

UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ BOU ARRERIDJ

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ BOU ARRERIDJ

# Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Qualité des produits et sécurité alimentaire

## Thème

**Impact de l'hypothyroïdie sur la fertilité féminine**

Présenté par : Houria Imene  
Moussaoui Selma

Devant le jury :

Président : M<sup>r</sup> Djenidi Redha Professeur (Univ : Bordj Bou Arreridj)

Encadrant: M<sup>ell</sup> Slimani Ourdia MAB (Univ: Bordj Bou Arreridj)

Examineur 1 : M<sup>mce</sup> Rouaiguia Nadia MAA (Univ : Bordj Bou Arreridj)

Année universitaire : 2017/2018

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente qui touche toutes les populations qui vivent dans des régions carencées en iode ou se nourrissant à base de substances goitrigènes.

D'après le travail que nous avons réalisé qui consiste à l'étude de l'impact de l'hypothyroïdie sur la grossesse et fertilité dans la région de Bordj Bou Arreridj, nous avons constaté effectivement que la plus part des patientes ayant suivies chez le gynécologue pour des infertilités qui s'expriment par des aménorrhées persistantes accompagnées d'ovaires polykystiques pour la plus part d'entre elles, sont hypothyroïdiennes avec des valeurs de TSH élevées pouvant aller jusqu'à 5 fois la valeur maximale (20 $\mu$ U/ml).

Pareillement, d'après les données qui nous ont été confiées par l'endocrinologue, nous avons constaté que toutes les patientes qui font l'échantillon de notre études qui sont en cours de grossesse ou ayant déjà accouchées étaient hypothyroïdiennes et avaient suivi un traitement substitutif au préalable pendant une bonne période avant de pouvoir réussir une conception et mener une grossesse à terme.

Mots clé. Hypothyroïdie, grossesse, fertilité, TSH.

Hypothyroidism is a common pathology that affects all populations living in iodine deficient or goitrogenic-dependent areas .

According to the work we have done, which consists in studying the impact of hypothyroidism on pregnancy and fertility in the Bordj Bou Arreridj region, we have found that most of the patients who have followed gynecologist for infertility that is expressed by persistent amenorrhea accompanied by polycystic ovaries for most of them, are hypothyroid with high TSH values up to 5 times the maximum value (20 $\mu$ U / ml).

Similarly, according to the data given to us by the endocrinologist, we found that all the patients in our study who are in the process of pregnancy or having already given birth were hypothyroid and had undergone substitution treatment. prerequisites for a good time before being able to successfully complete a conception and carry a pregnancy to term.

Keywords. Hypothyroidism, pregnancy, fertility, TSH.

## ملخص

نقص هرمونات الغدة الدرقية hyperthyroïdie هو مرض شائع يؤثر على جميع شرائح المجتمع الذين يعيشون في المناطق التي تعاني من نقص اليود أو يتغذون على مادة goitrigènes .

من خلال العمل الذي قمنا به , والذي يهدف الى دراسة تأثير نقص هرمونات الغدة الدرقية hyperthyroïdie على النساء الحوامل و كذلك وتأثيره على الخصوبة في ولاية برج بوعريريج, حيث وجدنا بالفعل أن معظم المرضى الذين يتابعون عند اطباء النساء و التوليد من أجل علاج العقم الذي يعبر عنه بانقطاع الحيض المستمر , و يرافقه تكيس المبايض لمعظم النساء المرضيات , يعانون من نقص هرمونات الغدة الدرقية hypothyroïdie , مع قيم TSH مرتفعة جدا تصل حتى خمسة أضعاف من القيمة القصوى عند بعض المرضى.

و وفقاً للبيانات التي تحصلنا عليها من طرف اختصاصي الغدد الصماء ، وجدنا أن جميع المرضى في دراستنا الذين كانوا في مرحلة الحمل أو الذين سبق لهم الولادة ، كانوا يعانون من نقص هرمونات الغدة الدرقية hypothyroïdie وشهدوا معالجة أخرى , لفترة زمنية جيدة قبل أن تتمكن من الحمل وتحمل في الأجل المحدد.

**كلمات المفتاح :** نقص افراز هرمون الغدة الدرقية , الحمل ,الخصوبة , هرمون منشط الغدة الدرقية.

## ***Remerciements***

***En préambule `a ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.***

***Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué `a l'elaboration de ce mémoire ainsi qu`a la réussite de cette formidable année universitaire.***

***Nous tenons tous d'abord à remercier notre encadrant M<sup>lle</sup> Slimani O, qui nous a confié ce sujet, pour son aide, ces conseils et sa disponibilité***

***Nous exprimons toute notre reconnaissance à Mr.Djennidi R, de bien vouloir nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.***

***Nous adressons nos sincères remerciements à M<sup>me</sup>.Rouaiguia N, membre du jury, pour avoir accepté d'être le rapporteur de ce manuscrit.***

***Nous tenons à remercier profondément le Dr Laouar spécialiste en endocrinologie et le Dr Ghoul spécialiste en gynécologie pour les données qu'ils nous ont confiées***

***Aussi nous adressons nos vifs remerciement à tous les enseignants du département des science de la nature et de vie , qui nous ont permis d'acquérir des connaissances et aussi grâce a eux que nous avons évolué et atteignis ce niveau***

***On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur***

***Patience.***

***Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements `a tous nos proches amis, qui nous ont toujours soutenue et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.***

***Merci à tous***



# *Dédicace*

*A Allah Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements Pour votre clémence et  
Miséricorde*

*A Mais chères parents  
Boualem et Djamilâ*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez, pour  
tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon  
enfance et même à l'âge adulte. Ce travail est le fruit de vos efforts, de votre amour et de  
vos prières ; j'espère que vous serez fières de cet accomplissement. Puisse Dieu, le tout  
puissant, vous préserver et vous accorder la santé, une longue vie et que du bonheur.*

*A mes frères*

*Samir et sa femme Sabrina et son fils wassime ; et aussi Hichem et mon petit frère Abdeslam*

*A mes chères sœurs*

*yassmina et ces enfants aroua et Midou ; et Ouahiba et sont fils abdighafour*

*Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour, avec tous mes  
vœux de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu vous garde.*

*A mais grand-parents*

*Qui je vous souhaite une bonne santé.*

*A mes cousines Amina, Ilheme, Assia et Randa .*

*Et a toute la famille, Houria et benyahia*

*A ma chère binôme Selma et toute la famille Moussaoui,*

*Pour sa entente et sa sympathie.*

*A mes chères amies*

*zina et nessrine pour être restées à ma coté, pour les rires et les bons moments*

*Passés ensemble*

*A tous mes autres amies, Asma, Amel, Sedda , Wafa , Houda et imane*

*qui j'ai passé avec eux des très bons moments*

*A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.*

*je vous dis merci.*

*IMENE*



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail .....*

## **A ma très chère mère Zohra**

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## **A la mémoire de mon Père Moussa**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

## **A mon très cher frère Rabeh, sa femme et mes chères sœurs Razika, Rafika, Nouora, Sihem**

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protégé et vous garde.*

## **A mon très cher mari Abdelhak**

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

## **A mon deuxième père Mon chère oncle Amara et sa femme, qui est ma tante Khadra**

*Qui je vous souhaite une bonne santé.*

## **À ma chère amie et mon binôme Imene**

*Qui a partagé avec moi ce travail les joies et les difficultés de ce travail et dont l'amitié n'a jamais fait défaut*

## **A mes adorables amies : Nessrine et Zina**

*Merci pour votre fidèle amitié et pour tous les bons moments qu'on a passé Ensemble.*

## **À mes amis de toujours : Sedda, Asma, Amel, Imene, Ouidad**

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer*

**Merci a tout**

**Selma**

## **Table des matières**

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

### **chapitre I généralité su l'alimentation**

1. Métabolisme de l'iode ..... 2

2. Les besoins en iode ..... 2

3. Les sources de l'iode ..... 3

4. Les causes de la carence en iode ..... 4

5. Origine des substances goitrigènes ..... 4

5.1. Les différents types de goitrigènes et leur mode d'action ..... 5

5.1.1. Le thiocyanate ..... 6

5.2 Les problèmes causés par les substances goitrigènes ..... 6

### **Chapitre II anatomie et physiologie de la glande thyroïde**

1. Anatomie ..... 7

2. Embryologie ..... 8

3. Histologie ..... 8

4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes ..... 9

4.1 L'apport d'iode ..... 9

4.2. Synthèse de thyroglobuline ..... 10

4.3. Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes ..... 10

5. Catabolisme des hormones thyroïdiennes ..... 12

6. Transport des hormones thyroïdiennes ..... 13

7. la régulation la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes ..... 14

7.1 Contrôle de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire ..... 14

7.2. Contrôle de la thyroïde par les hormones thyroïdiennes ..... 15

7.3. Contrôle de la thyroïde par l'iode ..... 16

7.4. Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne ..... 16

8. Les effets des hormonons thyroïdiennes ..... 16

### **chapitre III Hypothyroïdie et fertilité féminine**

1. L'hypothyroïdie ..... 19

2. Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction ..... 20



2.1. La prolactine .....	20
2.2. Régulation de la prolactine .....	20
2.2.1. La régulation hypothalamique.....	20
2.2.2 Régulation périphérique .....	21
2.3 .La prolactine et la fonction de reproduction .....	23
2.3.1. Prolactine et fonction gonadotrope .....	23
2-3-2 Prolactine et fonction ovarienne .....	23
2-3-3 Prolactine et corps jaune.....	24
3- Hypothyroïdie et grossesse .....	24
3-1 impact de l'hypothyroïdie sur l'axe gonadotrope.....	25
3.2. Impact de l'hypothyroïdie sur l'ovaire .....	25
4- Adaptation physiologique du fonctionnement thyroïdien durant la grossesse.....	26
4-1- Modifications des protéines porteuses .....	26
4-1-1 Modifications des concentrations en hormones thyroïdiennes : effet « TSH-like » de l'hCG .....	26
4.1.2 Modifications de la TSH .....	27
4.1.3 Modification du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes .....	27
4-1-4 Augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes et les besoins en iode .....	27
4-2 Complications de l'hypothyroïdie pendant la grossesse .....	28
4.2.1 Complications obstétricales.....	28
4.2. 2Complications sur les Fœtus et le nouveau né .....	28
<b>partie pratique</b>	
I .Matérielles et méthodes .....	30
1-Type d'étude.....	30
2- Population d'étude.....	30
3-Recueil des données .....	30
4- Analyse statistique.....	31
II-Résultats et discussion .....	31
1-l'infertilité.....	32
2- Grossesse .....	32
conclusion et perspective.....	36



## Liste des abréviations

DA : Dopamine  
DIT : Diiodotyrosines  
EGF : Epidermal Growth Factor  
FIV : fecondations in vitro  
FSH : Follicule Stimulating Hormone  
GABA : Acide gama Aminobutyrique  
GAP : Gonadotropin Releasing Hormone Associated Peptid  
GH : Hormone de Croissance  
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormon  
HCG : Human Chorionic Gonadotrophine  
HDL : Hight Density Lipoprotein  
HPL : Hormone Placentaire Lactogène  
IGFI : Insulin like Growth Factor I  
LDL : Low Density Lipoprotein  
LH : Luteinizing Hormon  
MAO:monoamine oxydase  
MIT : Moniodotyrosines  
NA : Noradrénaline NA  
NPY : NeuroPeptid Y  
OMS :Organisation Mondiale de Santé  
PRL : Prolactine  
PIF : prolactine inhibiting factor  
rT3 : Triiodothyronine ou la reverse T3  
SA : semaine d' accouchement  
SNC : Système Nerveux Central  
SRIF : Somatostatin Releasing Inhibiting Factor  
T2 : di iodothyronine  
T3 : Triiodothyronine  
T4 : Thyroxine  
TBG : Thyroxin Binding Globulin  
TBPA : Thyroxin Binding Préalbumin  
Tg : Thyroglobulin  
TPO : Thyroperoxydase  
TRH : Thyreotropin Releasing Hormone  
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone  
VIP : Vasoactive Intestinal Peptid

## Liste des figures

---

<b>Figure 1:</b> Anatomie de la thyroïde .....	7
<b>Figure 2 :</b> Histologie de la glande thyroïde .....	9
<b>Figure 3 :</b> Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes .....	11
<b>Figure 4:</b> le métabolisme des l'hormone thyroïdienne .....	13
<b>Figure 5:</b> la régulation hypothalamo - hypophysaire .....	15

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> les besoins journaliers en iode recommandés .....	3
<b>Tableau II:</b> Teneur moyenne en iode de quelques aliments .....	3
<b>Tableau III:</b> Principaux effets des hormones thyroïdiennes sur a l'état physiologique et en cas d'hypo et d'hyper thyroïdienne. ....	17
<b>Tableau IV:</b> la teneur de TSH cher les patients présent une hypothyroïdie en cas d'une infertilité. ....	31
<b>Tableau V :</b> résultats des concentrations de TSH ainsi certaines observations effectuées sur des patientes en cours de grossesse ou ayant accouchées .....	32

Une alimentation saine et équilibrée reste la condition capitale qui permet à l'organisme humain de croître, de se développer et de coordonner toutes les fonctions biologiques, physiologiques et cognitives qui le distinguent des autres espèces.

L'alimentation apporte une multitude de nutriments en quantités et en qualités différentes. En effet, certains d'entre eux sont apportés en très faibles quantités nommés ainsi microéléments ou oligoéléments, mais ce là ne veut nullement pas dire que leur rôle dans l'organisme va de pair avec leurs quantités au point où on peut les négliger.

Parmi ces oligoéléments, nous citons l'iode qui est un élément minéral apporté à l'organisme principalement par l'eau de boisson et les fruits de mer en très faibles quantités ne dépassant pas (15 à 20mg), toutefois, l'importance qui lui est accordée en terme de recherche de part les biologistes et cliniciens dépasse de loin l'importance de sa concentration dans l'organisme.

L'iode est un élément constitutif impliqué directement dans la composition biochimique des hormones thyroïdiennes. **(Prieto et al, 2011)** Ainsi toute carence iodée soit d'origine alimentaire ou encore due à la présence de certaines substances qui inhibent son assimilation par la glande thyroïde tels que les goitrogènes d'origines végétales, retentit sur le niveau de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes, induisant ainsi l'installation de l'hypothyroïdie.

La fonction thyroïdienne est la principale fonction qui interfère avec tous les systèmes et les autres fonctions de l'organisme de part l'étendue des récepteurs de ses hormones qui s'expriment sur toutes les cellules de l'organisme, ainsi tous troubles, que ce soit hypo ou bien hyperthyroïdie se fait sentir à différents niveaux, métabolique, endocrinien et nerveux.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'organisme humain depuis ses tout premiers stades de développement embryonnaire et fœtal en régulant la prolifération et la différenciation cellulaire et tissulaire. Certains tissus et structures de l'organisme semblent être plus sensibles par rapport à d'autres, entre autre le tissu nerveux qui dépend étroitement et très précocement d'un apport adéquat en hormones thyroïdiennes avant même que la thyroïde fœtale ne soit fonctionnelle, dont le rôle est la régulation de la neurogénèse, gliogénèse, et la synaptogénèse.

Ainsi, l'hypothyroïdie qui survient précocement et qui coïncide avec les stades de sensibilité nerveuse, entraîne l'apparition du retard mental nommé aussi crétinisme dont l'intégration sociale des sujets atteints est délicate.

Ceci a suscité notre intérêt pour étudier l'impact de l'hypothyroïdie sur la grossesse et la fertilité d'autant plus que la prévalence de la pathologie a tendance à prendre de l'ampleur notamment dans les régions carencées en iode dont fait partie la notre « Bordj Bou Arreridj ». **(MSPRH, 2003)**.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une enquête auprès des cabinets médicaux d'endocrinologie et de gynécologie qui nous ont fournis certaines données concernant des patientes souffrant d'infertilité et de difficulté de conception associées à l'hypothyroïdie.

Le bon fonctionnement du corps humain, ainsi qu'une bonne santé, reposent essentiellement sur une alimentation saine et équilibrée qui apporte tout les nutriments nécessaires pour la croissance et le développement de l'organisme ainsi que son maintien en bonne santé durant toute sa vie ; ainsi, tout trouble dans le régime alimentaire que ce soit une carence, un excès, ou encore la présence de certaines substances mal saines se répercute sur le fonctionnement de l'organisme qui s'expriment par certaines affections et troubles métaboliques qui peuvent être plus au moins gênant.

Les nutriments apportés par l'alimentation se répartissent en deux grands groupes : les macroéléments et les microéléments appelés encore les oligoéléments.

Les macroéléments regroupent tous les nutriments structuraux qui rentrent dans la composition des membranes ainsi que tous les autres constituants cellulaires et tissulaires tels que les protéines, lipides et glucides, comme ils constituent aussi une source d'énergie.

Les oligoéléments regroupent les vitamines et les éléments minéraux qui sont apportés en très faibles quantités mais qui sont indispensables comme cofacteurs et coenzymes pour maintenir le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à une pathologie endocrinienne résultant d'une carence en iode ou encore la présence de certaines substances toxiques, qui génèrent des troubles de la fonction thyroïdienne dont les répercussions s'étendent vers d'autres fonctions entre autre la fonction de reproduction.

L'iode est l'un de ces oligoéléments qui est apporté essentiellement par l'alimentation et qui joue un rôle indispensable notamment dans la fonction thyroïdienne.

## **1. Métabolisme de l'iode**

L'iode est un micronutriment de nature minérale, apporté par l'alimentation, il est absorbé au niveau du tractus digestif et passe dans la circulation sous forme d'iodure plasmatique. Cet iodure est capté par la glande thyroïde est incorporé à la thyroglobuline pour la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4. L'élimination de l'iode se fait par le rein (Schlienger .et al ., 1997).

## **2. Les besoins en iode**

L'iode est présent dans le corps humain en très faible quantité (15 à 20 mg), la majeure partie se trouve stockée dans les follicules thyroïdiens (**tab I**).

Les besoins de l'organisme en iode varient en fonction de deux facteurs essentiels qui sont :

**L'âge :** les besoins augmentent avec l'âge, allant de 50µg à la naissance pour atteindre 150µg à l'âge adulte.

**Le stade physiologique** : notamment la grossesse qui augmente beaucoup les besoins en iode en raison du transfert placentaire d'une bonne partie depuis le sang maternel vers le fœtus notamment à partir de la mise en place d'une thyroïde fœtale fonctionnelle.

Le tableau ci contre illustre les variations des besoins quotidiens en iode en fonction de l'âge et du stade physiologique (Pierre ., 2014 ).

**Tableau I:** les besoins journaliers en iode recommandés (Pierre ., 2014 ).

Enfant 0-12 mois	50 µg
Enfant 1-6 ans	90 µg
Enfant 7-12 ans	120 µg
Adolescent et adulte	150 µg
Femme enceinte et allaitante	200 µg

### 3. Les sources de l'iode

La source unique d'iode pour l'organisme est l'alimentation. Les aliments les plus riches en iode sont les poissons et crustacés d'origine marine, ainsi que certains aliments d'origine végétale. L'eau de boisson ne contient que 1 à 2 µg/L et ne constitue qu'une très faible source d'apport (Tab II) (Lindien .et Alais ., 2004).

Le tableau ci-dessous représente les différents aliments apportant de l'iode.

**Tableau II:** Teneur moyenne en iode de quelques aliments (Lindien . et Alais ., 2004)

Aliments	(µg/100g de matière fraîche)
<b>Aliments d'origine animale</b>	
Algues marines	700 000
Crustacés	35-90
Poisson de mer	10-40
Coquillages	5-40
Lait de vache (100 mL)	0,5-30
Œuf entier (1 pièce)	10



Poissons d'eau douce	3-5
Viande	3
<b>Aliments d'origine végétale</b>	<b>(<math>\mu\text{g}/100\text{g}</math> de matière fraîche)</b>
Ail	90
Oignons	20
Légumes verts	5-20
Fruits secs	8-10
Pain	0,8-6
Fruits oléagineux	2-4
Céréales	1-7
Légumes secs	1-2

#### 4. Les causes de la carence en iode

à L'iode est apporté à l'organisme normalement par les aliments et l'eau de boisson. Ainsi la carence en iode est essentiellement liée à l'insuffisance des apports alimentaires en ce nutriment. (Kouame ., et al 1999). Le sol de certaines régions est pauvre en iode soit naturellement soit en raison du lessivage régulier par des pluies abondantes (collines, plateaux montagneux), et des inondations qui emportent l'iode vers les cours d'eau et les océans.

En outre, de plus en s'éloigne des villes côtières en allant vers l'intérieur, de plus le sol à tendance à être plus pauvre en cet élément. (Awa ., 2007). Ainsi les plantes poussant sur ces terres et les animaux se nourrissant sur ces dernières apportent beaucoup moins d'iode comparativement aux plantes ou aux animaux vivants dans les régions côtières. Ceci explique l'hypothyroïdie qui caractérise les régions appauvris en cet élément.

En plus des carences comme cela a été signalé plus haut, il existe certaines substances toxiques synthétisées par les plantes dans le but de lutter contre les prédateurs, mais qui sont intolérables par l'organisme animal parmi les quelles on cite les substances goitrigènes, qui provoque des troubles de la glande thyroïde d'où l'apparition du goitre (Awa ., 2007).

##### 4.1. Origine des substances goitrigènes

Certaines sources alimentaires d'origine végétale sont qualifiées d'aliments goitrigènes en raison de leur teneur plus au moins importantes en substances goitrigènes.

Les aliments qui en sont les plus riches appartiennent à la famille des crucifères qui englobe le chou de Bruxelles, le chou, le chou-fleur, le brocoli, le chou frisé, les feuilles de moutarde, le rutabaga, le radis, le raifort... etc.

Le manioc, les patates douces, les graines de soja, les arachides renferment aussi une quantité non négligeable en ces substances.

Ces situations surviennent très rarement dans les pays industrialisés, car les gens ont accès à une grande variété d'aliments contrairement à ce qui se passe dans certaines régions Africaines les plus démunies tel que le Zair où le manioc constitue l'aliment de base de la population. Ce qui fait d'elle une région endémique concernant les pathologies thyroïdiennes.

## **4.2. Les différents types de goitrigènes et leur mode d'action**

Il existe trois principaux types de goitrigènes : La goitrine. , Les thiocyanates et les flavonoïdes (ou bio flavonoïdes).

La goitrine et les thiocyanates sont produits lorsque les plantes sont abîmées, par exemple lorsqu'on les coupe ou qu'on les mastique.

Les flavonoïdes sont généralement considérés comme des antioxydants bons pour la santé, mais certains d'entre eux peuvent devenir des substances goitrigènes suite à l'action des bactéries intestinales lors du transit du bol alimentaire dans le tube digestif.

Le thiocyanate est le métabolite principal des goitrigènes et son dosage permet d'apprécier l'imprégnation en goitrigènes dans la population (**Alina ., 2007**)

### **4.2.1. Le thiocyanate**

C'est un inhibiteur connu de la glande thyroïde, qui provient de la dégradation dans l'organisme d'alcaloïdes contenant du cyanure tels que la linamarine pour le manioc et le progoitrine pour les végétaux de la famille des crucifères.

Le progoitrine est un thioglucoside dont l'hydrolyse libère du thiocyanate, de l'isothiocyanate et de la goitrine. Cette dernière est un inhibiteur de la peroxydase presque deux fois plus puissant que le propylthiouracile, inhibant cette enzyme et empêche par conséquent la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

L'ion thiocyanate a des propriétés antithyroïdiennes bien connues en bloquant la pompe à iode, l'organification de l'iode et son couplage aux radicaux tyrosyls ; il joue aussi le rôle d'inhibiteur compétitif vis-à-vis de l'iode et empêche la captation de cet halogène par la glande thyroïde et provoque par conséquent l'hypofonctionnement thyroïdien (**Kouame ., et al 1999**)

## **4.3. Les problèmes causés par les substances goitrigènes**

Pour les personnes qui ont des problèmes de thyroïde, une consommation trop importante de goitrigènes peut empirer le fonctionnement de la glande thyroïde en :

**Bloquant l'iode:** les goitrigènes pourraient empêcher l'iode d'entrer dans la glande thyroïde, et l'iode est nécessaire pour produire certaines hormones.

**Interférer avec la thyroperoxydase (TPO ou peroxydase thyroïdienne) :** Cette enzyme permet de fixer l'iode à l'acide aminé appelé tyrosine, qui forment ensemble la base des hormones thyroïdiennes.

**Réduire la thyroestimuline (ou thyrotropine) :** les goitrigènes peuvent interférer avec ces hormones qui stimulent la le fonctionnement de la glande thyroïde.

**En résumé,** nous pouvons dire que tout trouble dans l'alimentation que e soit carence en iode ou présence de substances goitrigènes entraine la perturbation du fonctionnement de la thyroïde qui influe directement sur la fertilité.

Un aperçu sur la physiologie thyroïdienne nous permet de comprendre l'implication de cette dernière dans la fonction de reproduction (**Kim .et al 2016**).

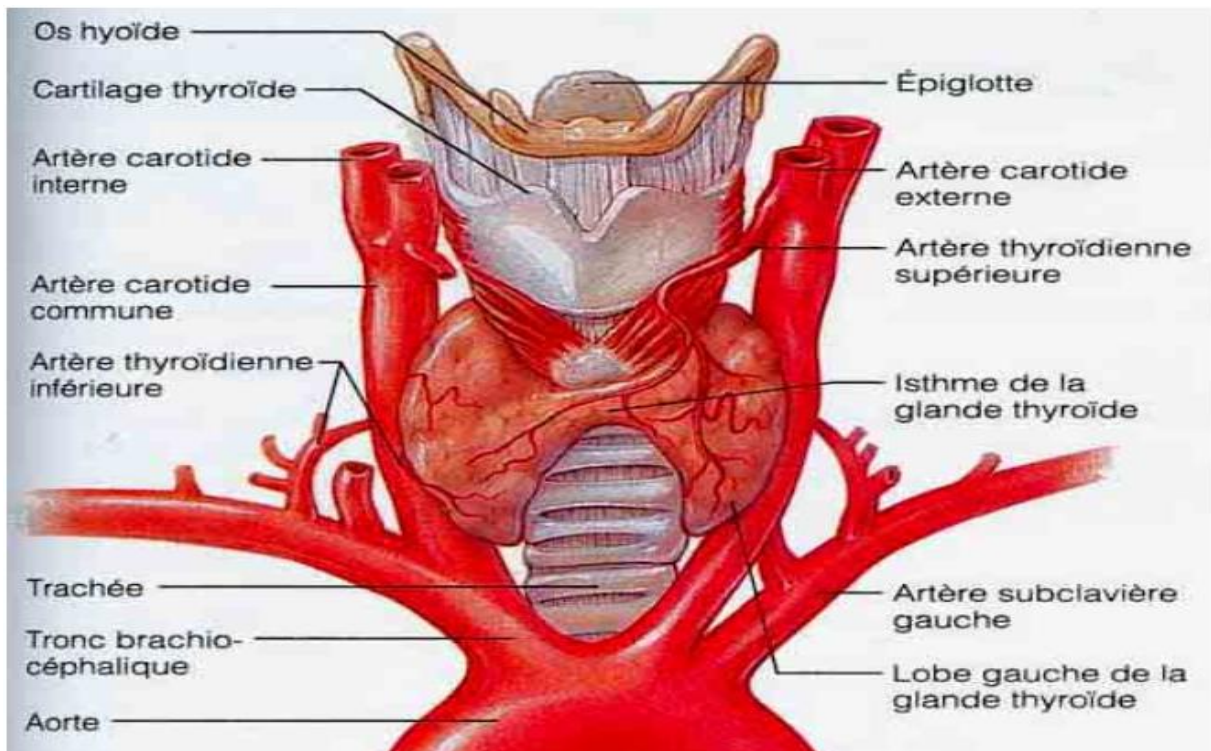
**1. Anatomie**

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme du quel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de La louette, vestige de l'embryogénèse, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon (**Hazard . Perlemuter ., 2000**).

C'est la glande endocrine la plus volumineuse du corps humain, elle pèse 25 à 30 grammes et mesure environ cinq centimètres de large sur cinq centimètres de longueur et 1,5 centimètre d'épaisseur (**Lacombe ., 2006**).

La glande thyroïde est très richement vascularisée, elle est irriguée principalement par les deux artères thyroïdiennes supérieures et inférieure qui prennent naissance à partir de l'artère carotide externe et la subclavière respectivement. Comme elle est desservie aussi par un réseau veineux constitué principalement par les veines thyroïdiennes supérieur, moyenne et inférieur (**fig 1**) (**Barral . Croibier ., 2009**).

La figure ci-dessus représente l'anatomie de la thyroïde.



**Figure 1.** Anatomie de la thyroïde (**Barral . Croibier ., 2009**)

## **2. Embryologie**

La glande thyroïde humaine se met en place à un âge très précoce, elle est reconnaissable chez un embryon de quatre semaine.

Le primordium se développe à partir du plancher du pharynx embryonnaire par un diverticule qui migre de façon caudale sous forme d'une tige tissulaire constituant un canal thyroïdienne. Ce diverticule se développe latéralement et fusionne avec les parties ventrales des quatrièmes paires de poches pharyngées au cours de sa migration caudale ; l'ensemble de ces tissus prend progressivement un aspect bilobé avec une connexion isthmique et un lobe central pyramidal connecté au canal thyroïdienne. A partir des cellules des poches pharyngées, des cellules spécifiques reconnaissables par leur production de calcitonine (cellule C) qui migrent aux alentours des cellules folliculaires de l'épithélium thyroïdien et dans l'interstitium de la glande où elles occupent les espaces intercellulaires.

Le tissu glandulaire achève sa migration au troisième mois de la vie fœtale .à ce moment, les follicules sont bien développés et la glande devient anatomiquement et fonctionnellement semblable à la glande adulte. L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien est actif, la T<sub>4</sub> (tétraiodothyronine ou thyroxine) du fœtus est désiodée pour former de façon préférentielle la rT<sub>3</sub> (triiodothyronine reverse). Le transfert maternel de T<sub>4</sub> aux tissus fœtaux est substantiel et pourvoit un apport hormonal essentiel au développement normal du fœtus avant la mise en place d'une thyroïde fœtale fonctionnelle. Un nouveau né athyréotique présente des quantités significatives de T<sub>4</sub> dans son sang, quantité qui ne peut être procurées que par le transfert des hormones maternelles dans la circulation fœtale ; ceci prévient l'installation de signes cliniques évidents d'hypothyroïdie reconnaissables à la naissance. **(Hennen ., 2001).**

## **3. Histologie**

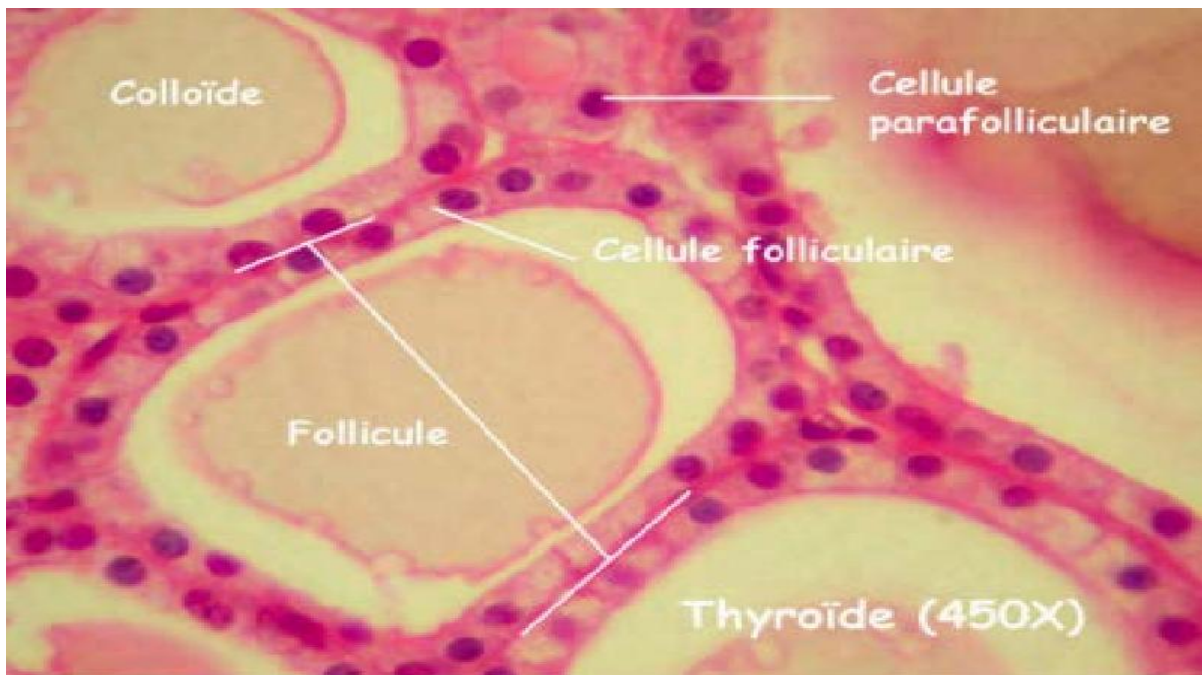
La thyroïde se distingue des autres glandes par sa structure folliculaire, elle est composée de plusieurs lobules séparés par un tissu conjonctif qui draine un large réseau vasculaire chaque lobule est constitué de 20 à 40 follicules, ce qui fait au total près de 3 millions de follicules par thyroïde humaine **(Leclère et al ., 1991)** .

Le follicule est constitué d'une seule couche de cellules épithéliales reposant sur une membrane basale et délimitant une lumière remplie de liquide appelé la colloïde composée

essentiellement par la thyroglobuline support des hormones thyroïdiennes (Taton . Dumont ., 1995).

Entre les follicules se trouvent disséminées des cellules isolées appelées les cellules C (Para folliculaire) sécrétant la calcitonine hormone hypocalcémiante.

La figure ci-dessus représente l' histologie de la glande thyroïde chez l'être humaine.



**Figure 2 : Histologie de la glande thyroïde (Aubert., 2012).**

#### **4. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes**

La synthèse des hormones thyroïdiennes nécessitent l'iode et un support protéique qui est la thyroglobuline

#### **4. L'apport d'iode**

L'iode est le constituant essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'apport iodé principal est assuré par l'alimentation entre autre l'eau de boisson, les fruits de mer, les crustacés, les laitages mais surtout le sel iodé. Il existe également une production endogène d'iode par désiodation périphérique et intrathyroïdienne des hormones thyroïdiennes.

La quantité d'iode recommandée par jour dépend de l'âge ainsi que certaines situations physiologiques entre autre la grossesse qui nécessite des quantités considérables voir le

transfert d'une bonne partie vers le fœtus. En effet, les besoins journaliers d'un adulte sont estimés à de 150 µg/j tandis que les besoins d'une femme enceinte augmentent pour atteindre 200 µg/j, l'enfant quant à lui, nécessite de 70 et 150 µg/j.

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure et est majoritairement éliminé par voie urinaire et le lait maternel (Schlienger. *et al.* , 1997).

## **4.2. Synthèse de thyroglobuline**

La thyroglobuline est une glycoprotéine de 660 KDa comportant deux sous unités  $\alpha$  qui est commune à d'autres hormones tel que la FSH LH HCG et la sous unité  $\beta$  qui lui est spécifique. Chacune d'entre elles est composée de 2800 acides aminés dont la thyrosine est l'acide aminé indispensable et constitue le site d'iodation. La synthèse de la Tg a lieu dans le thyrocyte, au niveau du réticulum endoplasmique granulaire puis les modifications post-traductionnelles se déroulent au niveau de l'appareil de Golgi suivie d'une libération dans la lumière folliculaire grâce à des vésicules d'exocytose (Hennen ., 2001).

La Tg à laquelle sont fixés les atomes d'iode constitue l'essentiel du colloïde.

## **4.3. Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes**

**a-Captation des iodures par le thyrocyte :** La captation des ions iodures se fait à travers la membrane basolatérale du thyrocyte via un symporteur NIS (sodium/iode symporteur). C'est un transport actif secondaire couplé à l'entrée de  $\text{Na}^+$ , ce qui nécessite l'activation de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Le mécanisme d'entrée des iodures dans le thyrocyte est sous le contrôle de la TSH (Thyroïde Stimulating Hormone ou Thyrotrophine) (Edouard ., 2011).

**b-Oxydation de l'iodure :** à l'intérieur des cellules les iodures  $\text{I}^-$  négatifs sont oxydés et convertis en  $\text{I}_2$  grâce à une peroxydase spécifique à la glande thyroïdienne appelée la thyroperoxydase (TPO) (Hennen ., 2001).

**c-Organification de l'iode :** Elle correspond à l'incorporation de l'iode inorganique aux résidus tyrosine de la thyroglobuline. La fixation d'un atome d'iode sur un résidu tyrosine aboutit à la formation de la mono-3-iodotyrosine (MIT). La fixation d'un deuxième atome d'iode sur la MIT aboutit à la di-3,5-iodotyrosine (DIT) (Hennen ., 2001).

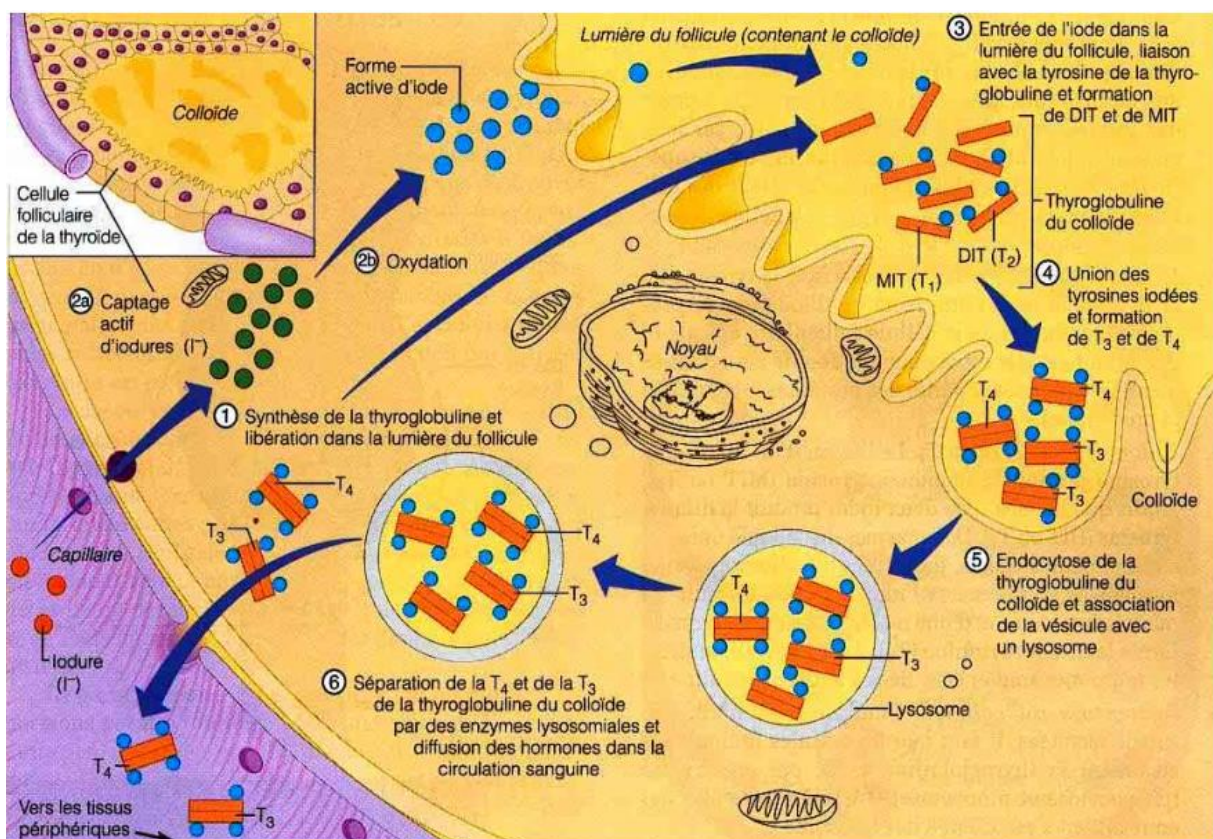
**d-Couplage des radicaux iodotyrosines :** le couplage des iodotyrosines en iodothyronine a lieu dans la lumière folliculaire au sein de la molécule de thyroglobuline. ces réactions se



déroulent sous l'action de la TPO. C'est ainsi que les hormones thyroïdiennes sont formées. En effet, Le couplage MIT + DIT donne la 3-5-3'-triiodotyronine (T3) et le couplage DIT + DIT pour donne la 3-5-3'-5'-tétraïodothyronine ou thyroxine (T4) (**Pérez ., 2007**).

**e-Libération des hormones thyroïdiennes** : au sein de colloïde, y a formation des vésicules de réabsorption contenant les tri et tétraïodothyronine qui se trouvent encore liées à la Tg. A l'aide de la microvillosité du pole apical du thyrocyte, les vésicules de réabsorption seront endocytées pour subir la protéolyse par les enzymes lysosomiales du thyrocytes séparant ainsi la T3 et la T4 de la Tg pour être excrétées dans le pool sanguin à l'intérieur de ces lysosomes, des enzymes protéolytiques permettent de libérer les iodothyronines T3 et T4. Ces hormones vont ensuite diffuser dans la circulation sanguine. Les iodothyrosines MIT et DIT qui n'ont pas subi le couplage (de l'ordre de 60%) sont désiodées. L'iode est alors récupéré par la cellule thyroïdienne et constitue l'apport iodé endogène (**Hazard. Perlemuter ., 2000**).

La figure ci-dessus représente l'anatomie de la thyroïde.



**Figure 3** : Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (**Elaine .et al., 2010**)



## **5. Catabolisme des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées dans des rapports très inégaux 90% de T4 contre seulement 10% de T3, bien que c'est la T3 qui est l'hormone biologiquement active. Au niveau des tissus périphérique, la T4 subit la désiodation pour se transformer en T3 biologiquement active.

La désiodation est assurée par une enzyme spécifique, la 5' désiodase responsable de la transformation de la T4 en 3 5 3' triiodothyronines en clivant l'atome d'iode porté sur le carbone numéro 5'( fig 4) (**Piketty ., 2001**).

Il existe 3 types de 5' désiodase

**La désiodase type1** : retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.

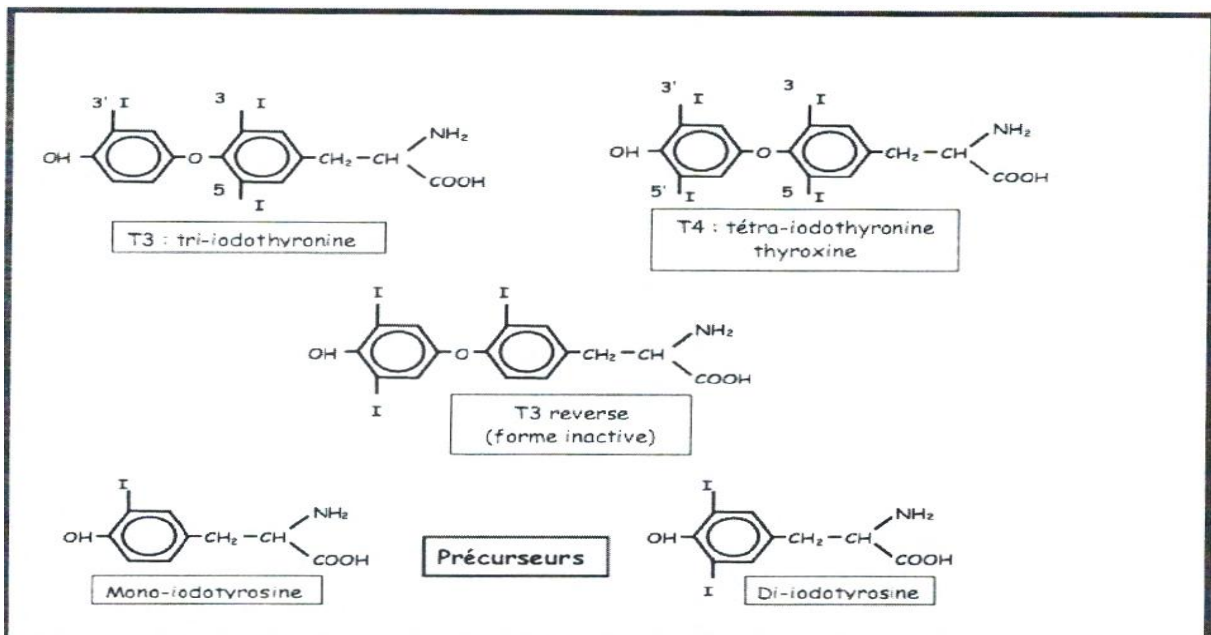
**La désiodase type 2** : est présente dans le système nerveux Central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

**La désiodase type 3** : située dans la membrane plasmique de cellules du placenta, du fœtus et du système nerveux central.

Il existe également La 5 désiodase transforme la T4 en 3 3'5' triiodothyronine ou rT3 biologiquement inactive (**Pérez ., 2007**).

L'action de désiodases permet la libération d'iodure endogène qui intégrera un nouveau cycle Hormonal au sein du thyrocyte (**Iacroix ., 2004**).

Le schéma ci contre illustre le métabolisme des hormones thyroïdiens.



**Figure .4:** le métabolisme des hormones thyroïdiens (Poortmans . Boisseau ., 2003).

## 6. Transport des hormones thyroïdiennes

Les deux hormones circulantes T3 et T4 forment des liaisons avec de nombreuses protéines plasmatiques ce qui explique que leurs quantités qui circulent à l'état libre sont très faibles. Trois protéines spécifiques de transport ont été recensées :

- La thyroxine binding pré albumine ou TBPA se lie uniquement à la thyroxine mais n'a aucune affinité avec la T3.
- L'albumine qui possède une faible affinité avec les hormones thyroïdiennes.
- La thyroxine binding globuline ou TBG.

La TBG est la principale protéine de transport. C'est une glycoprotéine de 570 kDa produite par le foie. Sa capacité de fixation est estimée à 20µg pour 100mL de sérum. Son affinité est plus importante pour la T4 que pour la T3. La fraction libre des hormones thyroïdiennes est extrêmement faible de 0,03% pour la T4 et 0,4% pour la T3.C'est pourtant cette fraction qui permet l'activité physiologique des hormones thyroïdiennes (Modigliani et al., 1998).

## **7. la régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

### **7.1 Contrôle de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire**

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes est sous l'étroite dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui sécrète les deux hormones, la TRH hypothalamique et la TSH hypophysaire.

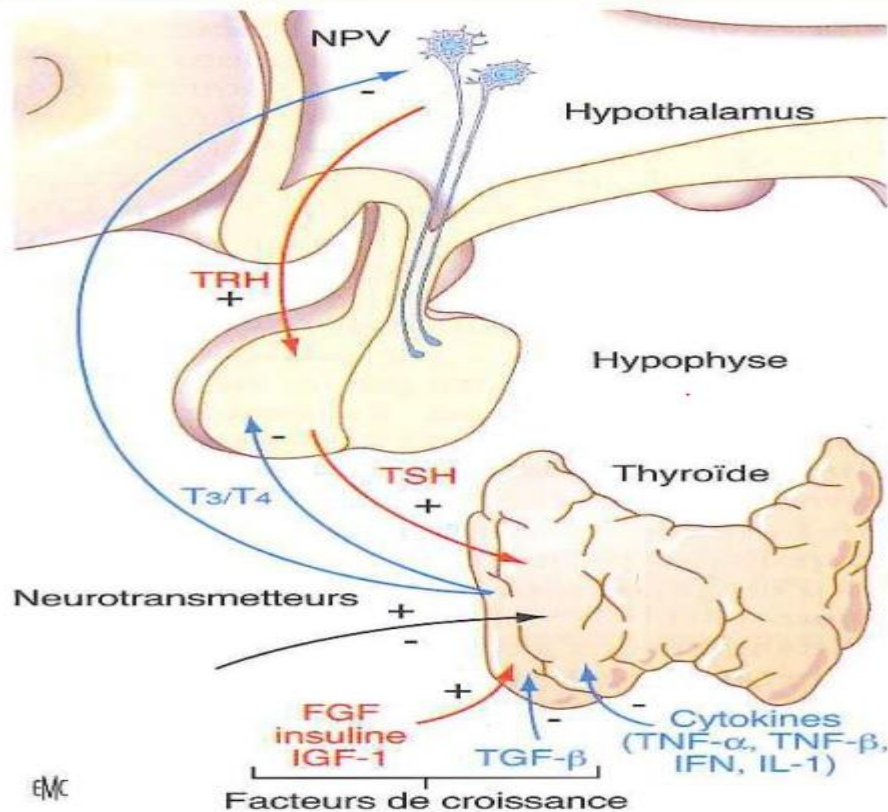
**TRH:** Est un tri peptide sécrété dans le système porte hypophysaire et transportée vers les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Il en résulte une augmentation de la sécrétion et de la synthèse de TSH.

TRH stimule également la sécrétion par l'anté- hypophyse de la prolactine et de l'hormone de croissance.

**TSH:** La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée Thyroïde Stimulating Hormone ou TSH, sécrétée par l'antéhypophyse. La TSH est constituée de deux sous-unités, alpha et beta, alpha étant retrouvée également dans la LH, la FSH et la hCG, alors que beta est spécifique.

Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale. La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH. La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (**fig 5**) (**Hazard . Perlemuter ., 2000**).

La figure ci-dessus représente la régulation hypothalamo-hypophysaire .



**Figure 5** : la régulation hypothalamo- hypophysaire

### **7.2. Contrôle de la thyroïde par les hormones thyroïdiennes**

La T3 et la T4 s'autorégulent par elles même, elles exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en diminuant ses sécrétions quand elles se trouvent à un taux élevé et ce se fait a plusieurs niveaux.

- Elle diminuant la synthèse et la sécrétion de la TRH en stimulant la sécrétion de certains inhibiteurs tels que la dopamine et la somatostatine.
- Elle diminuant aussi la synthèse et la sécrétion de la TSH, en inhibant la transcription du gène qui code pour les sous unité  $\alpha$  et plus spécialement  $\beta$  d'une part, et d'autre part en diminuant la sensibilité de la cellule thyroïdienne à la TRH en diminuant le nombre de ses récepteurs sur cette dernière.

**7.3. Contrôle de la thyroïde par l'iode**

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Un excès d'apport en cet élément dans la thyroïde diminue la vitesse d'organification de l'iode, phénomène appelé effet wolf-Chaikoff.

En cas de déficience en iode, la t4 thyroïdienne est activement convertie en t3 au niveau des tissus périphériques par l'activité de la désiodase D2 ; T3 devient alors la principale thyronine circulante. La décroissance de la concentration sérique de T4 affecte néanmoins le mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la production et la sécrétion de TSH avec comme conséquence une augmentation de la production et de la sécrétion de cette stimuline qui est mesurée à des concentrations anormalement élevées dans le sang. La stimulation chronique de cellules folliculaires qui ceci entraîne conduit au développement d'un goitre (**Hennen, 2001**).

**7.4. Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne**

Il existe d'autres facteurs et neurotransmetteurs modulent également le fonctionnement de la thyroïde, qui possèdent des récepteurs sur le thyrocyte, et exercent un effet local stimulateur ou inhibiteur sur les processus de synthèse et ou de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Parmi ces facteurs et neurotransmetteurs stimulateurs, on cite les facteurs de croissance tel que IGFI, EGF (**Taton et al., 1995**) qui agissent en synergie avec la TSH sur la prolifération et la différenciation cellulaire. Les prostaglandines, la Noradrénaline (NA), le Vasoactive Intestinal Peptid (VIP) stimulent les mécanismes de sécrétion ; quant au NeuroPeptidY (NPY) et la somatostatine, ils exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

**8. Les effets des hormones thyroïdiennes**

Le tableau ci-dessous résume les effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme.

**Tableau I.** Principaux effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme à l'état physiologique et en cas d'hypo et d'hyper thyroïdienne (**Elaine et al., 2010**).

<b>processus ou système touché</b>	<b>effets physiologique normaux</b>	<b>Conséquence d'une hyposécrétion</b>	<b>Conséquence d'une hypersécrétion</b>
Métabolisme basale /régulation	Stimulent la d'oxygène et	Diminution du métabolisme de la	Augmentation du métabolisme basal ;

de la température	accélèrent le métabolisme basal : augmentent la production de chaleur ; amplifient les effets du système nerveux sympathique	température corporelle ; intolérance au froid ; gaine pondérale ; diminution de la sensibilité aux catécholamines	augmentation de la température corporelle ; augmentation de l'appétit ; perte pondérale
Métabolisme des glucides, des lipides, des protéines	Favorisent la catabolisme du glucose ; mobilisent les lipides ; essentielles a la production d'énergie pour la synthèse des protéines ; intensifient la synthèse hépatique de cholestérol	Diminution du métabolisme du glucose ; augmentations des taux sanguines de cholestérol et de triglycérides ; diminution de la synthèse des protéines ; œdème	Augmentation du catabolisme du glucose ; des protéines et des lipides ; perte pondérale ; diminution de la masse musculaire
Système nerveux	Favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson ; nécessaire au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte	Chez l'enfant, ralentissement ou déficience du développement cérébrale, arriération mentale; chez l'adulte, diminution des aptitudes mentale ; dépression, paresthésies, troubles de la mémoire, diminution des reflexes	irritabilité, agitation, insomnie, exophtalmie (maladie de basedow)
Système cardiovasculaire	Favorisent le fonctionnement normal du cœur.	Diminution de l'efficacité de l'action de pompage du cœur ; diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle	Augmentation de la sensibilité aux catécholamines pouvant causer une augmentation de la fréquence cardiaque et parfois des palpitations, hypertension

			artérielle, si prolonger, cause l'insuffisance cardiaque
Système musculaire	Favorisent le développement et le fonctionnement des muscles.	Hypotonie ; crampes musculaires ; myalgie	Atrophie et faiblesse musculaires
Système squelettique	Favorise la croissance et la maturation du squelette.	Chez l'enfant, retard de la croissance squelettique, proportions inadéquates du squelette ; chez l'adulte, douleurs articulaires	Chez l'enfant, croissance squelettique excessive au début, suivie par la soudure précoce des cartilages apophysaires et l'attente d'une faible taille ; chez l'adulte, déminéralisation squelettique
Système digestif	Favorise la motilité et le tonus gastro-intestinaux, accroissent la sécrétion de sucs digestifs.	Diminution de la motilité, de l'activité sécrétrice et du tonus gastro-intestinaux ; constipation.	Motilité gastro-intestinale excessive ; diarrhée ; augmentation de l'appétit.
Système génitale	Permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femme.	Diminution de la fonction ovarienne ; stérilité ; diminution de la lactation.	Chez la femme, diminution de la fonction ovarienne ; chez l'homme, impuissance.
Système tégumentaire	Favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice	Peau pâle, épaisse et sèche ; œdème et facial ; cheveux rudes et épais	Peau rouge, mince et humide ; cheveux fins et doux ; ongles mous et minces

La fonction thyroïdienne et la fonction de reproduction sont en étroite interaction où chacune influe sur l'autre en modifiant sa physiologie qui s'exprime par la modification des paramètres endocriniens

En effet, les hormones thyroïdiennes interagissent avec les hormones de la reproduction pour préserver la fonction normale des ovaires et la maturation de l'œuf (ovocyte) ainsi que le bon déroulement de la grossesse (**Poppe . et al ., 2008**).

Si la thyroïde libère trop (hyperthyroïdie) ou trop peu (hypothyroïdie) d'hormones thyroïdiennes, cela peut fausser l'équilibre des stéroïdes sexuels (œstradiol et progestérone), ce qui a pour conséquence des troubles de la fonction ovarienne à savoir, des anovulations, des irrégularités du cycle menstruel, des aménorrhées qui mènent à des difficultés de conception ou encore des interruptions de la grossesse, des difficultés d'accouchement et des mortalités prénatale ou post natale précoces. (**Bercovici ., 2000**).

## **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 charge des individus qui en sont atteints est lourde.

L'hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines, hypothalamique, hypophysaire ou encore thyroïdienne, selon l'origine, trois types d'hypothyroïdie ont été décelés :

**Hypothyroïdie primaire :** dont l'origine est un dysfonctionnement de la thyroïde elle-même sans atteinte de l'hypophyse, elle résulte dans la plus part des cas d'une carence iodée, d'auto-immunité tel que la thyroïdite d'Hashimoto ou encore médicamenteuse suite à la prise de certains médicaments tel que l'amiodarone. Elle est caractérisée par des taux de TSH, T3 et T4 plus basses que la normale.

**Hypothyroïdie secondaire :** résulte d'une atteinte de l'axe thyroïdienne hypophysaire notamment par des tumeurs comprimant cette aire.

**Hypothyroïdie tertiaire :** ce type résulte d'une atteinte des neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires hypothalamiques responsables de la sécrétion de la TRH biologiquement active. Un défaut de synthèse de la TRH mène à une faible stimulation de la TSH hypophysaire par conséquent l'installation de l'hypothyroïdie, les taux de TRH, TSH, T3 et T4 sont plus basses que la normale (**Lorène ., 2013**).



## **2. Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction**

L'hypothyroïdie affecte la fonction de reproduction en induisant l'installation de l'infertilité dans la majorité des cas voir une stérilité dans les cas les plus sévères et ce, en agissant à plusieurs niveaux qui se voient sous plusieurs symptômes.

En effet, la plus part des cas d'hypothyroïdie s'accompagnent d'anovulation, des irrégularités du cycle menstruel qui se traduisent par des aménorrhées (arrêt de la menstruation), métrorragies (perte de sang vaginal en dehors des périodes du cycle menstruel) ou encore des ménorragies (perte de quantité de sang anormalement abondante), des difficultés de conception, des interruptions précoces de la grossesse (avortement), des accouchements dystociques ainsi que une mort prénatal ou poste natal précoce.

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

Les hormones thyroïdiennes agissent de différentes manières sur la fonction de reproduction. Elles peuvent exercer un effet directe sur les différentes structures de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique en entrant en interaction avec les stéroïdes sexuels, comme elles peuvent agir indirectement en impliquant la prolactine comme puissant modulateur de la fonction de reproduction chez la femme.

En effet la prolactine, hormone hypophysaire connue pour son effet prolifératif sur le tissu mammaire durant la grossesse et lactogène après accouchement, se trouve fortement influencée par le statut thyroïdien et semble être la première cible des troubles du fonctionnement thyroïdien.

### **2.1. La prolactine**

La prolactine est une hormone peptidique synthétisée par les cellules lactotropes de l'ante hypophyse. Elle comporte de nombreuses formes circulantes dans le sang .avec en majorité, la forme little monomérique de 23kda, elle permet principalement la prolifération du tissu mammaire durant la grossesse et le déclenchement ainsi que le maintien de la lactation après l'accouchement, et joue un rôle dans la fertilité par l'action sur le système nerveux centrale et les gonades (Lorène ., 2011).

### **2.2. Régulation de la prolactine**

La biosynthèse et la sécrétion de prolactine sont contrôlées par des factures centraux (hypothalamus) et périphériques (gonades, thyroïde).

#### **2.2.1. La régulation hypothalamique**

##### **2.2.1.1. Les facteurs inhibiteurs**

**2.2.1.1.1. La dopamine**

La dopamine constitue l'inhibiteur essentiel de la prolactine et porte également le nom de Prolactine Inhibiting Factor (PIF) hypothalamique. Il est sécrété par le noyau arqué et les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus. La dopamine est alors soit stockée et désaminée par une monoamine oxydase (MAO), soit libérée au niveau de la zone externe de l'éminence médiane. Elle circule ensuite dans le tronc porte hypophysaire puis se lie au niveau des récepteurs dopaminergiques de type D2 situés sur les cellules lactotropes antéhypophysaires où elle va inhiber la sécrétion de prolactine. Les mécanismes d'inhibitions de la prolactine par la dopamine sont multiples et impliquent la modulation des canaux calciques, l'inhibition du couplage du récepteur D2 à l'adénylate cyclase ainsi que la diminution des phosphosinositides (**Jarvis et al ., 1988**)

**2.2.1.1.2. Gonadotrophine releasing hormone Associated Peptide (GAP)**

Le GAP est un peptide de 56 aa Co-traduit avec la Gonadotrophine Releasing Hormone puisque sa séquence est contenue dans le même précurseur. Le GAP stimule très efficacement la sécrétion de LH et exerce un effet inhibiteur sur la prolactine. ce qui explique les inter-régulations entre l'hormone lutéinisante (LH) et la PRL (**Touraine et al ., 2005**)

**2.2.1.2. Les facteurs stimulateurs****2.2.1.2.1. Thyrotropine releasing Hormone (TRH)**

La TRH est un tripeptide hypothalamique induisant la libération de TSH mais également un puissant stimulateur de la prolactine. La spécificité de la TRH est qu'elle induit une sécrétion biphasique de la PRL en agissant à la fois sur sa libération à partir des granules de sécrétion ainsi que sa biosynthèse.

Ceci a été confirmé par l'utilisation d'un sérum anti TRH où il a été constaté que la diminution du taux de sécrétion de la TSH est de 70% et celle de PRL est de 50% (**Koch .et al., 1977**).

La TRH possède des récepteurs sur la cellule lactotrope par le biais desquels elle exerce un double effet sur la synthèse et la sécrétion ; d'une part elle augmente la transcription du gène responsable de la synthèse de la prolactine et d'autre part elle s'oppose aux effets de la dopamine en stimulant l'ouverture des canaux calciques et la libération du Ca<sup>++</sup> qui est à l'origine de la sécrétion de la prolactine (**Gershengorn .et al., 1984**). Il s'avère que la sécrétion de la prolactine est concomitante à celle de la TRH

**2.2.2 Régulation périphérique**

La prolactine est soumise à une régulation périphérique exercée d'une part par les hormones thyroïdiennes et d'autre part par les stéroïdes sexuels

**2.2.2.1 Régulation par les hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes ont de multiples effets sur la synthèse et la sécrétion de la prolactine. En effet, la T3 qui est l'hormone biologiquement active exerce d'une part, un

effet génomique sur la cellule lactotrope en inhibant la transcription du gène en question et d'autre part, entraîne la stimulation de la sécrétion de la Dopamine qui est un puissant inhibiteur de la prolactine. Ce ci explique l'effet inverse qui survient en cas d'hypothyroïdie ou la levée de l'inhibition sur le TRH ainsi que l'arrêt de la stimulation de la DA concourent tout les deux à l'installation de l'hyperprolactinémie (**Snyder . et al ., 1973**) .

### **2.2.2.2 Régulation par les stéroïdes sexuels**

#### **a- Œstradiol**

L'œstradiol est parmi les hormones périphériques qui jouent un rôle prépondérant dans la régulation de la synthèse et la sécrétion de la prolactine. De nombreux arguments suggèrent que les œstrogènes ont un rôle stimulateur sur la sécrétion de prolactine :

- Chez la femme enceinte, l'hyperplasie des cellules lactotropes ainsi que l'élévation du taux de prolactine pendant la grossesse, ont été attribuées à l'action œstrogénique.
- l'augmentation physiologique du taux de prolactine chez la femme ainsi que la réponse ample au cours du test à la TRH sont liées à l'imprégnation œstrogénique existant chez les femmes ; c'est pour cette raison qu'il n'existe pas de différence du taux de prolactine basal ou au cours des tests dynamiques chez les garçons et les filles prépubères (**Aubert ., 1982**).
- Chez la femme, le traitement par un anti-œstrogène, tel que le tamoxifène, entraîne une diminution du taux de prolactine (**Groom .et al., 1976**).
- Chez le rat, l'administration chronique d'œstrogène est à l'origine de la formation d'un prolactinome (**Wiklund et al., 1981**).

**Maurer RA., 1982** a montré à travers son étude que vingt minutes après administration d'un traitement à base de stéroïde, on observe une hypertrophie des cellules lactotropes ainsi qu'une augmentation de la production de prolactine ce qui suggère une action directe du complexe œstradiol-récepteur sur le gène de la prolactine

Les œstrogènes peuvent aussi moduler la sensibilité de la cellule hypophysaire à d'autres facteurs régulant la sécrétion de la prolactine. En effet l'œstradiol diminue l'action inhibitrice de la dopamine et augmente le nombre de récepteurs à la TRH (**Raymond et al., 1978**).

#### **b- Progestérone**

La progestérone semble avoir des effets contradictoires sur la sécrétion de prolactine. Ainsi, il a été démontré sur les cellules tumorales hypophysaires de rat sécrétant de la prolactine, que le traitement simultané par l'œstradiol et la progestérone entraînait une diminution de 80% de la synthèse de la prolactine induite par les œstrogènes seuls. Cette diminution de la réponse s'accompagne d'une diminution du nombre de récepteurs des œstrogènes (**Haug ., 1979**). Un des mécanismes pouvant être à l'origine de cette réponse serait la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques diminués sous l'effet des œstrogènes. Ceci suggérerait donc un effet inhibiteur des œstrogènes sur la sécrétion de prolactine.

Toutefois, une expérience menée sur les primates a mis en évidence que c'est l'effet combiné de la progestérone et de l'œstradiol qui a été à l'origine de l'induction d'une hyperprolactinémie. Il semblerait alors que l'effet stimulateur éventuel de la progestérone sur la sécrétion de prolactine passerait par une action sur la Gn-RH hypothalamique, à l'origine d'un effet paracrine des gonadotrophines sur la cellule lactotrope (**Williams . et al., 1981**).

### **2.3 .La prolactine et la fonction de reproduction**

La prolactine comme son nom l'indique, hormone de lactation. Elle est synthétisée et sécrétée durant la grossesse pour la préparation du tissu mammaire et après accouchement pour le maintien de la lactation. Toutes fois ses effets ne se limitent pas à la grossesse et allaitement mais ils existent durant toute la vie active de reproduction et en constitue l'un des principaux régulateurs. Ainsi, la prolactine exerce des actions directes ou indirectes sur toutes les structures de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et est impliquée dans tous les processus physiologiques.

#### **2.3.1. Prolactine et fonction gonadotrope**

Les mécanismes exacts du rôle de la prolactine dans le contrôle de la fonction gonadotrope ne sont pas tous élucidés. Même si au cours des hyperprolactinémies, il existe une diminution ou une inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH à l'origine d'un éventuel hypogonadisme hypogonadotrophique, il n'est pas évident qu'à des taux physiologiques, la prolactine exerce ce même type de modulation. Au cours de la lactation, la prolactine exerce un rôle sur le maintien de l'inhibition de l'ovulation (**Tyson ., 1977**).

- l'hyperprolactinémie augmente l'activité dopaminergique tubéro-infundibulaire selon le processus d'autorégulation de la PRL décrit précédemment. Or, la dopamine exerce un rôle inhibiteur sur la sécrétion de la GnRH hypothalamique avec en conséquence une diminution de la synthèse et de la décharge de la LH et de la FSH.

- il semble enfin que l'hyperprolactinémie accentue l'effet de rétrocontrôle négatif des oestrogènes sur les gonadotrophines durant la phase folliculaire qui assurent une croissance folliculaire adéquate et l'émergence d'un follicule dominant ainsi que par la suppression du rétrocontrôle positif exercé par ces derniers notamment sur la LH durant la phase péri ovulatoire qui est à l'origine du pic pré ovulatoire et ce par la diminution des niveaux d'œstrogènes suite à l'inhibition de l'aromatase ou encore par désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'action des œstrogènes (**Baird .et al., 1979**).

Cette hyperprolactinémie entraîne alors un blocage de l'ovulation.

#### **2-3-2 Prolactine et fonction ovarienne**

Il apparaît que le rôle éventuel de la prolactine dans la stéroïdogénèse dépend des espèces et, pour l'ovaire, du stade d'évolution du follicule ou du corps jaune. La plupart des expériences résumées ci-dessous n'ont cependant pas été décrites chez la femme.

**2-3-2-1 Prolactine et maturation folliculaire**

Des récepteurs de la prolactine ont été mis en évidence sur les cellules de la granulosa. (Dunaif ., 1982) Leur synthèse est stimulée par la LH et leur nombre augmente au cours de la maturation folliculaire.

La prolactine, présente dans le liquide folliculaire, semble jouer un rôle dans la maturation folliculaire (McNatty ., 1975). Elle inhibe la production d'œstradiol en régulant l'activité de l'aromatase, stimulée par la FSH. Ainsi, une concentration physiologique de prolactine est nécessaire pour une maturation folliculaire normale.

Au cours de l'hyperprolactinémie, les concentrations élevées de prolactine dans le liquide folliculaire inhiberaient la synthèse des œstrogènes et perturberaient la maturation folliculaire ( Leroy-Martin .,1989).

**2-3-2-2 Prolactine et maturation ovocytaire**

Au cours de l'hyperprolactinémie, cette hormone stimulerait la sécrétion d'un inhibiteur de maturation ovocytaire par les cellules de la granulosa (Channing ., 1746). Mais il n'y a jamais eu confirmation d'un tel résultat.

**2-3-3 Prolactine et corps jaune**

L'individualisation de récepteurs de la prolactine sur les cellules de la granulosa, dont l'affinité varie au cours du cycle menstruel avec un maximum en phase lutéale, suggère que la prolactine joue un rôle dans le corps jaune :

- elle maintient le taux des récepteurs de la LH et des œstrogènes dans les cellules de la granulosa (Casper ., 1981).
- stimule la production de progestérone en augmentant la synthèse des récepteurs à High Density Lipoprotein (HDL) (Rajkumar . et al ., 1985) et en stimulant l'activité de la cholestérol-estérase et de la 3 β-hydroxystéroïde déshydrogénase qui sont responsables de la conversion du cholestérol en pregnenolone et le pregnenolone en progestérone respectivement ( Jones . et al ., 1983).
- diminue le catabolisme de la progestérone en inhibant l'activité de la 20 α hydroxystéroïde déshydrogénase (Jones . et Hsueh ., 1981).

Ainsi, à concentrations physiologiques, la prolactine semble pouvoir participer à une production adéquate de progestérone (Schulz . et al ., 1976).

Au cours des hyperprolactinémies induites chez le rat, l'excès de prolactine a un rôle lutéolytique en stimulant le catabolisme de la progestérone et en diminuant le nombre des récepteurs de la LH sur les cellules de la granulosa (Lyons ., 1958).

**3. 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.

Dans sa forme sévère, l'hypothyroïdie est communément associée à un dysfonctionnement ovarien, témoignant de l'implication des hormones thyroïdiennes dans la folliculogénèse avec un effet direct probable sur les cellules de la granulosa, l'ovocyte et les cellules lutéales (**Wakim . et al ; 1993**). Environ un quart des femmes hypothyroïdiennes ont des irrégularités menstruelles à type de spanioménorrhées et des cycles anovulatoires (**Poppe . et Velkeniers ., 2002**). 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.

Plusieurs études ont montré que l'hypothyroïdie en cours de grossesse était associée à un risque non négligeable de complications obstétricales, tant maternelles que fœtales.

### **3.1. impact de l'hypothyroïdie sur l'axe gonadotrope**

L'hyperprolactinémie fréquemment observée chez les patientes en hypothyroïdie serait ainsi la résultante de l'hypothyroïdie, qui, d'une part stimule la sécrétion de la TRH et d'autre part, inhibe la sécrétion de dopamine. Cette hyperprolactinémie qui entraîne les modifications de la pulsatilité de la GnRH, qui pourrait expliquer en partie les troubles du cycle (**Poppe . et Velkeniers ., 2004**).

Néanmoins, (**Raber . et al .,2003**). à travers leur étude qui a porté sur le dosage de la prolactine chez 1003 patientes hypothyroïdiennes dont la concentration de TSH > 4 mUI/l ont montré que la concentration plasmatique de cette dernière était supérieure à la normale chez seulement 8% des patientes et ce sans corrélation avec les valeurs de TSH De plus, chez les patientes présentant une hyperprolactinémie, le traitement par L-thyroxine a permis de normaliser la prolactinémie, mais sans régulariser les cycles. Ainsi, pour ces auteurs, les troubles menstruels rencontrés chez les patientes en hypothyroïdie ne peuvent pas s'expliquer uniquement par l'hyperprolactinémie.

De plus, un effet direct de l'hypothyroïdie sur la pulsatilité de GnRH a été évoqué (**Poppe . et Velkeniers ., 2004**). Ainsi, même si d'un point de vue physiologique, les troubles du cycle pourraient s'expliquer par une hyperprolactinémie modérée, des études récentes bien conduites, avec des dosages de prolactine validés, montrent que l'incidence de l'hyperprolactinémie est inférieure à celle des troubles du cycle. Cela laisse supposer l'implication d'autres mécanismes.

### **3.2. Impact de l'hypothyroïdie sur l'ovaire**

Chez le rat en hypothyroïdie, l'administration de L-thyroxine permet d'augmenter la masse ovarienne et le nombre de follicules antraux tout en réduisant le nombre de follicules atréiques. De plus, la concentration plasmatique d'œstradiol est plus élevée chez les rats traités par L-thyroxine que chez les rats non traités (**Jiang . et al ., 2000**).

Chez l'homme, des études in vitro démontrent la présence d'hormones thyroïdiennes dans le liquide folliculaire et de récepteurs de la T3 sur les cellules de la granulosa (**Maruo ., 1995**).

(Zhang S. et al., 1997) ont également rapporté la présence de différentes isoformes du récepteur des hormones thyroïdiennes sur l'ovocyte, les cellules de la granulosa et les cellules

du cumulus. Ces auteurs évoquent un rôle potentiel des hormones thyroïdiennes sur la maturation ovocytaire qui n'a, cependant, pas été démontré. Par ailleurs (**Wakim et al .,1995**) ont démontré que l'adjonction de L-thyroxine dans le milieu de culture de cellules de la granulosa permettait d'augmenter la sécrétion d'œstradiol.

Le taux d'hormones thyroïdiennes dans le fluide folliculaire semble corrélé aux taux circulants. Cependant, le rôle direct de ces hormones sur l'ovaire et la fonction reproductive in vivo reste inconnu.

La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique chez les patientes infertiles semble être sensiblement similaire à celle retrouvée dans une population de femmes en âge de procréer. Cependant, l'analyse des causes de l'infertilité fait apparaître que l'hypothyroïdie infraclinique semble plus fréquente chez les patientes anovulatoires et chez celles présentant une infertilité dite inexplicée.

## **4. Adaptation physiologique du fonctionnement thyroïdien durant la grossesse**

La grossesse ou gestation correspond à la période qui commence par une fécondation et se termine par un accouchement. Bien qu'étant un processus physiologique, elle s'accompagne de modifications qui doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Au cours de la grossesse, il existe une adaptation physiologique de la fonction thyroïdienne du côté maternel, placentaire et fœtal où de nombreux facteurs entrent en jeu et engendrent une augmentation de l'activité thyroïdienne (**Budenhofer . et al ., 2013**).

### **4.1. Modifications des protéines porteuses**

La TBG (Thyroid Binding Globulin) est la principale protéine porteuse des hormones thyroïdiennes. Son taux plasmatique est multiplié par 2,5 au cours de la première moitié de la grossesse puis reste stable jusqu'à l'accouchement (**Glinoeer .,1997**). Différents mécanismes sont à l'origine de l'augmentation sérique de la TBG.

L'hyperoestrogénémie enregistrée au cours de la grossesse stimule la synthèse et la sécrétion hépatique de TBG. En outre, des modifications structurales et une plus grande stabilisation de la molécule sont à l'origine d'un allongement de la demi-vie plasmatique de la TBG. Bien que l'affinité pour son ligand soit inchangée, la TBG lie une plus grande quantité d'hormones thyroïdiennes, ce qui diminue leur disponibilité tissulaire d'où l'installation d'une hypothyroïdie transitoire caractéristique de la grossesse

### **4.2. Modifications des concentrations en hormones thyroïdiennes : effet « TSH-like » de l'hCG**

La thyroïde élabore principalement deux types d'hormones : T4 et la T3 qui peuvent circuler sous forme libre, forme biologiquement active, ou sous forme liée.

Les fractions totales de T3 et de T4, fortement représentées par leur fraction liée, augmentent durant la grossesse, suivant une cinétique superposable à celle de la TBG (**Glinoeer .,1997**).

La fraction libre de la T4 diminue légèrement pendant la grossesse, sauf à la fin du 1er trimestre où elle s'élève, en réponse à l'effet « TSH-like » de l'hCG (**Glinoeur .,1997**).

Il existe en effet une grande homologie structurale entre la TSH et l'hormone chorionique gonadotrophine HCG libérée par le placenta, ainsi qu'entre leurs récepteurs (**Bournaud . et Orgiazzi ., 2003**).

Ainsi, dès le milieu des années 1970, plusieurs observations soulignèrent la grande similitude entre la symptomatologie fonctionnelle présentée par les patientes ayant une grossesse molaire et la thyrotoxicose. Par la suite, certains travaux établirent une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'hCG et de TSH en cours de grossesse et, à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, une corrélation positive entre les taux de T4 libre et d'hCG. C'est ainsi que, malgré l'élévation physiologique du volume plasmatique et de la TBG en cours de grossesse, le pool total de T4 augmente grâce à une synthèse thyroïdienne accrue sous l'effet de l'hCG (**Alexander . et al ., 2004**).

### **4.3. Modifications de la TSH**

La TSH diminue légèrement pendant le premier trimestre de la grossesse, en réponse à l'effet « TSH-like » de l'hCG, mais reste néanmoins dans les valeurs normales. Une augmentation de 10 000 UI d'hCG diminue la TSH de 0,1 mUI/L (**Glinoeur D., 1999**). Durant les 2e et 3e trimestres, la TSH se normalisera en l'absence de déficit iodé ou de pathologie auto-immune.

### **4.4 .Modification du métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes**

Bien que la T4 soit synthétisée de façon prépondérante par la thyroïde, la T3 est l'hormone thyroïdienne biologiquement active. La conversion périphérique de la T4 en T3 est assurée par le système enzymatique des désiodases. Il existe 3 types de désiodases, de localisation et fonctionnalité distinctes ; certaines voient leur activité modifiée en cours de grossesse (**Glinoeur ., 1997**).

La désiodase de type I permet la conversion de T4 en T3 et n'est pas modifiée par la grossesse. La désiodase de type II transforme la T4 et la rT3 (reverse T3, forme particulière de la T3 qui est inactive) en T3. Son activité est stimulée lorsque la quantité de T4 disponible diminue, comme par exemple en cas de carence iodée ou d'hypothyroïdie. La désiodase de type II permet donc, pendant la grossesse, de maintenir des taux de T3 fœtaux normaux lorsque les taux de T4 maternels diminuent. Enfin, la désiodase de type III est exprimée par le placenta et n'est donc active que durant la grossesse. Elle convertit la T4 en rT3, et la T3 en T2 (di-iodothyrosine, hormone inactive).

### **4.5 Augmentation de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes et les besoins en iode**

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Selon (**Forehan ., 2012**), Les besoins recommandés durant la grossesse et l'allaitement sont de l'ordre de 200 à 250 µg/jour.ces taux sont en accord avec les normes fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A noter que les apports iodés recommandés par l'OMS chez l'adulte, en dehors de la grossesse, sont de l'ordre 100 à 150 µg/j.



**5. Complications de l'hypothyroïdie pendant la grossesse**

L'hypothyroïdie non compensée pendant la grossesse est associée à de nombreuses complications qui peuvent être évitées par un traitement adapté (Abalovich .et al ., 2007).

**5.1. Complications obstétricales**

- Accouchement Prématuro
- Fausses Couches Spontanées (Fcs)
- Mort Fœtale In Utero (Mfiu)
- Infertilité
- Avortement Spontané
- Décès In Utéro
- Prématurité
- Retard De Croissance Intra-utérin
- Pré-Eclampsie

**5.2. Complications sur les Fœtus et le nouveau né**

Pour commencer, rappelons que le développement du cerveau fœtal se fait normalement avec la contribution des hormones thyroïdiennes maternelles. Avant dix-huit semaines d'aménorrhée, ces hormones proviennent uniquement de la mère.

Des études réalisées chez le rat ont montré que les hormones thyroïdiennes régulent la différenciation terminale du cerveau, la croissance axonale et dendritique, la genèse des synapses, la migration neuronale et la myélinisation. (Nava .et al.,2004) , (Chan , et Kilby .,2000 ).

Il est admis que le développement neuropsychologique de l'enfant et en relation directe avec le statut thyroïdien de la mère durant la grossesse.

En effet, hypothyroïdie maternelle durant la grossesse est responsable du crétinisme infantile dont le degré de sévérité dépend de la période durant laquelle survient cette affection (Idris .et al ., 2005) , (Alexander .,2004)

Le déficit en hormones thyroïdiennes maternel peut avoir des conséquences graves, notamment avant que la thyroïde fœtale ne fonctionne, c'est-à-dire au premier trimestre. Le taux de T4L est suffisant pour la mère mais ne suffit pas à combler les besoins du fœtus.

On retrouve en premier lieu des problèmes attrayant au développement cérébral de l'enfant :

- un déficit intellectuel plus ou moins sévère, pouvant se déclarer dans les deux premières années de vie. Il pourra être détecté jusqu'à l'entrée à l'école. On note un délai très long entre la carence maternelle et les premiers symptômes chez l'enfant. selon la plus part des études, Le retard psychomoteur apparaît en moyenne vers 10 mois de vie. Les problèmes du développementaux décelés avant 2 ans vont persister dans leur majorité à l'adolescence et en âge adulte (Mead ., 2004) ,(Haddow .et al., 1999) ,(Kooistra .et al 2006).

Les enfants nés de mères hypothyroïdiennes ont un quotient intellectuel de 4 à 7 points de moins par rapport à ceux nés de mères euthyroïdiennes avec des capacités d'apprentissage diminuées

Des dommages sur le cerveau fœtal peuvent être dépistés suite à une hypothyroïdie sévère au deuxième trimestre de la grossesse. Ces dommages pourront entraîner des déficits neurologiques irréversibles.

Donc le premier trimestre de grossesse est une fenêtre critique durant laquelle l'hypothyroïdie maternelle va interférer avec le développement normal du cerveau fœtal.

Les autres pathologies néonatales plus fréquemment rencontrées sont en lien direct avec la pathologie maternelle vue précédemment (**Abalovich .,2007**) ,(Nikfar . **Koren ., 2001**) .

L'une de ces conséquences les plus marquantes est le faible poids à la naissance. Or on sait que le poids de naissance est un facteur prédictif du développement du nouveau-né, Les retard de croissance intra utérin peut influencer le développement du système endocrinien de l'enfant, dégradant ainsi le pronostic à long terme (**Das .et al ., 2006**).

# I- Matérielles et méthodes

## 1-Type d'étude

C'est une enquête personnelle auprès des médecins spécialistes, endocrinologue et gynécologue dans la wilaya de BOURDJ BOU ARRERIJ ,qui sont les premiers à être sollicités en cas de trouble de fertilité ainsi que de dysthyroïdie pour une meilleur prise en charge des patientes présentant des difficultés de conception regroupés sous le syndrome d'infertilité.

## 2- Population d'étude

La population concernée par notre étude est l'ensemble des patients suivie pour une hypothyroïdie par le médecin endocrinologues, et des cas d'infertilités par le médecin gynécologue.

Les médecins privés spécialistes qui ont participé dans cette étude sont :

- *Dr .Laouar*, médecins spécialiste en endocrinologie et diabétologie.
- *Dr .Ghoul*, médecins spécialiste en gynécologue.

## 3-Recueil des données

On a travaillé sur un questionnaire ; c'est une fiche de renseignement composée d'une série de questions concernant la maladie de l'hypothyroïdie, basée essentiellement sur

**Le premier tableau** : 5cas d'infertilités

Il est réalisé chez la gynécologue :

- nombre des patients
- le taux de TSH
- observation (aménorrhée, ovaire polykystique, prolactinome)

Patientes	dose de TSH	OVPK	Aménorrhée	Prolactinome
1	20	Oui	Oui	Non
2	12	Oui	Oui	Non
3	7,5	Non	Oui	Oui
4	25	Non	Oui	Non
5	8,9	Oui	Oui	Oui

**Le deuxième tableau** : 22 cas de grossesse

Il est réalisé chez les médecins endocrinologue :

- nombre des patients
- le taux de TSH de (1<sup>ere</sup> trimestre / 2<sup>eme</sup> trimestre /3<sup>eme</sup> trimestre)
- observation (avortement, difficile d'accouchement, autre observation)

patientes	doses de TSH			Observations	
	1er T	2emeT	3emeT	avortement	diff d'acc
1	5,18	1,45	1,17	négatif	Négatif
2	9,27	3,67	2,61	négatif	Négatif
3	6,13	2,35	1,06	négatif	Négatif
4	5,18	3,71	2,39	négatif	Négatif
5	29,91	5,32	3,27	négatif	Négatif
6	7,24	0,66	0,23	négatif	Négatif
7	0,98	1,071	0,84	négatif	Négatif
8	2,9	1,77	1,62	négatif	Négatif
9	3,56	1,96	0,45	négatif	Négatif
10	2,42	0,63	0,48	négatif	Négatif
11	6,48	4,53		négatif	Négatif
12	5,31	1,84	0,52	négatif	Négatif
13	1,78	0,74	0,54	négatif	Négatif
14	2,05	1,47	1,29	négatif	Négatif
15	5,84	4,3	1,17	négatif	Négatif
16	2,06	1,53	1,46	négatif	Négatif
17	1,46			positif	Négatif
18	3,91	1,43	0,68	négatif	Négatif
19	9,34			positif	Négatif
20	4,33	1,67	1,67	négatif	Négatif
21	2,01	1,8	0,48	négatif	Négatif
22	7,63	6	0,93	négatif	Négatif

#### 4- Analyse statistique

Nous n'avons pas réalisé d'études statistique parce qu'il ya une manque des donnes pour utiliser cette étude comme (le nombre des patients et minimale, l'âge, le Taux de T3 et T4, le taux des hormones stéroïdiens)

## II -Résultats et discussion

Les résultats recueillis consistent uniquement en concentrations de la TSH des patientes comme nous n'avons pas la possibilité d'accéder à plus de données notamment les bilans thyroïdiens, stéroïdiens ovariens et prolactinique qui seront d'appuis pour une interprétation plus profonde et fiable.

En plus des concentrations de TSH, nous avons pu arracher quelques données concernant la fertilité des femmes ayant suivis chez eux ainsi que le déroulement de grossesse notamment les avortements, les difficultés d'accouchement où une césarienne est préconisée.

Notre étude est réalisée sur un échantillon de 27 patientes qui sont réparties comme suit : 5 patientes d'entre elles souffrent d'infertilité ayant suivies chez le gynécologue et 22 qui sont jugées hypothyroïdiennes d'après leurs doses de TSH lors de la consultation chez l'endocrinologue et qui ont pu concevoir suite au traitement adapté de l'hypothyroïdie.

Comme nous n'avons pas eu la possibilité d'accéder à plus de données qui nous permet d'avoir un échantillon plus large pour réaliser une étude statistique comparative entre les hypo et les euthyroïdiennes qui nous donnera plus d'éclaircis sur l'impact de l'hypothyroïdie sur la grossesse et fertilité, nous nous sommes contentés d'une interprétation des résultats recueillis sur le plan physiologique sans avoir recours aux statistique.

## 1-l'infertilité

Tableaux II : la teneur de TSH cher les patients présent une hypothyroïdie en cas d'une infertilité.

Patientes	dose de TSH	OVPK	Aménorrhée	Prolactinome
1	20	Oui	Oui	Non
2	12	Oui	Oui	Non
3	7,5	Non	Oui	Oui
4	25	Non	Oui	Non
5	8,9	Oui	Oui	Oui

OVPK : ovaire polykystique

Le tableau suivant montre les concentrations de la TSH des 5 patientes dont le suivi échographique des ovaires et hypophysaire à été réalisé.

Les résultats des dosages de la TSH montrent que toutes les femmes examinées sont hypothyroïdiennes dont les concentrations dépassent de loin la limite supérieur (25  $\mu$ U/ml) qui ne doit pas excéder 4 $\mu$ U/ml.

En outre, nous avons constaté une aménorrhée qui accompagne l'hypersécrétion de la TSH dans 100% des cas. Ce qui est en accord avec les données de la bibliographie.

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. Ceci pourrait expliquer en partie l'aménorrhée observée.

En ce sens, Choux .et al ., 1995 a rapporté que l'augmentation des concentrations de TSH pourrait entre à l'origine de l'insuffisance lutéale accompagnée d'aménorrhée.

Nous avons constaté aussi que 3/5 des cas, ce qui représente 60% des femmes souffrent d'ovaires polykystiques.

La baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes notamment la T3 biologiquement active qui fait suit à l'augmentation des taux de TSH pourrait être à l'origine des ovaires polykystiques. En effet, la baisse des taux de T3 pourrait induire une hyperprolactinémie légère dite subclinique qui stimule d'avantage la stéroïdogénèse ovarienne en maintenant les œstrogènes à des niveaux élevés, ce qui entraine un emballement de l'axe gonadotrope supprimant ainsi le pic préovulatoire de la LH d'où l'anovulation .la 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.

Bien que les niveaux des œstrogènes chez les patientes présentant des ovaires polykystiques doivent être maintenus à des taux élevés suite à une hyperstimulation des ovaires, nous avons constaté en parallèle une aménorrhée, ce qui paraît contradictoire. Toute fois, la baisse des concentrations des hormones thyroïdiennes chez ces dernières pourrait être à l'origine de la diminution du niveau d'expression des récepteurs oestrogénique sur la muqueuse utérine d'où sa mauvaise prolifération et imprégnation qui explique l'aménorrhée.

En outre, Vaidaya .et al 1993 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 polykystiques.

Parmi nos résultats nous avons constaté aussi que 2/5 des cas, ce qui représente 40% de patientes ne présentant pas d'ovaire polykystiques, bien que l'une d'entre elle présente le taux le plus élevé en TSH (25 µU/ml) parmi tous les autres cas.

Comme les hormones thyroïdiennes connues par leur effet stimulateur sur l'activité proliférative et stéroïdogénèse des cellules folliculaires, un tel taux de TSH sera à l'origine de l'effondrement des concentrations de T3 et T4 à leur plus bas niveaux qui pourrait être à l'origine d'une faible stimulation ovarienne, d'où l'absence d'ovaires polykystiques comme cela a été remarqué chez les autres mais qui s'accompagne d'aménorrhée, signe de mauvaise imprégnation de la muqueuse utérine.

Les résultats recueillis nous ont permis de constater aussi la présence de deux cas de prolactinomes sur cinq mais qui ne correspondent pas aux valeurs de TSH les plus élevées, au contraire, ils correspondent aux valeurs les plus faibles. Ce qui nous laisse penser que le prolactinome peut avoir une autre origine autre que l'hypothyroïdie, telle que la compression de l'aire prolactinique.

## 2- Grossesse

Le tableau ci contre montre les résultats des concentrations de TSH ainsi certaines observations effectuées sur des patientes en cours de grossesse ou ayant accouchées.

Tableau III : résultats des concentrations de TSH ainsi certaines observations effectuées sur des patientes en cours de grossesse ou ayant accouchées

patientes	doses de TSH			Observations		
	1er T	2emeT	3emeT	avortement	diff d'acc	autres obs
1	5,18	1,45	1,17	négatif	Négatif	acct Norm
2	9,27	3,67	2,61	négatif	Négatif	Césarienne
3	6,13	2,35	1,06	négatif	Négatif	acct Norm
4	5,18	3,71	2,39	négatif	Négatif	acct Norm

5	29,91	5,32	3,27	négatif	Négati f	gross en cours
6	7,24	0,66	0,23	négatif	Négati f	gross en cours
7	0,98	1,071	0,84	négatif	Négati f	acct Norm
8	2,9	1,77	1,62	négatif	Négati f	acct Norm
9	3,56	1,96	0,45	négatif	Négatif	Césarienne
10	2,42	0,63	0,48	négatif	Négati f	acct Norm
11	6,48	4,53		négatif	Négati f	acct Norm
12	5,31	1,84	0,52	négatif	Négati f	gross en cours
13	1,78	0,74	0,54	négatif	Négati f	acct Norm
14	2,05	1,47	1,29	négatif	Négati f	gross en cours
15	5,84	4,3	1,17	négatif	Négati f	gross en cours
16	2,06	1,53	1,46	négatif	Négati f	accot Norm
17	1,46			positif	Négati f	
18	3,91	1,43	0,68	négatif	Négatif	Césarienne
19	9,34			positif	Négati f	
20	4,33	1,67	1,67	négatif	Négati f	accot Norm
21	2,01	1,8	0,48	négatif	Négatif	Césarienne
22	7,63	6	0,93	négatif	Négatif	Césarienne

Autres obs. : autre observation

Diff d'acc : difficulté d'accouchement

gross en cours : grossesse en cours

accot Norm : accouchement normale

Bien que nous n'avons pas réalisé d'études statistique comme cela é été signalé, ça ne nous empêche pas de remarquer une corrélation négative entre les concentrations de TSH élevés voir même trop élevées dans certains cas (29.91 $\mu$ U/ml) avec le déroulement de la grossesse à savoir l'avortement ou nous n'avons enregistré que 2 cas sur 22 ainsi que les accouchements dystociques nécessitant le recours à la césarienne rencontrés chez 5 cas parmi les 22 examinés.

Ceci ne peut nullement pas exclure une corrélation positive probable qui ne peut qu'être masquée par l'effet du traitement de la pathologie thyroïdienne précocement détectée

Effectivement, d'après les informations qui nous sont fournis par les médecins sollicités, la plus part des femmes qui paraissent euthyroïdiennes au premier trimestre de la grossesse avec des concentrations physiologiques de TSH et qui représentent près de 50% ont été hypothyroïdiennes et ayant suivi un traitement à base de Thyroxine (Levothyrox) pendant une période, ce qui a permis de rétablir leur statut thyroïdien.

les fortes concentrations de TSH et les troubles du déroulement de la grossesse à savoir les avortements précoces et accouchements dystociques. Ce ci pourrait être expliqué par le traitement des patiente qui sont hypothyroïdiennes avec des doses de TSH élevées mais qui sont ramenées à la normale avant la conception et qui ont reçu des doses de levothyrox adaptés à leur situations durant toute la période de grossesse.



Au terme de cette étude réalisée dans deux cabinets médicaux privés d'endocrinologie et de gynécologie, à travers la quelle nous avons essayé de mettre en relation l'hypothyroïdie et l'infertilité féminine, nous avons pu accéder à certaines données qui nous permettent de confirmer que dans notre région, la plus part des patientes qui souffrent d'infertilité et de difficultés de mener un grossesse à terme qui s'expriment par des avortements répétés, peuvent être attribués dans la plus part des cas à l'hypothyroïdie.

En effet toutes les patientes ayant suivi chez le gynécologue pour l'infertilité qui s'exprime par l'aménorrhée persistante accompagnée par d'ovaires polykystiques selon l'examen radiographique, présentent en parallèle, des valeurs de TSH élevées jugées même trop élevées dans certains cas où elles atteignent 20 $\mu$ U/ml témoignant d'une hypothyroïdie.

Quant à celles qui souffrent de difficultés de conception et ayant fait des avortements répétés, elles ont été suivies par l'endocrinologue pendant de longues périodes avant de pouvoir réussir une conception et mener une grossesse à terme. En effet, le traitement substitutif par des hormones thyroïdiennes a pu rétablir leur statut thyroïdien. Ce qui explique les valeurs de TSH qui se trouvent à la limite de la normale pour un grand nombre d'entre elles.

Pour ce là un diagnostic précoce de l'hypothyroïdie semble être une nécessité à fin d'éviter les graves conséquences non seulement sur la fertilité mais qui sont encore plus graves sur le petit qui naît avec un retard mental.

E conclusion, nous pouvons dire que malgré que notre échantillon soit loin de représenter la réalité sur le terrain en raison de la difficulté d'accès aux données, ça ne nous empêche pas d'avoir une idée plus claire sur la dangerosité de la pathologie thyroïdienne qui est banalisée dans la plus part des cas par ignorance.

Nous estimons que ce travail mérite d'être repris sur un échantillon plus large et plus représentatif à fin de fournir des données réelles sur l'importance de l'étendue de la pathologie dans la région.

Comme il serait aussi souhaitable d'effectuer des dosages de l'iode dans l'eau de boisson, des analyses du sol pour évaluer sa richesse en cet élément. Comme il est aussi utile de réaliser une enquête sur les habitudes culinaires de la région pour avoir une idée sur les aliments les plus consommés à fin d'écarter certains parmi eux qui sont qualifiés de goitrigènes.

## Références bibliographique

---

**Aakre I., Strand TA., Moubarek K., Barikmo I., Henjum S.** *PLoS One.* **2017** ;12(11):e0187241. Epub 2017 Nov 22.

**Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., et al., 2007** : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; **92**:S1-47 .

**Alexander E.K., Marqusee E., Lawrence J., et al., 2004** : Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* **351**,241-9.

**Aubert M.L., 1982** : Hormone de croissance et prolactine. *Endocrinologie pédiatrique* ,50–9.

**Awa D., 2007** : thèse de médecine, étude des connaissances, attitudes et pratiques du personnel socio générale face aux troubles dus à la carence en iode .

**Barral J.P., et Croibier A., 2009** : Chapitre 22 - Vaisseaux de la thyroïde. In *Manipulations Vasculaires Viscérales*, 255-276.

**Baird D.T., McNeilly A.S., Sawers P.S., Sharpe R.M., 1979** : Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women. *J. Clin. Endocrinol. metab*, 500-506.

**Bercovici JP., 2000** : Menstrual irregularities and thyroid diseases. *Feuillets de biologie*, 1063-1070.

**Bjoro T., Holmen J., Kruger O., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T., et al., 2000** : Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* **143**,639–47.

**Budenhofer B.K., et al., 2013** : Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* **287**(1), 1-7.

**Bournaud C., Orgiazzi J., 2003** : Thyroid and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* **64**,324-31.

**Casper RF., Erickson GF., 1981** : In vitro heteroregulation of LH receptors by prolactin and FSH in rat granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* **23**,161–71.

**Channing CP., Evans VW., 1982** : Stimulatory effect of ovine prolactin upon cultured porcine granulosa cell secretion of inhibitory activity of oocyte maturation. *Endocrinology* **111**,1746–8.

**Chan S, et Kilby M., 2000** : Thyroid hormone and central nervous system development. *Journal of Endocrinology* **165** , 1-8.

**Choux E., Crequat J., Madelenat P., 1995** : Echographie thyroïdienne et infertilité. *Contraception, fertilité, Sexualité*, **23** (11), 694-695.

**Das S., Mohammed A., Hassan S., Otokwula A., Isichei U., 2006** : Effect of environmental iodine deficiency on fetal growth in Nigeria. *Indian Journal Med Res* **124**,535-544.

**Dunaif AE., Zimmermann EA., Friesen HG., Frantz AG., 1982** : Intracellular localization of prolactin receptor and prolactin in the rat ovary by immunocytochemistry. *Endocrinology* **110**,1465–71.

**Edouard A., 2011** : Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble. Forehan S., thyroid disease in the perinatal period. *aust fam physician*, 2012.

**Elaine M., Katja H., Linda M., et René L., 2010** : Anatomie et physiologie humaines, 8<sup>e</sup> édition, NOUVEAUX HORIZONS, chapitre 16., le système endocrinien , 701-702 .

## Références bibliographique

---

- Gershengorn M.C., Geras E., Spino Purello V., Rebecchi M.J., 1984** : Inositol triphosphate mediates thyrotropin-releasing hormone mobilization of nonmitochondrial calcium in rat mammatropic pituitary cells. *J. Biol. Chem* **259**, 10675-10681.
- Gerhard I., Becker T., Eggert-Kruse W., Klinga K., Runnebaum B., 1991** :Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* **6**,338– 45.
- Glinoe D., 1999** :What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* **9**,631-5.
- Glinoe D., 1997** : The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* **18**,404-33.
- Groom G. V., et Griffiths K., 1976** :Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *Journal of Endocrinology* **70**(3), 421-428.
- Grassi G., Balsamo A., Ansaldo C., Balbo A., Massobrio M., Benedetto C., 2001** :Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* **15**,389–96.
- Hazard J., et Perlemuter L., 2000** : Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson , 125-222.
- Hennen G.,2001** : Endocrinologie, 1ere édition, De Boeck Université, Paris,229-276.
- Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W., Williams J.S., Knight G., Gagnon J., O’heir C., Mitchell M., Hermos R., Waisbren S., Faix J., Klein R., 1999** :Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The new England Journal of medicine* **341**,549-555.
- Haug E., 1979** : Progesterone Suppression of Estrogen-Stimulated Prolactin Secretion and Estrogen Receptor Levels in Rat Pituitary Cells. *Endocrinology* **104**(2), 429-437.
- Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page R., 2005** : Maternal hypothyroidism in early and late gestation, effect on neonatal and obstetric outcome. *Clinical Endocrinology* **63**,560-565.
- Jarvis W. D, Judd A.M, et Macleod R.M., 1988** : Attenuation of Anterior Pituitary Phosphoinositide Phosphorylase Activity by the D2 Dopamine Receptor. *Endocrinology*, 2793-2799.
- Jiang JY., Umezumi M., Sato E., 2000** :Improvement of follicular development rather than gonadotrophin secretion by thyroxine treatment in infertile immature hypothyroid rdw rats. *J Reprod Fertil* **119**,193–9.
- Jones P.B., Valek C.A., Hsueh A.J., 1983** : Regulation of progestin biosynthetic enzymes in cultured rat granulosa cells. Effects of prolactin,  $\beta$ 2 adrenergic agonist, human chorionic gonadotropin and gonadotropin releasing hormone. *Biol Reprod* **29**,572–85.
- Jones P.B., Hsueh A.J., 1981** : Regulation of progesterone metabolizing enzyme by adrenergic agents, prolactin and prostaglandins in cultured rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* **109**,1347–54.
- Koch Y., Goldhaber G., Fireman I., et al., 1977** : Suppression of prolactin and thyrotropin secretion in the rat by antiserum to thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 100, 1476-1478.
- Kooistra L., Crawford S., Van Baar A., Brouwers E., Pop V.,2006** : neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Paediatrics* **117**,161-167.
- Kouame P., Koffi M., Ake O., Nama A.j., Kouame P., Koffi M., Ake O., 1999** : Management strategies for endemic goiter in developing countries Chaventre A.*Med Trop* **59**(4),401-10 .
- Kim M., Ladenson P.W., Thyroid., In: Goldman L., Schafer A.I.,2016** : Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap 226.

## Références bibliographique

---

- Lacombe M., 2006** : Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine, De Boeck université.
- Lacroix L, Pourcher T, Magnon C, Bellon N, Talbot M, Intaraphairot T, et al., 2004** :Expression Of The Apical Iodide Transporter In Human Thyroid Tissues: A Comparison Study With Other Iodide Transporters. *J Clin Endocrinol Metab* 89,1423-8.
- Leclère J., et al ., 2001** : La thyroïde des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier ,617 .
- Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schienger J.L., et Wémeau J.L., 2001** : La thyroïde Des concepts à la pratique clinique. 2<sup>ème</sup> édition, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 3- 11-14.
- Leroy-Martin B., Boudhiba M., Saint-Pol P., Peyrat J.P., 1989** :Effets périphériques de la prolactine dans la fonction de reproduction. II. Fonction de reproduction femelle. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 18,288–94.
- Lorène S ., 2013** : Hypothyroïdie et grossesse : quelle prise en charge ? Gynécologie et obstétrique .
- Lyons WR ., 1958** :Hormonal synergism in mammary growth. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 149,303–25.
- 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 Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 47,738–50.
- Mead N ., 2004** :Mother's thyroid, Baby's health. *Environmental health perspectives* 112, 612 .
- Maurer R. A., 1982** : Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry* 257(5),2133-2136.
- McNatty KP ., Hunter WN., McNeilly AS., Sawers RS., 1975** : Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J Endocrinol* 64,555–71.
- MSPRH., 2003** : *La santé des Algériennes et des Algériens en 2002*. Rapport annuel avril 2003 Ministère de la santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. Alger. 113 pp. et annexes.(disponible <http://www.ands.dz>).
- Modigliani E.,Cohen R., et Legrand M., 1998** : Pathologie thyroïdienne en pratique courante ,Wolters Kluwer France.
- Nava A., Soldin O., Koren G.,2004** : Hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician* 50, 549-551.
- Negro R., Mangieri T., Coppola L., Presicce G., Casavola EC., Gismondi R., et al., 2005** : Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibodypositive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 20,1529–33.
- Nikfar S, Koren G 2001** : Managing hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician* 47,1555-1556.
- Ouzounian S ., Bringer-Deutch S., Jablonski C ., Theron-Gerard L., Snaifer E ., Cedrin-Durnerin I ., et Hugues J-N ., 2007** : Hypothyroïdie, du désir de grossesse à l'accouchement. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 240-248.
- Pierre A.,2014** :goitreb endemique.carence en iode.troubles dus à la carence en iode
- Perez M., 2007** : Physiologie De La Glande Thyroïde. Faculté De Médecine Montpellier-Nimes
- Piketty M.L ., 2001** : Physiologie De La Thyroïde. In : **Vaubourdolle M. et Al** : Biochimie Structurale Métabolique Et Clinique, 2ème Edition, Groupe Liaisons Santé, Rueil Malmaison,Dumas-00592386,569-585.

**Poppe, K, Glinoeer D, Tournaye H et al., 2009** :Thyroid function and assisted reproduction. In: The Thyroid and Reproduction, METS Riga. Georg Thieme Verlag Stuttgart , 33-38 .

## Références bibliographique

---

- Poppe K., Velkeniers B., 2004** : Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **18**,153–65.
- Poppe K., Velkeniers B., 2002** : Thyroid and infertility. *Verh K Acad Geneesk Belg*,**64**,389-99.
- Poppe K., Glinoe D., Van Steirteghem A., Tournaye H., Devroey P., Schiettecatte J, et al., 2002** : Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* **12**,997–1001..
- Poortmans J.R., Boisseau N., 2003** :Biochimie des activités physiques, De Boeck Supérieur.
- 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.
- Raymond V., Beaulieu M., Labrie F., et Boissier J.,1978** : Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* **200**(4346), 1173-1175.
- Rajkumar K., Couture R.L., Murphy B.D., 1985** : Binding of highdensity lipoproteins to luteal membranes : the role of prolactin, luteinizing hormone and circulating lipoproteins. *Biol Reprod* **32**,546–55.
- Schlienger J.L., Goichot B., and Grunenberger F., 1997** : Iode et fonction thyroïdienne. *Rev. Médecine Interne* **18**, 709–716.
- Schulz K.D., Geiger W., Del Pozo E., Lose K.H., Kunzig H.J., Lancranjan I., 1976** :The influence of the prolactin-inhibitor bromocriptin (CB 154) on human luteal function in vivo. *Arch Gynäk* **221**,93–6.
- Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday W.H., 1973** : Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest*,64 - 92.
- Taton M., Dumont J.E., 1995**: Dissociation of the stimuli for cell hypertrophy and cell division in the dog thyrocytes : insulin promotes protein accumulation while TSH triggers DNA synthesis **221**, 530-533.
- Touraine P., et Goffin, V., (2005)** : Physiologie de la prolactine,*EMC-Endocrinologie*, 50-76.
- Tyson J.E., 1977** : Nursing and prolactin secretion: principal determinants in the mediation of puerperal infertility. In: Crosignani PC, Robyn C, editors. *Prolactin and Human reproduction*. London, New York, San Francisco: Academic Pres, 97–108.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., et al., 1995** :The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* **43**,55–68.
- Vaidya R., Shingi M., 1993**. Thyroid and female reproduction. *J. Postgrad. Med* **39** (3), 118-119.
- 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. *Fertil Steril*,**59**,1187-90.
- Wakim A.N., Polizotto S.L., Burholt D.R., 1995** : Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* **10**,2845–8.
- Williams R. F., Barber D. L., Cowan, B. D., Lynch A., Marut E. L., et Hodgen G. D., 1981** : Hyperprolactinemia in monkeys: induction by an estrogen-progesterone synergy. *Steroids* **38**(3), 321-331.
- 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**,555–62.

# **Introduction**

**Partie**  
**bibliographique**



# **Chapitre I**

## **Généralité sur l'alimentation**

# **Chapitre II**

**Physiologie et anatomie du gland  
tyroïde**

# **Chapitre III**

**Hypothyroïdie et la fertilité féminine**

# **Partie pratique**

# **Matériel et méthode**

# **Conclusion et perspectives**

