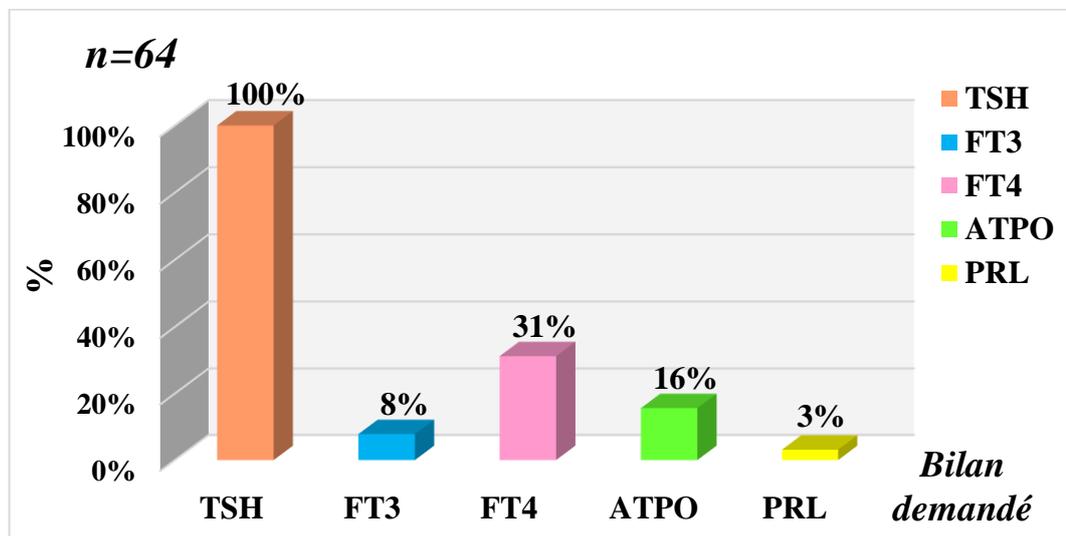


Figure.9 : Pourcentage de test plus demandé.

Selon (Gilbert *et al.*, 2016), Le diagnostic biologique initial d'un trouble thyroïdien est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré. La basse de T3 est fréquente au cours de certains états pathologiques et chez les sujets dénutris et ne traduit pas un dysfonctionnement thyroïdien.

Le dosage des anticorps anti-TPO il est nécessaire pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie (Brentaet *al.*, 2013).

Le dosage de prolactine (PRL) est rare a demandé par les médecins, sauf quand Il y a une suspicion de la part du médecin concernant un problème lié à la prolactine et à la glande thyroïde.

1.5. Répartitiondespatients atteints d'hypothyroïdie selon le traitement

Nos résultats montrent que la majorité des patients atteints d'hypothyroïdie sont sous Levothyrox a un pourcentage de **67%**(figure.10).

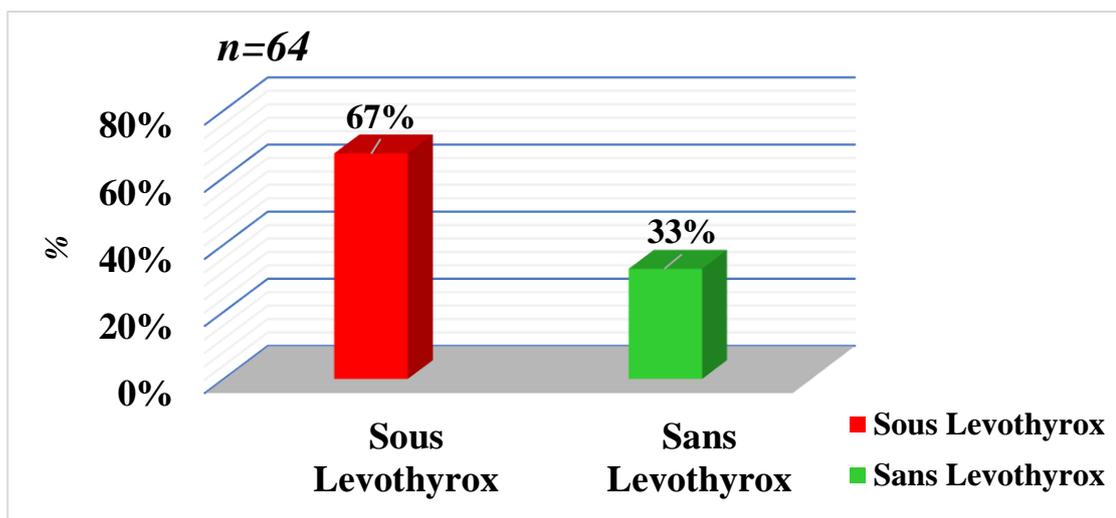


Figure.10 :Répartition des patients atteints d’hypothyroïdie selon le traitement

1.6. Répartition des sujets étudié selon les deux doses(25-50ug) de Levothyrox

Notre étude s'est limitée à seulement deux doses de Levothyrox (25ug et 50ug), qui sont considérées comme des doses faibles par rapport aux autres doses.

On a trouvé dans l'échantillon étudié que la dose de 50ug est plus fréquent que 25ug, notamment :

La dose 50ug représente 60% de la population générale étudiée. et la dose 25ug représente 40%(figure.11).

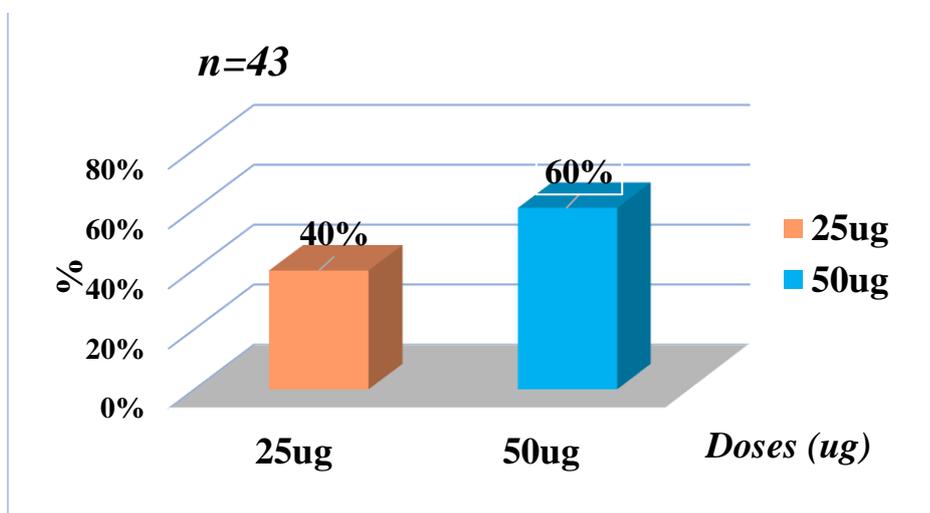


Figure.11 :Fréquence des deux doses 25-50ug de Levothyrox.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une TSH dans l'intervalle de référence en lien avec le ressenti du patient. Il est recommandé de débiter le traitement par des doses de 25-50 µg/jour et d'augmenter progressivement les doses toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à obtenir la substitution adaptée.

Chez l'adulte :

débutant par exemple, par 25 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée de 25 µg par palier d'une semaine environ.

1.7. Répartition de l'ensemble des femmes hypothyroïdien étudiées présente des problèmes de fertilité

Cette répartition montre que : Les femmes qui souffrent de menstruations irrégulières, notamment :

- Problème d'aménorrhée environ **19 cas** représente **55%** de la population générale étudiée (le pourcentage le plus élevé)
- Problème d'oligoménorrhée environ **5 cas** et de ménorragie **2 cas**, représente respectivement **15%** et **6%**.
- On a trouvé aussi **14 cas** d'anovulation représente **42%** de la population étudiée et **8 cas** d'ovaire poly kystique représente **24%**.
- Hyperprolactinémie **6 cas** **18%**.

En observe aussi dans la (figure.12), que les problèmes d'aménorrhée et d'anovulation et d'ovaire polykystique sont les plus fréquents que les autres problèmes selon leur pourcentage de classification.

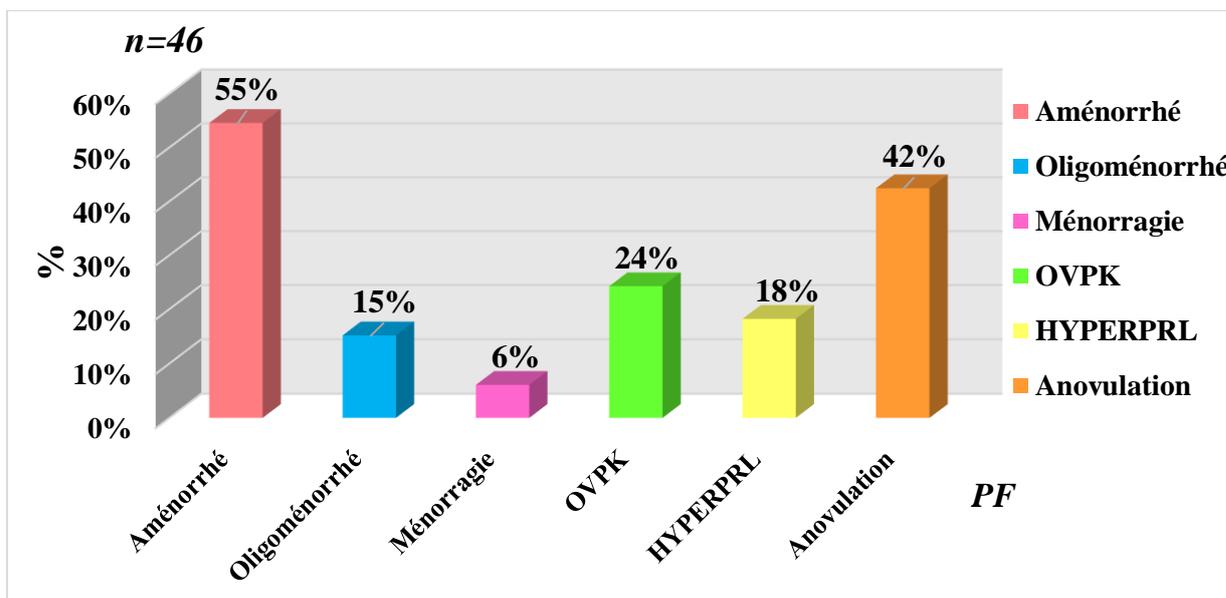


Figure. 12 : Répartition de l'ensemble des femmes hypothyroïdien étudiée présente des problèmes de fertilité.

Discussion

L'augmentation des concentrations de la TSH qui s'accompagnent impérativement de l'effondrement des concentrations des hormones thyroïdiennes T3 et T4 pourrait modifier l'activité ovarienne d'où une mauvaise imprégnation de la muqueuse utérine par les œstrogènes qui limite sa prolifération et son irrigation de, avec une diminution de taux de FSH, de LH. Ceci pourrait expliquer en partie l'aménorrhée observée qui est plus fréquent ou bien un oligoménorrhé ou ménorragie.

En ce sens, (**Choksiet al., 2003**) a rapporté que l'augmentation des concentrations de TSH pourrait être à l'origine de l'insuffisance lutéale accompagnée d'aménorrhée.

La baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes notamment la T3 biologiquement active qui fait suite à l'augmentation des taux de TSH pourrait être à l'origine des ovaires poly kystiques. En effet, la baisse des taux de T3 pourrait induire une hyperprolactinémie légère dite subclinique qui stimule d'avantage la stéroïdogenèse ovarienne en maintenant les œstrogènes à des niveaux élevés, ce qui entraîne un emballement de l'axe gonadotrope supprimant ainsi le pic pré-ovulatoire de la LH d'où l'anovulation. Le maintien de la boucle de rétroaction positive entre les œstrogènes et les gonadotrophines supprime le phénomène d'ovulation en stimulant une croissance folliculaire sans rupture, ce qui donne l'aspect kystique et est à l'origine de l'infertilité.

En outre, (**Ducarme, Leger, Luton ; 2010**) a rapporté qu'un taux élevé de TSH pourrait interférer directement avec les gonadotrophines notamment la LH en stimulant sa sécrétion qui à son tour stimule l'hyperactivité ovarienne générant ainsi les ovaires poly kystiques.

Enfin, Afin d'augmenter les chances de concevoir chez les femmes en âge de procréer, le taux de TSH doit être maintenu en dessous de 2,5 mUI/L (**Vaidyaet al., 1993**).

1.8. Répartition de l'ensemble des hommes hypothyroïdiens étudiés présente des problèmes de fertilité.

Parmi les problèmes de fertilité qu'on a trouvés chez certains hommes souffrant de l'hypothyroïdie : **un tératospermie, asthénospermie et oligospermie.**

La **figure .13** montre que les hommes qui souffrent de tératospermie sont plus nombreux : 12 cas parmi les 18 cas masculins au taux de **67%**.

- 5 cas d'asthénospermie au taux de **28%**.
- Un seul cas d'oligospermie qui représente **6%** de la population masculine étudiée.

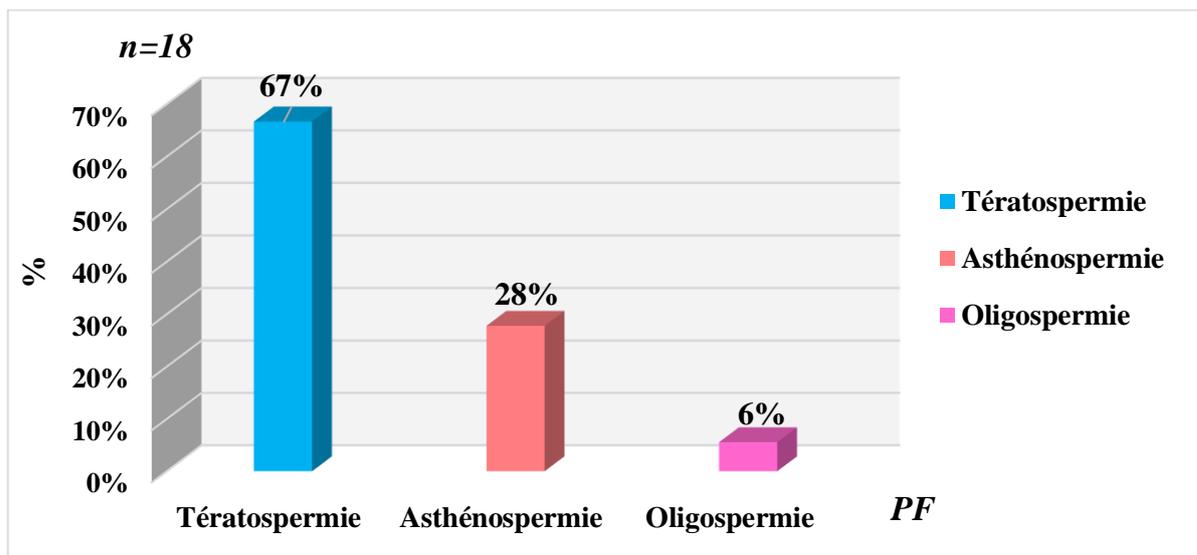


Figure. 13 : Répartition de la population étudiée selon les problèmes de fertilité.

Discussion

Les hormones sexuelles comme la testostérone, la LH, la FSH et l'inhibine ont un rôle très important dans la régulation de la spermatogenèse.

D'après (Gilbert *et al.*, 2016), l'hypothyroïdie provoque une diminution de la testostérone, de la LH et de la FSH, qui sont très importantes pour la fertilité masculine.

L'altération de la phase de spermiogénèse empêche la maturation correcte des spermatozoïdes, et provoque une tératospermie.

Selon (Vissenberg *et al.*, 2015), lorsque la fertilité commence à décliner en raison de l'hypothyroïdie, les résultats sont suivants :

- Tératospermie, asthénospermie.Oligospermie.

1.9. Répartition des deux sexes (féminin/masculin) atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge

Enfin, on conclut cette étude, et en résumant la plupart des résultats qu'on a obtenus dans les recherches, dans une seule étude notamment :

• Chez les femmes

- La tranche d'âge la plus touchée de trouble thyroïdienne est de 30 à 40 ans.
- La dose 25ug de Levothyrox est la dose consommable plus fréquente par la population de femmes étudiées atteinte de problème de fertilité liée à l'hypothyroïdie.
- La majorité des femmes qui souffrent de problèmes de fertilité atteinte d'hypothyroïdie.

C'est ce que montre finalement dans la **figure.14**, avec des proportions conformes à ce qui précède.

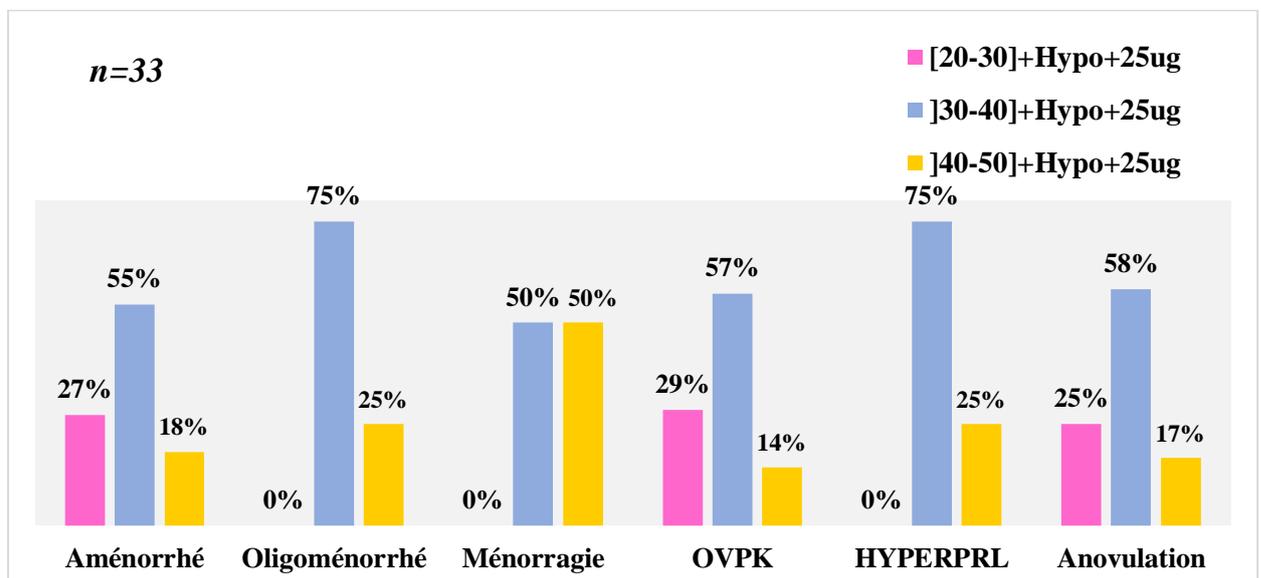


Figure.14 : Pourcentage de femmes atteintes des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge.

• Chez les hommes

Les résultats finals qu'on a obtenus par rapport le résumé des résultats précédents qui comprend la répartition des hommes atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge **Figure.15** montre que :

- La tranche d'âge la plus touchée de trouble thyroïdienne est de 30 à 40 ans
- La dose 50ug de Levothyrox est la dose consommable plus fréquente par la population des hommes étudiés atteinte de problème de fertilité liée à l'hypothyroïdie
- Une grande proportion de la population des hommes étudiés, qui souffrent de problèmes de fertilité atteinte d'hypothyroïdie.

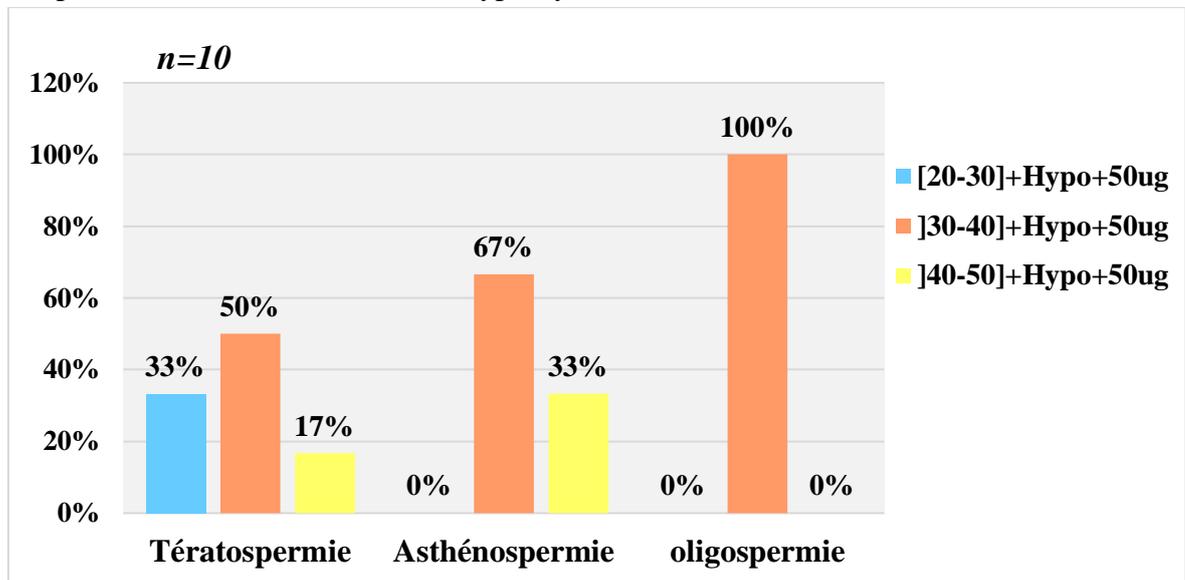


Figure.15 : Pourcentage des hommes atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge.

1.10. Dosage de TSH des patients étudiée atteints d'hypothyroïdie avant le traitement et après le traitement

En effet, d'après les informations qui que nous ont fournis par les médecins sollicités, la plupart des gens atteintes d'hypothyroïdie, qui représentent près de 70% de la population, ont suivi un traitement à base de Thyroxine (Levothyrox) pendant une période, ce qui a permis de rétablir leur statut thyroïdien.

- **Comme la montre dans la courbe suivante (Figure.16) :**

Selon nos résultats, le taux de TSH chez les témoins selon le médecin est de **1,97 μ UI/ml** : **1,97 \pm 0,61 μ UI/ml.**

Les valeurs maximales de TSH chez les patients souffrant d'hypothyroïdie non traitée ont été observées avec une moyenne de 5,35 μ UI/ml et un écart type significatif : 5,35 \pm 0,99 μ UI/ml ; En comparaison avec eux après une période de prise de Levothyrox, la moyenne de TSH était de 1,66 UI/mL et l'écart type \pm 0,47 : 1,66 \pm 0,47 UI/mL.

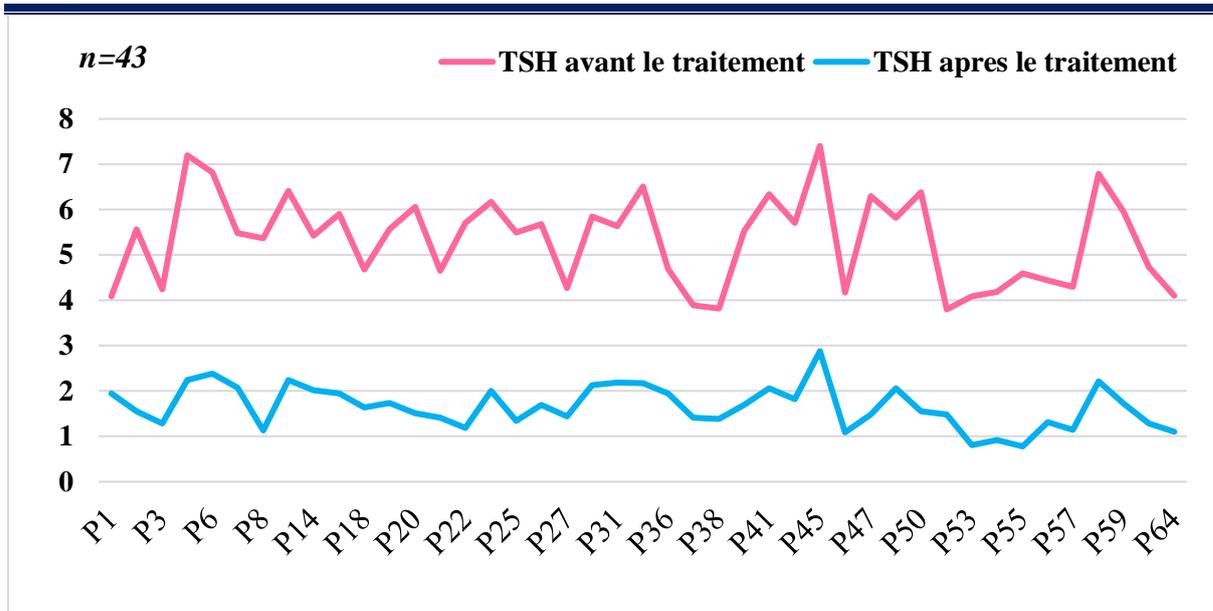


Figure.16 : Dosage de TSH des patients étudiée atteints d’hypothyroïdie avant le traitement et après le traitement

Finalement, l’effet du traitement a été très efficace sur le groupe étudié, car nous avons remarqué une diminution significative du taux de TSH $\leq 2,5$ au cours de la période initiale de traitement. et l’équilibre des hormones de la reproduction nécessite un taux de TSH $\leq 2,5$.

2. Étude statistique

2.1. Etude de relation entre la dose de Levothyrox, l’hypothyroïdie et les problèmes de fertilité

- **Chez les femmes**

Le test MANOVA s’est révélé significatif **P* (0,0120242)** au seuil de signification (0,05). Par conséquent, nous pouvons conclure qu’il existe une relation entre les différentes doses de Levothyrox (25 et 50ug) pour les personnes en hypothyroïdie présentant des problèmes de fertilité.

- **Chez les hommes**

Le test MANOVA s’est révélé non significatif **P* (0,14874347)** au seuil de signification (0,05). Par conséquent, nous ne pouvons pas conclure qu’il existe une relation entre les différentes doses de Levothyrox (25 et 50ug) pour les personnes en hypothyroïdie présentant des problèmes de fertilité

Conclusion

Conclusion

Notre étude inclut sur une analyse comparative de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie, ainsi que l'évaluation directe de l'effet biologique de faibles doses de Levothyrox (25-50ug) sur quelques paramètres de la fertilité.

Au début, Il nous a semblé qu'il n'y avait pas de lien clair entre les troubles thyroïdiens et les problèmes de fertilité. Cependant, à la fin de cette étude menée dans deux cabinets médicaux spécialisés en endocrinologie et en gynécologie, où j'ai tenté d'étudier l'effet biologique du médicament thyroïdien Levothyrox sur certains problèmes de fertilité, on pu obtenir des données permettant de confirmer l'effet positif de ce médicament sur les patients atteints de troubles thyroïdiens et leur effet sur certains problèmes de fertilité aux quels certains d'entre eux étaient confrontés.

Cette étude, nous a permis de conclure ce qui suit :

- La tranche d'âge le plus touché par les troubles de la thyroïde est celui de 30 à 40 ans.
- Les déséquilibres hormonaux thyroïdiens entraînent fortement des perturbations dans les hormones de reproduction féminines et masculines. Tout déséquilibre de ces hormones peut être une cause de problèmes de fertilité, voire d'infertilité.
- Le taux de patients atteints d'hypothyroïdie est beaucoup plus élevé chez les deux sexes. Il est également apparu que les patients atteints d'hypothyroïdie sont plus susceptibles de rencontrer des problèmes de fertilité.
- Le traitement dans ces cas consiste à utiliser une alternative hormonale thyroïdienne, la Lévothyroxine, qui a permis d'obtenir des résultats très acceptables dans la normalisation des valeurs de TSH chez de nombreux patients et dans la restauration de la fonction thyroïdienne.
- Une diminution de la valeur de TSH à moins de 2.5 conduits à l'équilibre des hormones thyroïdiennes, qui à leur tour régulent les sécrétions hormonales de reproduction des deux sexes.

L'ajustement du niveau d'hormones a permis d'atteindre les résultats souhaités par les médecins, notamment :

- La régularisation du cycle menstruel pour la plupart des femmes étudiées.
- La capacité de concevoir pour certaines femmes.
- La restauration d'une production adéquate de spermatozoïdes chez 5 hommes parmi les sujets étudiés, selon les résultats des tests de spermogramme réalisés.

En conclusion, on peut dire qu'un diagnostic précoce de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie afin d'éviter les conséquences graves qui peuvent affecter la fertilité des deux sexes, masculin ou féminin.

Références bibliographiques

(A) :

1. **Alice L. (1992)**. Revue des prescriptions de bilans thyroïdiens au CHU d'Angers chez des patients hospitalisés : respect des recommandations et pertinence (Doctoral dissertation, Angers University) page 21.
2. **Ambert E. (2010)**. Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Thèse pour l'obtention d'un diplôme de doctorat en pharmacie, Faculté de Grenoble, Université Joseph Fourier, France, p90
3. **AYMARD M. (2012)**. Spécificités des dysphonies par lésion du nerf laryngé supérieur après chirurgie thyroïdienne. Nice. Page 18.

(B) :

4. **Barbosa L., Rodien P., Illouz F., Rohmer V. (2009)**. Hypothyroïdie acquise de l'adulte," in Endocrinologie-Nutrition : 1-7.
 5. **Bercovici JP. (2000)**. Menstrual irregularities and thyroid diseases. Feuillet de biologie, 1063-1070.
 6. **Berger- Dutrieux N. (2001)**. La thyroïde : Des concepts à la pratique clinique. Edition Elsevier, 2^{ème} édition, p 618.
 7. **Bernard L., Rouel J., Leroux C., Ferlay A., Faulconnier Y., Legrand P. (2005)**. Mammary lipid metabolism and milk fatty acid secretion in alpine goats fed vegetable lipids. J. DairySci, 88(4), p 1478-1489.
 8. **Berthéas, M. (2018)**. Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI : étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges (Doctoral dissertation).
 9. **Boogaard E., Vissenberg R., Land JA., Wely M., Post JA., GoddijnM. (2016)**. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum ReprodUpdate ;22 : 532-3.
 10. **Botham K. M., Weil A. (2017)**. Biochimie de harper. De Boeck, 6^{ème} édition, France, p 510
 11. **Bousbaine Nora., Charef Lilia., Cherfioui Fatiha. (2020)**. Les effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne : étude cas-témoin sur 120 sujets dans la wilaya de Tizi-Ouzou, Mémoire de fin d'études en pharmacie, p 139.
 12. **Brenta G., Vaisman M., Sgarbi JA., Bergoglio LM., AndradaNC. (2013)**. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol;57(4):265-91.
 13. **BricaireL.,GroussinL. (2015)**. Pathologies thyroïdiennes et grossesse," Rev. Med. Interne, (36) : 203-210.
 14. **Brucker-Davis, F., Hiéronimus, S., &Fénichel, P. (2016)**. "Thyroid and the environment." [English Abstract]. Presse Med, 45(1), 78-87.
-

Références bibliographiques

15. Buffet C., Groussin L. (2014). Médecine interne. Lavoisier. 2^{ème} édition Béatrice Brottier. Paris. 282.

(C) :

16. Chabchoub G., Mnif M., Maalej A. (2006). Etude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'endocrinologie*. 67(6) ; 591-595.

17. Chaker L., Bianco A., Jonklaas J., Peeters R. (2017). Hypothyroidism, *Lancet*, (390) : 1550–1562.

18. Choksi, N. Y, et al. (2003). "Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health." *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 68(6): 479-491.

19. Colicchia M., Campagnolo L., Baldini E., Ulisse S., Valensise H., Moretti C. (2014). Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*; 20: 884-904.

20. Cunha M I, Cury A N. (2013). Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq bras Endocrinol Metab*. 5(6) ; 449.

(D) :

21. De Leo S., Lee SY., Braverman LE. (2016). Hyperthyroïdisme. *The Lancet*, 388(10047), p 906-918.

22. De Leo, S., Pearce EN. (2018). Autoimmune Beck thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(7), P :575-586.

23. Ducarme G., Leger J., Luton D. (2010). Dysthyroïdies et grossesse. 62(48), p 39-43.

(E) :

24. Ecochard M. (2011). "Endocrinologie de l'adolescent." Springer : 45-65.

25. Estrada JM., Soldin D., Buckey TM., Burman KD., et Soldin OP. (2014). Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(3), p 411-423.

(F) :

26. Feller, M., Snel, M., & Moutzouri, E. (2019). Faut-il traiter l'hypothyroïdie infraclinique ? *Minerva*, 18(4), 40-42.

(G) :

27. Gauchez, A. S., Chikh, K., Kuczewski, E., & Charrie, A. (2016). Nécessité d'un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie. *Médecine Nucléaire*, 40(6), 393.

28. Gaulin., Guelmane. (2013). Les maladies thyroïdiennes, le guide de la thyroïde. Ed Fine Media, 204, rond-point du Pont de Sèvres - 92649 Boulogne-Billancourt cedex : 42-73

29. Genot, A. (2010). Thyroïde et grossesse. *Revue francophone des laboratoires*, 2010(421), P : 239.

Références bibliographiques

- 30. Gilbert J., Abraham P., Boelaert K., Dayan C. (2016).** Management of primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol*;84(6) :799- 808.
- 31.Goetz, P. (2021).** Phytothérapie de l’hypothyroïdie. *Phytothérapie*, 19(5-6), 416.
- 32.Guedouar D., Djadane N., Merakeb F. (2018).** Evaluation du statut thyroïdien au cours de la grossesse, Mémoire Master en sciences biologiques, p 87.
- 33.Guénard H. (2009).** Physiologie humaine. Pradel, Paris, p 528, 572, 573.
- 34.Guilluy C., Sauzeau V., Rolli-Derkinderen M., Guerin P., Sagan C., PacaudP.(2005).** Inhibition of the RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*; 146 (7): P: 1010-8.

(H) :

- 35.Hershman MJ. (2020).** Revue générale de la fonction thyroïdienne. Le manuel MSD
- 36.Hervé G. (2009).** Physiologie endocrinienne, In : physiologie humaine, éd. Wolters Kluwer, France, 501-582.

(I) :

- 37.Imam, S. K. et S. Ahmad (2016).**"Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice", Springer International Publishing.

(J) :

- 38.JacobH., PetersC. (2015).** “Screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism: European Society for pediatric endocrinology consensus guideline,” *BMC Endocr. Disord.* (100) : 260–263
- 39. Jessica G.,Marta B., Marie T.(2019) ;** [en ligne] ; Stérilité masculine due à un facteur pré-testiculaire (endocrinien) : <https://www.invitro.fr/sterilite-masculine-due-a-un-facteur-pre-testiculaire/#lhypothyroidie-peut-elle-causer-la-sterilite-chez-les-hommes> ; publié le: 07/05/2019,consulté le 09/04/2023.
- 40.Jonklaas J., Bianco AC., Bauer AJ., Burman KD., Cappola AR., Celi FS., Cooper DS., Kim, BW., Peeters RP., Rosenthal MS., Sawka AM. (2014).** Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), p 1670–1751.

(K):

- 41.Kacem, F. H., Gargouri, L., Ghorbel, D., Mahfoudh, A., Mnif, M., & Abid, E. (2018).** Demarche Diagnostique Et TherapeutiqueD’uneHypothyroïdiePrimaire Diagnostic and Therapeutic Approach of Primary Hypothyroidism. *Jim Sfax*, (29), P:14-15.
- 42.Kharcha F. (2022).** Glande thyroïde : définition, rôle et anatomie. <https://www.femmeactuelle.fr/sante/anatomie/glande-thyroide-definition-role-et-anatomie-2131238>, publié le 17/03/2022, consulté le 09/04/2023.
-

Références bibliographiques

43.Kierszenbaum, A. L, et al. (2006). Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique, De Boeck Supérieur. 1re édition américaine, p 619.

44.Krassas GE., Poppe K., GlinoeD.(2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31: 702-55.

(L):

45.Ladsous M, Wémeau JL. (2018). Hypothyroïdie [Hypothyroidism]. *Rev Prat*, 68(5), p 211-218.

46.Ladsous, M. (2010). Hypothyroïdie de l'adulte. In *Les maladies de la thyroïde* (pp. 103-113). Masson Paris.

47.Letihon, J. (2018). Etude de la prévalence des troubles de la déglutition chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie thyroïdienne. Page 01.

48.Lindecker-Cournil V., Tramalloni J. (2021). Exploration des pathologies thyroïdiennes chez l'adulte : pertinence et critères de qualité de l'échographie, pertinence de la cytoponction échoguidée ; P10.

49.Lorène S. (2013). Hypothyroïdie et grossesse : quelle prise en charge ? *Gynécologie et obstétrique*.

(M) :

50.William J., Marshall., Stephen K.,Bangert. (2005) : Biochimie médicale, Physiopathologie et diagnostic. Elsevier. P: 155.

51.Maruo T. (1995). [Expression of oncogenes, growth factors and their receptors in follicular growth, regression, and atresia: their roles in granulosa cell proliferation and differentiation]. *Nippon SankaFujinka Gakkai Zasshi* 47,738–50.

52.Mekki K., Djerdjour S., Kahal A. (2017). Incidences comparées des différents types de goitre et propriétés des cas opérés chez un groupe des patients à la Wilaya de Chlef. *Mémoire de Master en sciences de la nature et de la vie*, p 65.

53.Mestman JH (1998). Hyperthyroidism in pregnancy. *EndocrinolMetabClin North Am*, 27 :P : 127-149.

54.Mosnier-Pudar, H. (2001). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte recommandations de l'ANAES : analyse. *Diabétologie et facteurs de risque*, 7(59), 145-147. Page :12.

(N) :

55.Netter MD., Lamoglia E. (2012). Atlas d'anatomie humaine. 5 ème édition, Elsevier masson, France, p 608 (V).

56.Nguyen CT., Mestman JH. (2019). Postpartum Thyroiditis. *Clin ObstetGynecol*, 62(2), P :359-364.

Références bibliographiques

57. Nguyen S.Y., Berouina R. (2008). Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre, 4^{ème} édition, Paris, p 421.

58. Ozsu E., Cizmeci F. (2011). Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. ResearchGate. 46 ; 7-244.

(P) :

59. Perez-Martin A. (2007). Physiologie De La Glande Thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie. Régulation hormonale et Chronobiologie, Faculté de Médecine Montpellier-Nimes, p 1-9.

60. Persani L., Bonomi M. (2014). "Uncertainties in endocrine substitution therapy for central endocrine insufficiencies: Hypothyroidism," Handb. Clin. Neurol., (124) : 397–405

61. Poppe, K., Veltri, F., Kleynen, P., & Autin, C. (2020). Troubles Thyroïdiens Et Infertilité Féminine. Paris.

62. Poppe, K., Glinoe D, Tournaye H. (2009). Thyroid function and assisted reproduction. In: The Thyroid and Reproduction, METS Riga. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 33-38.

63. Poppe K., Velkeniers B. (2002). Thyroid and infertility. Verh K Acad Geneesk Belg, 64, 389-99.

64. Poppe K., Velkeniers B. (2004). Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 18, 153–65.

65. Portmann, L. (2009). Comment prescrire les hormones thyroïdiennes ? Rev Med Suisse, 5, p : 759.

(R) :

66. Raber W., Gessl A., Nowotny P., Vierhapper H. (2003). Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. Clin Endocrinol (Oxf) 58, 185–91.

67. Radetti, G. (2014). Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. Endocr Dev, (26), P : 158-170.

68. Ranganath R., Shaha MA., Xu B., Migliacci J., Ghossein R., Shaha AR. (2016). DeQuervain's thyroiditis: A review of experience with surgery. Am J Otolaryngol, 37(6), P: 534-537.

69. Ryndak-Swiercz, A. (2010). Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. Les maladies de la thyroïde. Paris : Elsevier Masson, 3-11. Page 6

(S) :

70. Sapin R., Schlienger J.-L. (2003). Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) : techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. Annales de Biologie Clinique. , 61(4), p 411-420.

71. Schlumberger M. (2017). Le Cancer De La Thyroïde. Conférences récentes entre médecins spécialistes de la thyroïde. France, p 28.

Références bibliographiques

72.Schlumberger M. (2010). Le cancer de la thyroïde. Ville juive : Institut Gustave Roussy.32 p.

73.Silbernagl. S., Despopoulos, A. (2017) : Atlas de poche de physiologie. Lavoisier MédecineP: 300.

74.Syed Khalid I., et Shamim A. (2016). Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice. Springer international publishing 1st edition, p 320.

(T) :

75.Tozzoli, R, Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, Manoni F. (2001). Laboratory diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Recenti Prog Med*, 92(10), p 609-610.

(v) :

76.Vaidya R., ShingiM. (1993). Thyroid and female reproduction. *J. Postgrad. Med* 39 (3), 118-119.

77.Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ri -StalpersC. (2015). Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*; 21: 378-87.

(W):

78.Wakim A.N., Polizotto S.L., BurholtD.R. (1995): Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 10,2845–8.

79.Wakim A.N., Polizotto S.L., Buffo M.J., Marrero M.A., BurholtD.R. (1993): Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril*,59,1187-90.

80.Wemeau JI. (2006). Les maladies de la thyroïde, 3ème ed. Masson.

81.Wémeau JL. (2010). Maladies de la thyroïde. EDS Elsevier Masson, Paris, p 189,197.

82.Wémeau JL. (2012). Les maladies de la thyroïde. Elsevier Health Sciences, France, p 232.

83.Willem JP. (2010). Les pathologies de la thyroïde, les comprendre les traiter. Editions Dauphin, Paris, p 53-57.

(Z) :

84.Zhang S.S., Carrillo A.J., Darling D.S. (1997). Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 3,555–6.

Annexes

Matériels

Automate COBAS® e 411

Principe de fonctionnement

Cobas e411 de Roche Diagnostic est un système entièrement automatisé, à accès aléatoire, contrôlé par logiciel pour l'analyse d'immunodosage (**Figure. A**).

Trois principes de test sont disponibles sur le système :

- Principe de compétition pour les analytes extrêmement petits.
- Principe du sandwich (une ou deux étapes) pour des analyses plus grandes.
- Principe de pontage pour la détection d'anticorps dans un échantillon.

Cobas e411 automatise les réactions d'immunodosage par l'électrochimiluminescence (ECL). L'ECL est un processus dans lequel des espèces hautement réactives de précurseurs stables sont générées sur une surface d'électrode. Ces espèces hautement réactives réagissent entre elles, produisant de la lumière.

Le développement des immunodosages ECL repose sur l'utilisation d'un complexe de ruthénium (II)-tris(bipyridyl) [Ru(bpy)] et de tripropylamine (TPA). Le produit chimioluminescent final est formé lors de l'étape de détection.

Les réactions chimioluminescences qui conduisent à l'émission de lumière à partir du complexe de ruthénium sont initiées électriquement en appliquant une tension aux complexes immunologiques liés aux microparticules de streptavidine enrobées.



Figure. A : Automate Cobas e411 (originale 2023).

Réactifs

Réactifs TSH et solutions de travail

Le rack pack réactif est étiqueté comme TSH.

- **M** : Microparticules enrobées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon, 12 mL.

Microparticules enrobées de streptavidine 0,72 mg/mL, conservateur.

- **R1** : Anti-TSH-Ab~biotine (bouchon gris), 1 flacon, 14 mL : Anticorps anti-TSH monoclonal biotinylé (souris) 2,0 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,2 ; conservateur.
- **R2** : Anti-TSH-Ab~Ru(bpy) (bouchon noir), 1 flacon, 12 mL : Anticorps monoclonal anti-TSH (souris/humain) marqué au complexe de ruthénium 1,2 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,2 ; conservateur.

- **Calibrant**

2. TSH Cal1 : 2 flacons contenant chacun 1,3 mL de calibrateur 1.
3. TSH Cal2 : 2 flacons contenant chacun 1,3 mL de calibrateur 2.
4. La concentration de TSH Cal1 dans la matrice sérique équine est d'environ 0 µUI/mL ; La TSH Cal2 contient environ 1,5 µUI/mL de TSH (humaine) dans la matrice sérique humaine.

Réactifs FT4 II- solutions de travail

Le rackpack de réactifs est étiqueté FT4 II.

- **M** : Microparticules enrobées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon, 12 mL : Microparticules enrobées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur.
- **R1** : Anti-T4-Ab~Ru (bpy) (bouchon gris), 1 flacon, 18 mL : Anticorps polyclonal anti-T4 (ovin) marqué au complexe de ruthénium 75 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.
- **R2** : T4~biotine (capuchon noir), 1 flacon, 18 mL : T4 biotinylé 2,5 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.

Réactifs FT3 III - solutions de travail

Le rackpack réactif est étiqueté comme FT3 III.

- **M** : Microparticules enrobées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon, 12 mL : Microparticules enrobées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur.
 - **R1** : Anti-T3-Ab~Ru (bpy) (bouchon gris), 1 flacon, 18 mL : Anticorps monoclonal anti-T3 (ovin) marqué au complexe de ruthénium 18 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.
 - **R2** : T3~biotine (bouchon noir), 1 flacon, 18 mL : T3 biotinylé 2,4 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.
- **Calibrant**
 - FT3 III Cal1 : 2 flacons, chacun pour 1,0 mL de calibrateur 1.
 - FT3 III Cal2 : 2 flacons, chacun pour 1,0 mL de calibrateur 2.
 - FT3 dans deux plages de concentration (environ 2 pmol/L ou 1,3 pg/mL et environ 40 pmol/L ou 26 pg/mL) dans une matrice de sérum humain.

Réactifs Anti-TPO - solutions de travail

Le rackpack de réactifs est étiqueté A-TPO.

- **M** : Microparticules enrobées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon, 6,5 mL : Microparticules enrobées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur.
- **R1** : Anti-TPO-Ab~Ru(bpy) (bouchon gris), 1 flacon, 9 mL : Anticorps polyclonal anti-TPO (mouton) marqué au complexe de ruthénium 1,0 mg/L ; Tampon TRIS 100 mmol/L, pH 7,2 ; conservateur.
- **R2** : TPO~biotine (bouchon noir), 1 flacon, 9 mL : TPO biotinylée (recombinante) 0,15 mg/L ; Tampon TRIS 30 mmol/L, pH 7,0 ; conservateur.

• Calibrant

- Anti-TPO Cal1 : 2 flacons, chacun pour 1,5 mL de calibrateur 1.
- Anti-TPO Cal2 : 2 flacons de 1,5 mL chacun de calibrateur 2.
- Anti-TPO Anti-TPO (ovin) dans deux gammes de concentration (environ 35 UI/mL et environ 350 UI/mL) dans une matrice de sérum humain.

Calibration

• Traçabilité

Cette méthode a été normalisée par rapport à la norme de référence 80/558 du 2e IRP de l'OMS.

Chaque kit de réactifs Elecsys possède une étiquette à code-barres contenant des informations spécifiques pour l'étalonnage du lot de réactifs particulier. La courbe maîtresse prédéfinie est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet correspondant. Fréquence d'étalonnage :

L'étalonnage doit être effectué une fois par lot de réactifs en utilisant du réactif frais (c'est-à-dire pas plus de 24 heures depuis l'enregistrement du kit de réactifs sur l'analyseur).

L'intervalle d'étalonnage peut être prolongé en fonction d'une vérification acceptable de l'étalonnage par le laboratoire. Un nouvel étalonnage est recommandé comme suit :

- Après 8 semaines lors de l'utilisation du même lot de réactifs.
- Après 7 jours lors de l'utilisation du même kit de réactifs sur l'analyseur.
- Selon les besoins : par ex. résultats du contrôle qualité en dehors des limites définies.

• Contrôle qualité

- **TSH- FT3 FT4**:PreciControl Universal.
 - **Anti-TPO**:PreciControlThyroAB.
-



Figure. B : Centrifugeuse NF400 (Originale 2023)

Figure. C : Bac à réactifs et D'échantillons dans la machine (Originale 2023).



Figure. D : Réactif Roche (Originale 2023).

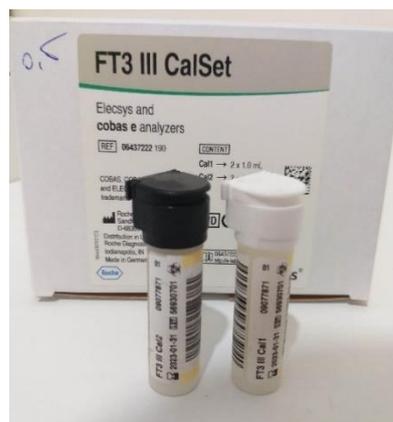


Figure. E : CalSet Roche (Originale 2023).

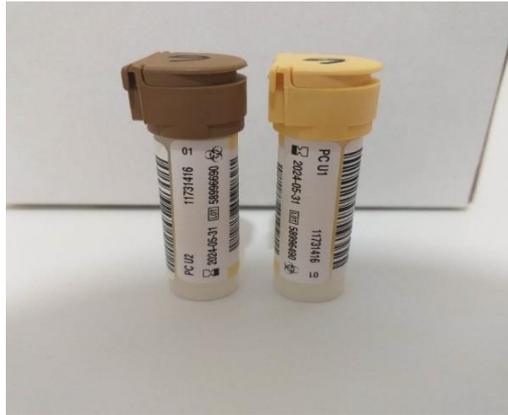


Figure. F : PreciControl Universal Roche (Originale 2023).



Figure. G : Roche Cobas E411 flacon de réactif Immunoassay Analyzer (proCell/CleanCell) (Originale 2023).

Tableau.1 : Répartition de la population étudiée selon l'âge

| Age | [20-30] |] 30-40] |] 40-50] |
|-------------|---------|----------|----------|
| Pourcentage | 19% | 52% | 30% |

Tableau.2 : Répartition de la population étudiée en fonction des années et d'âge

| Age/Année | 2021 | 2022 | 2023 |
|-----------|------|------|------|
| [20-30] | 22% | 21% | 33% |
|] 30-40] | 39% | 50% | 42% |
|] 40-50] | 28% | 29% | 33% |

Tableau.3 : Répartition de la population étudiée selon le poids idéal

| | [18,5-24,9] | [25-29,9] | [30-34,9] | [35-40] |
|---|-------------|-----------|-----------|---------|
| % | 11% | 52% | 34% | 3% |

Tableau.4 : Le bilan plus demandé par les médecins

| Bilan | TSH | FT3 | FT4 | ATPO | PRL |
|-------------|------|-----|-----|------|-----|
| Pourcentage | 100% | 8% | 31% | 16% | 3% |

Tableau.5 : Répartition des patients atteints d'hypothyroïdie selon le traitement

| Traitement | Sous Levothyrox | Sans Levothyrox |
|-------------|-----------------|-----------------|
| Pourcentage | 67% | 33% |

Tableau.6 : Répartition des sujets étudié selon les deux doses(25-50ug) de Levothyrox

| Doses | 25ug | 50ug |
|----------------|------|------|
| poucentage | 40% | 60% |
| Nbr de patient | 17 | 26 |

Tableau.7 : Répartition des femmes étudiée selon le problème de fertilité

| PF | A-ménorrhée | Oligo-ménorrhé | Méno-rragie | OVPK | HYPERPRL | Anovulation |
|----|-------------|----------------|-------------|------|----------|-------------|
| % | 55% | 15% | 6% | 24% | 18% | 42% |

Tableau.8 : Répartition des hommes étudiée selon les problèmes de fertilité

| PF | Tératospermie | Asthénospermie | Oligospermie |
|----|---------------|----------------|--------------|
| % | 67% | 28% | 6% |

Tableau.9 : Répartition des deux sexes (féminin/masculin) atteints des problèmes de fertilité selon le dysfonctionnement thyroïdien

- Féminine

| PF | A-ménorrhée | Oligo-ménorrhé | Méno-rragie | OVPK | HYPERPRL | Anovulation |
|-------|-------------|----------------|-------------|------|----------|-------------|
| Hypo | 58% | 7% | 9% | 30% | 14% | 49% |
| Hyper | 10% | 38% | 5% | 10% | 5% | 14% |

- Masculin

| PF | Tératospermie | Asthénospermie | Oligospermie |
|-------|---------------|----------------|--------------|
| Hypo | 21% | 9% | 2% |
| Hyper | 14% | 5% | 0% |

Tableau.11 : Répartition des deux sexes (féminin/masculin) atteints des problèmes de fertilité liée à l'hypothyroïdie selon les deux doses faibles 25-50ug de Levothyrox en fonction d'âge

- Féminine

| PF | Aménorrhée | Oligoménorrhé | Ménorragie | OVPK | HYPERPRL | Anovulation |
|-----------------------|------------|---------------|------------|------|----------|-------------|
| [20-30] +Hypo+25ug | 27% | 0% | 0% | 29% | 0% | 25% |
|]30-40] +Hypo+25ug | 55% | 75% | 50% | 57% | 75% | 58% |
|]40-50] +Hypo+25ug | 18% | 25% | 50% | 14% | 25% | 17% |

- Masculin

| PF | Tératospermie | Asthénospermie | Oligospermie |
|--------------------|---------------|----------------|--------------|
| [20-30] +Hypo+50ug | 33% | 0% | 0% |
|]30-40] +Hypo+50ug | 50% | 67% | 100% |
|]40-50] +Hypo+50ug | 17% | 33% | 0% |