

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI
BOUMEDIENE



THESE DE DOCTORAT

Présentée pour l'obtention du grade de Docteur

En : **SCIENCES BIOLOGIQUES**

Option : **Physiologie, Physiopathologie et Génomique**

Par

Selma AISSIOU

Thème :

ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS
ET LEUR RÔLE POSSIBLE
DANS L'INFERTILITÉ CHEZ LA FEMME

Soutenue publiquement, le 30/ 01 / 2025, devant le jury composé de :

Mr Y. SOLTANI	Professeur à l'USTHB	Président
Mme N. KACI	Professeur à l'USTHB	Directrice de thèse
Mme S. CHARALLAH	Professeur à l'USTHB	Examinatrice
Mme N. KESRI	Professeure	Examinatrice
Mme K. MOKEDDEM	Professeure	Examinatrice
Mme N.AKNOUN-SAIL	Maitre de conférence « A » à l'USTHB	Examinatrice
Mme N. BOUCEKKINE	Professeure à CPMA-TIZIRI	Invitée

Résumé

L'infertilité touche environ une personne sur six, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2023. Parmi les facteurs impliqués, la thyroïdite auto-immune (TAI) est souvent associée à des troubles de la fertilité et à des complications de grossesse. Cependant, les données issues de la littérature restent controversées, et les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore totalement élucidés. Cette thèse a pour objectif d'explorer les liens entre les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et l'infertilité à travers quatre axes principaux : (1) déterminer la prévalence des anti-TPO chez des patientes en parcours de procréation médicalement assistée (PMA) en Algérie, (2) évaluer une éventuelle association entre la présence d'anti-TPO et les causes d'infertilité, (3) rechercher la présence d'anti-TPO dans le liquide folliculaire, et (4) étudier l'expression de la thyroperoxydase (TPO) et de la thyroglobuline (TG) dans le système reproducteur féminin. Une étude mixte, prospective et rétrospective, a été réalisée sur un total de 3500 patientes ayant consulté au CPMA Tiziri et pour lesquelles les anti-TPO ont été dosés par ECLIA. Pour explorer la relation entre les anti-TPO et les causes d'infertilité, une analyse comparative des fréquences et une régression logistique ont été effectuées. Une cohorte de 30 patientes en FIV a été recrutée pour analyser la présence d'anti-TPO dans le liquide folliculaire. Des analyses immunohistochimiques ont également été réalisées sur des échantillons d'endomètre et de cellules de la granulosa. Les résultats indiquent une prévalence de 17,5 % des anti-TPO dans la population étudiée. D'après nos résultats, les anti-TPO ne semblent pas être associés aux pathologies gynécologiques identifiées dans notre population. Toutefois, ces anticorps sont détectables dans le liquide folliculaire des patientes présentant un taux sérique d'anti-TPO supérieur ou égal à 172,9 UI/ml. Enfin, l'analyse immunohistochimique a mis en évidence l'expression de la TPO et de la TG dans le système reproducteur féminin, suggérant une action directe possible des anticorps antithyroïdiens à ce niveau. Cette étude apporte de nouveaux éléments sur la relation entre l'auto-immunité thyroïdienne et l'infertilité, en mettant en lumière l'implication potentielle des anti-TPO dans le microenvironnement ovarien et endométrial. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour de futures recherches sur les interactions entre la fonction thyroïdienne et la fertilité, et pourraient contribuer à une meilleure prise en charge des patientes en PMA.

Mots-clés : infertilité ; thyroïdite auto-immune ; anticorps anti-thyroperoxydase; procréation médicalement assistée; thyroperoxydase; thyroglobuline.

Remerciements

Cette étude a été menée à la Faculté des sciences biologiques (FSB) de l'USTHB, au niveau du laboratoire de recherche sur les zones arides (LRZA), en étroite collaboration avec le centre de procréation médicalement assistée (CPMA) Tiziri d'Alger, ainsi qu'avec l'institut Bernal de l'université de Limerick.

Je tiens à exprimer mes sentiments les plus respectueux et mes remerciements les plus sincères à ma directrice de thèse, **le Professeure N. Kaci**. Je lui suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail. Son suivi attentif tout au long de mon parcours, ses précieux conseils, et ses encouragements constants ont été d'une grande aide et m'ont permis de mener à bien cette recherche.

Je ne remercierai jamais assez **Mme le Professeure N. Boucekkine**, qui a proposé le sujet, qui m'a ouvert les portes du CPMA Tiziri et m'a permis de bénéficier de l'ensemble des moyens tant matériels qu'humains nécessaires pour mener à bien ce travail. Sa bienveillance exceptionnelle, son humanisme et sa rigueur scientifique ont profondément marqué mon parcours. Je lui suis infiniment reconnaissante pour avoir rendu cette recherche possible et pour l'inspiration qu'elle continue de m'offrir.

Je suis très honorée que **Monsieur Le Professeur Y. Soltani** ait accepté de présider le jury et d'enrichir ce travail par sa critique en dépit de toutes ses responsabilités. Je l'en remercie vivement.

Je suis très reconnaissante au **Professeure S. Charallah**, Directrice du LRZA, pour son accueil au sein de son équipe, pour ses précieux conseils et pour m'avoir facilité les démarches nécessaires pour l'accomplissement de ce travail. Je tiens à lui exprimer mes remerciements et ma gratitude pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger ce travail malgré ses nombreuses responsabilités.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à **Madame la Professeure N. Kesri**, du service d'endocrinologie du CPMC d'Alger, pour avoir accepté d'examiner ce travail malgré ses nombreuses responsabilités. Son expertise et son regard scientifique apportent une grande

valeur à cette recherche, et je suis profondément reconnaissante pour le temps qu'elle m'a accordé.

Je remercie chaleureusement **Madame la Professeure K. Mokeddem**, du service d'anatomie pathologique de Douera, pour son engagement à examiner ce manuscrit. Sa bienveillance, ses précieux conseils et son apport scientifique sont inestimables, et je suis honorée qu'elle ait accepté de contribuer à l'évaluation de ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissante à **Madame la Docteure N. Aknoun-Sail**, qui a accepté d'évaluer ce travail. Elle a marqué mon parcours par la qualité exceptionnelle de son enseignement et c'est un honneur pour moi qu'elle puisse examiner cette recherche ; je la remercie profondément pour sa disponibilité et ses précieux retours.

Je remercie chaleureusement **Dr A. Oumeziane** pour son accueil au CPMA Tiziri et pour m'avoir offert un cadre de travail optimal. Médecin remarquable, alliant détermination et rigueur scientifique, elle a été un exemple précieux tout au long de ce projet.

Je remercie également les membres de l'équipe du CPMA Tiziri pour leur soutien tout au long de cette recherche. En particulier, je remercie chaleureusement les médecins, notamment le **Dr Chabane**, le **Dr Barbara**, et le **Professeur Youcef-Khodja** ainsi que les biologistes et particulièrement **Aicha**, dont le soutien a été indispensable et déterminant pour la réalisation de ce travail, **Abdenour** et **Slimane** pour leur assistance précieuse dans la collecte des échantillons. Je n'oublie pas les membres du laboratoire d'hormonologie, **Radja et Fella**, pour leur aide.

I would like to extend my heartfelt thanks to **Professor Cunnane** of the Bernal Institute for warmly welcoming me into his laboratory and providing me with all the necessary resources. His remarkable kindness, scientific rigor, and significant contributions to our work have been invaluable. I am deeply grateful for his support throughout the internship and beyond.

I am deeply thankful to **Dr. Ghanami Gashti** of the Bernal Institute for her exceptional training and guidance throughout my internship and beyond. Her unwavering positivity and genuine kindness made my experience truly wonderful.

فراتر از نقش شما در آموزش من، شما چیزی بیشتر از آن بودید – یک دوست و یک خواهر. من همیشه یاد شما را گرامی خواهم داشت و در قلبم نگه خواهم داشت.

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude au **Docteur Bouabbane**, au **Professeure Amir**, au **Professeure Kaci**, anatomopathologistes, pour leur accueil chaleureux et leur soutien précieux dans leurs laboratoires. Leur expertise dans le traitement, l'analyse et l'examen des échantillons a été essentielle pour la réussite de ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement **Naima et Amel**, ingénieures de l'équipe 3(LRZA) et au laboratoire d'endocrinologie (FSB) et véritables fées bienveillantes, pour leur aide précieuse et leur soutien tout au long de ce travail, pour leur constante bonne humeur et leurs encouragements.

Je remercie également mes enseignants du master BPR, parmi lesquels figurent **Prof. Kaci**, **Prof. Charallah et Dr. Aknoun-Sail**, ainsi qu'en particulier **Mme la Prof. Amirat Zaina**, dont l'enseignement inspirant et la rigueur scientifique ont marqué mon parcours.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes parents, auxquels je dois absolument tout. Leur soutien sans faille, ainsi que tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi, ont été la fondation de mon parcours. Je leur dois une éternelle reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait.

Je souhaite également remercier les membres de ma famille (Surtout toi Nana !) et mes amis pour leur aide précieuse, leur soutien inébranlable et leurs encouragements tout au long de ce parcours. Leur présence constante a été une source inestimable de force et de motivation.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures et planches

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE 1

PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 : Physiopathologie thyroïdienne 4

1. Anatomie, histologie et développement de la thyroïde..... 4

1.1. Anatomie de la glande thyroïdienne..... 4

1.2. Histologie et structure des follicules thyroïdiens 4

1.3. Embryogenèse et développement thyroïdien 5

2. Physiologie thyroïdienne..... 7

2.1. Biosynthèse et transport des hormones thyroïdiennes 7

2.2. Rôles physiologiques des hormones thyroïdiennes..... 9

2.3. Régulation de la fonction thyroïdienne 10

3. Pathologies thyroïdiennes et dysfonctionnements hormonaux 11

3.1. Hypothyroïdie et hyperthyroïdie 11

3.1.1. Hypothyroïdie..... 11

3.1.2. Hyperthyroïdie 11

3.2. Principales causes des dysfonctionnements thyroïdiens 12

4. Auto-immunité thyroïdienne et maladies thyroïdiennes auto-immunes..... 12

4.1. Mécanismes de l'auto-immunité thyroïdienne 12

4.2. Antigènes impliqués dans la TAI 12

4.2.1. La thyroperoxydase 12

4.2.2. La thyroglobuline 14

4.2.3. Le récepteur à la TSH..... 14

4.2.4. Autres antigènes thyroïdiens 14

4.3. Étiopathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immunes 15

4.3.1. Facteurs génétiques et immunologiques 15

4.3.2. Facteurs nutritionnels et environnementaux 15

4.3.3. Facteurs endocriniens et inflammatoires.....	15
4.4. Manifestations cliniques des TAI.....	16
4.4.1. Thyroïdite auto-immune de Hashimoto	16
4.4.2. Maladie de Graves-Basedow	16
4.4.3. Thyroïdite auto-immune euthyroïdienne.....	16

Chapitre 2 : Le système reproducteur féminin

1. Anatomie et physiologie du système reproducteur féminin	18
1.1. Anatomie du système reproducteur féminin	18
1.2. Régulation hormonale et cycle menstruel	20
2. La grossesse.....	22
2.1. Modifications physiologiques de la grossesse	22
2.1.1. Modifications hormonales liées à la grossesse.....	22
2.1.1.1. Rôle du corps jaune	22
2.1.1.2. Rôle du placenta	22
2.1.2. Modifications systémiques liées à la grossesse.....	23
2.1.3. Modifications endocriniennes liées à la grossesse	23
2.2. Adaptation du système immunitaire.....	24
3. Troubles de la fertilité féminine	25
3.1. Principales causes d'infertilité féminine	25
3.2. Procréation médicalement assistée.....	26
3.2.1. La stimulation ovarienne	26
3.2.2. Déclenchement de l'ovulation et ponction ovocytaire	27
3.2.3. Techniques de PMA	27

Chapitre 3 : Fonction thyroïdienne et reproduction..... 29

1. Rôle des hormones thyroïdiennes dans le système reproducteur féminin	29
1.1. Effet des hormones thyroïdiennes sur les hormones et facteurs de croissance	29
1.1.1. HT et stéroïdes sexuels.....	29
1.1.2. HT et autres hormones régulatrices de la reproduction.....	29
1.1.3. HT et kisspeptine.....	30
1.2. Effet des hormones thyroïdiennes sur la morphophysiologie ovarienne	30

1.2.1. HT, folliculogenèse et ovulation	30
1.2.2. HT, corps jaune et stéroïdogénèse.....	31
1.3. Effet des hormones thyroïdiennes sur l'utérus et la trompe de Fallope	31
1.4. Effet des hormones thyroïdiennes sur l'utérus pendant la grossesse	32
 2. Auto-immunité thyroïdienne et troubles de la fertilité chez des patientes euthyroïdiennes.....	33
2.1. Associations entre auto-immunité thyroïdienne et infertilité	33
2.1.1. Impact sur les ovaires.....	33
2.1.1.1. Impact sur la réserve ovarienne.....	33
2.1.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques	34
2.1.2. Impact sur le dysfonctionnement utérin et endométrial	34
2.1.3. Impact sur la grossesse	34
2.1.4. Association entre TAI et autres facteurs pouvant aggraver l'infertilité	35
2.1.4.1. Association entre TAI et hypovitaminose D	35
2.1.4.1.1. Vitamine D et TAI.....	35
2.1.4.1.2. Vitamine D et fertilité	35
2.1.4.2. Association entre TAI et obésité	36
2.1.4.2.1. Obésité et TAI	36
2.1.4.2.2. Obésité et fertilité	36
2.2. Hypothèses physiopathologiques	37

PARTIE II : PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL, RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre 1 : Matériel et méthodes	42
1. Cadre de l'étude	42
1.1. Lieu et période de l'étude.....	42
1.2. Approbation éthique et consentement des patientes	42
2. Détermination de la prévalence des anticorps anti-TPO.....	43
2.1. Population étudiée	43
2.2. Prélèvements sanguins	43
2.3. Dosages immunologiques et hormonaux	43

2.4. Statut de l'IMC et de la vitamine D chez les patientes anti-TPO positives .	44
2.5. Analyses statistiques	44
3. Étude du lien entre les anticorps anti-TPO et les causes d'infertilité	45
3.1. Population étudiée	45
3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	45
3.3. Prélèvements sanguins	45
3.4. Dosages immunologiques et hormonaux	46
3.5. Analyses statistiques	46
4. Recherche des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire	46
4.1. Population étudiée	47
4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	47
4.3. Prélèvements sanguins et de liquide folliculaire	47
4.4. Prélèvements de liquide folliculaire	47
4.5. Dosages immunologiques et hormonaux	47
4.6. Analyses statistiques	47
5. Étude immunohistochimique de l'expression des antigènes thyroïdiens dans le système reproducteur féminin.....	48
5.1. Population étudiée	48
5.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
5.3. Biopsies d'endomètre	49
5.4. Prélèvements des cellules de la granulosa folliculaire	49
5.5. Coloration cytologique	50
5.6. Immunohistochimie.....	50
Chapitre 2 : Résultats	52
1. Prévalence des anti-TPO chez des femmes suivant un parcours PMA en Algérie	52
1.1 Détermination de la prévalence des anti-TPO.....	52
1.2 Statut de la TSH chez les patientes ayant des anti-TPO positifs.....	53
1.3 Statut de la vitamine D et de l'IMC chez les patientes avec anti-TPO positifs.	53

2. Recherche d'un lien entre les anticorps anti-TPO et les causes de l'infertilité chez des patientes euthyroïdiennes.....	54
2.1 Recherche d'un lien entre anti-TPO et endométriose, SOPK et infertilité idiopathique	55
2.2 Recherche d'une corrélation entre anti-TPO et TSH, AMH et vitamine D	57
3. Mise en évidence des anti-TPO au niveau du liquide folliculaire	60
4. Expression de la TPO et de la TG au niveau du système reproducteur féminin	64
4.1 Expression des antigènes thyroïdiens au niveau de l'endomètre utérin	64
4.2 Expression des antigènes thyroïdiens au niveau des cellules de la granulosa...	70
Discussion	77
Conclusion générale et perspectives de recherche	89
Références bibliographiques	93
Annexes	106

Liste des abréviations

AAT : anticorps antithyroïdiens
ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AIT : auto-immunité thyroïdienne
AMH : anti-mullerian hormone
Anti-TPO : anticorps anti-thyropéroxydase
Anti-TG : anticorps anti-thyroglobuline
Anti-RTSH : anticorps anti-récepteur de la TSH
CCP : complement control proteins
CG : cellules de la granulosa
CPMA : centre de procréation médicalement assistée
DAB : 3,3'-diaminobenzidine
DEHAL 1 : iodotyrosine dehalogenase 1
DIT : di-iodotyrosine
DUOX : dual oxidase
ECLIA : electrochemiluminescence immunoassay
EGF : epidermal growth factor
FIV : fécondation in vitro
FSH : follicle-stimulating hormone
GnRH : gonadotropin-releasing hormone
H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène
hCG : human chorionic gonadotropin
HE : hématoxyline éosine
HSO : hyperstimulation ovarienne
HT : hormones thyroïdiennes
I⁻ : ion iodure
IIU : insémination intra-utérine
IL-1 : interleukine-1
IL-6 : interleukine-6
ICSI : intracytoplasmic sperm injection
IHC : immunohistochimie
IMC : indice de masse corporelle

LH : luteinizing hormone
MPO : myéloperoxydase
MTAI : maladies thyroïdiennes auto-immunes
MIT : mono-iodotyrosine
NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NIS : sodium iodide symporter
OMS : organisation mondiale de la santé
PMA : procréation médicalement assistée
PRL : prolactine
RE : réticulum endoplasmique
ROD : réserve ovarienne diminuée
RT : récepteurs thyroïdiens
SHBG : Sex hormone-binding globulin
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
T3 : triiodothyronine
T4 : thyroxine
TAI : thyroïdite auto-immune
TBG : thyroxine-binding globulin
TEC : transfert d'embryon congelé
Th1 : T helper 1
Treg : T régulateurs
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
TPO : thyropéroxydase
TG : thyroglobuline
TR α : thyroid hormone receptor alpha
TRH : thyrotropin-releasing hormone
TSH : thyroid stimulating hormone
TSHR : thyroid stimulating hormone receptor
VDR : vitamin D receptor

Liste des figures & planches

Liste des figures

Figure 1. Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires.....	4
Figure 2. Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde.	6
Figure 3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.	8
Figure 4. Structure tridimensionnelle de la thyropéroxydase (TPO) humaine.....	13
Figure 5. Anatomie de l'appareil génital féminin.	19
Figure 6. Étapes du développement d'un follicule ovarien.	19
Figure 7. Schéma de la régulation du cycle menstruel.....	21
Figure 8. Différents types de dosages immuno-enzymatiques ELISA.	44
Figure 9. Prévalence des anticorps anti-TPO chez des femmes suivant un parcours de PMA en Algérie.....	52
Figure 10. Statut de l'IMC chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.	53
Figure 11. Statut de la vitamine D chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.....	54
Figure 12. Taux d'anti-TPO dans le liquide folliculaire et dans le sérum de patientes anti-TPO positifs.	63
Figure 13. Courbe ROC des taux sériques pour la prédiction des anti-TPO dans le liquide folliculaire.	63

Liste des planches

Planche 1. Coupe histologique d'endomètre en phase proliférative, coloration HE.....	65
Planche 2. Mise en évidence de l'expression de la TPO au niveau de l'endomètre utérin humain par IHC.	67
Planche 3. Mise en évidence de l'expression de la TG au niveau de l'endomètre utérin humain par IHC.	69
Planche 4. Coupe histologique de CG folliculaire, coloration HE.....	71
Planche 5. Mise en évidence de l'expression de la TPO au niveau des CG humaine par IHC.....	73
Planche 6 . Mise en évidence de l'expression de la TG au niveau des CG humaine par IHC.....	75

Liste des tableaux

Tableau I. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes.....	9
Tableau II. Prévalence des anticorps anti-TPO chez des femmes en parcours de PMA en Algérie.	52
Tableau III. Statut de la vitamine D et de l'IMC chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.	54
Tableau IV. Données des patientes et résultats du bilan sanguin.	55
Tableau V. Etiologie de l'infertilité.	55
Tableau VI. Régression logistique de l'association entre la positivité des anti-TPO et les causes d'infertilité.	56
Tableau VII. Corrélation de Pearson entre les anti-TPO, l'âge, la TSH, l'AMH et la vitamine D pour le groupe anti-TPO (+).	58
Tableau VIII. Corrélation de Pearson entre les anti-TPO, l'âge, la TSH, l'AMH et la vitamine D pour le groupe anti-TPO (-).	58
Tableau IX. Données cliniques et bilans sanguins des patientes en fonction des taux de TSH.	60
Tableau X. Analyse des niveaux de TSH et des anti-TPO dans le sang et dans le liquide folliculaire chez les patientes avec et sans anti-TPO.	60

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent un rôle crucial dans la santé reproductive féminine, en influençant de manière significative la fonction ovarienne, la folliculogénèse et le développement des tissus utérins (Vissenberg *et al.*, 2015).

Ces hormones soutiennent la croissance folliculaire et l'ovulation grâce à leurs récepteurs situés à la surface des ovaires et des ovocytes ; elles agissent en synergie avec l'hormone folliculo-stimulante (FSH) ainsi que l'hormone lutéinisante (LH) pour réguler la prolifération des cellules granulosas (CG) et la production d'œstrogènes. Elles régulent également la prolifération et la vascularisation de l'endomètre et facilitent l'adhésion du blastocyste, et sont ainsi cruciales pour la réceptivité endométriale. (Juneo *et al.*, 2018).

Les HT jouent de plus un rôle essentiel dans le neurodéveloppement fœtal et dans le métabolisme maternel tout au long de la grossesse (Yoshida *et al.*, 2020 ; Aghajanova *et al.*, 2011).

Par conséquent, les troubles thyroïdiens sont souvent associés à des problèmes de fertilité en raison de leurs interactions complexes avec la physiologie reproductive.

Rappelons que la thyroïde constitue souvent une cible potentielle des maladies auto-immunes (McLeod *et al.*, 2012).

La TAI se manifeste par la présence d'auto-anticorps anti-thyroïdiens (AAT), principalement les anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) et anti-thyroglobuline (anti-TG) dirigés contre des antigènes spécifiques de la glande thyroïde (Popa *et al.*, 2023).

Les anti-TPO et les anti-TG sont les marqueurs sériques les plus couramment recherchés dans la TAI. Les anticorps anti-TPO sont détectés dans 67 à 98 % des cas des TAI, tandis que les anticorps anti-TG apparaissent dans 70 à 80 % des cas (Cardot-Bauters *et al.*, 2015 ; Zaabar *et al.*, 2018).

Ces auto-anticorps peuvent être présents chez des individus euthyroïdiens, avec des prévalences respectives de $10,4 \pm 0,5$ % pour les anti-TG et $11,3 \pm 0,4$ % pour les anti-TPO (Hollowell *et al.*, 2002).

Les études réalisées au cours des trois dernières décennies ont révélé que des niveaux élevés d'anti-TPO et d'anticorps anti-TG sont fréquemment associés à des troubles de la fertilité chez les femmes, et à des complications de la grossesse, même en l'absence de dysfonctionnement thyroïdien, bien que ces conséquences ne soient pas systématiques (Pope *et al.*, 2021 ; Bucci *et al.*, 2022).

De même, la prévalence de la TAI semble augmentée chez les femmes infertiles, celles atteintes d'endométriose, du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), d'une réserve ovarienne diminuée (ROD) et dans les cas d'infertilité idiopathique (Poppe *et al.*, 2002 ; Janssen *et al.*, 2004 ; Wang *et al.*, 2018).

En outre, il a été démontré que des niveaux élevés d'AAT augmentaient le risque de fausses couches et d'accouchements prématurés (Thangaratinam *et al.*, 2011).

Il a été suggéré par ailleurs, que les anti-TPO pourraient avoir un impact négatif sur la qualité embryonnaire et sur les résultats en procréation médicalement assistée (PMA) (Magri *et al.*, 2015 ; Weghofer *et al.*, 2015).

Toutefois, les résultats des différentes études sont controversés quant à l'association de l'auto-immunité thyroïdienne avec les maladies gynécologiques responsables d'infertilité.

A l'heure actuelle, le mécanisme physiopathologique exact reliant les AAT aux troubles de la fertilité et aux complications de la grossesse n'est toujours pas élucidé (Rao *et al.*, 2023).

Les hypothèses actuelles suggèrent que les anticorps dirigés contre la glande thyroïde pourraient interférer avec les processus de conception et de développement embryonnaire, cependant le mode d'action précis de ces anticorps et leur impact direct sur le début et la progression de la grossesse ne sont pas encore pleinement élucidés (Leiva *et al.*, 2017 ; Venables *et al.*, 2020).

Une hypothèse particulièrement intéressante suggère un mécanisme d'action direct des auto-anticorps sur les tissus reproducteurs, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la compréhension des troubles de la fertilité (Monteleone *et al.* 2017, Rahmana *et al.* 2021).

L'originalité de cette hypothèse, qui propose un nouveau mécanisme pathogénique, a été le moteur de notre recherche, en orientant le sujet de notre thèse et en structurant notre réflexion. Celle-ci s'articule autour de deux axes :

Le 1^{er} axe consiste en une étude épidémiologique visant à :

- **Déterminer la prévalence des anti-TPO chez des femmes en parcours de procréation médicalement assistée (PMA) en Algérie ;**

La question de la prévalence des troubles thyroïdiens en Algérie se pose, en particulier celle des thyroïdites auto-immunes. Elles représenteraient un problème de santé majeur selon Boulares *et al.*, (2021). Une étude transversale récente menée à Oran a révélé une prévalence globale de 17 % pour la thyroïdite auto-immune, avec des taux de prévalence plus élevés chez les femmes (18,7 %) comparativement aux hommes (8,2 %) (Benzian *et al.*, 2023). L'étude a toutefois porté sur un échantillon limité à 507 sujets.

Notre étude a pour objectif d'apporter une première estimation de la prévalence de la TAI dans un contexte spécifique, celui des femmes algériennes en cours de PMA.

- **Rechercher si la présence d'anticorps anti-TPO est associée à des causes spécifiques d'infertilité chez des patientes sans dysfonctionnement thyroïdien clinique.**

L'objectif de notre étude, est de déterminer s'il existe un lien entre la présence d'anticorps anti-thyroïdiens (AAT) et les causes d'infertilité.

Le 2^{ème} axe consiste en une étude biologique visant à :

- **Détecter la présence d'anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire ovocytaire.**
- **Rechercher par immunohistochimie (IHC) l'expression de la TPO et de la TG dans le système reproducteur féminin.**

Partie 1 :

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre 1 : Physiopathologie thyroïdienne

1. Anatomie, histologie et développement de la thyroïde

1.1. Anatomie de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située à la face antérieure du cou, en avant de la trachée et en dessous du larynx (Fig.1). Elle comporte deux lobes latéraux, le lobe droit et le lobe gauche réunis par un isthme. Son poids est d'environ 20 à 30 g. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge iodée. Sa vascularisation est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures (Ryndak-Swiercz ; 2010).

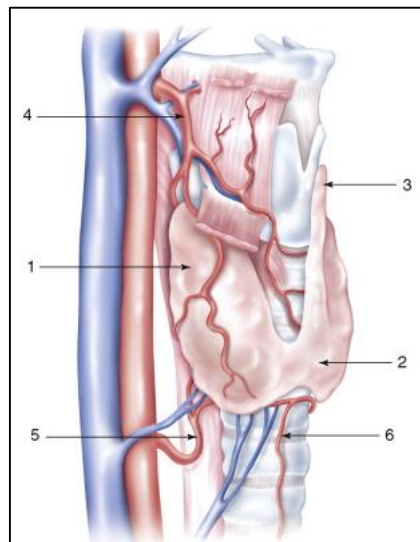


Figure 1. Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires (Ryndak-Swiercz ; 2010).

- (1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian),
- (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure,
- (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer).

1.2. Histologie et structure des follicules thyroïdiens

La glande thyroïde est entourée d'une fine capsule conjonctive et est constituée de lobules. Ces lobules sont formés de vésicules appelées follicules thyroïdiens, qui représentent les unités fonctionnelles de la glande.

Les follicules thyroïdiens sont délimités par un épithélium simple dont la morphologie cellulaire varie en fonction de l'activité de la glande : aplati en phase de repos, cubique en état basal et prismatique haut lors d'une activité accrue. Les cellules constituant cet épithélium,

appelées thyrocytes, sont responsables de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Litwack, 2022).

L'intérieur des follicules est occupé par le colloïde, une substance riche en thyroglobuline, précurseur des hormones thyroïdiennes. Selon l'activité hormonale en cours, ce colloïde peut apparaître rétracté ou étendu et présenter des vésicules de résorption.

En périphérie des follicules se trouvent les cellules parafolliculaires, ou cellules C, impliquées dans la régulation du métabolisme phosphocalcique via la sécrétion de calcitonine. On observe également des cellules interstitielles isolées (cellules de Weber) ou regroupées en amas (amas de Wolfer). Leur rôle reste débattu, mais il s'agirait de cellules fœtales pouvant évoluer en follicules (Wenig *et al.*, 2023).

Le chorion interfolliculaire est riche en capillaires sanguins et lymphatiques, favorisant les échanges métaboliques et hormonaux. Il contient également des veinules, des artérioles et des veines, assurant une vascularisation dense et un drainage efficace des hormones vers la circulation générale (Bessaguet *et al.*, 2023).

La **figure 2** présente un schéma d'une coupe histologique de la thyroïde, permettant d'apprécier l'organisation de ses différents compartiments.

1.3. Embryogenèse et développement thyroïdien

La glande thyroïde apparaît dès la troisième semaine du développement embryonnaire ; une ébauche médiane de la glande se forme à partir d'un épaissement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. Cette ébauche subit ensuite une migration caudale le long du tractus thyroéglotte, en suivant l'allongement du cou. Elle se développe en volume, adopte une forme bilobée et prend finalement sa position définitive à l'avant de l'axe laryngotrachéal. Pendant la septième semaine, les corps ultimobranchiaux issus des quatrième poches pharyngées se rattachent aux lobes de la glande thyroïde. Ces ébauches latérales contiennent des cellules neuroectodermiques qui produisent les cellules C responsables de la production de la calcitonine.

Les cellules folliculaires, dérivées de l'endoderme, synthétisent les précurseurs des hormones thyroïdiennes et les stockent dans le colloïde. La production de TG débute autour de la 10^e semaine du développement embryonnaire, tandis que la thyroïde fœtale devient fonctionnelle entre la 10^e et 12^e semaine (Wémeau J.L ; 2022).

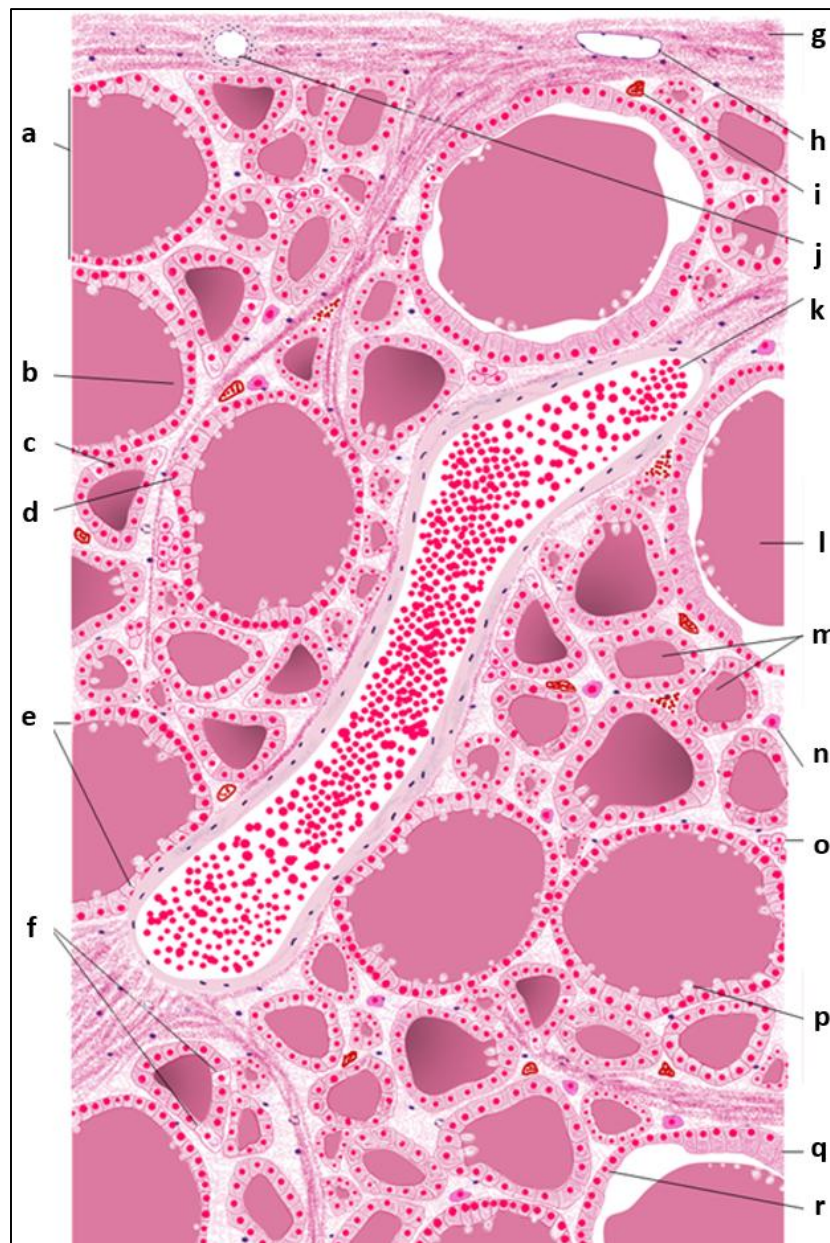


Figure 2. Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïde (Ramirez *et al* ; 2014)

a. Follicule **b.** épithélium simple bas **c.** épithélium simple cubique **d.** épithélium simple haut **e.** thyrocyte **f.** cellule C parafolliculaire **g.** capsule **h.** veinule **i.** capillaire **j.** artériole **k.** veine **l.** colloïde rétracté **m.** colloïdes **n.** cellules de Weber **o.** amas de Wolfer **p.** vésicule de résorption **q.** thyrocyte actif **r.** thyrocyte au repos.

2. Physiologie thyroïdienne

La thyroïde est responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). Ces hormones agissent sur des cibles cellulaires dans presque tous les tissus de l'organisme en se liant à des récepteurs nucléaires et en modifiant l'expression d'un large éventail de produits de gènes.

En effet, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le métabolisme basal (thermogenèse), glucidique (action hyperglycémiant), lipidique (action hypocholestérolémiant) et protidique (action catabolisante). Elles sont également impliquées dans la fonction cardiaque, neuromusculaire, rénale, digestive et reproductive (Moini *et al.*, 2020).

2.1. Biosynthèse et transport des hormones thyroïdiennes

La cellule folliculaire, ou thyrocyte, joue un rôle central dans la synthèse des HT. Ce processus se déroule au pôle apical de ces cellules, dans la lumière folliculaire, où le colloïde sert de lieu de stockage des HT avant leur libération dans la circulation sanguine (Wémeau, 2022).

Tout commence par la capture de l'ion iodure (I^-) depuis la circulation sanguine à travers la membrane basolatérale du thyrocyte. Ce transport est assuré par le symporteur sodium-iodure (NIS), un mécanisme actif rendu possible grâce à un gradient de sodium maintenu par une adénosine triphosphatase (ATPase) membranaire (Voir Fig. 3, étape 1).

Une fois dans la cellule, l'iodure est acheminé vers la lumière folliculaire par des transporteurs spécifiques tels que la pendrine, situés au pôle apical du thyrocyte (Voir Fig. 3, étape 2).

Parallèlement, la thyroglobuline (TG), une grande glycoprotéine qui sert de support à la formation des HT, subit une maturation dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi avant d'être excrétée dans le colloïde. Une autre enzyme clé dans ce processus, la dual oxydase (DUOX), nécessite également une maturation facilitée par des protéines chaperonnes, les DUOXA, avant d'être adressée à la membrane plasmique (Voir Fig. 3, étape 3).

Une fois dans le colloïde, l'iodure est incorporé dans la thyroglobuline sous l'action de la thyroperoxydase (TPO), un processus connu sous le nom d'organification de l'iode. Cette réaction, essentielle à la formation des hormones thyroïdiennes, requiert la présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), produit par l'enzyme DUOX à partir de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). La transformation de la TG iodée aboutit ainsi à la formation des HT, notamment la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) (Voir Fig. 3, étape 4).

Après leur synthèse, ces hormones doivent être libérées dans la circulation. La thyroglobuline est alors internalisée par le thyrocyte via un processus de pinocytose, formant des vésicules

recouvertes de clathrine. Une fois ce manteau éliminé, les vésicules fusionnent avec les endosomes, puis avec les lysosomes, où des protéases dégradent la TG pour libérer les HT, prêtes à être sécrétées dans le sang (Voir Fig. 3, étape 5).

Enfin, les monoiodotyrosines (MIT) et diiodotyrosines (DIT) non utilisées pour la synthèse des HT sont recyclées grâce à l'enzyme déhalogénase 1 (DEHAL1). Toutefois, certaines vésicules échappent à la dégradation et traversent la cellule par transcytose, libérant ainsi de la thyroglobuline intacte dans la circulation générale (Voir Fig. 3, étape 6).

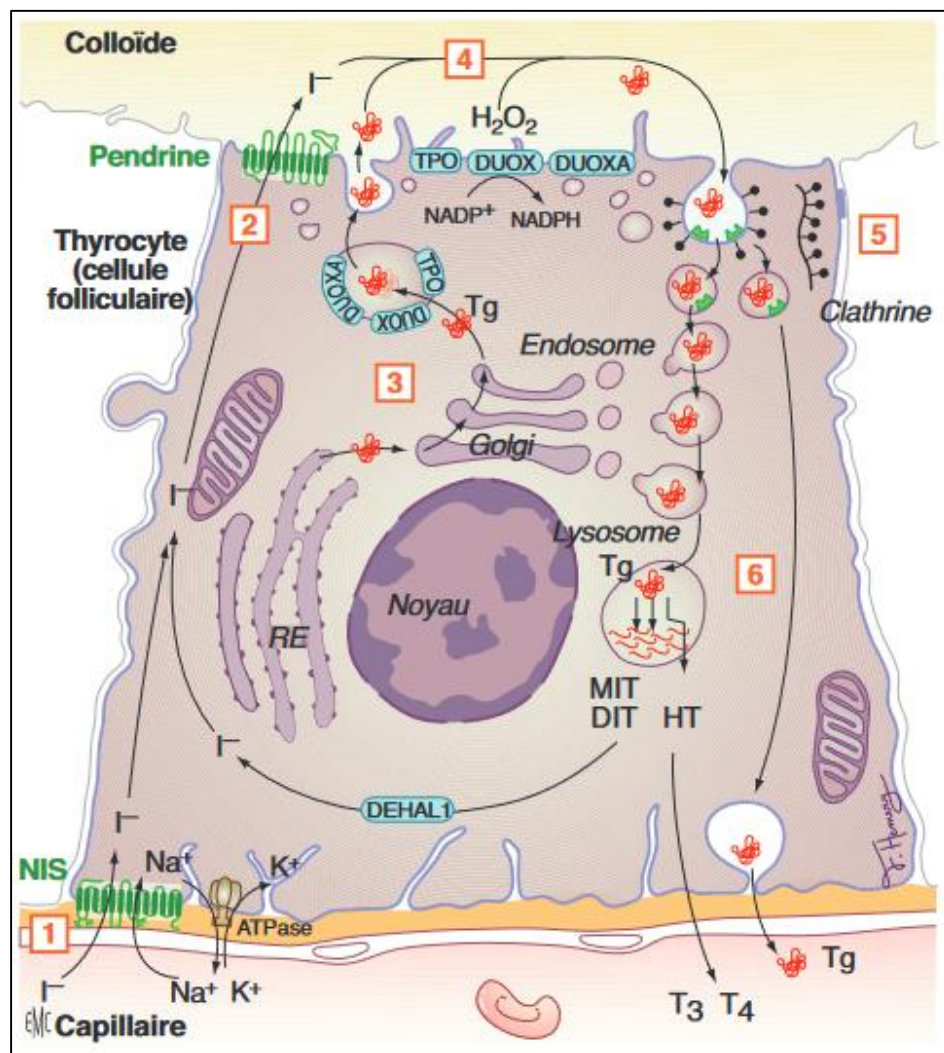


Figure 3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Espiard *et al.*, 2019). : HT : hormones thyroïdiennes ; TPO : thyroperoxydase ; TG : thyroglobuline ; MIT : mono-iodotyrosine ; DIT : di-iodotyrosine ; T3 : triiodothyronine (T3) ; T4 : thyroxine ; I⁻ : ion iodure ; NIS : symporteur du sodium et de l'iodure ; RE : réticulum endoplasmique ; DUOX : dual oxidase ; H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène ; DEHAL1 : déhalogénase 1 ; TBG : thyroxine-binding globulin.

2.2. Rôles physiologiques des hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde, via la production des HT, joue un rôle essentiel dans l'homéostasie endocrinienne en régulant le métabolisme énergétique, la croissance, le développement, la fonction cardiovasculaire et la thermorégulation. Elle influence également le système nerveux central, la fonction musculaire, la santé osseuse et la reproduction (Léger *et al.*, 2014). Les rôles physiologiques des hormones thyroïdiennes sont récapitulés dans le Tableau I.

Les HT exercent leurs effets en se liant à des récepteurs nucléaires spécifiques connus sous le nom de récepteurs thyroïdiens (RT). La triiodothyronine (T3), considérée comme l'hormone active, présente une affinité 10 à 15 fois supérieure aux RT par rapport à la thyroxine (T4). Les RT agissent en tant que facteurs de transcription régulés par le ligand, contrôlant de manière positive ou négative l'expression de leurs gènes cibles en présence ou en l'absence de T3.

Pour exercer leur activité transcriptionnelle, les RT interagissent avec divers cofacteurs nucléaires, tels que les corépresseurs qui inhibent leur action en l'absence de T3, et les coactivateurs qui la stimulent en présence de T3.

Les HT exercent également des actions en dehors du noyau cellulaire. La T3 influence la biologie mitochondriale en se liant à une protéine spécifique appelée p43, présente dans la matrice mitochondriale. Cette protéine p43, qui est une forme tronquée codée par le gène TR α , agit comme un facteur de transcription induit par la T3, régulant ainsi l'expression des gènes du génome mitochondrial.

D'autre part, la T4 affecte certaines voies de signalisation intracellulaire en favorisant la phosphorylation d'une kinase. Cette action pourrait être médiée spécifiquement par un récepteur membranaire appartenant potentiellement à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (Moini *et al.*, 2020).

Tableau I. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes (d'après Leger, 2014).

Rôle	Effet(s) Physiologique(s)
Métabolisme basal	Thermogenèse, accélération du métabolisme basal
Métabolisme glucidique	Hyperglycémiantes
Métabolisme lipidique	Hypocholestérolémiantes
Métabolisme protéique	Action catabolisante protéolytique
Fonction intestinale	Augmentation de la sécrétion et de la motilité

Développement	Stimulation de la croissance et de la maturation des tissus cibles
Fonction de reproduction	Régulation de la fertilité ; maturation des ovocytes ; bon déroulement de la grossesse ; effet positif sur la lactation.
Fonction cardiaque	Régulation du débit cardiaque et de la pression artérielle
Hématologie	Erythropoïèse
Système nerveux	Développement du système nerveux chez le fœtus, stimulation du développement neuronal et accélération des processus cognitifs chez l'adulte.
Système cutané	Hydratation et sécrétion
Système squelettique	Croissance et maturation
Système musculaire	Développement, tonus, fonctionnement

2.3. Régulation de la fonction thyroïdienne

La production des hormones thyroïdiennes (HT) est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et régulée par deux neurohormones : la thyroïdolibérine (TRH), produite par les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, et la thyroïdostimuline (TSH), sécrétée par les cellules thyroïdotropes de l'adénohypophyse.

La TSH est une glycoprotéine de 211 acides aminés, sécrétée de manière pulsatile par les cellules thyroïdotropes de l'hypophyse antérieure. Elle comporte deux sous-unités, α et β , la sous-unité α étant commune à la FSH, la LH et l'hCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique, respectivement).

La sécrétion de TSH, stimulée par la TRH hypothalamique, agit sur les récepteurs des cellules thyroïdotropes hypophysaires.

La TSH exerce son action via un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des HT en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale. La TSH joue également un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules. Lorsque la T3 et la T4 sont en quantité suffisante, elles exercent un rétrocontrôle sur l'hypophyse en freinant la synthèse de TSH. A l'inverse, des taux réduits de T3 et T4 augmentent sa sécrétion (Espiard *et al.*, 2019).

3. Pathologies thyroïdiennes et dysfonctionnements hormonaux

Les pathologies thyroïdiennes regroupent un large éventail d'affections, incluant les troubles de la sécrétion hormonale (hypothyroïdie et hyperthyroïdie) ainsi que les anomalies structurales telles que le goitre, les nodules et les cancers thyroïdiens (Wémeau, 2022).

Dans cette section, nous examinerons les deux principaux types de dysfonctionnement thyroïdien, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, ainsi que leurs principales causes.

3.1. Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Il existe deux grands types de dysfonctionnements thyroïdiens :

- les hypothyroïdies
- les hyperthyroïdies.

3.1.1. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se manifeste par une réduction de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, entraînant une baisse progressive des niveaux hormonaux et des symptômes associés à un métabolisme ralenti. Les symptômes de l'hypothyroïdie incluent une fatigue persistante, une prise de poids, une sensibilité au froid, une peau sèche, une diminution de la concentration, ainsi que des altérations des fonctions cardiovasculaires et métaboliques (Wémeau, 2022).

Sur le plan épidémiologique, l'hypothyroïdie affecte principalement les femmes, avec un ratio homme/femme de 1 pour 10. L'âge moyen de survenue est de 60 ans et son incidence augmente avec l'âge, en particulier après la ménopause, atteignant 14 cas pour 1000 femmes par an après l'âge de 75 ans. Des antécédents familiaux de troubles thyroïdiens divers sont souvent rapportés. Il n'y a cependant pas de prédominance ethnique, mais l'incidence de l'hypothyroïdie reste influencée par des facteurs environnementaux tels que l'apport en iode ou la consommation d'aliments goitrigènes (Ladsous, 2022).

3.1.2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est caractérisée par une hyperactivité de la glande thyroïde, se traduit par une production et une sécrétion excessive des hormones thyroïdiennes, notamment la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Sa prévalence est estimée à environ 2 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes, avec une augmentation notable chez les individus de plus de 60 ans, représentant près de 15 % des cas d'hyperthyroïdie.

Les signes cliniques couramment observés incluent une perte de poids, une augmentation de l'appétit, une augmentation de la fréquence cardiaque, des palpitations, de l'irritabilité, des

tremblements, une sudation excessive, une sensibilité à la chaleur, une fatigue et une faiblesse musculaire (Fasy, 2011).

3.2. Principales causes des dysfonctionnements thyroïdiens

La pathogenèse des troubles thyroïdiens peut avoir de nombreuses causes variées, notamment les maladies thyroïdiennes auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Graves-Basedow), des troubles de la glande thyroïde tels que le goitre multinodulaire ou uninodulaire, des causes médicamenteuses, chirurgicales (thyroïdectomie), des troubles hormonaux (syndromes de surproduction ou sous-production d'hormones hypothalamo-hypophysaires), des causes environnementales (exposition à un excès ou à une insuffisance d'iode), les maladies génétiques et le cancer de la thyroïde. Parmi ces causes, l'auto-immunité thyroïdienne est la plus courante, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Hayter et Cook, 2012).

Dans notre étude, nous nous intéressons particulièrement à l'auto-immunité thyroïdienne, à laquelle nous avons consacré la section 4 de ce chapitre.

4. Auto-immunité thyroïdienne et maladies thyroïdiennes auto-immunes

4.1. Mécanismes de l'auto-immunité thyroïdienne

L'auto-immunité thyroïdienne résulte d'une perte de tolérance du système immunitaire envers les antigènes thyroïdiens. Ce processus implique une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde, activant une cascade immunitaire complexe. Les lymphocytes T auxiliaires jouent un rôle central en stimulant les lymphocytes B à produire des auto-anticorps dirigés contre la TPO, la TG ou contre le TSHR (Aghajanova *et al.*, 2009).

Les auto-anticorps ainsi produits peuvent provoquer la destruction des thyrocytes par différents mécanismes, notamment la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et l'activation du complément via le composant C3, aboutissant à une inflammation et une fibrose progressive du tissu thyroïdien. Par ailleurs, l'infiltration lymphocytaire s'accompagne de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), exacerbant l'inflammation locale *et altérant* la fonction thyroïdienne. Cette dysrégulation immunitaire peut conduire à des pathologies telles que la thyroïdite de Hashimoto, caractérisée par une hypothyroïdie progressive, ou la maladie de Basedow, associée à une hyperthyroïdie (Bogusławska *et al.*, 2022).

4.2. Antigènes impliqués dans la TAI

4.2.1 La thyropéroxydase (TPO)

La TPO est un homodimère glycosylé contenant de l'hème, composée de deux sous-unités de 107 kDa situées dans la membrane apicale des thyrocytes, orientée vers la lumière

folliculaire. Elle catalyse l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline (TG) et le couplage des iodotyrosines pour former des iodothyronines fixées à la TG (Godlewska *et al.*, 2017). La TPO comprend un large ectodomaine extracellulaire suivie de courtes régions transmembranaires et cytoplasmiques. L'ectodomaine est lui-même composé de trois domaines : un domaine actif contenant de l'hème, similaire à la myéloperoxydase (MPO), un domaine CCP-like, analogue aux protéines de contrôle du complément (CCP), et un domaine EGF-like (Le SN *et al.*, 2015). La TPO est un antigène majeur dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Les anti-TPO sont présents chez presque tous les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto (HT) et environ 75 % des personnes atteintes de la maladie de Basedow (GD), tandis que leur positivité chez les patients euthyroïdiens peut être un facteur de risque de développer de futurs troubles thyroïdiens (Godlewska *et al.*, 2017). La plupart des anti-TPO reconnaissent des épitopes conformationnels dans les régions immunodominantes A (IDR-A) et B (IDR-B) situées principalement dans le domaine de type MPO et, dans une moindre mesure, le domaine de type CCP (Godlewska *et al.*, 2019 ; Dubska *et al.*, 2006).

La liaison anticorps-antigène peut contribuer à la destruction cellulaire auto-immune par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité médiée par le complément C3 (Czarnocka *et al.*, 2013). La structure de la TPO est présentée en figure. 4.

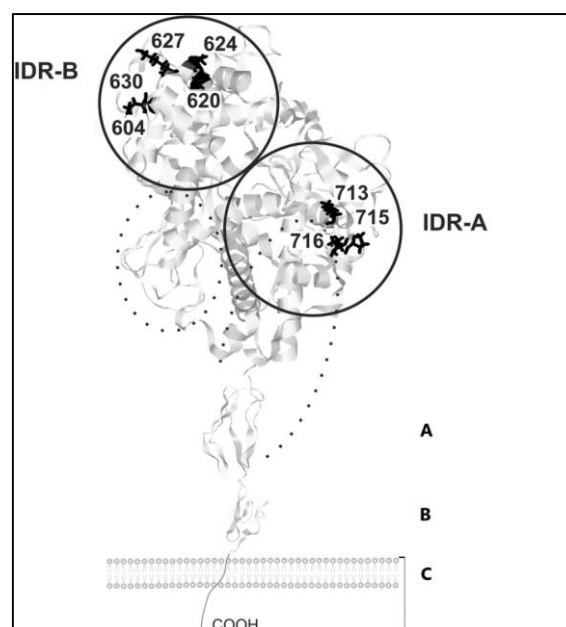


Figure 4. Structure tridimensionnelle de la thyroperoxydase (TPO) humaine (Godlewska *et al.*, 2017).

La figure 4 représente la structure tridimensionnelle prédite de la peroxydase thyroïdienne humaine (TPO) avec (A) le domaine CCP-like, (B) le domaine EGF-like et (C) le domaine transmembranaire et intracellulaire. La localisation des régions immunodominantes **IDR-A** et **IDR-B** est mise en évidence. Ces régions sont des cibles pour les anticorps anti-TPO, couramment impliqués dans les maladies auto-immunes. Les résidus d'acides aminés clés dans ces domaines, responsables de la liaison avec les anticorps, sont annotés et représentés en noir.

4.2.2 La thyroglobuline (TG)

La TG est l'antigène le plus abondant de la glande thyroïde. C'est une glycoprotéine soluble et homodimérique composée de deux sous-unités de 330 kDa chacune. La partie N-terminale de la TG contient de nombreux domaines riches en cystéine, espacés par des domaines de liaison, et est connectée à un domaine C-terminal similaire à la cholinestérase (Di Jeso *et al.*, 2015).

Une étude récente a révélé la première structure atomique complète de la TG, identifiant ses résidus tyrosine responsables de la formation d'hormones (Coscia *et al.*, 2020). Sur les 67 résidus de tyrosine de chaque monomère, seulement 4 sont hormonogènes (Coscia *et al.*, 2020). Les anticorps anti-TG peuvent être présents en concentrations élevées dans les TAI, mais ils sont également retrouvés chez certains individus cliniquement euthyroïdiens.

Dans les TAI, les anti-TG se lient principalement à des épitopes situés dans la région centrale et l'extrémité C-terminale de la TG. Un rôle pathogène des anti-TG a été suggéré via l'ADCC, mais pas par fixation du complément (Czarnocka *et al.*, 2013).

Par ailleurs, les travaux de Ruf *et al.*, (1994) ont permis de découvrir les anti-TGPO, des anticorps bispécifiques capables de reconnaître simultanément la TG et la TPO (Ruf *et al.*, 1994).

4.2.3 Le récepteur de la TSH (TSHR)

Cible des anticorps stimulants ou bloquants, il joue un rôle fondamental dans la régulation de la fonction thyroïdienne. Les anticorps stimulants sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Basedow, provoquant une activation excessive du récepteur et une hyperproduction hormonale.

4.2.4 Autres antigènes thyroïdiens

Il convient également de noter l'existence d'autres antigènes, tels que le Sodium Iodide Symporter (NIS) et la pendrine, bien que leur intérêt clinique ne soit pas encore clair à l'heure actuelle (Eleftheriadou *et al.*, 2020). Seuls les anticorps anti-NIS semblent jouer un rôle

pertinent dans les TAI, la positivité des anti-NIS étant plus fréquente chez les patients avec TAI, en particulier ceux atteints de la maladie de Graves-Basedow (Eleftheriadou *et al.*, 2020).

4.3 Étiopathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immunes

4.3.1 Facteurs génétiques et immunologiques

- Prédisposition génétique et dysrégulation immunitaire : La prédisposition génétique joue un rôle clé dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, avec une prévalence accrue de certaines variantes génétiques associées à ces pathologies. Par ailleurs, des défauts du système immunitaire, tels qu'une altération de la fonction des cellules T régulatrices ou des déséquilibres dans les cytokines pro- et anti-inflammatoires, peuvent contribuer à la rupture de la tolérance immunitaire et favoriser la réponse auto-immune (Ladsous, 2022 ; Juneo *et al.*, 2018).
- Infections et activation immunitaire inappropriée : Les infections, notamment virales, peuvent initier ou aggraver les maladies thyroïdiennes auto-immunes en déclenchant une réponse immunitaire inappropriée. Le mimétisme moléculaire entre certains agents infectieux et les antigènes thyroïdiens peut également entraîner une réponse auto-immune croisée (Leger, 2014).
- Récepteurs de type Toll et rupture de la tolérance : La présence de récepteurs de type Toll dans la thyroïde, impliqués dans la reconnaissance des agents pathogènes, suggère leur rôle potentiel dans la rupture de la tolérance immunitaire, comme observé dans des modèles animaux d'auto-immunité (Zhang *et al.*, 2021).

4.3.2 Facteurs nutritionnels et environnementaux

- Rôle de l'iode dans la régulation de l'auto-immunité thyroïdienne : L'apport en iode, essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, influence le développement des maladies auto-immunes thyroïdiennes. Une carence ou un excès d'iode peut perturber l'homéostasie thyroïdienne et exacerber la réponse auto-immune (Hayter et Cook, 2012).
- Importance du sélénium dans la protection thyroïdienne : Le sélénium, un oligo-élément essentiel, joue un rôle dans la modulation du système immunitaire et la protection de la thyroïde contre les dommages auto-immuns. Des apports adéquats en sélénium peuvent aider à réduire l'inflammation et améliorer la fonction thyroïdienne (Hayter et Cook, 2012).

4.3.3 Facteurs endocriniens et inflammatoires

- Impact de la vitamine D sur l'auto-immunité thyroïdienne : La vitamine D3 (1,25(OH)₂D) agit comme une hormone régulatrice du système immunitaire et endocrinien. Une hypovitaminose D a été associée à une augmentation de la susceptibilité aux maladies auto-

immunes, y compris la thyroïdite de Hashimoto, en raison de son rôle dans la modulation des lymphocytes T et B ainsi que dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Une carence en vitamine D pourrait ainsi favoriser la rupture de la tolérance immunitaire et exacerber l'inflammation thyroïdienne (Zhang *et al.*, 2021).

- Influence des adipokines et de l'inflammation chronique : Des études récentes ont souligné le rôle des adipokines, telles que la leptine, le TNF- α et l'IL-6, dans l'induction d'un environnement inflammatoire au niveau de la thyroïde, contribuant ainsi à la progression des maladies auto-immunes thyroïdiennes (Zhang *et al.*, 2021).

4.4 .Manifestations cliniques des TAI

4.4.1 Thyroïdite auto-immune de Hashimoto

La thyroïdite auto-immune de Hashimoto représente la principale cause des hypothyroïdies. Elle se caractérise par un goître (augmentation du volume de la glande thyroïde) causé par un infiltrat lymphoplasmocytaire qui entraîne la production d'anticorps dirigés principalement contre la TPO (anti-TPO) et la TG (anti-TG). Les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH sont rares. A long terme, la thyroïdite de Hashimoto peut entraîner une insuffisance fonctionnelle de la glande thyroïde, provoquant ainsi l'hypothyroïdie.

Cette pathologie affecte principalement les femmes avec un ratio de 6 pour 1 et survient généralement entre l'âge de 30 et 60 ans (Cardot-Bauters *et al.*, 2015).

En Algérie, une étude réalisée à Tlemcen sur une population de 677 patients, rapporte une prévalence 15,51% pour la thyroïdite d'Hashimoto (Meghelli *et al.*, 2022).

4.4.2 Maladie de Graves-Basedow

La maladie de Graves-Basedow est une maladie auto-immune liée à l'apparition d'auto-anticorps stimulant le récepteur de la TSH (anti-RTSH). Elle constitue la cause la plus fréquente et la plus expressive des hyperthyroïdies et se manifeste typiquement par un goître, une exophtalmie et des signes de thyrotoxicose (Proust, 2022).

4.4.3 Thyroïdite auto-immune euthyroïdienne

La thyroïdite auto-immune euthyroïdienne se caractérise par la présence d'AAT positifs, principalement des anti-TPO. Elle apparaît sans preuve de dysfonctionnement thyroïdien, les niveaux sériques de TSH, de T4 et de T3 étant dans les normes (Popa *et al.*, 2023).

En effet, les AAT peuvent être retrouvés dans le sérum de patients euthyroïdiens, chez $10.4 \pm 0.5\%$ pour les (anti-TG) et chez $11.3 \pm 0.4\%$ pour les (anti-TPO) (Hollowell *et al.*, 2002).

Il faut souligner toutefois que même en absence de dysfonctionnement thyroïdien, la thyroïdite auto-immune est associée à des troubles de la fertilité.

Des études récentes ont montré l'existence d'un lien entre la présence d'AAT et certaines maladies pouvant altérer la fertilité telle que l'endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), les fausses couches récurrentes et les complications de la grossesse, et ce indépendamment du statut de la TSH (Korevaar, *et al.*, 2018 ; Bahri *et al.*, 2019 ; Peyneau *et al.*, 2019 ; Jamilian *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2023).

Afin de mieux comprendre la relation entre la thyroïde et le système reproducteur, il est important de rappeler brièvement les aspects anatomiques et physiologiques essentiels du système reproducteur féminin.

Chapitre 2 : Le système reproducteur féminin

1. Anatomie et physiologie du système reproducteur féminin

1.1. Anatomie du système reproducteur féminin

L'appareil reproducteur féminin est constitué de deux ovaires, deux trompes, de l'utérus, du vagin et des organes génitaux externes : vulve, clitoris, petites lèvres, grandes lèvres (Rendi *et al.*, 2012). L'**utérus** est divisé en trois parties principales : le fundus, portion supérieure arrondie située au-dessus de l'abouchement des trompes de Fallope, le corps utérin, région centrale où se déroulent l'implantation embryonnaire et le développement fœtal, et le col utérin, partie inférieure plus étroite qui s'ouvre dans le vagin et assure une fonction essentielle dans la régulation du passage des spermatozoïdes, la production de mucus cervical et la protection contre les infections. Histologiquement, l'utérus est formé de trois couches distinctes : l'**endomètre** (muqueuse interne qui subit des modifications cycliques sous l'effet des hormones ovariennes et dont la couche fonctionnelle est éliminée lors des menstruations tandis que la couche basale assure son renouvellement), le **myomètre** (couche musculaire intermédiaire constituée de fibres musculaires lisses responsables des contractions utérines essentielles aux menstruations, à l'ovulation et à l'accouchement, et de la **séreuse** (fine couche externe issue du péritoine qui protège l'utérus et contribue à sa fixation via les ligaments utérins, l'ensemble jouant un rôle fondamental dans l'implantation embryonnaire et le développement fœtal) (Rendi *et al.*, 2012). La figure 5 représente l'anatomie générale de l'appareil génital féminin.

La figure 6 présente un schéma détaillé de l'**ovaire**, mettant en évidence les follicules à différents stades de développement. Elle montre la maturation des **follicules**, allant des follicules primordiaux, qui sont à un stade précoce et immatures, aux follicules de Graaf, qui sont matures et prêts à libérer un ovocyte lors de l'ovulation. Les follicules primordiaux sont constitués d'un ovocyte immature entouré par une seule couche de **cellules de la granulosa** sous une membrane basale (Strauss *et al.*, 2019). Les ovocytes mûrissent et les cellules de la granulosa prolifèrent. Parmi les nombreux follicules qui se développent, la majorité deviennent atrophiques. Au stade de follicule secondaire, une couche de cellules thécales se forme. Un antrum rempli de liquide folliculaire apparaît, dans lequel un follicule contiendra un ovocyte mature. Le follicule présente une paroi hautement différenciée composée de la thèque externe, de la thèque interne et des cellules de la granulosa. Après l'ovulation, le follicule restant se transforme en cellules lutéales du corps jaune qui, en l'absence de grossesse, dégénère après 2 semaines pour devenir le corps albicans (Strauss *et al.*, 2019).

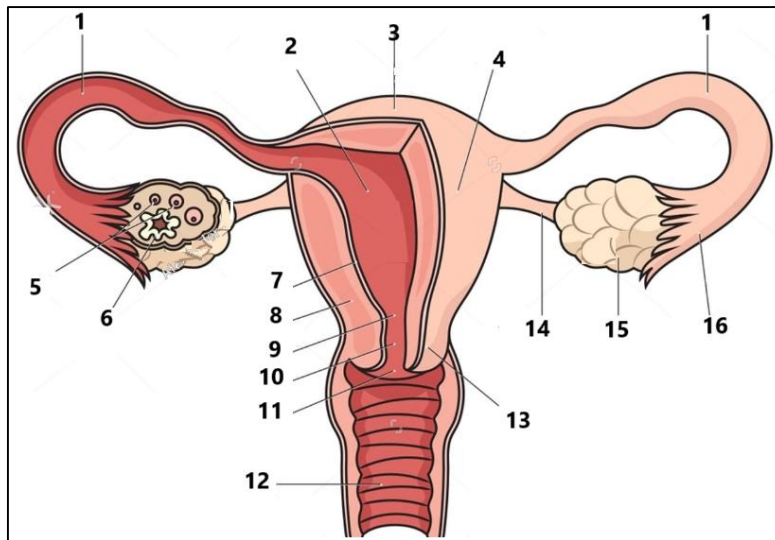


Figure 5. Anatomie de l'appareil génital féminin (Shutterstock, 2023).

1. Trompes de Fallope (Conduits reliant les ovaires à l'utérus) 2. cavité utérine 3. fundus utérin 4. corps de l'utérus 5. follicules ovariens 6. corps jaune 7. endomètre (muqueuse interne de l'utérus) 8. myomètre (couche musculaire de l'utérus) 9. orifice interne (ouverture du col de l'utérus dans la cavité utérine) 10. canal cervical 11. orifice externe (ouverture du col de l'utérus dans le vagin) 12. vagin 13. col de l'utérus 14. ligament utéro-ovarien (relie l'utérus à chaque ovaire) 15. ovaire 16. franges (extensions de la trompe de Fallope qui captent l'ovocyte).

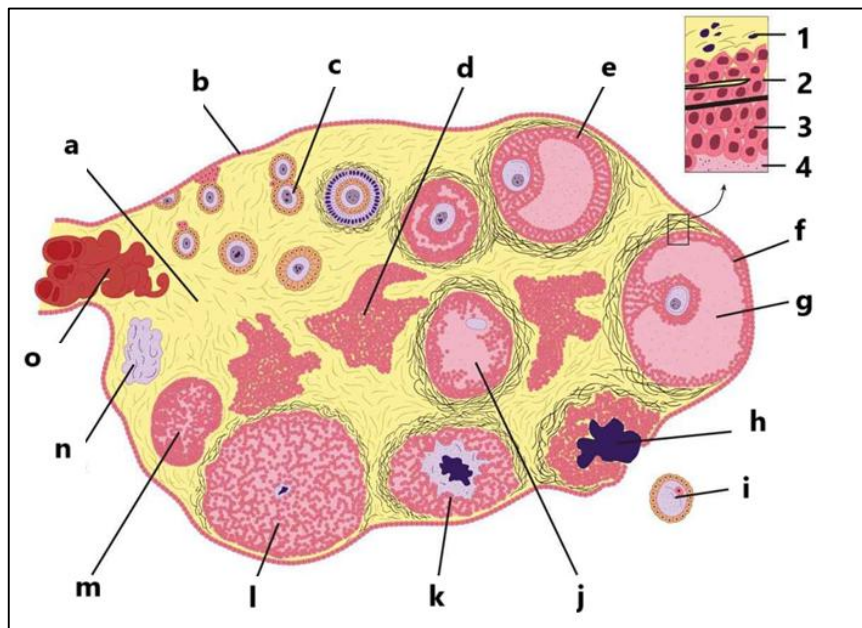


Figure 6. Étapes du développement d'un follicule ovarien

(Figure adaptée d'après Strauss *et al.*, 2019).

a. Stroma ovarien b. Epithélium germinale c. Follicules primordiaux d. Tissue interstitiel e. Follicule antral f. Follicule mur g. Antrum h. Corps hémorragique i. Ovocyte ovulé j. Corps jaune jeune k. Corps jaune mûre l. Corps jaune en régression m. Corpus albicans n. Vaisseaux sanguins 1. Thèque externe 2. Thèque interne 3. Cellules de la granulosa 4. Fluide folliculaire

1.2. Régulation hormonale et cycle menstruel

Chez la femme, le cycle menstruel ovulatoire dure en moyenne entre 25 et 32 jours et résulte de l'interaction intégrée entre l'hypothalamus, l'hypophyse, l'ovaire et l'endomètre.

L'hypothalamus joue un rôle crucial en régulant le cycle grâce à la libération pulsatile de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Au cours de la phase folliculaire, les impulsions de GnRH se produisent toutes les 1 à 1,5 heures, puis toutes les 2 à 4 heures pendant la phase lutéale. Cette sécrétion pulsatile de GnRH stimule l'hypophyse à produire l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) (Barbieri, 2014).

Sous l'influence de la LH hypophysaire, les cellules thécales produisent de l'androstènedione. Dans les petits follicules antraux, la FSH stimule la synthèse de l'aromatase (Cyp19) dans les cellules granulaires, enzyme responsable de la conversion de l'androstènedione en estradiol (Barbieri, 2014).

Une concentration critique d'estradiol produite par un follicule antral dominant génère une rétroaction positive dans l'hypothalamus, potentiellement via le système kisspeptin. Ceci entraîne une augmentation de la sécrétion de la GnRH et un pic de LH. Le pic de LH marque le déclenchement de l'ovulation (Barbieri, 2014).

Après l'ovulation, le follicule se transforme en corps jaune, qui, en cas de grossesse, est stimulé par la LH ou la gonadotrophine chorionique (hCG) pour sécréter de la progestérone. La progestérone prépare alors l'endomètre à l'implantation, tandis que l'estradiol stimule la prolifération de l'endomètre. Ensemble, l'estradiol et la progestérone induisent la différenciation de l'endomètre en un épithélium sécrétoire prêt à l'implantation d'un embryon (Barbieri, 2014).

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère progressivement en corps albicans sous l'effet de la diminution de la LH, ce qui entraîne une chute des concentrations de progestérone et d'estradiol. Cette baisse hormonale provoque une vasoconstriction des artères spiralées de l'endomètre, conduisant à une ischémie tissulaire suivie d'une destruction de la couche fonctionnelle. Ce processus aboutit à la desquamation de l'endomètre et au déclenchement des menstruations, marquant le début d'un nouveau cycle. Par ailleurs, la diminution des hormones ovariennes lève la rétro-inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, permettant une reprise de la sécrétion de FSH et l'initiation d'un nouveau cycle ovarien (Barbieri, 2014).

Une illustration schématique de la régulation du cycle menstruel est présentée au niveau de la figure 7.

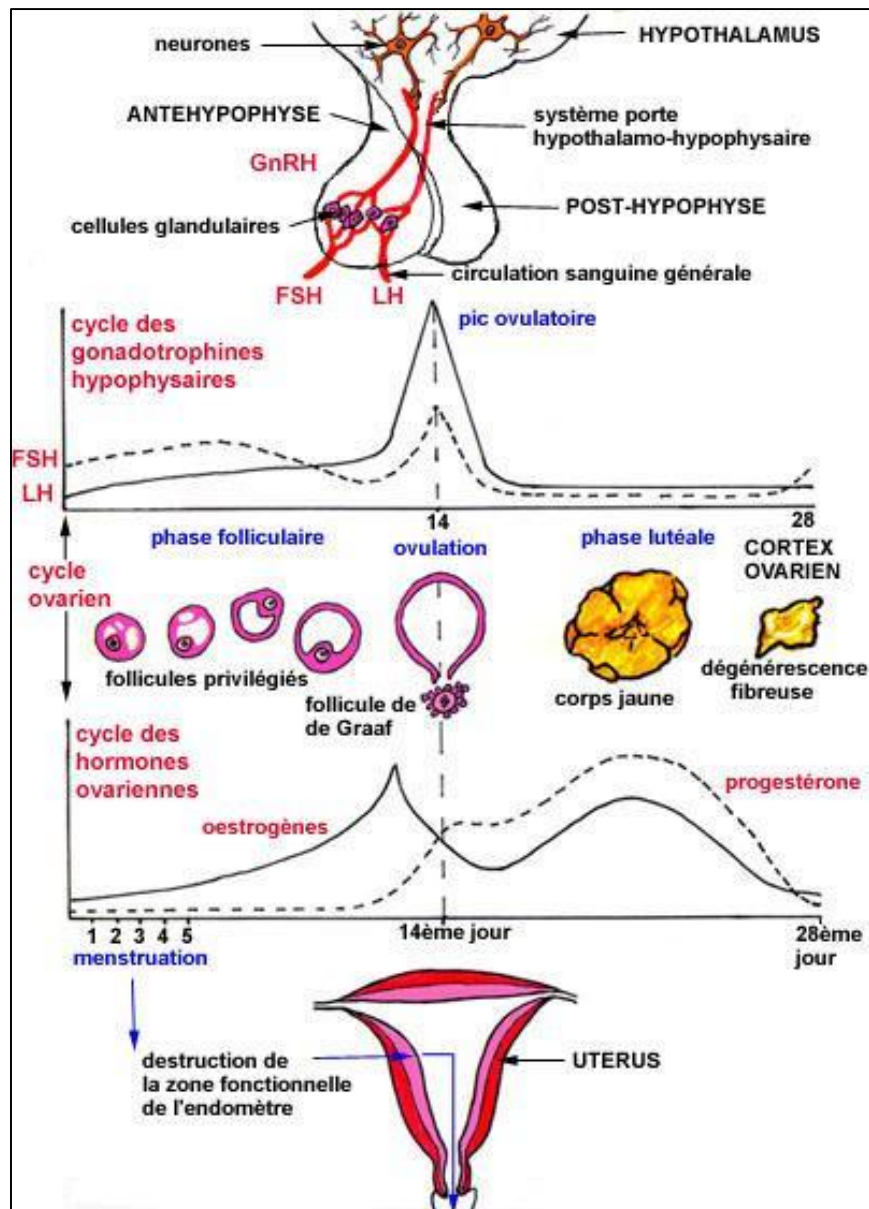


Figure 7. Schéma de la régulation du cycle menstruel (Barbieri, 2014)

L'hypothalamus libère de manière pulsatile la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH agit directement sur l'hypophyse pour stimuler la sécrétion de FSH et de LH.

La FSH est essentielle pour la maturation des follicules ovariens, en particulier pour le développement d'un follicule de Graaf à chaque cycle. En association avec la LH, elle joue un rôle clé dans l'installation de la fonction endocrine des follicules au stade préantral. Par ailleurs, la libération simultanée d'une forte dose de FSH et de LH déclenche l'ovulation, qui se produit environ 36 heures après le début du pic ovulatoire (14^{ème} jour). La LH, en plus de son rôle dans l'ovulation, permet la formation du corps jaune lors de la seconde phase du cycle, en favorisant la transformation des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales, source de progestérone, hormone cruciale pour la préparation de l'utérus à une éventuelle grossesse.

2. La grossesse : adaptations et interactions immunologiques

La grossesse est un état physiologique résultant de la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, suivi de l'implantation du zygote dans l'endomètre, puis la formation du placenta et le développement progressif du fœtus (Croxatto, 2002). La grossesse s'accompagne de nombreuses modifications physiologiques ; ainsi que d'une adaptation du système immunitaire qui doit à la fois tolérer le fœtus et maintenir une défense efficace contre les agents pathogènes.

2.1. Modifications physiologiques de la grossesse

2.1.1 Modifications hormonales liées à la grossesse

La grossesse induit d'importants changements hormonaux afin de soutenir la croissance et le développement du fœtus. Deux événements majeurs contribuent aux modifications hormonales liées à la grossesse : la **persistance du corps jaune** et la **mise en place du placenta**.

2.1.1.1 Rôle du corps jaune

Le corps jaune joue un rôle crucial dans le maintien de la grossesse, en particulier durant les premières semaines, avant que le placenta ne prenne progressivement le relais. Sa fonction principale consiste à produire de la **progestérone**, qui prépare et maintient l'utérus dans un état favorable à la nidation de l'embryon et à la poursuite de la grossesse. En plus de favoriser l'implantation, la progestérone inhibe les contractions utérines, prévenant ainsi tout risque de fausse couche prématurée et permettant un environnement stable pour le développement du fœtus. En parallèle, le corps jaune produit également des **œstrogènes**, qui participent à l'augmentation du volume sanguin, à la stimulation de la croissance de l'utérus. Le corps jaune persiste jusqu'à la 7-8ème semaine de grossesse, moment où le placenta est pleinement fonctionnel et capable de synthétiser des hormones en quantité suffisante pour maintenir la grossesse (Soma-Pillay *et al.*, 2016).

2.1.1.2 Rôle du placenta

Le placenta commence à fonctionner dès les premiers jours après la fécondation, en produisant la **gonadotrophine chorionique humaine (hCG)**. La hCG est une glycoprotéine composée de deux sous-unités distinctes : α et β . Sa principale fonction est de stimuler le corps jaune ovarien et les gonades fœtales afin de maintenir la production des œstrogènes et de la

progestérone. En plus de ses effets sur la grossesse, la hCG a un effet anti-gonadotrope, inhibant la production de LH et FSH, ce qui permet de prévenir une nouvelle ovulation. Cette régulation est assurée par une GnRH trophoblastique (Strauss *et al.*, 2019).

Le placenta participe également activement à la **synthèse des hormones stéroïdes** à savoir la **progestérone et les œstrogènes** (l'estrone, l'estradiol et l'estriol). Cette production devient cruciale à partir de la 6e semaine de grossesse après régression du corps jaune (Soma-Pillay *et al.*, 2016).

2.1.2 Modifications systémiques liées à la grossesse

Pendant la grossesse, le corps de la femme subit d'importantes modifications physiologiques, notamment au niveau des **systèmes cardiovasculaire, respiratoire, rénal et digestif**, afin de soutenir le développement fœtal et répondre aux besoins accrus de l'organisme.

Le système cardiovasculaire est l'un des premiers à s'adapter, avec une augmentation progressive du débit cardiaque de 20 % dès la huitième semaine, accompagnée d'une élévation du volume plasmatique. Cette réponse est régulée par les œstrogènes et la progestérone, qui facilitent la vasodilatation et la réabsorption de sodium, permettant ainsi une circulation sanguine plus efficace. Parallèlement, **le système respiratoire** connaît une augmentation de la consommation d'oxygène et de la ventilation minute, entraînant une hyperventilation compensée et une alcalose respiratoire modérée, phénomène normal pendant la grossesse. **Le système rénal** subit également des modifications significatives : le débit plasmatique rénal et le taux de filtration glomérulaire augmentent de manière marquée. Enfin, les changements mécaniques et hormonaux dans le **système digestif**, causés en partie par la croissance de l'utérus et l'action de l'œstrogène et de la progestérone, conduisent à des symptômes tels que le reflux gastro-œsophagien et les nausées (Mesiano *et al.*, 2015).

2.1.3 Modifications endocriniennes liées à la grossesse

Au cours de la grossesse, le système endocrinien subit des changements importants, qui sont essentiels pour assurer le bon déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

La **fonction thyroïdienne**, au cœur de notre sujet de thèse, connaît des modifications notables. Le volume de la thyroïde peut augmenter de 20 à 130 %, et la production d'HT augmente d'au moins 40 % dès le premier mois, pour atteindre 75 % au troisième mois (Wémeau, 2022). Par ailleurs, les niveaux de TSH diminuent légèrement au premier trimestre sous l'effet de l'hCG, mais augmentent ensuite à partir du deuxième trimestre, en réponse aux besoins croissants de l'organisme (Mesiano *et al.*, 2015). Ces modifications physiologiques de

la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse sont développées plus en détail dans le chapitre **Fonction thyroïdienne et reproduction.**

En parallèle, l'**hypophyse**, et en particulier l'hypophyse antérieure, subit une hypertrophie en raison de la prolifération des cellules lactotropes produisant la **prolactine**. Les niveaux de prolactine augmentent considérablement, atteignant des concentrations 10 fois supérieures à celles observées chez les femmes non enceintes à la fin de la grossesse. Cette augmentation est en grande partie induite par une élévation des niveaux d'œstrogènes. En revanche, les concentrations des hormones FSH et LH deviennent indétectables pendant la grossesse en raison du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes et la progestérone (Mesiano *et al.*, 2015).

D'autres glandes et systèmes endocriniens sont également affectés :

-Les glandes surrénales produisent davantage de minéralocorticoïdes, de glucocorticoïdes et de stéroïdes sexuels.

-Le métabolisme glucidique : La grossesse est un état diabétogène, avec une résistance progressive à l'insuline, particulièrement au deuxième et troisième trimestre. Cette résistance est favorisée par des hormones comme la progestérone et le cortisol.

-Le métabolisme lipidique : On observe une augmentation des niveaux de cholestérol et de triglycérides, principalement en raison d'une synthèse accrue par le foie et d'une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase.

-Le métabolisme protéique et calcique : La grossesse entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, facilitée par l'augmentation des niveaux de vitamine D, ce qui soutient l'absorption du calcium nécessaire à la mère et au fœtus (Voulgaris *et al.*, 2017).

2.2 Adaptation du système immunitaire

Au cours de la grossesse, le système immunitaire subit des ajustements pour préserver la tolérance immunitaire envers le fœtus tout en maintenant une capacité de réponse immunitaire contre les infections.

Les interfaces fœto-maternelles comprennent le syncytiotrophoblaste, le cytotrophoblaste villositaire, le cytotrophoblaste extravillous et le trophoblaste interstitiel qui interagissent avec les cellules immunitaires maternelles. Les cellules trophoblastiques sont caractérisées par la présence de molécules HLA de classe I (HLA-I), mais pas de classe II (HLA-II), ce qui permet d'éviter l'activation des lymphocytes B et des lymphocytes (T CD4⁺) maternels.

Au cours de la grossesse, le placenta est protégé contre la lyse par les anticorps cytotoxiques maternels grâce aux protéines régulatrices du complément.

Quant aux lymphocytes B maternelles spécifiques des antigènes fœtaux paternels, ils sont en partie éliminés pendant la grossesse (Le Bouteiller *et al.*, 2006).

Les interactions entre les cellules fœtales et maternelles induisent un shift de la voie TH1 (cellules T auxiliaires de type 1) vers la voie TH2 (cellules T auxiliaires de type 2).

Ce repositionnement est médié par la production de cytokines spécifiques, telles que l'interleukine-10 (IL-10), une cytokine anti-inflammatoire qui favorise la tolérance immunitaire maternelle en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. De même, l'interleukine-4 (IL-4) est impliquée dans la modulation du système immunitaire maternel vers un profil immunitaire plus tolérant vis-à-vis du fœtus (Mesiano *et al.*, 2015).

Après avoir abordé l'anatomie et la physiologie du système reproducteur féminin ainsi que les modifications endocriniennes et physiologiques liées à la grossesse, il est important, dans le cadre de notre thématique, de présenter les principaux facteurs susceptibles de perturber la fertilité chez la femme, ainsi que les options thérapeutiques disponibles, telles que la procréation médicalement assistée (PMA).

3. Troubles de la fertilité féminine

D'après l'OMS en 2023, environ 1 personne sur 6 rencontre des difficultés à concevoir (OMS, 2023). L'infertilité du couple est définie comme l'incapacité de concevoir après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés (OMS, 2020).

Chez la femme, l'infertilité peut être causée par une variété de troubles sous-jacents.

3.1. Principales causes d'infertilité féminine

Les causes principales de l'infertilité féminine sont dû à des troubles de l'ovulation, des lésions des trompes de Fallope (infertilité tubaire), des troubles cervicaux (polypes ou tumeurs bénignes et sténose cervicale), des maladies gynécologiques telles que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou l'endométriose, l'insuffisance ovarienne prématurée, l'hyperprolactinémie, les fibromes utérins et la maladie inflammatoire pelvienne (Mustafa *et al.*, 2019).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble hétérogène défini par une combinaison de signes de dysfonctionnement ovarien (oligo-ovulation et/ou morphologie ovarienne polykystique) et de symptômes d'excès d'androgènes : hirsutisme et/ou hyperandrogénémie (Escobar, 2018).

L'**endométri**ose est une maladie inflammatoire associée à des douleurs pelviennes ; elle se caractérise par des lésions de l'endomètre (endomètre-like) situées en dehors de l'utérus qui peut être à l'origine d'une infertilité. L'endométri

ose représente actuellement un problème de santé majeure et toucherait 1 femme sur 10 (Golfier *et al.*, 2018).

L'infertilité peut également être d'**origine idiopathique**, c'est-à-dire sans cause identifiable, malgré des examens et des investigations approfondis. Cette forme d'infertilité demeure un défi diagnostique (Chen *et al.*, 2017).

Face à ces différentes causes d'infertilité, la procréation médicalement assistée (PMA) peut offrir des solutions afin d'optimiser les chances de conception.

3.2. Procréation médicalement assistée (PMA)

La procréation médicalement assistée (PMA) regroupe un ensemble de techniques médicales et biologiques visant à favoriser la conception en dehors d'un rapport sexuel. Ses étapes varient selon la méthode employée (insémination intra-utérine, fécondation in vitro [FIV] classique, FIV-ICSI, transfert d'embryons congelés ou préservation des gamètes). Chez une femme engagée dans ce parcours, un bilan biologique et clinique complet est d'abord réalisé. Elle suit ensuite une stimulation ovarienne, suivie du déclenchement de l'ovulation, puis d'une ponction ovocytaire. Les ovocytes prélevés pourront être utilisés pour une FIV, une ICSI ou une cryoconservation (Shrestha *et al.*, 2015).

3.2.1 La stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne vise à induire une réponse folliculaire contrôlée afin d'optimiser la récupération des ovocytes. Deux principaux types de protocoles sont utilisés : **le protocole agoniste** et **le protocole antagoniste**.

Le **protocole long agoniste** débute en phase lutéale tardive du cycle précédent (vers le 20^e jour). Un agoniste de la GnRH est administré quotidiennement ou sous forme retard. Cet agoniste entraîne d'abord une stimulation transitoire de la sécrétion des gonadotrophines (effet « flare-up »), suivie d'une désensibilisation hypophysaire après environ 10 à 14 jours, induisant une suppression durable de la sécrétion endogène de LH et FSH. La stimulation ovarienne par gonadotrophines (FSH seule ou en association avec LH) est ensuite initiée, ajustée selon la réponse folliculaire et poursuivie jusqu'au déclenchement final de l'ovulation par une injection d'hCG. Une variante, le **protocole court agoniste**, repose sur l'effet initial de stimulation de la GnRH pour déclencher directement la croissance folliculaire. Il est généralement réservé aux

patientes dites « mauvaises répondeuses », mais son utilisation inappropriée peut favoriser une hyperstimulation ovarienne (ESHRE, 2020).

Le **protocole antagoniste** constitue une alternative au protocole long agoniste et est devenu largement utilisé en raison de sa simplicité et de sa meilleure tolérance. Il démarre dès le 2^e ou 3^e jour du cycle avec l'administration quotidienne de gonadotrophines pour stimuler les ovaires. L'administration d'un antagoniste de la GnRH est introduite environ au 6^e jour de stimulation ou dès que les follicules atteignent un diamètre de 14 mm. Contrairement aux agonistes, les antagonistes agissent immédiatement en bloquant les récepteurs hypophysaires de la GnRH, supprimant ainsi instantanément le pic prématuré de LH sans phase initiale de stimulation (ESHRE, 2020).

3.2.2 Déclenchement de l'ovulation et ponction ovocytaire

Quel que soit le protocole choisi, la réponse ovarienne est étroitement surveillée par échographie transvaginale et dosages hormonaux (FSH, LH, estradiol, progestérone). Une fois les follicules matures (16-18 mm), une injection d'hCG est administrée pour **déclencher l'ovulation**, et la ponction ovocytaire est réalisée 34 à 36 heures plus tard.

La **ponction ovocytaire** constitue une étape clé qui permet la récupération des ovocytes matures en vue de leur fécondation ex vivo. Elle est réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie locale ou générale, en conditions d'asepsie stricte. Sous guidage échographique, une sonde endovaginale équipée d'un canal de ponction muni d'une aiguille de ponction est introduite. Cette aiguille traverse la paroi vaginale et pénètre l'ovaire afin d'aspirer le liquide folliculaire contenant les complexes cumulo-ovocytaires. Le liquide folliculaire collecté est immédiatement transféré au laboratoire d'embryologie, où il est examiné sous loupe binoculaire afin d'identifier et d'isoler les complexes cumulo-ovocytaires. Cette étape permet une première évaluation de la qualité ovocytaire. Une fois collectés, les ovocytes matures sont placés en culture sous atmosphère contrôlée (37°C, 5% CO₂), avant la fécondation par insémination conventionnelle ou par ICSI (Shrestha *et al*, 2015).

3.2.3 Techniques de PMA

Parmi les principales méthodes de PMA figurent :

-L'insémination artificielle intra-utérine (IIU) : Cette technique consiste à déposer directement les spermatozoïdes dans l'utérus de la femme, au moment de l'ovulation. Elle est souvent proposée en première intention pour des infertilités d'origine inexpliquée ou en cas d'anomalies légères du sperme (Shrestha *et al*, 2015).

-La fécondation in vitro (FIV) : Elle consiste à mettre en contact des ovocytes et des spermatozoïdes en laboratoire. Après la fécondation, un ou plusieurs embryons sont transférés dans l'utérus (Shrestha *et al*, 2015).

-L'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) : cette méthode implique l'injection directe d'un spermatozoïde unique dans un ovocyte, augmentant ainsi les chances de fécondation, notamment en cas de faible qualité spermatique (Shrestha *et al*, 2015).

-Le transfert d'embryons congelés (TEC) : Il permet d'utiliser des embryons préalablement obtenus et cryoconservés, évitant ainsi une nouvelle stimulation ovarienne et ponction ovocytaire (Shrestha *et al*, 2015).

Chapitre 3 : Fonction thyroïdienne et reproduction

1. Rôle des hormones thyroïdiennes dans le système reproducteur féminin

Les HT jouent un rôle essentiel dans la régulation du cycle menstruel, l'ovulation, la grossesse, la croissance fœtale et postnatale, ainsi que la lactation. Leur action s'exerce à la fois directement sur les organes reproducteurs et indirectement via la modulation de la biodisponibilité d'autres hormones et facteurs de croissance indispensables au fonctionnement du système reproducteur féminin (Brown *et al.*, 2023). Toute altération de cet équilibre, qu'elle soit liée à une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie, peut perturber la folliculogénèse, l'ovulation et la fonction lutéale, mettant en évidence l'importance d'une évaluation thyroïdienne dans la prise en charge des troubles de la fertilité.

1.1 Effet des hormones thyroïdiennes sur les hormones et facteurs de croissance

1.1.1 HT et stéroïdes sexuels

Il est établi que le transport sanguin des stéroïdes sexuels (testostérone, dihydrotestostérone et estradiol) est assuré par la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG), dont la production hépatique est modulée par les HT. En cas d'hypothyroïdie, le taux sérique de SHBG est réduit, entraînant une diminution des niveaux totaux de stéroïdes circulants et une augmentation de leur fraction libre. À l'inverse, en cas d'hyperthyroïdie, l'élévation du SHBG entraîne une augmentation des niveaux totaux de stéroïdes circulants (Juneo *et al.*, 2018).

Toutefois, au-delà du transport et de l'élimination, la synthèse des stéroïdes sexuels est aussi influencée par les HT. Ainsi, l'hyperthyroïdie est associée à une **augmentation des taux plasmatiques d'œstrogènes, d'androstènedione et de testostérone** (Dufourny *et al.*, 2016).

1.1.2 HT et autres hormones régulatrices de la reproduction.

Des études ont démontré que l'hypothyroïdie entraîne une augmentation des taux circulants de leptine et une réduction des niveaux de **corticotestérone**, d'hormone de croissance et de **facteur de croissance insulino-like 1**. Des perturbations des niveaux sériques de ces hormones et facteurs de croissance peuvent avoir un rôle dans les troubles du cycle menstruel (Krassas *et al.*, 2010 ; Saran *et al.*, 2016).

Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle sur la sécrétion de la prolactine. En effet, les HT inhibent la sécrétion de prolactine essentiellement par une action directe sur la libération de la dopamine. Des études ont démontré qu'une hypothyroïdie, qu'elle soit clinique ou

infraclinique, est associée à une élévation des taux sériques de prolactine chez les femmes, qui peut inhiber l'ovulation. L'hyperprolactinémie observée dans l'hypothyroïdie est fréquemment réversible avec un retour à l'euthyroïdie après administration de thyroxine de synthèse (Brown *et al.*, 2023).

1.1.3 HT et kisspeptine

La **kisspeptine** est un neuropeptide synthétisé principalement par des neurones dans l'hypothalamus, au niveau la région rostrale périventriculaire du troisième ventricule localisée dans l'aire préoptique et le noyau arqué. Elle joue un rôle clé dans la régulation de la reproduction car elle régule la sécrétion pulsatile de GnRH (Dufourny *et al.*, 2016). Bien que le rôle des HT dans la régulation neuroendocrinienne de la kisspeptine ne soit pas entièrement compris, certaines études ont montré une corrélation entre HT et kisspeptine. Il a été démontré sur modèle murin que l'expression de la kisspeptine dans l'hypothalamus est réduite chez les rats en hypothyroïdie, suggérant que la dysrégulation de la fonction reproductive observée dans l'hypothyroïdie est due à l'inhibition des neurones à kisspeptine dans l'hypothalamus. Par ailleurs, les neurones à kisspeptine possédant des récepteurs pour la prolactine, il est supposé que celle-ci influence l'activité des neurones à GnRH via la kisspeptine. Ainsi, puisque la kisspeptine, les stéroïdes sexuels et la prolactine influencent tous la libération des gonadotrophines et que les HT modulent l'expression de ces médiateurs hormonaux, il est probable que la T3 et la T4 affectent également le développement et la maturation du système reproducteur chez l'Homme (Samarut *et al.*, 2020).

1.2 Effet des hormones thyroïdiennes sur la morphophysiologie ovarienne

1.2.1 HT, folliculogenèse et ovulation

À chaque étape du développement folliculaire, des facteurs d'origine autocrine, endocrine et/ou paracrine agissent directement ou indirectement sur les cellules folliculaires pour guider leur différenciation, soit en faveur de la croissance folliculaire, soit en direction de l'atrésie. Parmi ces facteurs, on retrouve la T3 et la T4 qui ont été mis en évidence dans le liquide folliculaire des follicules ovariens humains (Monteleone *et al.*, 2011).

Les ovocytes, ainsi que les cellules de la granulosa, du stroma ovarien et du cumulus, expriment des récepteurs aux HT, ce qui démontre une **action directe de la T3 et de la T4 sur le tissu ovarien**. Des études *in vitro* ont montré que la croissance des follicules préantraux chez le rat et le taux d'ovulation sont stimulés par les HT. De plus, en synergie avec la FSH, la T3 favorise

la prolifération des cellules de la granulosa et réduit leur apoptose. L'interaction entre la T3 et les hormones gonadotropes inhibe également la production excessive d'androgènes par les cellules de la thèque et stimule leur aromatisation, favorisant ainsi la production d'œstrogènes par les cellules de la granulosa (Brown *et al.*, 2023).

Les HT interviennent non seulement dans la maturation des follicules préovulatoires et des cellules du cumulus, mais également dans le processus ovulatoire. En effet, des travaux ont suggéré que les HT régulent la rupture folliculaire en modulant l'expression des enzymes protéolytiques impliquées dans l'ovulation. Par ailleurs, une altération de la signalisation des HT dans l'ovaire a été associée à des troubles de l'ovulation et à une diminution de la réserve ovarienne, comme observé chez les patientes présentant une hypothyroïdie non traitée (Brown *et al.*, 2023).

1.2.2 HT, corps jaune et stéroïdogénèse

Les HT semblent jouer un rôle clé dans la fonction lutéale en régulant la stéroïdogénèse. Il a été démontré que la T3 stimule l'expression des enzymes impliquées dans la biosynthèse des stéroïdes, augmentant ainsi la sécrétion de progestérone par les cellules lutéales (Juneo *et al.*, 2018).

Chez les patientes atteintes d'hypothyroïdie, une insuffisance lutéale a été fréquemment rapportée, caractérisée par une production insuffisante de progestérone en phase lutéale, ce qui peut compromettre l'implantation embryonnaire et augmenter le risque de fausses couches précoces. À l'inverse, une hyperthyroïdie peut exacerber la production de stéroïdes, entraînant un déséquilibre hormonal susceptible d'altérer la régulation du cycle menstruel et la fertilité (Juneo *et al.*, 2018).

1.3 Effet des hormones thyroïdiennes sur l'utérus et la trompe de Fallope

Les HT agissent sur l'utérus et la trompe de Fallope via leurs récepteurs intracellulaires et régulent la réponse de ces organes aux œstrogènes. L'expression des récepteurs de la T3 et de la T4 dans l'épithélium de l'endomètre utérin atteint un pic au milieu de la phase sécrétoire, tandis que l'expression des déiodinases diminue pendant cette phase et est inversement proportionnelle à l'augmentation de la progestérone (Aghajanova *et al.*, 2011). Il est donc plausible que des variations des niveaux sériques de T3 et de T4 affectent la morphophysiologie de l'utérus et de la trompe de Fallope en ne permettant pas une activation correcte de leurs récepteurs tout au long du cycle œstral ou menstruel, ainsi qu'en influençant les concentrations

plasmatiques des stéroïdes sexuels, affectant l'action de ces hormones sur le tractus génital (Juneo *et al.*, 2018).

Par ailleurs, il a été démontré que l'hypothyroïdie diminue le taux de prolifération des cellules épithéliales et stromales ainsi que de la musculature utérine en réduisant la réponse des cellules utérines aux œstrogènes. Ces modifications sont inversées par un traitement à la lévothyroxine (Kim *et al.*, 2013).

Dans la trompe de Fallope, de manière similaire aux changements observés dans l'utérus, une carence en HT réduit le nombre et la taille des cellules recouvrant les villosités, réduisant de manière significative la hauteur épithéliale. A l'inverse, dans l'hyperthyroïdie, il y a une augmentation de la hauteur de l'épithélium de l'ampoule de la trompe de Fallope chez les rats pubères, ce qui n'est pas observé chez les rats prépubères. L'hyperthyroïdie chez les rats augmente également l'activité sécrétoire de la trompe de Fallope et l'épaisseur de l'endomètre et du myomètre, rendant la paroi utérine plus épaisse (Juneo *et al.*, 2018).

1.4 Effet des hormones thyroïdiennes sur l'utérus pendant la grossesse

Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent un rôle essentiel dans l'adaptation de l'utérus à la grossesse. Elles interviennent d'abord dans la régulation de l'endomètre tel que décrit précédemment, en favorisant la prolifération cellulaire, la synthèse de la matrice extracellulaire et la sécrétion de facteurs de croissance, préparant ainsi l'implantation embryonnaire (Gellersen *et al.*, 2007 ; Palomino *et al.*, 2013). Leur action sur la vascularisation endométriale garantit un apport optimal en oxygène et en nutriments au blastocyste (Yoshida *et al.*, 2020). Les HT facilitent également l'adhésion embryonnaire en stimulant l'expression des intégrines, notamment l'intégrine $\beta 3$, impliquée dans l'adhésion du blastocyste à l'endomètre (Altmaë *et al.*, 2012). Par ailleurs, elles régulent la décidualisation, un processus clé de transformation des cellules stromales en cellules sécrétoires, indispensable à l'implantation (Kim *et al.*, 2013).

Durant la grossesse, des ajustements thyroïdiens spécifiques surviennent pour répondre à l'augmentation des besoins en HT. L'élévation des œstrogènes induit une augmentation de la thyroxine-binding globulin (TBG), stimulant la production thyroïdienne (Glinioer, 1997). En parallèle, la disponibilité en iode diminue en raison du transfert transplacentaire et de l'augmentation de la clairance rénale, un phénomène amplifié par l'inhibition du symporteur sodium-iodure (NIS) sous l'effet des œstrogènes (Wémeau, 2022). Enfin, la hCG placentaire, en raison de son homologie avec la TSH, active les récepteurs thyroïdiens et stimule la production hormonale (Glinioer *et al.*, 1993).

2. Auto-immunité thyroïdienne et troubles de la fertilité chez des patientes euthyroïdiennes

La TAI pourrait impacter la reproduction *indépendamment d'un dysfonctionnement thyroïdien*. En effet, la littérature rapporte de nombreuses associations entre les AAT et les troubles de la fertilité chez des patientes euthyroïdiennes. Toutefois, le mécanisme sous-jacent n'est pas encore élucidé.

2.1 Associations entre auto-immunité thyroïdienne et infertilité

Les études rapportent un impact de la TAI sur de nombreux aspects de la fonction de reproduction. Toutefois, les résultats des études sont parfois controversées quant à ces associations.

2.1.1 Impact sur les ovaires

2.1.1.1 Impact sur la réserve ovarienne

La littérature rapporte un impact potentiel de la TAI sur les taux d'hormone antimüllérienne (AMH), largement utilisée comme indicateur quantitatif de la réserve ovarienne. Toutefois les résultats sont controversés.

Dans une revue systématique récente, il a été démontré que les taux d'AMH étaient significativement plus bas chez les femmes présentant des troubles thyroïdiens auto-immuns, sans distinction entre sujets euthyroïdiens et hypothyroïdiens (Hasegawa *et al.*, 2022).

Une autre étude montre également que la TAI est associée à une diminution de la réserve ovarienne d'origine idiopathique (Chen *et al.*, 2017). D'autres travaux ont rapporté une association directe entre la positivité des anti-TPO et un faible nombre de follicules antraux (Korevaar *et al.*, 2018 ; Bahri *et al.*, 2019).

Ayesha en 2016 a également rapporté que la TAI était la maladie auto-immune la plus courante chez les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Une autre étude a rapporté des taux élevés d'anti-TPO chez 20% des patientes atteintes d'IOP et en particulier chez les patientes atteintes de la maladie de Basedow et de la thyroïdite de Hashimoto (Košir *et al.*, 2014).

Cependant, pour les taux d'AMH, les travaux de Polyzos en 2015 portant sur près de 5000 patientes n'ont pas retrouvé de corrélation avec les taux d'anti-TPO. La prévalence des anti-TPO n'était pas plus élevée chez les patientes avec réserve ovarienne basse ou diminuée.

2.1.1.2 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Les études portant sur le lien entre la TAI et le SOPK sont également controversées.

D'après une revue systématique parue en 2018, les femmes atteintes de SOPK, ont une probabilité 3,6 fois plus élevée de présenter une hypothyroïdie subclinique lorsque la TSH est supérieure à 4 mUI/l (Ding *et al.*, 2018).

Une méta-analyse a également signalé une probabilité 3,3 fois plus élevée de TAI chez les femmes atteintes de SOPK par rapport à celles qui ne présentent pas ce syndrome (Romitti *et al.*, 2018).

Hu *et al.*, en 2022 rapportent que la TAI et le SOPK sont des facteurs de risque mutuels. Cependant, une étude récente ayant comparé la prévalence de la TAI chez les femmes atteintes du SOPK et des témoins n'a retrouvé aucune différence significative dans la prévalence de la TAI entre les deux groupes (Kim *et al.*, 2022).

2.1.2 Impact sur le dysfonctionnement utérin et endométrial

Selon Yuk en 2016, la TAI contribuerait à la physiopathologie complexe de l'endométriose. En effet, Peyneau *et al.*, en 2019 ont montré qu'un désordre thyroïdien était associé à une forme plus sévère d'endométriose avec une dysrégulation transcriptionnelle au niveau des tissus de l'endomètre, entraînant une résistance locale à la T3 et une accumulation de la T4 (Peyneau *et al.*, 2019 ; Jamilian *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2023).

Cependant, concernant la prévalence des TAI chez les femmes atteintes d'endométriose, les études sont controversées : Les travaux de Kim *et al.*, en 2022 ayant comparé la prévalence des TAI chez les femmes atteintes d'endométriose et chez des femmes témoins n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes (Kim *et al.*, 2022).

2.1.3 Impact sur la grossesse

Les complications de grossesse liés à la thyroïde au cours de la grossesse peuvent être dus à plusieurs facteurs, notamment la TAI et des niveaux élevés d'anticorps anti-TPO (Taylor *et al.*, 2019). En effet, la positivité des anti-TPO a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré **indépendamment** de la fonction thyroïdienne (Korevaar *et al.*, 2013).

Une étude menée par Tharantigam *et al.*, sur plus de 12 000 patientes euthyroïdiennes a montré que la présence d'autoanticorps thyroïdiens maternels augmentait le risque de fausse couche d'environ quatre fois (x3.9) et le risque de prématurité de deux fois (Tharantigam *et al.*, 2011).

Dans une autre étude, les anti-TPO, mais pas la TSH, étaient corrélés à des taux de naissances vivantes plus faibles et à des taux de fausses couches plus élevés chez 1468 femmes infertiles (Seungdamrong *et al.*, 2017).

2.1.4 Association entre TAI et autres facteurs pouvant aggraver le facteur d'infertilité

La TAI peut également être associée à des facteurs qui pourraient aggraver les problèmes d'infertilité, tels que **l'obésité et la carence en vitamine D**.

2.1.4.1 Association entre vitamine D, TAI et fertilité

Les données de la littérature rapportent un lien entre la vitamine D, l'auto-immunité thyroïdienne et la fertilité.

2.1.4.1.1 Vitamine D et TAI

La vitamine D, par l'intermédiaire de son métabolite actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D (ou calcitriol), exerce un effet régulateur sur le système immunitaire, notamment en modulant l'activation des lymphocytes T et la fonction des cellules présentatrices d'antigènes. Dans le contexte des TAI, telles que la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation négative entre les concentrations sériques de vitamine D et la présence d'anticorps antithyroïdiens, suggérant un rôle de la vitamine D dans la prévention de la réponse auto-immune (Babić *et al.*, 2023). Une carence en vitamine D pourrait favoriser une dérégulation immunitaire, notamment en diminuant la fréquence des lymphocytes T régulateurs, dont la fonction est primordiale pour le maintien de l'homéostasie immunitaire et la tolérance aux antigènes thyroïdiens. Par ailleurs, la vitamine D semble exercer un effet anti-inflammatoire direct, en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-6, qui sont impliquées dans le développement de l'inflammation thyroïdienne. **La carence en vitamine D pourrait ainsi constituer un facteur aggravant dans l'étiopathogénie des TAI**, en contribuant à l'activation de réponses auto-immunes et à l'auto-agression de la glande thyroïde (Czarnywojtek *et al.*, 2023).

2.1.4.1.2 Vitamine D et fertilité

Par ailleurs, la vitamine D suscite un intérêt croissant en raison de son **impact potentiel sur la santé reproductive féminine**. Des études récentes ont démontré que des niveaux adéquats de vitamine D sont associés à une meilleure fertilité, à des grossesses plus saines, et à une réduction du risque de troubles reproductifs tels que le SOPK et l'endométriose (Dragomir *et al.*, 2024). La vitamine D influence la régulation hormonale en agissant sur la production d'estrogènes et de progestérone, deux hormones essentielles pour la régulation du cycle

menstruel et la fertilité. Elle augmente notamment la production d'aromatase, enzyme clé de la conversion des androgènes en œstrogènes, et régule l'expression des gènes impliqués dans la synthèse et le métabolisme des œstrogènes (Ozkan *et al.*, 2010). De plus, des récepteurs de la vitamine D sont présents dans les cellules de la granulosa et du cumulus oophorus, soulignant son rôle central dans la régulation de l'ovulation et de la régularité menstruelle (Moridi *et al.*, 2020).

Une déficience en vitamine D a été associée à une augmentation de la résistance à l'insuline, un phénomène fréquemment observé dans des affections telles que le SOPK. Toutefois, des études cliniques ont montré que la supplémentation en vitamine D dans les cas de carence pouvait réduire cette résistance et améliorer les cycles menstruels. Des recherches ont également suggéré que la vitamine D pourrait améliorer les taux de grossesse dans le cadre de la FIV, et des études prospectives sur la concentration de vitamine D dans le liquide folliculaire ont montré une corrélation entre des niveaux optimaux de vitamine D et une augmentation des taux de réussite des FIV (Dragomir *et al.*, 2024).

2.1.4.2 Association entre obésité, TAI et fertilité

2.1.4.2.1 Obésité et TAI

Une association entre l'obésité et la TAI a été rapportée dans de nombreuses études. L'obésité est une condition de faible inflammation chronique, où l'accumulation de tissu adipeux, en particulier la graisse viscérale, conduit à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), et la leptine. Ces cytokines sont impliquées dans la régulation du système immunitaire et peuvent moduler les réponses inflammatoires, favorisant un état propice au développement de maladies auto-immunes, y compris la TAI (Song *et al.*, 2019). L'obésité altère l'équilibre entre les différentes sous-populations de lymphocytes T en favorisant une activation accrue des lymphocytes T helper 1 (Th1) et en inhibant la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg). Ce déséquilibre peut induire la production d'auto-anticorps, notamment les anti-TPO et les anti-TG. Ainsi, l'inflammation associée à l'obésité pourrait perturber la régulation immunitaire, favorisant la production de ces auto-anticorps et l'apparition d'une réponse auto-immune contre la glande thyroïde (Baranowska-Bik *et al.*, 2020).

2.1.4.2.2 Obésité et fertilité

L'obésité, bien qu'elle ne soit pas systématiquement une cause directe d'infertilité, reste néanmoins un facteur contributif majeur.

L'obésité est souvent accompagnée d'une **hyperinsulinémie** et d'une résistance à l'insuline, des conditions qui altèrent la production d'androgènes par les ovaires. L'hyperinsulinémie entraîne une surproduction d'androgènes par les cellules de la thèque ovarienne. Ce phénomène conduit à une accumulation d'androgènes, responsable de nombreux symptômes du **SOPK**, notamment l'hirsutisme et l'irrégularité menstruelle. L'hyperinsulinémie entraîne également la réduction de la production de la SHBG dans le foie et par conséquent augmentation des niveaux d'androgènes libres dans le sang, exacerbant l'hyperandrogénie, un facteur clé du SOPK (Silvestris *et al.*, 2018).

L'hyperinsulinémie peut également entraîner une **anovulation**. Chez les femmes obèses, l'hyperandrogénie induite par l'hyperinsulinémie peut entraîner une apoptose des cellules de la granulosa ovarienne. Ce phénomène perturbe la production d'œstrogènes et la réponse aux gonadotropines. Cela perturbe la maturation folliculaire et peut entraîner une luteinisation prématurée, avec un arrêt du développement folliculaire. Le résultat est souvent un cycle **menstruel irrégulier ou une oligo-anovulation**, caractéristiques des femmes obèses et/ou atteintes de SOPK. De plus, l'excès d'œstrogènes dérivés de la conversion périphérique perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, ce qui contribue à l'anovulation (Zheng *et al.*, 2024).

L'obésité a également été associée à une **augmentation du risque de fausses couches**, tant dans les conceptions naturelles que lors des traitements de fertilité assistée. L'une des explications avancées est que l'obésité entraîne des dommages endométriaux qui altèrent la réceptivité de l'utérus (Silvestris *et al.*, 2018).

L'obésité entraîne également des **complications lors des traitements de fertilité assistée**. Des études montrent que les femmes obèses nécessitent des doses plus élevées de gonadotrophines pour stimuler l'ovulation lors de la FIV, ce qui peut entraîner des taux de grossesse et des taux de naissance vivante plus faibles. De plus, les femmes obèses présentent souvent une réponse ovarienne moins favorable, avec un nombre réduit d'ovocytes récupérés et une qualité d'embryons souvent inférieure. Les mécanismes sous-jacents peuvent inclure la résistance à l'insuline et les effets néfastes de l'hyperandrogénie sur la maturation folliculaire et la qualité des ovocytes. De plus, la présence accrue de leptine dans le sérum et le liquide folliculaire des femmes obèses pourrait inhiber la réponse aux gonadotrophines, entraînant une mauvaise maturation folliculaire (Zheng *et al.*, 2024).

2.2 Hypothèses physiopathologiques

Tel que rapporté précédemment, la positivité des anti-TPO est associée à des troubles de la fertilité indépendamment de la fonction thyroïdienne, même chez des patientes euthyroïdiennes. Toutefois, le lien entre l'auto-immunité thyroïdienne, les troubles de la fertilité

et les complications de grossesse reste controversé, et le mécanisme physiopathologique les associant n'est pas encore complètement élucidé.

Deux théories sont proposées :

(i) les autoanticorps thyroïdiens agissent comme les biomarqueurs d'une réserve d'hormones thyroïdiennes altérées, malgré des tests de fonction thyroïdienne normaux (Lau *et al.*, 2021).

Si cette première théorie est vraie, une supplémentation en lévothyroxine de synthèse (LT4) pourrait alors palier à cette altération en hormones thyroïdiennes et prévenir les complications de grossesse.

Cette hypothèse a été analysée dans de nombreuses études, certaines rapportant un effet bénéfique de la LT4 (Nizapour *et al.*, 2017 ; Leduc-Robert *et al.*, 2020 ; Lau *et al.*, 2021), tandis que d'autres n'ont trouvé aucun bénéfice (Negro *et al.*, 2005 ; Negro *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2018 ; Dhillon Smith *et al.*, 2019 ; Yoshihara *et al.*, 2021).

Toutefois, devant le manque de preuves suffisantes en faveur des effets bénéfiques de la levothyroxine de synthèse, les plus récentes guidelines de l'Association Européenne de la Thyroïde concernant les troubles thyroïdiens et infertilité féminine ne préconisent pas de traiter systématiquement à la levothyroxine les patientes euthyroidiennes avec anticorps antithyroïdiens positifs. La prescription du traitement sera déterminée sur plusieurs critères, outre la positivité des anti-TPO : les taux de TSH, de l'âge, du statut ovarien de la patiente et des antécédents de fausse couche (Poppe *et al.*, 2021).

(ii) Les autoanticorps thyroïdiens sont les indicateurs d'un environnement immunitaire hostile, qui n'affecterait pas uniquement la glande thyroïde.

Sur le plan immunologique, l'implantation est comparable à une « semi-allogreffe », nécessitant la mise en place d'une tolérance immunitaire localisée.

Lors de la mise en place de la grossesse, on observe tout d'abord un switch quasi complet de toutes les cellules immunocompétentes endométriales de la voie Th1 vers la voie Th2 (Lédée *et al.*, 2014).

Les cellules LTh1 produisant des cytokines de type 1, notamment l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- β , jouent un rôle central dans l'immunité à médiation cellulaire. En revanche, les cellules LTh2 produisant des cytokines de type 2 telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-13 jouent un rôle significatif dans l'immunité humorale impliquant la production d'anticorps. Les cytokines Th2

jouent un rôle déterminant dans la régulation de la réponse inflammatoire et modulent ainsi les effets des cytokines pro-inflammatoires tout au long de la grossesse (Pandya *et al.*, 2015).

Le shift Th1/Th2 et l'équilibre cellulaire des cytokines sont donc indispensables pour le bon déroulement de la mise en place de la grossesse.

En effet, de nombreuses études ont montré que la TAI est liée à un déséquilibre des marqueurs immunitaires, pouvant perturber l'implantation et le déroulement de la grossesse : Kim *et al.* en 2011 ont noté que les ratios TNF- α /IL-10, exprimés par les lymphocytes TCD3+TCD4+ étaient nettement accrus chez les femmes atteintes de thyroïdite auto-immune (TAI), signalant un déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α). Ce déséquilibre en faveur des cytokines délétères pour une grossesse pourrait être responsable des complications associées à cette condition.

En accord avec les travaux de Kim *et al.* en 2011, Lu *et al.* en 2018 ont constaté que le ratio d'IL-17A/TGF- β 1 était significativement augmenté chez les patientes avec anti-TPO positifs, dans le liquide folliculaire et dans le sang périphérique le jour de la ponction ovocytaire et le 14^e jour après transfert de l'embryon chez les patientes suivant un parcours de PMA (Kim *et al.*, 2011 ; Lu *et al.*, 2018).

Ces résultats suggèrent que les échecs et les complications de la grossesse observés en parcours de PMA chez des patientes euthyroïdiennes positives aux anticorps peuvent être attribués à des mécanismes immunologiques.

Il a été observé que les femmes ayant des fausses couches récurrentes et présentant des AAT (anti-TPO et anti-TG) avaient un pourcentage de cellules T régulatrices (Treg) dans l'endomètre significativement plus élevé que celles qui étaient négatives aux anticorps (Liu *et al.*, 2020).

Ces cellules T régulatrices « Treg » endométriales jouent un rôle crucial dans la régulation du système immunitaire au niveau de l'endomètre. Leur rôle est particulièrement important dans le contexte de la grossesse, de l'implantation et du développement placentaire. Elles contribuent à maintenir une tolérance immunitaire envers le fœtus et ont la capacité de supprimer les réponses inflammatoires locales afin d'éviter le rejet embryonnaire. Elles contribuent également au maintien de l'équilibre entre les différentes populations cellulaires du système immunitaire au niveau de l'endomètre (Rao *et al.*, 2023).

Selon Liu *et al.* en 2020, le nombre de cellules Treg chez les patientes présentant une TAI est plus élevé en réponse à un déséquilibre immunitaire de l'endomètre ; l'augmentation de cette population cellulaire pourrait contribuer ainsi à atténuer la réaction immunitaire excessive associée à la TAI (Liu *et al.*, 2020).

Une autre étude menée par Kim *et al.*, en 2011 montre que la prévalence des auto-anticorps anti-cardiolipine et d'autres autoanticorps non spécifiques d'organes (NOSA) était significativement plus élevée chez les femmes présentant une thyroïdite auto-immune (TAI) par rapport à celles sans TAI.

De plus, les anti-TPO sont également présents chez des patientes atteintes de pathologies auto-immunes qui aggravent le facteur d'infertilité, telles que le lupus et le diabète de type 1 (Twig *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces données indique que les AAT sont dans le contexte des troubles de la fertilité et de la grossesse, les biomarqueurs d'un dysfonctionnement immunitaire plus généralisé, qui ne toucherait pas uniquement la glande thyroïde ; il perturberait par ailleurs la mise en place et le déroulement de la grossesse.

Une action directe des anti-TPO au niveau du système reproducteur serait également possible :

Des études récentes sont en faveur d'une possible action directe des anticorps thyroïdiens sur le système reproducteur. En effet, une première étude menée par Monteleone *et al.*, en 2011 sur un groupe de femmes infertiles atteintes de TAI et suivant un parcours de PMA montre la présence d'anti-TPO et d'anti-TG dans le liquide folliculaire, avec des concentrations corrélées positivement à celles présentes dans le sang. ***Ces auto-anticorps ne sont pas présents chez les patientes témoins sans TAI*** (Monteleone *et al.*, 2011).

Les mêmes auteurs ont par la suite mis en évidence la TPO par immunohistochimie dans les cellules de la granulosa folliculaire (ovaire humain), suggérant ainsi que ces anticorps pourraient perturber localement la fonction de la TPO, générer une réponse inflammatoire et altérer le milieu de l'ovocyte en maturation (Monteleone *et al.*, 2017).

Plus récemment, Rahnama *et al.*, en 2021 ont démontré que la TPO est également exprimée au niveau de l'endomètre et du placenta humains. L'expression de la TPO est principalement localisée au niveau des cellules épithéliales glandulaires et luminales dans l'endomètre, du syncytiotrophoblaste et des cellules trophoblastiques au niveau du placenta (Rahnama *et al.*, 2021).

Les anti- TPO pourraient donc réagir avec l'antigène exprimé au niveau du système reproducteur et entraîner des lésions cellulaires et/ou tissulaires (Monteleone *et al.*, 2017 ; Rahnama *et al.*, 2021).

Au vu de ces éléments, rappelons que nos objectifs sont :

1. Détermination de la prévalence des anticorps anti-TPO

Ce premier objectif visera à déterminer la prévalence des anticorps anti-TPO chez les femmes en parcours de PMA en Algérie. En parallèle, nous évaluerons le statut de la vitamine D et l'indice de masse corporelle (IMC) des patientes, dans le but d'identifier d'éventuels cofacteurs susceptibles d'exacerber la thyroïdite auto-immune (TAI) et l'infertilité.

2. Étude du lien entre les anticorps anti-TPO et les causes d'infertilité

Ce second objectif consistera à explorer l'éventuelle association entre la présence des anticorps anti-TPO et les causes de l'infertilité chez des patientes euthyroïdiennes. Nous comparerons les fréquences d'endométriose, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), et d'infertilité idiopathique entre les patientes positives et négatives aux anti-TPO. De plus, nous analyserons les corrélations entre les taux d'anticorps anti-TPO, de TSH, de vitamine D et d'AMH, un marqueur de la réserve ovarienne.

3. Recherche des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire

Cet objectif visera à rechercher la présence des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire ovarien à travers une étude prospective cas-témoin.

4. Étude immunohistochimique de l'expression des antigènes thyroïdiens dans le système reproducteur féminin

Le dernier objectif aura pour but d'explorer, par immunohistochimie (IHC), l'expression physiologique de la thyroperoxydase (TPO) et de la thyroglobuline (TG) au sein de l'endomètre utérin et des cellules du cumulus de la granulosa folliculaire ovarienne. L'existence de cette expression suggérerait une interaction potentielle avec les anticorps anti-TPO et anti-TG.

PARTIE 2 :

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

RESULTATS & DISCUSSION

MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes

1. Cadre de l'étude

1.1. Lieu et période de l'étude

Cette recherche a été menée en collaboration avec le Centre de Procréation Médicalement Assistée (CPMA) Tiziri à Alger, sur une période s'étendant de novembre 2021 à juin 2024.

Il s'agit d'une étude portant sur des femmes qui ont consulté au CPMA Tiziri d'Alger pour infertilité du couple, définie comme l'incapacité de concevoir après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés (OMS, 2020). L'âge de ces patientes est compris entre 18 et 42 ans.

1.2. Approbation éthique et consentement des patientes

Le protocole de recherche a été soumis et approuvé par le **comité d'éthique** du Centre Hospitalo-Universitaire Issad Hassani de Beni Messous à Alger. Les références de cette approbation sont les numéros N°03/CE/2023 et N°04/CE/2023, attestant du respect des normes éthiques en vigueur pour la conduite des recherches impliquant des participants humains.

Nous rappelons qu'avant de procéder à toute intervention liée à une FIV/ICSI au sein du centre de PMA Tiziri, il est exigé que les patientes signent un consentement préalable. Ce consentement couvre toutes les procédures effectuées dans le cadre du traitement.

De plus, nous sollicitons leur accord pour signer également les consentements relatifs à la recherche (Annexe 1 et 2).

2. Détermination de la prévalence des anticorps anti-TPO

Ce premier objectif vise à déterminer la prévalence des anticorps anti-TPO chez les femmes en parcours de PMA en Algérie. En parallèle, le statut de la vitamine D et l'IMC ont été évalués afin d'identifier d'éventuels cofacteurs susceptibles d'exacerber la TAI et l'infertilité.

2.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective portant sur des patientes qui ont consulté entre Novembre 2021 et Mars 2022 au CPMA Tiziri d'Alger pour infertilité.

Pour élargir cette étude, une étude rétrospective a été réalisée pour inclure les résultats du bilan sanguin des patientes ayant consulté de Janvier 2017 à Octobre 2021 au CPMA-Tiziri.

En définitive, ce travail a porté sur un échantillon de 3500 patientes.

2.2 Prélèvements sanguins

Un prélèvement sanguin est effectué sur tube hépariné lors de la première consultation médicale au CPMA Tiziri.

2.3. Dosages immunologiques et hormonaux

Le dosage des anticorps anti-TPO et la TSH est réalisé par électrochimiluminescence (ECLIA) sur un automate Cobas e 411 (Roche Diagnostics).

L'ECLIA est une technique d'analyse qui repose sur l'interaction entre un anticorps et son antigène correspondant. Elle utilise des réactifs spécifiques, dont un anticorps de capture contre l'antigène et un anticorps marqué permettant de détecter cette interaction. L'anticorps de capture est fixé sur un support solide (micro-plaque) tandis que l'anticorps marqué est lié à un marqueur luminescent et à une molécule électrochimiquement active.

L'ECLIA utilise trois principes d'interaction de base pour détecter les analytes : directe, compétitive et en sandwich (Figure 8).

Pour les anti-TPO, il s'agit d'une interaction ECLIA de **type compétitive**, qui implique le marquage d'un analogue d'antigène avec un luminophore, tandis que l'anticorps est fixé à la surface de l'électrode. L'antigène dans l'analyte entre en compétition avec l'analogue pour se lier à l'anticorps. La concentration des marqueurs dans le système diminue, et la concentration de l'Ag est inversement proportionnelle au signal ECL mesuré (Mahadevarao *et al.*, 2023).

Pour la TSH, il s'agit d'une interaction en « sandwich », qui fait intervenir deux anticorps différents. L'anticorps primaire est fixé à la surface de l'électrode en tant que sonde de capture pour l'antigène cible (Dans ce cas, la TSH). L'anticorps secondaire, marqué avec un luminophore, cible également l'antigène. L'antigène cible se lie à la sonde de capture et à la sonde ECL pour former un immunocomplexe. L'intensité mesurée du signal électrochimiluminescent est alors proportionnelle à la concentration de l'antigène cible (Mahadevarao *et al.*, 2023).

La figure 8 illustre le principe des différents types d'ELISA.

Les normes proposées par Roche Diagnostics pour chacun des paramètres dosés, sont :

-Les anti-TPO sont considérés comme positifs si leur concentration est supérieure à 34 UI/ml.

-La TSH : les plages de référence normales des taux de TSH sont situées entre 0,46 à 4,68 mUI/l.

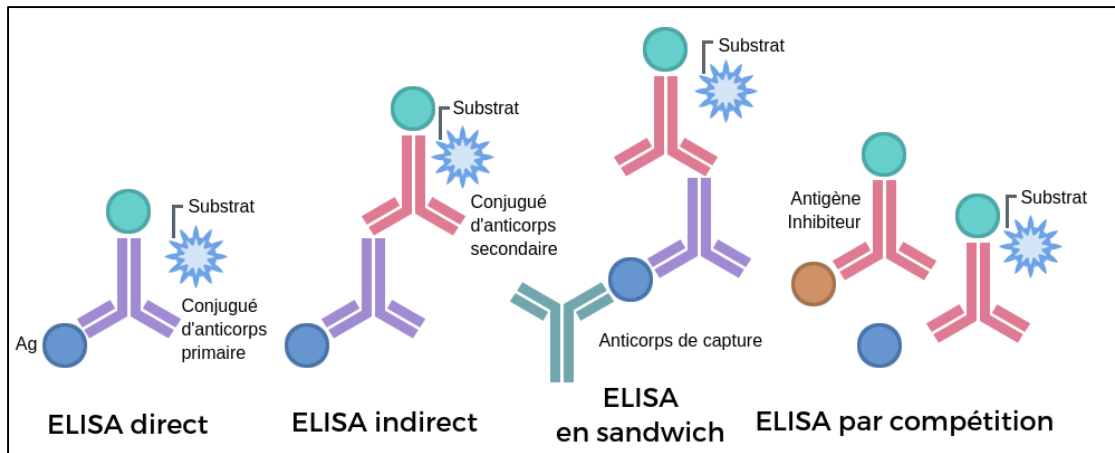


Figure 8. Différents types de dosages immuno-enzymatiques ELISA (Labster, 2024).

2.4. Statut de l'IMC et de la vitamine D chez les patientes anti-TPO positives

Pour un échantillon de 100 patientes avec des anticorps anti-TPO positifs, nous avons évalué le statut de la vitamine D et calculé l'IMC afin d'identifier d'éventuels cofacteurs susceptibles d'exacerber la TAI et l'infertilité.

- Le dosage de la vitamine D a été réalisé par électrochimiluminescence (ECLIA) sur un automate Cobas e 411 (Roche Diagnostics), selon un test de type compétitif. Les seuils proposés par Roche Diagnostics pour l'interprétation des résultats sont les suivants : **Carence** : < 12 ng/ml ; **insuffisance** : 12 – 20 ng/ml ; **suffisance** : > 20 ng/ml.

L'IMC a été calculé selon la formule suivante : **IMC = poids (kg) / taille² (m²).**

Selon les critères de l'OMS, les catégories de classification sont : **Maigreur** : IMC < 18,5 kg/m² ; **Corpulence normale** : 18,5 ≤ IMC < 25 kg/m² ; **Surpoids** : 25 ≤ IMC < 30 kg/m² ; **Obésité** : 30 ≤ IMC < 35 kg/m² ; **Obésité sévère** : 35 ≤ IMC < 40 kg/m² ; **Obésité morbide** : IMC ≥ 40 kg/m².

2.5. Analyses statistiques

La prévalence est calculée selon la formule :

Prévalence (%) : nombre de cas (+) / taille de la population x 100

Fréquences, Moyennes, écarts-types et histogrammes pour les valeurs de la TSH, de la vitamine D et de l'IMC sont réalisés sur Microsoft Excel 2013.

3. Étude du lien entre les anticorps anti-TPO et les causes d'infertilité

Ce second objectif vise à explorer l'éventuelle association entre la présence d'anticorps anti-TPO et les causes de l'infertilité chez des patientes euthyroïdiennes. À cette fin, nous avons comparé les fréquences de l'endométriose, du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de l'infertilité idiopathique entre les patientes positives aux anti-TPO et celles négatives. Nous avons également examiné la possible association entre la positivité des anti-TPO et la présence de l'une de ces pathologies. En complément, une analyse des corrélations entre les taux d'anticorps anti-TPO, de TSH, de vitamine D et d'AMH, marqueur de la réserve ovarienne, a été réalisée.

3.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude cas-témoins portant sur des patientes infertiles dont l'étiologie de l'infertilité avait été identifiée et le diagnostic a été posé par les gynécologues du CPMA Tiziri. L'étude s'est spécifiquement concentrée sur les patientes présentant soit un SOPK, une endométriose ou une infertilité idiopathique. Les patientes ont été réparties en deux groupes : un groupe de patientes présentant des anticorps anti-TPO positifs et un groupe témoin composé de patientes anti-TPO négatives.

3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour constituer le groupe d'étude comprenant des patientes présentant des anti-TPO positifs, nous avons passé en revue l'ensemble des dossiers de patientes disponibles et identifié un total de 148 cas avec des anti-TPO positifs. Parmi ceux-ci, nous avons exclu : 41 cas en raison d'infertilité liée à un facteur masculin, 5 cas en raison d'une TSH perturbée, ainsi que 30 cas traités pour dysthyroïdie.

Afin d'établir un groupe témoin avec anti-TPO négatifs, nous avons examiné 151 dossiers de patientes. Parmi eux, 40 cas ont été exclus en raison d'infertilité liée à un facteur masculin, et 9 cas ont été exclus en raison de taux de TSH perturbés.

Pour notre étude, seuls les dossiers complets et ne présentant aucune cause d'infertilité autre que celles fixées dans notre objectif, sont retenus.

Ainsi, au total, 172 patientes infertiles sont incluses dans cette étude, dont 70 patientes positives aux anti-TPO.

3.3. Prélèvements sanguins

Un prélèvement sanguin est effectué sur tube hépariné lors de la première consultation médicale au CPMA Tiziri.

3.4. Dosages immunologiques et hormonaux

Comme pour l'objectif précédent, le dosage des anticorps anti-TPO, de la TSH, de l'AMH et de la vitamine D a été réalisé par électrochimiluminescence (ECLIA) sur l'automate Cobas e 411 (Roche Diagnostics).

3.5. Analyses statistiques

Les fréquences des causes d'infertilité (SOPK, endométriose ou infertilité idiopathique) entre le groupe d'étude et le groupe témoin ont été comparées à l'aide du test du Khi-deux. Une régression logistique a été réalisée pour évaluer si la positivité des anticorps anti-TPO constituait un facteur prédictif de la présence d'une des causes d'infertilité. La normalité de la distribution des données a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les moyennes des concentrations en anticorps anti-TPO, TSH, AMH et vitamine D ont été comparées entre deux groupes à l'aide d'un test de Student. Des sous-groupes ont été constitués en fonction d'un seuil de TSH de 2,5 mUI/l et de la présence ou de l'absence d'anticorps anti-TPO, formant ainsi quatre groupes distincts. Les comparaisons des concentrations en anticorps anti-TPO, TSH, AMH et vitamine D entre ces quatre sous-groupes ont été effectuées à l'aide d'un test ANOVA. Enfin, les corrélations entre les concentrations des anticorps anti-TPO, de la TSH, de l'AMH et de la vitamine D ont été explorées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel **STATISTICA**. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

4. Recherche des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire

Pour cet objectif, une étude prospective cas-témoin a été menée afin de rechercher la présence des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire ovarien.

4.1. Population étudiée

Cette étude prospective cas-témoin a été menée auprès de femmes programmées pour une ponction ovocytaire au CPMA Tiziri d'Alger entre novembre 2022 et juin 2023.

Au total, 30 femmes ont été recrutées et réparties en deux groupes :

- Un groupe d'étude composé de 15 patientes présentant des anticorps anti-TPO positifs.
- Un groupe témoin composé de 15 patientes anti-TPO négatifs.

4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patientes atteintes d'endométriose et/ou du Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) sont exclues de l'étude. Les liquides folliculaires sanguinolents ou issus de ponction blanche ne sont pas retenus.

4.3. Prélèvements sanguins et de liquide folliculaire

Les prélèvements sanguins sont réalisés sur tube héparine le matin du jour de l'initiation du protocole de stimulation ovarienne. Les prélèvements sanguins sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 5 minutes et le sérum est aliquoté et congelé à -20 °C en vue des dosages ultérieurs.

4.4. Prélèvements de liquide folliculaire

Les liquides folliculaires sont recueillis lors de la ponction ovocytaire, réalisée par voie transvaginale sous guidage échographique. Cette procédure est effectuée par un gynécologue et consiste à introduire une aiguille de ponction reliée à une pompe d'aspiration à travers la paroi vaginale afin de prélever les liquides folliculaires contenant les ovocytes.

Après la collecte, les liquides folliculaires sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 minutes et le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes Eppendorf et conservé à -20 °C jusqu'à analyse.

4.5. Dosages immunologiques et hormonaux

La TSH et les anti-TPO sont mesurés dans les échantillons sanguins, et les anti-TPO sont mesurés dans les liquides folliculaires. Les dosages sont réalisés à l'aide de l'analyseur automatisé Cobas e 411 (Roche Diagnostics) selon la méthode décrite précédemment.

4.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel STATISTICA. La normalité de la distribution des données est vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Le test t de Student est utilisé pour comparer les moyennes d'âge des patientes et les résultats des analyses de laboratoire. Les résultats sont considérés statistiquement significatifs pour un p-value <0,05.

Pour l'analyse des niveaux d'anticorps anti-TPO sériques par rapport aux taux d'anticorps anti-TPO dans le fluide folliculaire, un diagramme en boîte est réalisé. Ce diagramme permet de comparer les distributions des deux ensembles de données et d'identifier visuellement les différences de dispersion et de tendance centrale.

Afin de déterminer le seuil des niveaux d'anti-TPO dans le sérum au-delà duquel ces anticorps deviennent détectables dans le fluide folliculaire, nous utilisons une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). La courbe ROC est tracée en représentant la sensibilité (le taux de vrais positifs) sur l'axe vertical et (1 - spécificité) (le taux de faux positifs) sur l'axe horizontal. Chaque point sur la courbe correspond à un seuil différent. Plus la courbe ROC se rapproche du coin supérieur gauche du graphique, meilleure est la performance du test, car cela indique une haute sensibilité et une haute spécificité. L'aire sous la courbe ROC (AROC) est calculée afin d'évaluer la performance globale du test et sa capacité à discriminer correctement les échantillons positifs des négatifs. L'aire sous cette courbe varie de 0,5 à 1. Plus l'AUC est proche de 1, meilleure est la capacité du test à différencier les échantillons positifs des négatifs. Le seuil (cut-off) des anti-TPO sériques à partir duquel ces anticorps deviennent détectables dans le liquide folliculaire est déterminé à l'aide du logiciel Statistica à partir de la courbe ROC générée.

5. Étude immunohistochimique de l'expression des antigènes thyroïdiens dans le système reproducteur féminin

Dans cet objectif, nous avons exploré par IHC l'**expression physiologique** de la TPO et de la TG au sein de l'endomètre utérin et des cellules du cumulus de la granulosa folliculaire ovarienne. Si ces antigènes sont physiologiquement exprimés dans ces tissus, cela impliquerait une potentielle interaction directe avec les anticorps anti-TPO et anti-TG.

5.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective menée auprès de patientes consultant le CPMA pour une infertilité d'origine masculine et programmées pour une fécondation in vitro (FIV). Ces patientes ne présentent aucune pathologie gynécologique connue, permettant de les considérer comme étant en bonne santé reproductive.

Pour la ponction ovocytaire, la stimulation ovarienne contrôlée est réalisée selon un protocole antagoniste, utilisant des antagonistes de la GnRH. Ce protocole est privilégié en raison de sa capacité à optimiser le contrôle de la réponse ovarienne tout en réduisant les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

La stimulation débute au deuxième jour du cycle menstruel avec l'administration de FSH recombinante. La posologie et la durée du traitement sont adaptées en fonction de la réponse ovarienne, évaluée par un suivi échographique régulier et des dosages hormonaux permettant d'ajuster la stimulation en temps réel.

Un antagoniste de la GnRH (0,25 mg) est introduit au sixième jour de la stimulation afin d'inhiber la libération prématurée de l'hormone lutéinisante (LH), empêchant ainsi une ovulation spontanée et garantissant un contrôle optimal du déclenchement ovulatoire.

Lorsque la maturation folliculaire est jugée satisfaisante, l'ovulation est induite par l'administration d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) ou par un bolus de 0,2 mg d'agoniste de la GnRH.

La ponction ovocytaire est réalisée sous guidage échographique 36 heures après le déclenchement de l'ovulation.

5.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patientes ne présentant aucun trouble gynécologique connue, et dont l'infertilité est exclusivement attribuée à un facteur masculin, ont été incluses dans l'étude.

Pour la collecte cumulus de la granulosa folliculaire ovarienne, il s'agissait des patientes programmées pour une ponction ovocytaire dans le cadre d'une FIV.

Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'une pathologie gynécologique identifiée, présence d'une endométrite. Aucun cas de cancer n'a été retenu.

5.3. Biopsies d'endomètre

Dix échantillons d'endomètre ont été prélevés lors d'un examen gynécologique par les gynécologues du CPMA Tiziri à l'aide d'une pipelle Cornier. Les échantillons d'endomètre sont prélevés pendant la phase proliférative du cycle menstruel (du 15^e au 17^e jour du cycle). Ces échantillons sont ensuite fixés dans une solution de formol à 10 % et inclus par la suite dans de la paraffine.

5.4. Prélèvements des cellules de la granulosa (CG) folliculaire

Les cellules de la granulosa (CG) sont récupérées le jour de la ponction ovocytaire. Après l'aspiration des follicules ovariens, comme décrit précédemment, le liquide folliculaire contenant l'ovocyte est recueilli dans une boîte de Pétri maintenue à 37 °C sur une plaque chauffante, puis observé sous loupe. L'ovocyte y apparaît entouré du cumulus oophorus, constitué de cellules de la granulosa folliculaire. Ces cellules sont ensuite séparées mécaniquement de l'ovocyte à l'aide d'une micropipette. Pour cette partie du travail, les CG de cinq patientes ont été collectées et fixées dans des tubes contenant du formol à 10 %, avant d'être incluses en paraffine.

5.5 Coloration cytologique

L'étape de la coloration cytologique permet d'analyser les structures cellulaires et tissulaires des échantillons étudiés, en l'occurrence l'endomètre utérin et les cellules de la granulosa. Pour cela, une coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) a été réalisée. L'hématoxyline, colorant basique, se fixe aux structures acides et met en évidence les noyaux cellulaires, qu'elle colore en bleu-violet. L'éosine, colorant acide, se lie aux structures basiques, notamment le cytoplasme et les fibres extracellulaires, qu'elle colore en rose. Le protocole détaillé de la coloration HE utilisé dans cette étude est présenté en Annexe 3.

5.6 Immunohistochimie

Une étude immunohistochimique a été réalisée afin de détecter et localiser l'expression de la TPO et de la TG dans les échantillons d'endomètre et de cellules de la granulosa.

L'immunohistochimie (IHC) est une technique permettant la visualisation de protéines spécifiques dans les tissus ou les cellules. Elle permet d'identifier la présence de ces protéines et de préciser leur distribution tissulaire et leur localisation subcellulaire, qu'elle soit cytoplasmique ou nucléaire.

Le protocole débute par la fixation des échantillons dans du formol neutre tamponné à 10 % afin préserver l'intégrité tissulaire et éviter la dégradation des protéines. Les échantillons sont ensuite inclus en paraffine et coupés en sections de 5 µm à l'aide d'un microtome. Ces coupes sont déparaffinées par des bains successifs de xylène puis réhydratées dans une série de solutions alcooliques de concentrations décroissantes (100 %, 95 %, 70 %, 50 %), suivis d'une immersion dans de l'eau distillée.

Afin de restaurer la réactivité des épitopes potentiellement altérés par la fixation, un démasquage antigénique est réalisé par chauffage au micro-ondes (400 à 800 W) dans un tampon de citrate de sodium de molarité $6,18 \times 10^{-3} \text{ M}$ et de pH 6,0.

Avant l'incubation avec les anticorps, un blocage des sites non spécifiques est effectué à l'aide d'un tampon de saturation (Universal Blocker Blocking Buffer, Thermo Fisher) dans une solution saline tamponnée au Tris (TBS), réduisant ainsi le bruit de fond et améliorant la spécificité du signal.

L'étape suivante consiste en l'incubation avec les anticorps primaires :

-L'anticorps anti-TG (PA582034b, Thermo Fisher) : anticorps polyclonal IgG produit chez le lapin, spécifique de la thyroglobuline humaine, utilisé à une dilution de 1/50.

-l'anticorps anti-TPO (PA581070, Thermo Fisher) : anticorps polyclonal IgG produit chez le lapin, ciblant spécifiquement la TPO humaine, utilisé à une dilution de 1/100.

Le contrôle négatif est réalisé en omettant l'anticorps primaire afin de vérifier l'absence de signal non spécifique. L'incubation est réalisée pendant une nuit à 4 °C.

Un anticorps secondaire dirigé contre l'anticorps primaire est ensuite appliqué. Il s'agit d'un anticorps **anti-IgG de lapin**, produit chez la chèvre, de type polyclonal (0,8 mg/ml), conjugué à la **péroxydase de raifort (HRP, horseradish peroxidase)**.

La révélation du complexe antigène-anticorps est effectuée à l'aide du **DAB (3,3'-diaminobenzidine)**, un substrat chromogène qui, en présence de la HRP, produit un précipité brun visible au microscope optique.

Le protocole suivi dans cette étude correspond aux recommandations du fournisseur (Thermo Fisher), avec une optimisation préalable pour chaque anticorps. Le protocole détaillé ainsi que les réactifs utilisés sont fournis en **Annexe 4**.

Les observations ont été réalisées à l'aide d'un **microscope optique équipé du logiciel Olympus cellSens Standard**, permettant la capture et l'analyse des images.

RESULTATS

Résultats

1. Prévalence des anti-TPO chez des femmes suivant un parcours PMA en Algérie

Afin de déterminer la prévalence des anticorps anti-TPO, nous avons traité les dossiers de 3500 patientes suivies au CPMA Tiziri de Janvier 2017 à Mars 2022. La TSH a été dosée chez les patientes ayant des anti-TPO positifs. Additionnellement, sur un échantillon de 100 patientes ayant des anti-TPO positifs, la vitamine D ainsi que l'IMC ont été évalués.

1.1 Détermination de la prévalence des anti-TPO

Chez ces patientes, les dosages de la TSH et des anti-TPO ont été réalisés ; les résultats obtenus montrent que sur 3500 patientes âgées de 18 à 42 ans (avec une moyenne d'âge de 33 ± 05 ans), 615 présentaient des anti-TPO positifs (Concentration > 34 UI/ml), soit une prévalence de 17.6% (Tab.II; Fig.9).

Tableau II. Prévalence des anticorps anti-TPO chez des femmes suivant un parcours de PMA en Algérie.

Période d'étude	Janvier 2027 – Mars 2022
Nombre de patientes	3500
Nombre total de tests anti-TPO	3500
Nombre de tests anti-TPO positifs	615 / 3500
Prévalence	17,6%

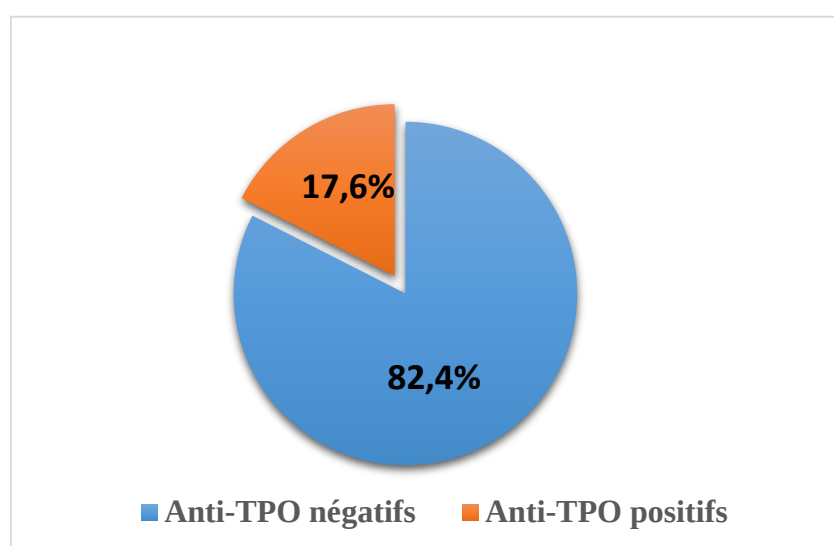


Figure 9. Prévalence des anticorps anti-TPO chez des femmes suivant un parcours de PMA en Algérie.

1.2 Statut de la TSH chez les patientes ayant des anti-TPO positifs

Parmi les 615 patientes avec anti-TPO positifs, 327, soit (53.1%) avaient une TSH comprise entre 0,46 et 2,5 mUI/l. Ces valeurs concordent avec celles préconisées par l'Association Américaine de la Thyroïde en 2015 qui recommande un seuil de TSH inférieur ou égal à 2,5 mUI/l pour les femmes en parcours PMA (Haugen *et al.*, 2015).

Dans cette même cohorte, 177 patientes, soit (28.8%) avaient une TSH comprise entre [2,5-4,68]mUI/l et 93, soit (15.12%) présentaient une TSH > 4,68 mUI/l, c'est-à-dire en situation d'hypothyroïdie, tandis que 18 (soit 2,9%) avaient une TSH inférieure à 0,46 mUI/l, soit en situation d'hyperthyroïdie.

1.3 Statut de la vitamine D et de l'IMC chez les patientes avec anti-TPO positifs

Sur un échantillon de 100 patientes caractérisées par la présence d'anticorps anti-TPO positifs, nous avons également déterminé le statut de la vitamine D et de l'IMC. L'âge moyen des patientes est de 34 ± 04 ans.

Concernant l'IMC, Les résultats montrent que 75% des patientes sont en surpoids ou obèses (Fig. 11 ; Tab.III). 44% sont en surpoids (IMC allant de 25 à 29,9 kg/m²), 27% sont obèses (IMC : 30 à 35 kg/m²), 4% sont en obésité sévère ou morbide (IMC : 35 et plus kg/m²) et seules 25 % ont un IMC normal (18,5 à 24,9 kg/m²).

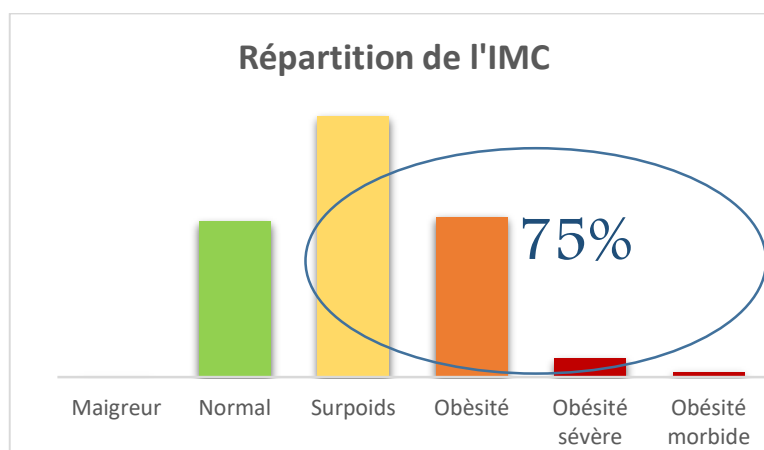


Figure 10. Statut de l'IMC chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.

Il en de même pour la vitamine D, les résultats ont montré que 70% présentent une carence (soit des concentrations inférieures à 12 ng/ml), 14% sont état d'insuffisance ([12-20] ng/ml) et seuls 18% ont un taux normal (>20 ng/ml). Au total, 84% des patientes présentent une insuffisance ou une carence en vitamine D (Fig. 11).

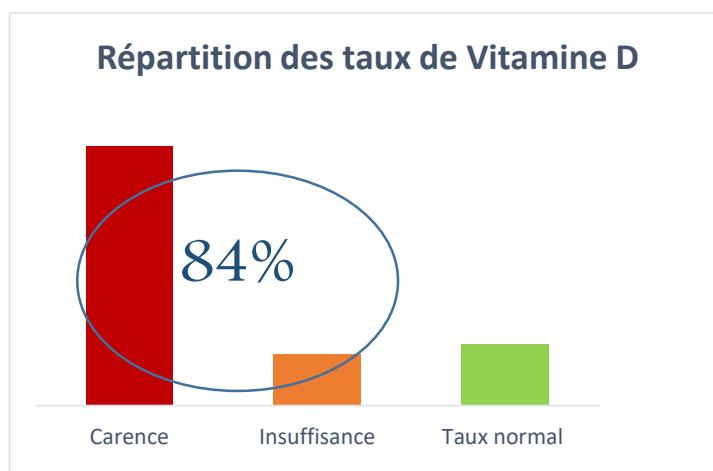


Figure 11. Statut de la vitamine D chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.

Le Tableau III présente les résultats du bilan sanguin et de l'IMC de ces patientes. La vitamine D affiche un taux moyen de $16,42 \pm 8,88$ ng/mL, suggérant une carence importante chez ces patientes. L'IMC moyen est de $27,43 \pm 4,28$ kg/m² indique que ces patientes sont en surpoids.

Tableau III. Statut de la vitamine D et de l'IMC chez 100 patientes présentant des anti-TPO positifs.

Variable	Moyenne $\pm$ écart-type
Age (années)	34 ± 04
Anti-TPO (UI/ml)	$103,72 \pm 75,80$
TSH (mUI/l)	$2,96 \pm 1,23$
Vit D (ng/ml)	$16,42 \pm 8,88$
IMC (kg/m ²)	$27,43 \pm 4,28$

2. Recherche d'un lien entre les anticorps anti-TPO et les causes de l'infertilité chez des patientes euthyroïdiennes

Cette étude cas-témoin a porté sur un total de 172 patientes présentant une fonction thyroïdienne normale ont été incluses dans cette étude répartis entre :

- Un groupe d'étude de 70 patientes présentant des anti-TPO positifs
- Un groupe témoin de 102 patientes anti-TPO négatifs est retenu.

L'étiologie de l'infertilité est classée selon la cause (endométriose, SOPK ou infertilité idiopathique,) et documentée dans le tableau V. Les dosages de TSH, d'anti-TPO, d'AMH et de vitamine D déterminés, sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV. Dosage de la TSH, l'AMH et de la vitamine D chez 2 groupes de patientes (anti-TPO + et anti-TPO -)

Variable	Groupe anti-TPO (+)	Groupe anti-TPO (-)	P-value
Age (années)	35 ± 04	35 ± 05	0,682
TSH (mUI/l)	2,43 ± 1,23	2,33 ± 1,02	0,596
Anti-TPO (UI/l)	131,21 ± 103,42	4,79 ± 0,91	<0,001
AMH (ng/ml)	2,74 ± 2,13	2,49 ± 2,19	0,587
Vitamine D (ng/ml)	20,44 ± 7,98*	13,78 ± 6,77	0,002

Tableau V. Etiologie de l'infertilité

Etiologie de l'infertilité	Groupe anti-TPO (+)		Groupe anti-TPO (-)	
	n	%	n	%
Endométriose	13	19	24	23,52
SOPK	11	16	10	9,8
Infertilité idiopathique	12	17	16	15,69
Autre *	34	49	50	49,01

*Autre : facteur tubaire, anovulation / dysovulation, réserve ovarienne diminuée, hyperprolactinémie, malformation génitale, syndrome des ovocytes immatures, myome.

Le tableau V présente les différentes étiologies de l'infertilité en fonction de la présence ou de l'absence d'anticorps anti-TPO chez les patientes.

2.1 Recherche d'un lien entre anti-TPO et endométriose, SOPK et infertilité idiopathique.

La comparaison des fréquences des pathologies étudiées entre les deux groupes montre que :

-Endométriose : Le pourcentage de femmes atteintes d'endométriose est légèrement plus faible dans le groupe anti-TPO positifs (19 %) par rapport au groupe anti-TPO négatifs (23,52 %). Cette faible différence ne semble pas indiquer une association entre la présence d'anticorps anti-TPO et l'endométriose.

-Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : Le pourcentage de femmes atteintes de SOPK est plus élevé dans le groupe anti-TPO positifs (16 %) que dans le groupe anti-TPO négatifs (9,8 %). Cela pourrait suggérer une relation possible entre la présence d'anti-TPO et le SOPK.

-Infertilité idiopathique : Les cas d'infertilité idiopathique, c'est-à-dire sans cause clairement identifiée, sont légèrement plus fréquents dans le groupe anti-TPO positifs (17 %) par rapport

au groupe négatif (15,69 %). Cette différence est minime et ne semble pas indiquer un lien important entre les anticorps anti-TPO et l'infertilité idiopathique.

Afin de voir si ces fréquences sont statistiquement différentes, un test du khi-deux est réalisé. Les résultats n'ont révélé aucune différence statistiquement significative dans la fréquence de l'endométriose ($\chi^2 = 0,60$; $p = 0,437$), du SOPK ($\chi^2 = 1,35$; $p = 0,245$) ou de l'infertilité idiopathique ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,736$).

Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative dans la fréquence de ces étiologies entre les deux groupes.

Un test de régression logistique est réalisé pour évaluer l'association entre la présence d'anticorps anti-TPO et trois étiologies spécifiques de l'infertilité : l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'infertilité idiopathique.

L'objectif étant de déterminer si la présence d'anticorps anti-TPO pouvait être un facteur prédictif pour l'une de ces pathologies. Les résultats sont présentés dans le **Tableau VI**.

-Pour **l'endométriose**, la statistique de Wald est de 0,212 avec une p-value de 0,645 ; elle indique que l'association n'est pas significative.

-Pour **le SOPK**, la statistique de Wald est de 1,123 avec une p-value de 0,288, ce qui est également non significatif.

-Pour **l'infertilité idiopathique**, la statistique de Wald est de 0,097 avec une p-value de 0,755, également non significative.

Ces résultats suggèrent que, la présence d'anti-TPO ne semble pas être associée de manière significative à ces trois étiologies de l'infertilité dans la population étudiée.

Tableau VI. Régression logistique de l'association entre la positivité des anti-TPO et les causes d'infertilité.

Pathologie	Statistique de Wald	p-value	Interprétation
Endométriose	0,212	0,645	non significatif
SOPK	1,123	0,288	non significatif
Infertilité idiopathique	0,097	0,755	non significatif

Aucune des associations entre les anti-TPO et les pathologies étudiées (endométriose, SOPK, infertilité idiopathique) n'est significative, car toutes les p-values sont supérieures au seuil de 0,05.

Les résultats de cette analyse montrent que les anti-TPO ne sont pas significativement associés à la présence de l'endométriose, du SOPK et de l'infertilité idiopathique.

2.2 Recherche d'une corrélation entre anti-TPO et TSH, AMH et vitamine D

Le test « t » de Student n'a révélé aucune différence significative d'âge entre les deux groupes ($p = 0,665$), indiquant que l'âge n'est pas un facteur discriminant entre les deux groupes (Tab. IV). La TSH et l'AMH ne sont statistiquement pas différentes entre les deux groupes (Tab. IV).

-Les concentrations moyennes de **TSH** sont de $2,43 \pm 1,23$ mUI/l chez les patientes positives aux anticorps anti-TPO, comparé à $2,33 \pm 1,02$ mUI/l chez celles négatives aux anticorps. Bien que les patientes du groupe anti-TPO positifs aient des niveaux de TSH légèrement plus élevés, cette différence n'était pas statistiquement significative ($P = 0,596$).

-Les concentrations d'**anti-TPO** sont présents dans le groupe anti-TPO positifs ($131,21 \pm 103,42$ UI/l) et absents dans le groupe négatif ($4,79 \pm 0,91$ UI/l).

Ce résultat valide la distinction clinique entre les deux groupes étudiés.

-La concentration moyenne d'**AMH** dans le groupe anti-TPO positifs est de $2,74 \pm 2,13$ ng/ml, tandis que dans le groupe négatif, elle est de $2,49 \pm 2,19$ ng/ml. La différence observée entre les deux groupes n'est pas significative ($P = 0,587$), **indiquant que la présence d'anticorps anti-TPO ne semble pas avoir d'impact significatif sur les niveaux d'AMH.**

- Les niveaux moyens de vitamine D sont significativement plus élevés chez les patientes positives aux anti-TPO ($20,44 \pm 7,98$ ng/ml) que chez celles négatives ($13,78 \pm 6,77$ ng/ml), avec une P-value de 0,002, indiquant une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Ce résultat pourrait suggérer une association entre la vitamine D et les anti-TPO.

Le Tableau VII présente les résultats de l'analyse de corrélation de Pearson présente les corrélations de Pearson entre différents paramètres : l'âge, les anti-TPO, la TSH, l'AMH et la vitamine D pour le groupe avec des anticorps anti-TPO positifs. Le Tableau VIII présente les résultats pour le groupe témoin.

Les résultats montrent une :

-Corrélation entre l'AMH et l'âge : Dans les deux groupes, on observe une corrélation négative significative entre l'AMH et l'âge : $r = -0,342$ (groupe anti-TPO positifs) et $r = -0,383$ (groupe témoin), avec $p < 0,05$ dans les deux cas. Cela montre une diminution de l'AMH, un marqueur de la réserve ovarienne, avec l'âge, quel que soit le statut des anticorps anti-TPO.

Cette tendance est attendue et cohérente avec les connaissances actuelles sur le déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge.

-Corrélation entre les anti-TPO et la TSH : Dans le groupe anti-TPO positifs, il existe une **corrélation positive significative** entre les anti-TPO et la TSH ($r = 0,253$, $p < 0,05$), suggérant un lien entre la présence d'anticorps anti-TPO et des niveaux plus élevés de TSH, probablement en lien avec des troubles thyroïdiens.

-Corrélation avec la Vitamine D : Dans les deux groupes, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la **Vitamine D** et les autres variables (âge, TSH, anti-TPO, AMH),

-Pour les autres corrélations recherchées:

L'âge ne montre pas de corrélation significative avec l'anti-TPO, la TSH, ou la vitamine D.

L'anti-TPO n'est pas corrélé de manière significative avec l'AMH ou la vitamine D.

Aucune corrélation significative n'est observée entre la TSH, l'AMH et la vitamine D.

Tableau VII. Corrélation de Pearson entre les anti-TPO, l'âge, la TSH, l'AMH et la Vitamine D pour le groupe anti-TPO (+).

Variable	Age	Anti-TPO	TSH	AMH	Vitamine D
Age	/	0,163	-0,002	-0,342*	0,077
Anti-TPO	0,163	/	0,253*	0,001	-0,015
TSH	-0,002	0,253*	/	0,124	-0,142
AMH	-0,342*	0,001	0,124	/	-0,118
Vitamine D	0,077	-0,015	-0,142	-0,118	/

N.B : Les cases contenant un slash (/) représentent la corrélation d'une variable avec elle-même, qui est toujours égale à 1, et sont donc omises pour simplifier la présentation des corrélations entre les différentes variables.

Tableau VIII. Corrélation de Pearson entre les anti-TPO, l'âge, la TSH, l'AMH et la Vitamine D pour le groupe anti-TPO (-).

Variable	Age	TSH	Anti-TPO	AMH	Vitamine D
Age	/	0,019	0,124	-0,383*	-0,114
TSH	0,019	/	0,037	0,105	0,129
Anti-TPO	0,124	0,037	/	0,053	-0,071
AMH	-0,383*	0,105	0,053	/	0,012
Vitamine D	-0,114	0,129	-0,071	0,012	/

N.B : Les cases contenant un slash (/) représentent la corrélation d'une variable avec elle-même, qui est toujours égale à 1, et sont donc omises pour simplifier la présentation des corrélations entre les différentes variables.

-La corrélation négative entre l'AMH et l'âge est constante dans les deux groupes, soulignant le déclin de la fertilité avec l'âge, indépendamment du statut des anticorps anti-TPO.

-La corrélation entre les anti-TPO et la TSH observée uniquement dans le groupe anti-TPO positifs pourrait indiquer une interaction entre les AAT et la fonction thyroïdienne, affectant potentiellement la fertilité.

Afin de mieux comprendre l'impact de la TSH sur les paramètres cliniques et biologiques des patientes, nous avons réalisé une analyse approfondie en stratifiant les données en fonction de deux critères clés : la présence d'anti-TPO et les niveaux de TSH.

Les données cliniques et les paramètres sanguins des patientes sont analysés en fonction de leur taux de TSH. Pour cela, des sous-groupes sont constitués en utilisant un seuil de 2,5 mUI/l pour la TSH, tout en tenant compte de la présence ou de l'absence d'anticorps anti-TPO.

Ainsi nous avons constitué quatre groupes distincts :

- groupe anti-TPO(+) TSH < 2,5 mUI/l
- groupe anti-TPO(+) TSH > 2,5 mUI/l
- groupe anti-TPO(-) TSH < 2,5 mUI/l
- groupe anti-TPO(-) TSH > 2,5 mUI/l

Rappelons que le taux de TSH de 2,5 mUI/l est défini comme la limite supérieure de la TSH pour les femmes suivies en PMA par l'Association de la Thyroïde Américaine (ATA) dans les guidelines de 2017 (Alexander *et al.*, 2017).

-Les résultats résumés dans le tableau IX ne montrent aucune différence significative dans l'âge moyen des patientes pour les différents sous-groupes.

Le **p-value = 0,678** indique que l'âge n'est pas un facteur déterminant dans cette analyse.

-AMH : Les niveaux d'AMH, qui reflètent la réserve ovarienne ne montrent pas de différence significative entre les différents sous-groupes (**p-value = 0,245**). Cela indique que la concentration de TSH et la présence d'anticorps anti-TPO n'ont pas un impact évident sur les niveaux d'AMH.

- Vitamine D : Une différence statistiquement significative est observée pour les niveaux de vitamine D entre les différents sous-groupes, avec un **p-value de 0,005**. Les patientes ayant une TSH inférieure à 2,5 mUI/l, qu'elles soient positives ou négatives pour les anti-TPO, elles présentent des niveaux de vitamine D plus élevés que celles ayant une TSH supérieure à 2,5

mUI/l. Cela pourrait suggérer une association entre des taux de TSH élevés (indiquant potentiellement une hypothyroïdie subclinique) et des niveaux plus bas de vitamine D, en particulier chez les femmes anti-TPO(+) qui montrent une différence plus marquée

Tableau IX. Données cliniques et bilans sanguins des patientes en fonction des taux de TSH.

Variable	Groupe anti-TPO (+) TSH<2,5 mUI/l N=40	Groupe anti-TPO (+) TSH>2,5 mUI/l N=30	Groupe anti-TPO (-) TSH<2,5 mUI/l N= 62	Groupe anti-TPO (-) TSH>2,5 mUI/l N=40	P-value
Age	35 ± 04	35 ± 05	35 ± 05	36 ± 05	0,678
Anti-TPO	103,72 ± 65,80	167,86 ± 123,65	4,73 ± 1,04	4,90 ± 0,66	< 0,001
TSH	1,53 ± 0,62	3,62 ± 0,71	1,65 ± 0,54	3,39 ± 0,61	< 0,001
AMH	2,83 ± 2,15	3,55 ± 2,94	2,47 ± 2,02	2,52 ± 2,08	0,245
Vitamine D	22,98 ± 9,79	17,04 ± 7,90	13,80 ± 6,70	13,76 ± 7,36	0,005

Les résultats montrent que les concentrations de vitamine D sont significativement plus faibles chez les patientes avec des taux de TSH supérieurs à 2,5 mUI/l, en particulier dans le groupe anti-TPO positifs.

Cela pourrait suggérer un lien probable entre la TAI et le déficit en vitamine D.

3. Mise en évidence des anti-TPO au niveau du liquide folliculaire

Pour la mise en évidence des anti-TPO au niveau du liquide folliculaire, les liquides folliculaires de 30 patientes sont analysés, dont 15 positives aux anticorps anti-TPO et 15 patientes témoins ne possédant pas d'anti-TPO.

Les résultats des différents bilans réalisés au laboratoire sont présentés dans le tableau X.

Tableau X. Analyse des niveaux de TSH et des anti-TPO dans le sang et dans le liquide folliculaire chez des patientes avec et sans anti-TPO.

Paramètre	Groupe anti-TPO (+) n=15	Groupe anti-TPO (-) n=15	P-value
TSH (mUI/l)	1,67 ± 0,7	1,9 ± 1,3	0,50
Anti-TPO sériques (UI/l)	139,8 ± 80,4	5,2 ± 3,4	< 0,001
Anti-TPO liquide folliculaire (UI/l)	57,8 ± 55,9	3 ± 0	< 0,001

Les résultats révèlent la présence d'anti-TPO dans le liquide folliculaire des patientes positives pour ces anticorps. En revanche, aucun anti-TPO n'a été détecté dans le liquide folliculaire des patientes négatives. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,00$), et confirme la présence des anti-TPO dans le liquide folliculaire chez les patientes avec anti-TPO sériques positifs.

La figure 13 représente un diagramme en boîte à moustaches (box plot) permettant de comparer la distribution des concentrations des anti-TPO dans le sérum et dans le liquide folliculaire.

La **moyenne** (Mean) représente la valeur centrale des concentrations qui est de 139,8 UI/l dans le sérum et de 57,8 UI/l dans le liquide folliculaire.

L'intervalle **Mean $\pm$ SE** (Moyenne $\pm$ erreur standard) indique la précision de la moyenne en fournissant un intervalle de confiance. Ainsi, dans le sérum, les concentrations d'anti-TPO se situent en moyenne à $139,8 \pm 80,4$ UI/l. Dans le liquide folliculaire, la concentration moyenne est de $57,8 \pm 55,9$ UI/l.

L'intervalle **Mean $\pm$ 1,96*SE** (Moyenne $\pm$ 1,96 * erreur standard) correspond à un intervalle de confiance à 95%. Ce facteur 1,96, dérivé de la distribution normale, suggère que 95% des valeurs réelles des concentrations se situent dans cette plage. Dans le sérum, cela donne un intervalle de $139,8 \pm 157,6$ UI/l. Dans le liquide folliculaire, l'intervalle est de $57,8 \pm 109,56$ UI/l.

Nous pouvons observer que les concentrations d'anti-TPO au niveau du liquide folliculaire sont significativement plus basses que dans le sérum.

Afin de déterminer le seuil à partir duquel les niveaux d'anticorps anti-TPO dans le sérum deviennent détectables dans le fluide folliculaire, nous avons employé une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic).

Sur la courbe obtenue, présentée en Fig. 13, nous rappelons que chaque point représente un seuil différent des concentrations sériques d'anti-TPO, permettant d'optimiser le compromis entre sensibilité et spécificité.

L'aire sous la courbe ROC, permettant d'évaluer la performance globale du test, est de **0,9821**, indiquant une excellente capacité de discrimination.

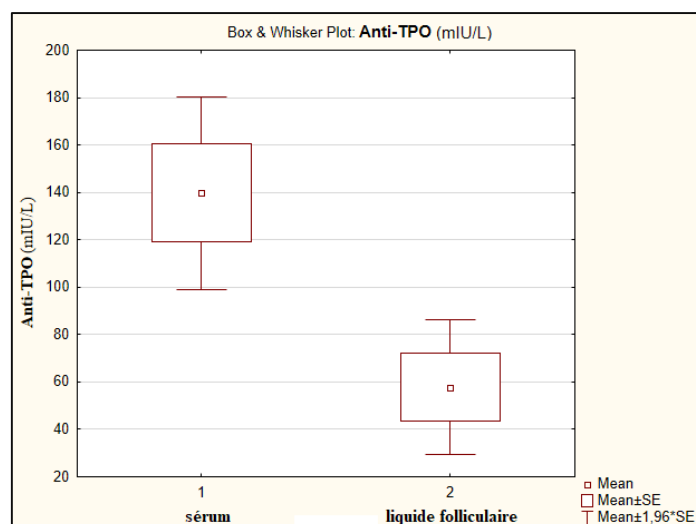


Figure 12. Taux d'anti-TPO dans le liquide folliculaire et dans le sérum de patientes anti-TPO positifs.

Mean : Moyenne

Mean ± SE : Moyenne ± Erreur Standard.

Mean ± 1,96*SE : Moyenne ± 1,96*Erreur Standard.

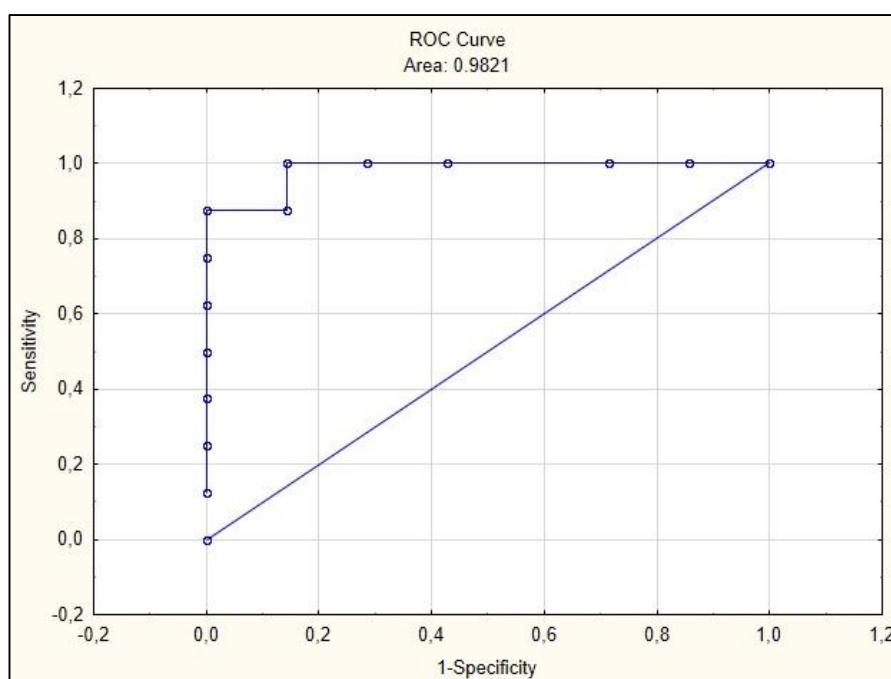


Figure 13. Courbe ROC des taux sériques pour la prédiction des anti-TPO dans le liquide folliculaire

Le seuil (cut-off) des anti-TPO sériques, au-delà duquel ces anticorps deviennent détectables dans le liquide folliculaire, est déterminé à l'aide du logiciel Statistica en utilisant la courbe ROC générée. Le seuil optimal identifié est de **172,9 UI/L**. A ce seuil :

- La sensibilité est de 0,875 (87,5 %)
- La spécificité est de 1,000 (100 %)

Ce seuil optimal indique qu'un résultat supérieur à 172,90 UI/l est associé à une probabilité élevée de détection des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire.

- ***La détermination des seuils sériques des anti-TPO a permis de confirmer la présence des anti-TPO dans le liquide folliculaire des patientes positives aux anti-TPO.***
- ***Les anticorps anti-TPO sont détectables dans le liquide folliculaire des patientes, dont les taux sériques d'anticorps anti-TPO sont supérieurs ou égaux à 172,90 UI/l.***

4. Expression de la TPO et de la TG au niveau du système reproducteur féminin.

Dans cette partie du travail, nous abordons la recherche et la mise en évidence de la TPO et de la TG par IHC au niveau de différents tissus du système reproducteur féminin.

4.1 Au niveau de l'endomètre

Au niveau de cette coupe histologique de l'endomètre en phase proliférative, la coloration à l'hématoxyline éosine révèle un épithélium glandulaire en phase proliférative (Planche 1).

Planche 1 -(a): Au grossissement de 100x, la coupe histologique montre une vue d'ensemble de l'endomètre en phase proliférative. On distingue l'épithélium glandulaire qui forme la couche superficielle. Cet épithélium prismatic unistratifié est constitué de cellules allongées et régulièrement alignées. Les glandes endométriales apparaissent tubulaires, s'allongeant progressivement. Le stroma environnant est dense, contenant une population abondante de fibroblastes et de petits vaisseaux sanguins. La flèche bleue indique l'épithélium de surface tandis que la flèche verte montre une glande endométriale.

Planche 1 - (b) : Au grossissement de 200x, l'aspect histologique des glandes endométriales montre des structures glandulaires allongées et sinueuses, certaines présentant un début de ramification. Le stroma, bien visible laisse apparaître une densité accrue de fibroblastes et de petites cellules endothéliales. On note par ailleurs que les noyaux des cellules épithéliales sont bien positionnés à la base des cellules, traduisant un état de maturation cellulaire accru.

Planche 1 - (c ; d) : Au grossissement de 400x, la lumière des glandes endométriales est bien visible. Les cellules épithéliales montrent un cytoplasme éosinophile et l'épithélium prismatic unistratifié est bien identifiable.

la coloration des coupes de l'endomètre à l'HE a permis de mettre en évidence l'organisation de l'endomètre en phase proliférative. Les remaniements qui s'opèrent, tel que, l'allongement des glandes, leur développement sinueux, ainsi que la densité du stroma vasculaire et fibroblastique illustrent bien la préparation active de ce tissu pour une éventuelle implantation embryonnaire.

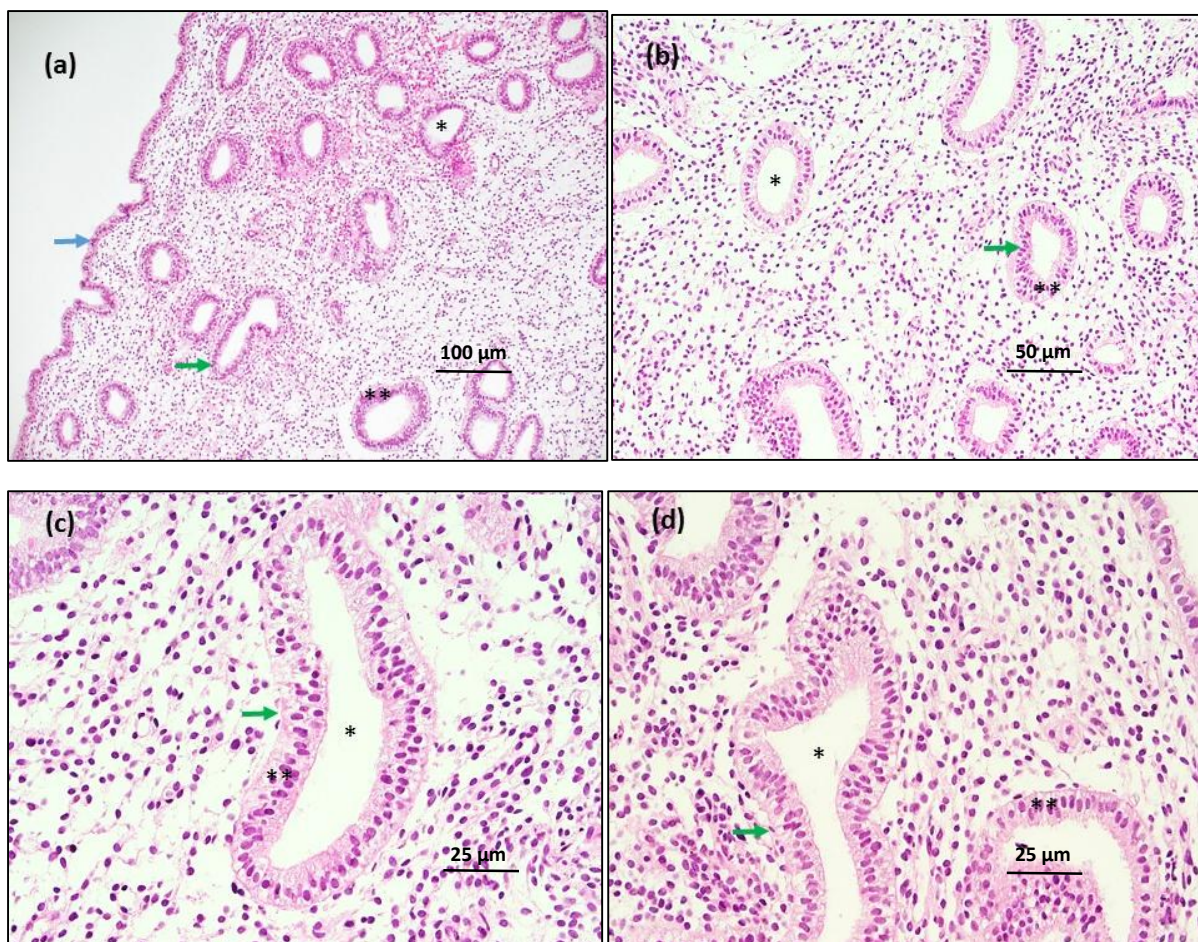


Planche 1. Coupe histologique d'endomètre en phase proliférative (coloration HE).

(a) : Coupe histologique d'endomètre utérin humain (Coloration hématoxyline éosine) G 100x.

(b) : Coupe histologique d'endomètre utérin humain (Coloration hématoxyline éosine) G 200x.

(c, d) : Coupe histologique d'endomètre utérin humain (Coloration hématoxyline éosine) G 400x.

* Lumière de la glande endométriale

** Epithélium prismatic unistratifié

*** Chorion

La flèche **bleue** indique l'épithélium de surface

La flèche **verte** indique la glande endométriale

Au niveau de la Planche 2, nous présentons les résultats de la mise en évidence de l'expression de la TPO dans l'endomètre utérin humain par IHC.

Planche 2 - (a) : Au grossissement de 200x, le contrôle négatif montre l'absence de réaction spécifique. Les cellules épithéliales et le stroma endométrial ne laissent apparaître aucune coloration brune, confirmant l'absence d'immunoréactivité en l'absence d'anticorps primaire. Ce contrôle est essentiel pour valider la positivité et la spécificité des résultats obtenus.

Planche 2 - (b) : Au grossissement de 200x, l'expression de la TPO est clairement observée au niveau des cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre. La coloration brune intense, indique une immunoréactivité positive et est concentrée principalement dans le cytoplasme de ces cellules. On note également que cette immunoréactivité montre une distribution homogène de la TPO dans la majorité des glandes.

Planche 2 - (c, d) : Au grossissement de 400x, la répartition cytoplasmique de la TPO est beaucoup plus nette. En effet, les cellules épithéliales glandulaires montrent une coloration brune marquée, confirmant une expression élevée de la TPO dans ces cellules. Cette immunoréactivité permet de localiser l'antigène au niveau du cytoplasme, suggérant un rôle fonctionnel potentiel dans ces cellules endométriales.

Ces différentes coupes histologiques traitées par IHC révèlent une expression cytoplasmique homogène et significative de la TPO au sein des cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre en phase proliférative.

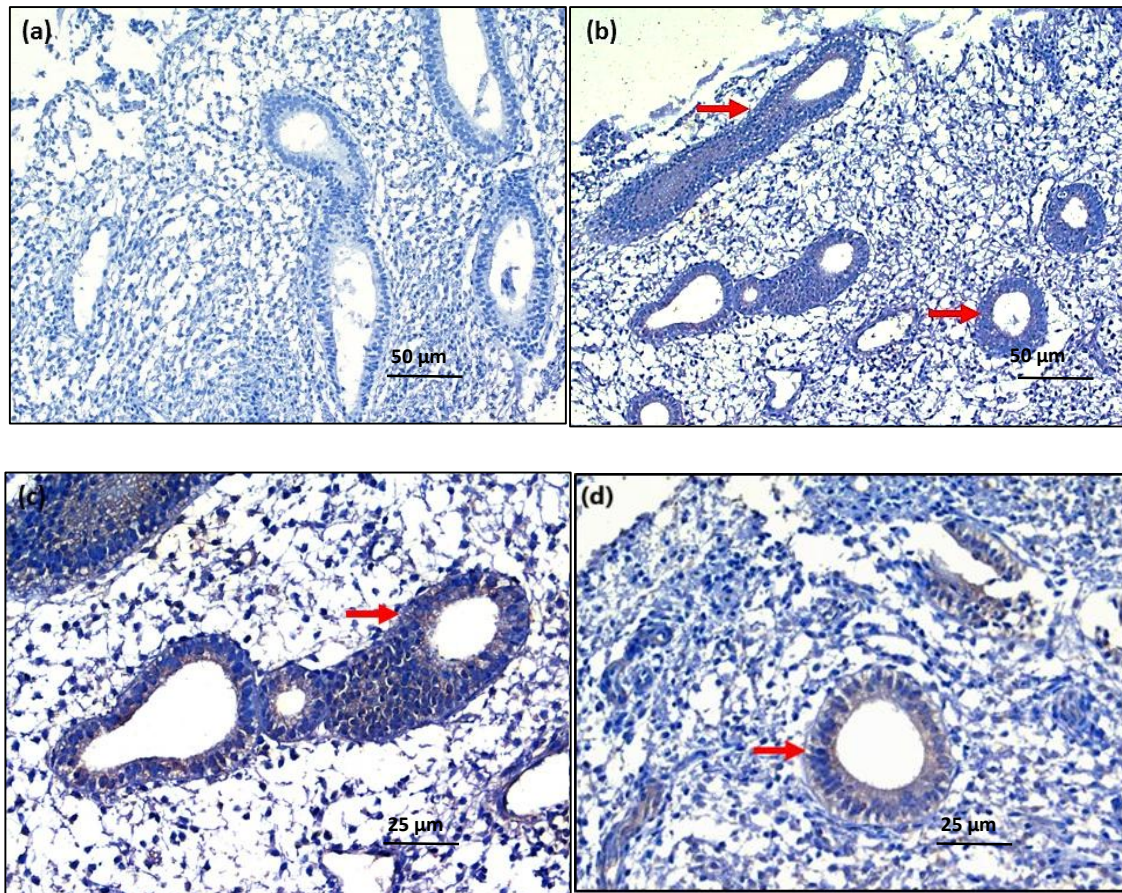


Planche 2. Mise en évidence de l'expression de la TPO au niveau de l'endomètre utérin humain par IHC.

(a): Contrôle négatif (200x).

(b): Expression de la TPO au niveau de l'endomètre (200x).

(c; d): Expression de la TPO au niveau de l'endomètre (400x).

Les flèches **rouges** indiquent les glandes endométriales.

Comme pour la TPO, nous avons recherché l'expression de la TG dans l'endomètre utérin humain par IHC.

Les résultats obtenus sont résumés au niveau de la Planche 3.

Planche 3-(a) : Au grossissement de 200x, le contrôle négatif montre une absence de coloration brune, indiquant une absence de réaction spécifique en l'absence d'anticorps anti-TG. Les structures glandulaires et stromales de l'endomètre ne laissent apparaître aucune immunoréactivité, validant ainsi la spécificité de l'anticorps utilisé dans les autres coupes.

Planche 3-(b) : Au grossissement de 200x, une expression marquée de la TG est observée dans le cytoplasme des cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre. La coloration brune intense reflète une immunoréactivité positive, confirmant la présence de la thyroglobuline dans ces cellules. La distribution homogène de cette coloration dans les glandes suggère une expression diffuse et régulière de la TG au niveau de l'endomètre.

Planche 3- (c) : Au grossissement de 400x, la coloration brune se concentre dans le cytoplasme des cellules glandulaires. Cette coloration montre très peu de variations dans l'intensité au niveau de ces cellules.

Les coupes histologiques traitées par IHC révèlent une expression intense de la TG dans le cytoplasme des cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre.

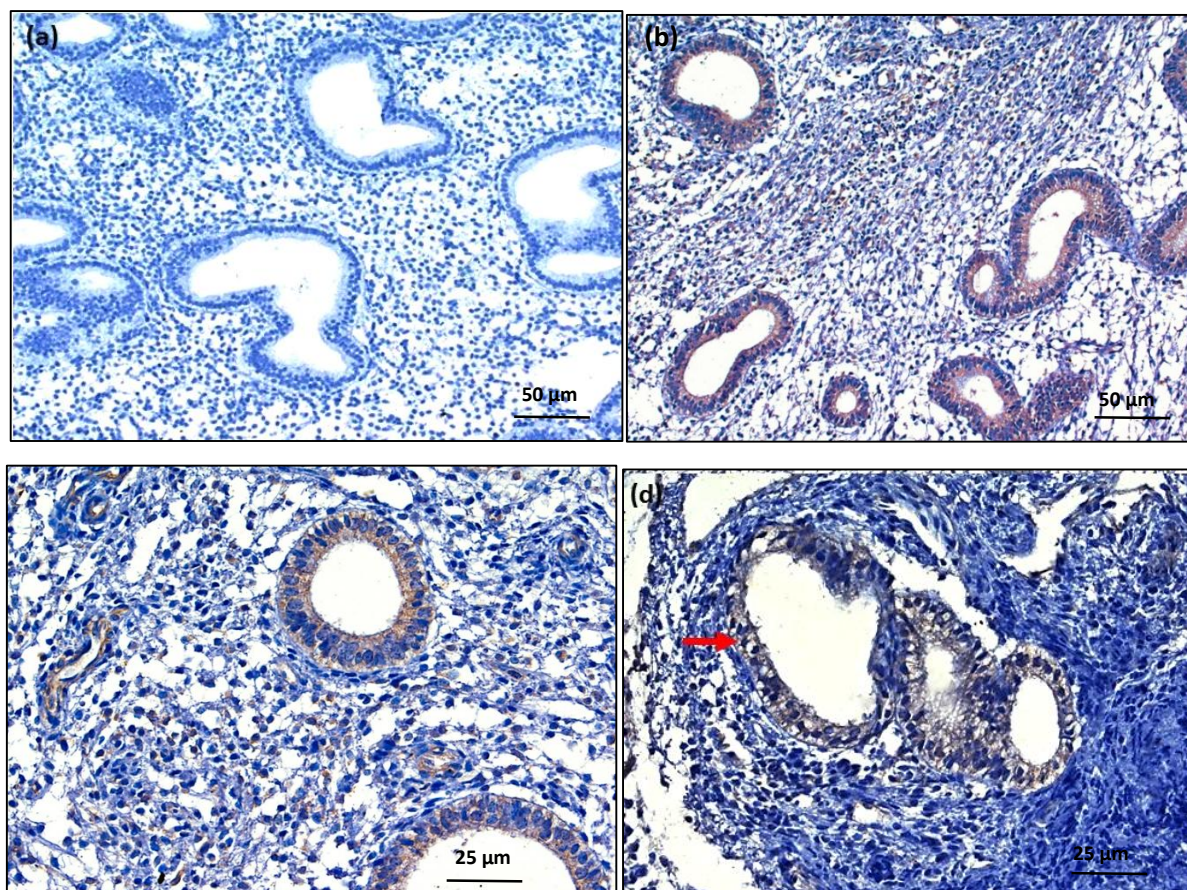


Planche 3. Mise en évidence de l'expression de la TG au niveau de l'endomètre utérin humain par IHC.

(a): contrôle négatif (200x).

(b): expression de la TG au niveau de l'endomètre (200x).

(c; d): expression de la TG au niveau de l'endomètre (400x).

La flèche **rouges** indique une glande endométriale.

4.2 Au niveau des cellules de la granulosa folliculaire

Sur des coupes histologiques de granulosa folliculaire colorées à l'hématoxyline-éosine (HE), nous observons des amas de cellules de la granulosa provenant de follicules après ponction ovocytaire. Après avoir mécaniquement détaché l'ovocyte, ces cellules persistent autour du follicule. Elles appartiennent spécifiquement au cumulus oophorus, un ensemble de cellules qui jouent un rôle crucial dans le développement et la maturation de l'ovocyte (Planche 4).

Planche 4 - (b) : Au grossissement de 200x, la photo permet une observation plus étendue des cellules de la granulosa marquées par une flèche bleue pour souligner les cellules du cumulus oophorus organisées en amas. Autour de ces cellules, on observe également des filaments, correspondant à des résidus de la membrane basale du follicule. Par ailleurs, la présence de sang témoigne d'un saignement mineur suite à la ponction folliculaire.

Les photos (a), (c) et (d) de la Planche 4 montrent des amas de cellules de la granulosa à un grossissement de 400x. Les cellules du cumulus sont organisées en couches concentriques ; elles apparaissent de forme polygonale ou cuboïdale typique de cette phase folliculaire. Les noyaux, ronds et centrés, présentent une chromatine diffuse avec des nucléoles bien visibles signes d'une synthèse active de ribosomes.

La coloration à l'HE nous a permis de mettre en évidence l'organisation des cellules du cumulus oophorus en phase folliculaire. Ces cellules, disposées en couches concentriques, présentent une forme polygonale ou cuboïdale typique de cette phase. Les noyaux ronds et centrés, affichent une chromatine diffuse avec des nucléoles bien visibles, témoignant d'une synthèse active de ribosomes typiques de cette phase.

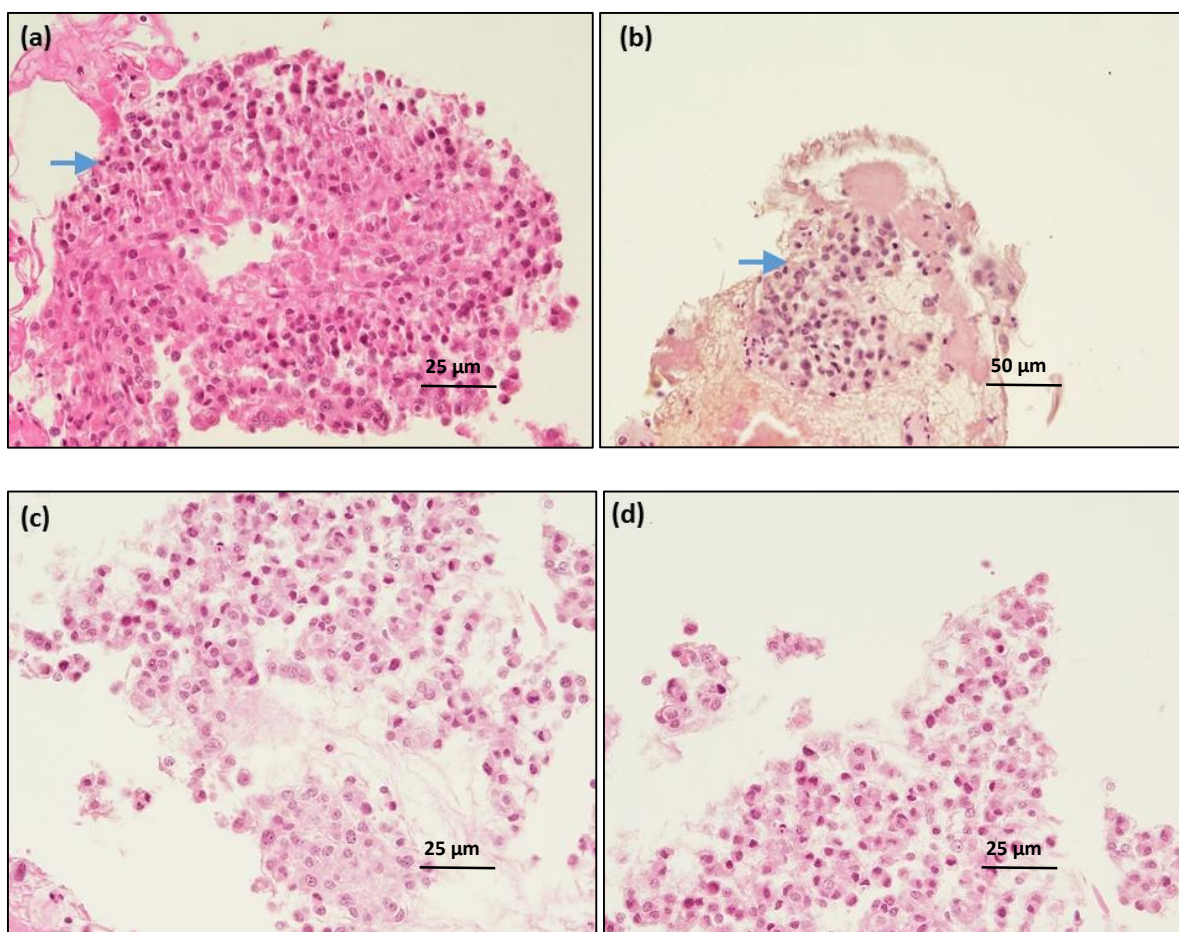


Planche 4. Coupe histologique de CG folliculaire, coloration HE.

(a, c, d) : coupe histologique de CG folliculaire coloration HE (G x400).

(b) : coupe histologique de CG folliculaire, coloration HE (G x200).

La flèche **bleue** indique les cellules du cumulus oophorus.

De la même manière que pour l'endomètre nous avons recherché de l'expression de la TPO au niveau des cellules de la granulosa (CG) par IHC (**Planche 5**).

Planche 5 -(a) : Au grossissement de 400x, le contrôle négatif montre l'absence de coloration. Les structures cellulaires apparaissent clairement définies, mais sans marquage, ce qui valide la spécificité de l'anticorps utilisé dans les autres coupes histologiques.

Planche 5 -(b) : Au grossissement de 400x, l'expression de la TPO est bien visible au niveau des cellules de la granulosa. La coloration cytoplasmique apparaît modérée à forte, avec des dépôts bruns distincts dans le cytoplasme des cellules folliculaires.

Planche 5 -(c) : Au grossissement de 1000x, l'analyse de l'expression de la TPO devient encore beaucoup plus nette. Les cellules de la granulosa montrent une coloration brune intense dans le cytoplasme, avec une délimitation claire des noyaux. Ces résultats suggèrent un rôle potentiel de la TPO dans les fonctions des cellules de la granulosa, qui pourraient être impliquées dans la régulation des processus folliculaires et la maturation des ovocytes.

Ces résultats illustrent bien l'expression significative de la TPO dans les cellules de la granulosa, révélant une distribution cytoplasmique modérée à forte.

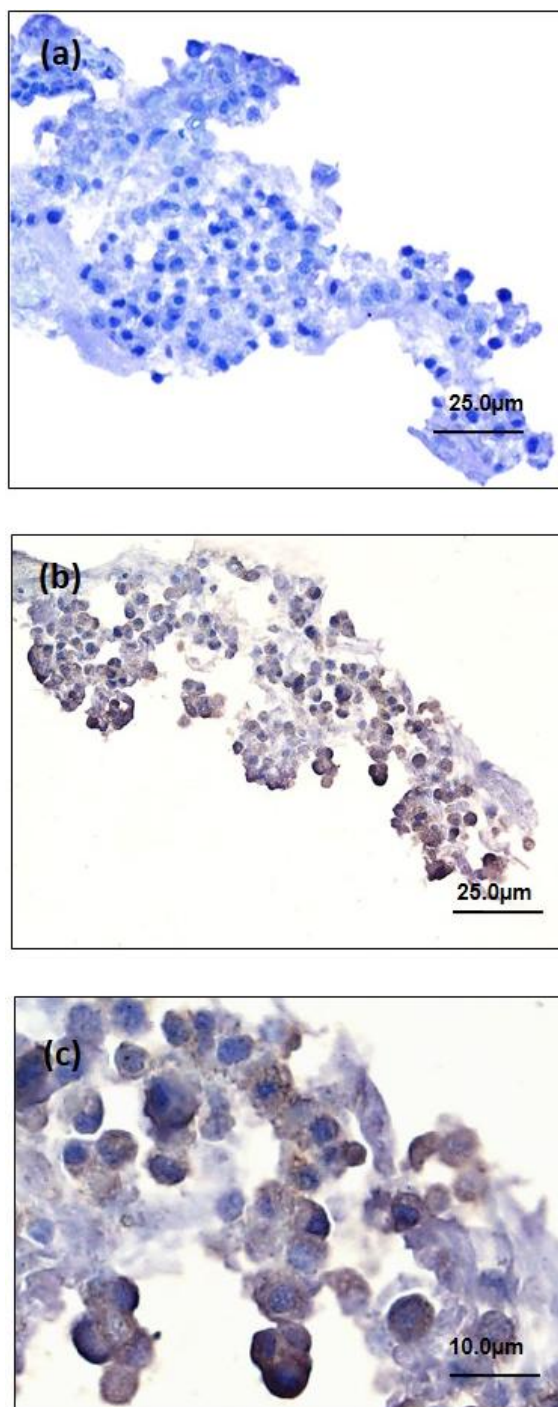


Planche 5. Mise en évidence de l'expression de la TPO au niveau des CG humaine par IHC.

(a): contrôle négatif (400x).

(b): expression de la TPO au niveau des CG folliculaire (400x).

(c): expression de la TPO au niveau des CG folliculaire (1000x).

Au niveau de la **planche 6**, nous présentons l'expression de la TG au niveau des CG humaines mise en évidence par IHC.

Planche 6- (a) : Au grossissement de 400x, la photo montre le contrôle négatif, où l'absence de coloration brune indique que les cellules de la granulosa ne réagissent pas en l'absence d'anticorps anti-TG. Les structures cellulaires sont visibles mais sans marquage, confirmant la spécificité de la méthode et des anticorps utilisés dans les autres coupes.

Planche 6 -(b) : Au grossissement de 400x, l'expression de la TG est clairement mise en évidence dans le cytoplasme des cellules de la granulosa. L'immunoréactivité positive est visualisée par la coloration brune homogène répartie de façon uniforme dans le cytoplasme des cellules folliculaires.

Planche 6 -(c) : Au grossissement de 1000x, la coloration brune intense marquant l'expression de la TG dans le cytoplasme des cellules de la granulosa est bien définie avec des noyaux clairs et non colorés. Cette homogénéité du marquage cytoplasmique souligne la présence diffuse et uniforme de la TG dans toutes les cellules observées, suggérant un rôle fonctionnel potentiel de la TG dans les processus folliculaires.

Les coupes histologiques montrent une expression cytoplasmique homogène de la TG dans les cellules du cumulus de la granulosa, indiquant une distribution régulière de cet antigène au sein des cellules folliculaires.

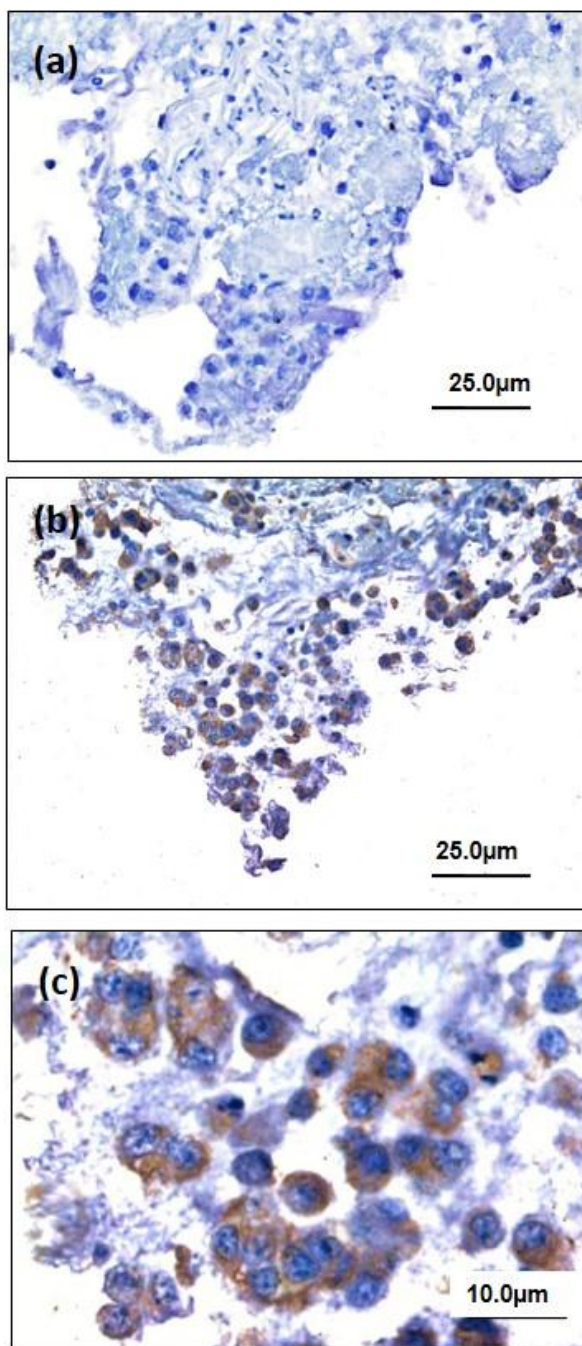


Planche 6. Mise en évidence de l'expression de la TG au niveau des CG humaine par IHC.

(a): contrôle négatif (400x).

(b): expression de la TG au niveau des CG folliculaire (400x).

(c): expression de la TG au niveau des CG folliculaire (1000x).

Conclusion

- *L'analyse immunohistochimique a permis de caractériser l'expression et la localisation de la TPO et de la TG dans les différents tissus étudiés.*
- *Cette technique a permis de révéler la présence de ces deux protéines (TPO et TG) au niveau de l'endomètre et de la granulosa folliculaire et de déterminer leur répartition au niveau de ces différentes structures cellulaires.*
- *L'expression cytoplasmique de la TPO et de la TG a pu être visualisée dans les cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre ainsi que dans celles des CG folliculaire avec une intensité variable.*

DISCUSSION

Discussion

1. Prévalence des anti-TPO chez les patientes suivant un parcours de PMA en Algérie.

Chez les femmes en âge de procréer, les dysfonctionnements thyroïdiens, en particulier la thyroïdite auto-immune (TAI), sont souvent associés à des troubles de la reproduction, et ce, indépendamment de l'état fonctionnel de la glande thyroïde (Krassas *et al.*, 2010 ; Hollowell *et al.*, 2002). La TAI est la maladie auto-immune la plus fréquemment rencontrée dans la population étudiée, avec une prévalence générale estimée à environ 10 % atteignant 13 % chez les femmes fertiles (Hollowell *et al.*, 2002; Unuane *et al.*, 2013). Cependant, des études plus récentes ont mis en évidence une prévalence accrue chez les femmes infertiles et atteignant parfois des proportions nettement plus élevées, jusqu'à 25,3 % (Bucci *et al.*, 2022).

Dans notre étude menée auprès de 3500 patientes infertiles consultant au CPMA Tiziri d'Alger, nous avons observé un taux de 17,5 % de positivité aux anti- TPO, ce qui semble concorder avec les travaux de Wali *et al.* en 2020 qui rapportent une prévalence de 17,3% en Egypte et Grassi *et al.* en 2001 qui rapportent 17,4% en Italie (Wali *et al.*, 2020 ; Grassi *et al.*, 2001) .

Concernant le développement et la progression des maladies auto-immunes thyroïdiennes, plusieurs facteurs aussi bien endogènes qu'exogènes semblent impliqués. Parmi les facteurs endogènes, les prédispositions génétiques, l'influence des œstrogènes, les adipokines ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) sont rapportés dans différentes études (Taylor *et al.*, 2019 ;Wang *et al.*, 2018). Quant aux facteurs exogènes, la carence en iode, le déficit en vitamine D, les infections, le stress et la nutrition comptent parmi les facteurs impliqués de façon non négligeable (Wang *et al.*, 2018).

Il faut toutefois noter que l'hypothyroïdie, même sous sa forme subclinique, peut constituer un facteur déclenchant ou aggravant la réponse auto-immune, en entraînant une augmentation des taux de TSH. Une TSH élevée peut stimuler de manière excessive la thyroïde, augmentant ainsi l'exposition des antigènes thyroïdiens, activant les lymphocytes B, et entraînant ainsi la production d'auto-anticorps anti-TPO (Ladsous, 2022). Dans notre cohorte, l'hypothyroïdie est retrouvée chez 15,12 % des patientes positives aux anti-TPO. Ce résultat est particulièrement pertinent dans le cadre de la PMA, car une hypothyroïdie non traitée, combinée à la présence d'anticorps anti-TPO, peut conduire à des dysfonctionnements ovulatoires, des anomalies de la phase lutéale et une augmentation du risque d'échecs d'implantation ou de fausses couches (Korevaar *et al.*, 2013).

Sachant que l'apport en iode est indispensable pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, un excès ou une carence en iode peut perturber l'homéostasie thyroïdienne et stimuler la production d'anticorps anti-TPO. Le mécanisme exact n'est pas entièrement élucidé, il est suggéré qu'un excès d'iodure peut suractiver la TPO, une enzyme clé dans l'oxydation de l'iodure et la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette suractivation génère un stress oxydatif induisant une inflammation locale, ce qui amplifie l'infiltration immunitaire et la production d'anticorps anti-TPO (Hayter et Cook, 2012).

En Algérie, la carence en iode, particulièrement sévère dans les régions du nord précédemment classées comme zones d'endémie goitreuse a fait l'objet d'un programme de prévention dès 1990 avec l'introduction du sel iodé obligatoire (Direction de la prévention, 1999). Toutefois, des études récentes ont montré également que des excès d'iodure pourraient aussi favoriser l'apparition des anticorps anti-TPO.

Une étude menée par Akdader-Oudahmane *et al.*, (2020) révèle une prévalence accrue de l'hypothyroïdie subclinique et des anticorps anti-TPO chez les femmes enceintes en Algérie, potentiellement associée à des perturbations des taux d'iodure (Akdader-Oudahmane *et al.*, 2020).

Dans d'autres pays autrefois classés comme zones d'endémie goitreuse, tels que la Turquie, la Syrie et l'Égypte, des taux élevés d'anticorps anti-TPO chez des patientes infertiles ont également été rapportés. Les différentes études réalisées dans ces pays, rapportent une prévalence de 13,4 % sur 253 patientes en Turquie (Karacan *et al.*, 2013), de 22,1 % sur 2526 patientes en Syrie (Aljarad *et al.*, 2019) et de 17,3 % sur 255 patientes en Égypte (Wali *et al.*, 2020).

En revanche, dans des pays comme le Royaume-Uni, où la carence en iode a été corrigée depuis les années 1930, la prévalence des anticorps anti-TPO est sensiblement plus faible. Une étude menée par Dhillon-Smith *et al.* en 2020 sur 19000 patientes infertiles ou ayant un antécédent de fausses couches au Royaume-Uni a rapporté une prévalence de 9,5 %, soit presque deux fois moins que celle retrouvée dans notre étude en Algérie. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par les variations régionales de la consommation d'iodure (Dhillon-Smith *et al.*, 2020).

En outre, les adipokines, comme la leptine, le TNF- α et l'IL-6 jouent un rôle dans l'induction d'un environnement inflammatoire au niveau de la thyroïde (Zhang *et al.*, 2021).

Nos résultats montrent que 75 % des patientes positives aux anti-TPO étaient en surpoids ou obèses, avec un IMC moyen de $27,43 \pm 4,28$ kg/m², reflétant un lien potentiel entre l'excès de masse corporelle et la survenue de la TAI. Le surpoids et l'obésité, reconnus pour

favoriser des troubles endocriniens et métaboliques, représentent ainsi des facteurs de risque importants pour nos patientes (OMS, 2021).

Enfin, la carence en vitamine D (1,25(OH)₂D), un autre facteur impliqué dans les maladies auto-immunes, semble également jouer un rôle majeur dans les troubles de la fertilité au niveau de notre cohorte.

En effet, nos résultats révèlent que 84 % des patientes positives aux anti- TPO présentent des niveaux insuffisants ou déficients de vitamine D. Des taux faibles sont généralement associés à un risque plus élevé de maladies thyroïdiennes auto-immunes (Liu *et al.*, 2023). Cette corrélation est confortée par des analyses génétiques ayant identifié des polymorphismes dans le récepteur de la vitamine D, qui augmenteraient la susceptibilité aux maladies auto-immunes thyroïdiennes (Inoue *et al.*, 2014 ; Meng *et al.*, 2015).

En plus de son association avec les maladies auto-immunes thyroïdiennes, la carence en vitamine D a également été observée dans d'autres maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le lupus érythémateux systémique et d'autres pathologies auto-immunes (Wang *et al.*, 2018).

La vitamine D joue un rôle crucial dans la régulation du système immunitaire grâce à la présence de récepteurs spécifiques de la vitamine D (VDR) et de l'enzyme 1 α -hydroxylase au niveau de plusieurs types de cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes (Bizzaro et Shoenfeld, 2015 ; Bui *et al.*, 2021). Ces cellules ont la capacité de produire du calcitriol, la forme active de la vitamine D₃, permettant à la vitamine D de moduler directement l'activité des cellules du système immunitaire (Chun *et al.*, 2014).

L'effet immunomodulateur de la vitamine D se traduit par l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8, l'IL-9, l'IL-12, l'IFN- γ et le TNF- α , tout en favorisant la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, l'IL-5 et l'IL-4 (Bui *et al.*, 2021).

Cet effet immunomodulateur de la vitamine D est donc considéré comme anti-inflammatoire, ce qui est particulièrement établi dans le cadre des maladies auto-immunes telles que la TAI. Les travaux de Simsek *et al.*, en 2016 ont montré qu'une supplémentation en vitamine D chez des patientes atteintes de TAI et présentant une carence en vitamine D permettait de réduire significativement le titre des AAT (Simsek *et al.*, 2016).

Dans notre étude, nous avons retrouvé une corrélation marquée entre la carence en vitamine D et la présence d'anticorps anti- TPO. En effet, 84 % des patientes positives aux anti- TPO présentaient soit une insuffisance, soit une carence en vitamine D, dont 70 % avec des

concentrations inférieures à 12 ng/ml et seulement 18 % présentant des taux considérés comme normaux (> 20 ng/ml). Ces résultats concordent avec les travaux récents de Liu *et al.*, en 2023, qui rapportent une diminution des niveaux de vitamine D chez les patients atteints de TAI (Liu *et al.*, 2023). Des études génétiques ont également identifié des polymorphismes dans les gènes impliqués dans la signalisation de la vitamine D, tels que le VDR, augmentant ainsi le risque de développer des maladies auto-immunes thyroïdiennes (Meng *et al.*, 2015).

Il devient donc crucial, dans la prise en charge des patientes atteintes de TAI en parcours de PMA, de surveiller régulièrement les niveaux de vitamine D. Un dépistage des carences et une supplémentation appropriée permettrait de corriger les déficits en vitamine D et de moduler favorablement la réponse auto-immune. Une telle intervention pourrait potentiellement réduire la charge auto-immune, améliorant ainsi les résultats reproductifs et les chances de succès en PMA.

Tenant compte de la forte prévalence de la TAI chez les femmes en Algérie en parcours de PMA, une approche multidisciplinaire doit être envisagée et adoptée. Cette approche devrait inclure non seulement une surveillance des niveaux de vitamine D et une supplémentation en cas de carence, mais aussi des stratégies de gestion du poids et une amélioration de l'hygiène de vie, particulièrement en ce qui concerne l'alimentation et l'activité physique.

De telles interventions pourraient améliorer la fonction reproductive tout en modulant la réponse auto-immune, réduisant ainsi potentiellement les risques liés à la thyroïdite auto-immune.

2. Recherche d'une éventuelle association entre la positivité des anti-TPO et les causes d'infertilité.

Après avoir exploré les aspects épidémiologiques, en soulignant la prévalence notable de la TAI ainsi que les facteurs associés tels que le surpoids, l'obésité, et les carences en vitamine D, nous avons abordé l'aspect clinique de cette étude.

L'objectif fixé, étant de vérifier si la présence des anticorps anti-TPO pouvait être associée à certaines causes d'infertilité, indépendamment d'un dysfonctionnement thyroïdien clinique. Si le lien entre le dysfonctionnement thyroïdien et l'infertilité est bien établi, l'impact des anticorps anti-TPO chez les patientes euthyroïdiennes reste, en revanche, sujet à débat.

En effet, plusieurs études suggèrent que la fréquence de la TAI est plus élevée chez les femmes infertiles, notamment chez celles atteintes d'endométriose, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou encore d'infertilité idiopathique (Unuane *et al.*, 2013; Bahreiny *et al.*, 2024 ; Chen *et al.*, 2017).

D'autres travaux n'ont toutefois pas mis en évidence de différences significatives (Leiva *et al.*, 2017 ; Rao *et al.*, 2023).

Notre étude, bien que portant sur un échantillon total de 172 patientes infertiles uniquement, visait à apporter un élément de réponse à ce débat en comparant les taux d'endométriose, de SOPK et d'infertilité idiopathique dans nos cohortes.

Nos résultats n'ont pas révélé de différence significative dans la fréquence de ces pathologies entre les femmes infertiles euthyroïdiennes avec ou sans anticorps anti-TPO.

Le pourcentage de femmes atteintes d'endométriose était similaire dans les deux groupes, avec 19 % dans le groupe anti-TPO positifs contre 23,52 % dans le groupe témoin.

Ces résultats concordent avec ceux de Peyneau *et al.* en 2019 et de Petta *et al.* en 2007 qui n'ont pas trouvé de différence notable dans la prévalence de la TAI chez les patientes atteintes d'endométriose (Peyneau *et al.*, 2019 ; Petta *et al.*, 2007).

Concernant le SOPK, bien que le pourcentage de femmes atteintes soit plus élevé dans le groupe anti-TPO positifs (16 % contre 9,8 %), cette différence n'était pas statistiquement significative. Ce qui confirme les résultats de Kim *et al.*, (2020) qui n'ont également retrouvé aucune différence dans la prévalence de la TAI chez les patientes atteintes de SOPK (Kim *et al.*, 2020).

Pour les cas d'infertilité idiopathique, nous avons noté qu'ils sont légèrement plus fréquents dans le groupe anti-TPO positifs (17 %) par rapport au groupe témoin (15,69 %), mais cette différence reste, elle aussi, non significative.

Une étude antérieure de 2017 avait rapporté que la faible réserve ovarienne idiopathique était plus fréquemment associée à des anticorps anti-TPO positifs. L'échantillon étudié était cependant limité à 63 patientes (Chen *et al.*, 2017).

L'absence de différences significatives dans nos résultats suggère donc que la présence d'anticorps anti-TPO chez les patientes euthyroïdiennes ne semble pas être liée à une prévalence plus élevée de SOPK, d'endométriose ou d'infertilité idiopathique.

Cette conclusion est confortée par les analyses de régression logistique qui n'ont pas montré d'association significative entre les anticorps anti-TPO et ces différentes causes d'infertilité.

Il est important de noter que la TAI pourrait toutefois aggraver une pathologie gynécologique sous-jacente. Comme l'ont suggéré Peyneau *et al.* en 2019, les patientes atteintes d'endométriose associée à des troubles thyroïdiens présentaient des formes plus sévères de la maladie, accompagnées de douleurs pelviennes chroniques plus intenses (Peyneau *et al.*, 2019). Ces auteurs ont émis l'hypothèse que les anticorps thyroïdiens pourraient jouer un rôle dans la

prolifération et dans la production de radicaux libres dans les cellules endométriosiques, aggravant ainsi la maladie.

Serin *et al.*, (2021) dans une autre étude ont également mis en évidence des liens possibles entre la TAI et la sévérité du SOPK. Ils ont montré que les patientes atteintes de SOPK et de TAI présentaient des taux d'AMH plus bas que celles avec un SOPK seul (Serin *et al.*, 2021). Une hypothèse expliquant cette interaction pourrait être liée à des polymorphismes du gène de la fibrilline-3, associés au SOPK, qui modifient l'activité du TGF- β , un régulateur clé de la tolérance immunitaire et pourraient contribuer à une susceptibilité accrue à l'auto-immunité (Romitti *et al.*, 2018).

En définitive, nos résultats suggèrent que la présence d'anti- TPO chez des patientes euthyroïdiennes infertiles n'est pas directement associée à une prévalence plus élevée de SOPK, d'endométriose, ou d'infertilité idiopathique.

Toutefois, une surveillance attentive des patientes souffrant à la fois de TAI et de pathologies gynécologiques paraît nécessaire, car la TAI entraînerait une aggravation potentielle des symptômes.

Des études plus complètes seront nécessaires pour mieux comprendre les interactions complexes entre la TAI et ces conditions gynécologiques. Ces études permettraient de développer des stratégies de prise en charge adaptées pour optimiser les résultats en procréation médicalement assistée chez ces patientes.

Pour une meilleure compréhension et afin de compléter ce travail, nous avons essayé d'approfondir nos investigations en explorant les corrélations existant entre l'âge, les anti-TPO, la TSH, l'AMH et la vitamine D.

Les résultats des différentes analyses ont révélé une corrélation significative et négative entre l'âge et l'AMH dans les deux groupes étudiés (coefficient de corrélation $r = -0,342$ $p < 0,05$ dans le groupe anti-TPO positifs ; $r = -0,383$ $p < 0,05$ pour le groupe témoin).

Cette relation inverse entre l'âge et l'AMH est bien établie en biologie de la reproduction, reflétant la diminution naturelle de la réserve ovarienne avec l'âge (Nelson *et al.*, 2013). L'AMH est en effet largement reconnue comme un marqueur de la réserve ovarienne et sa diminution progressive avec l'âge témoigne du déclin de la quantité et de la qualité des ovocytes disponibles au cours de la vie de la femme.

Concernant les anti-TPO, nous avons mis en évidence une corrélation positive et significative avec la TSH dans le groupe des patientes positives aux anti- TPO ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Cette corrélation positive laisse suggérer que la présence des anticorps pourrait être associée à des dommages subcliniques de la thyroïde, même en absence de dysfonctionnement

thyroïdien manifeste, comme l'indiquent les niveaux normaux de TSH. L'élévation de la TSH observée pourrait être interprétée comme une réponse compensatoire de l'hypophyse pour maintenir l'homéostasie thyroïdienne, un phénomène bien décrit dans la littérature (Shimizu *et al.*, 2023). Ces résultats appuient l'idée que les anticorps anti-TPO sont susceptibles de refléter une atteinte immunitaire thyroïdienne précoce, sans nécessairement se traduire immédiatement par un dysfonctionnement thyroïdien clinique.

En revanche, nos résultats n'ont pas montré de corrélation significative entre les anti-TPO et les niveaux d'AMH. Ce constat est en accord avec les travaux de Polyzos *et al.*, (2015) portant sur près de 5000 patientes qui rapportent que la présence d'autoanticorps thyroïdiens n'a pas d'impact direct sur la réserve ovarienne, notamment chez des patientes euthyroïdiennes (Polyzos *et al.*, 2015 ; Osuka *et al.*, 2018).

Pour une meilleure exploration des interactions entre la TSH et d'autres variables hormonales, nous avons suivi les recommandations de l'American Thyroid Association (ATA) qui, dans ses guidelines de 2017, définit un seuil de TSH de 2,5 mUI/l comme limite supérieure pour les femmes en parcours de procréation médicalement assistée (PMA) (Alexander *et al.*, 2017). Nous avons ainsi subdivisé notre cohorte de patientes en fonction de leur niveau de TSH (supérieur ou inférieur à 2,5 mUI/l) pour évaluer si des différences dans les corrélations entre les paramètres étudiés pouvaient être observées.

Les résultats obtenus ont révélé, dans le groupe des patientes positives aux anti-TPO, une association entre des niveaux plus bas de TSH et des concentrations plus élevées de vitamine D. En particulier, chez les patientes avec une TSH inférieure à 2,5 mUI/l, les niveaux moyens de vitamine D étaient de $22,98 \pm 9,79$ ng/ml, tandis que dans le sous-groupe avec une TSH supérieure à 2,5 mUI/l, les niveaux de vitamine D étaient significativement plus bas, à $17,04 \pm 7,90$ ng/ml ($p < 0,05$).

Cette différence suggère une relation potentielle entre des niveaux élevés de TSH et une carence en vitamine D chez les patientes positives aux anti-TPO.

Les résultats soulèvent l'hypothèse d'une implication possible de la vitamine D dans la modulation de la fonction thyroïdienne, en particulier dans un contexte de thyroïdite auto-immune subclinique.

Cette observation rejoint les éléments discutés précédemment, à savoir que la littérature actuelle soutient fortement l'hypothèse d'un effet immunorégulateur de la vitamine D, capable de moduler la réponse auto-immune.

En effet, plusieurs études ont montré que la vitamine D peut contribuer à une réduction des titres d'autoanticorps antithyroïdiens, ce qui pourrait avoir des implications thérapeutiques

importantes dans la prise en charge des patientes atteintes de TAI (Chaudhary *et al.*, 2016). Les travaux de Krysiak *et al.*, (2019) montrent par ailleurs, que la supplémentation en sélénométhionine pourrait potentialiser cet effet, renforçant ainsi la modulation immunitaire apportée par la vitamine D.

Au-delà de son rôle dans la régulation de l'auto-immunité, il est essentiel de rappeler que la vitamine D joue également un rôle crucial dans la fonction reproductive féminine. De nombreuses études mettent en lumière l'importance de cette vitamine dans plusieurs aspects de la reproduction, notamment la régulation des cycles menstruels, la maturation des ovocytes et l'amélioration de la qualité embryonnaire.

Les travaux de Ozkan *et al.*, (2010) ; Moridi *et al.*, (2020) et Fichera *et al.*, (2020) ont démontré que la vitamine D était impliquée dans la qualité des ovocytes et dans le développement embryonnaire, éléments clés pour une réussite des traitements en PMA (Ozkan *et al.*, 2010 ; Moridi *et al.*, 2020 ; Fichera *et al.*, 2020). Son rôle dans la régulation du cycle ovarien a également été rapporté par Voulgaris *et al.*, (2017). Une étude récente menée par Liu *et al.*, (2023) a exploré l'association entre la TAI, le niveau sérique de vitamine D et les résultats de grossesse chez des patientes ayant recours à une fécondation in vitro (FIV). Cette étude a révélé que le nombre d'embryons de bonne qualité diminuait chez les patientes atteintes de TAI présentant une carence en vitamine D, illustrant ainsi l'impact direct de cette vitamine sur la réussite des traitements de PMA.

Ce constat conforte bien l'idée que la vitamine D est non seulement essentielle pour la modulation de la réponse auto-immune thyroïdienne, mais également pour optimiser les fonctions reproductives, notamment dans un contexte d'infertilité associée à une TAI.

Par conséquent, nos résultats et ceux de la littérature convergent vers la nécessité de dépister systématiquement les carences en vitamine D chez les patientes souffrant de TAI, en particulier celles engagées dans un parcours de PMA.

Il est tout aussi important de corriger ces déficits, car un taux optimal de vitamine D pourrait non seulement réduire les titres d'auto-anticorps, mais aussi améliorer la qualité des ovocytes et les résultats des traitements de reproduction.

Ainsi, un suivi régulier du statut vitaminique et une intervention adaptée devraient faire partie intégrante de la prise en charge de ces patientes, visant à optimiser à la fois la santé thyroïdienne et reproductive.

3. Mise en évidence des anticorps anti-TPO dans le liquide folliculaire ovocytaire.

La question qui se pose alors est de savoir si les anticorps anti-TPO exercent leur effet uniquement en perturbant la production des hormones thyroïdiennes, induisant ainsi une action

indirecte sur la fertilité, ou s'ils pourraient également agir directement sur les tissus du système reproducteur. Pour explorer cette hypothèse, nous avons recherché leur présence dans le liquide folliculaire.

Nos résultats ont montré que les anticorps anti-TPO sont effectivement détectables dans le liquide folliculaire des patientes avec anti-TPO sériques positifs, et absents dans le groupe témoin, ne présentant pas d'anti-TPO sériques. Cette observation est en accord avec les travaux de Monteleone *et al.*, (2011) et de Medenica *et al.*, (2018), qui ont également rapporté la présence de ces anticorps dans cet environnement spécifique (Monteleone *et al.*, 2011 ; Medenica *et al.*, 2018). Toutefois, les concentrations d'anti-TPO étaient significativement plus élevées dans le sérum (en moyenne 139,8 UI/l) que dans le liquide folliculaire (57,8 UI/l en moyenne), ce qui rejoint les conclusions de Monteleone *et al.*, (2011) et Bastos *et al.*, (2023). Cette différence suggère le rôle sélectif de la barrière sang-follicule, qui limite normalement le passage des anticorps du sang vers le liquide folliculaire. Cependant, lorsque les auto-anticorps sont présents en quantités élevées dans la circulation, un passage partiel pourrait survenir, expliquant ainsi leur détection dans le liquide folliculaire.

Afin de déterminer à partir de quel seuil sérique les anticorps anti-TPO deviennent détectables dans le liquide folliculaire, nous avons utilisé une courbe ROC et déterminé le seuil optimal. Ces analyses ont permis de définir un seuil de détection à partir de concentrations sériques d'anti-TPO supérieures à 172,9 UI/l.

À l'heure actuelle, la littérature ne rapporte aucune autre étude ayant proposé un seuil sérique à partir duquel les anti-TPO deviennent détectables dans le liquide folliculaire.

Cette observation pourrait expliquer pourquoi les niveaux élevés d'anti-TPO sont fréquemment associés aux troubles de la fertilité dans la littérature (Poppe *et al.*, 2021). En effet, une concentration d'anti-TPO sérique élevée pourrait être le signe d'une interférence directe au niveau de l'environnement folliculaire, perturbant ainsi les mécanismes de reproduction.

Un mécanisme physiopathologique proposé pour expliquer comment les AAT pourraient perturber les processus reproductifs est suggéré par Bastos *et al.*, (2023).

Dans leur étude, les auteurs ont évalué le profil métabolique du liquide folliculaire et les niveaux d'autoanticorps thyroïdiens chez des patientes atteintes de thyroïdite de Hashimoto ayant des niveaux de TSH dans la norme.

L'analyse métabolomique, une méthode permettant d'identifier et de quantifier l'ensemble des métabolites dans un échantillon biologique a permis de mettre en évidence des altérations métaboliques spécifiques chez ces patientes.

Plus précisément, quinze métabolites ont été retrouvés en concentration plus élevée dans le liquide folliculaire des patientes atteintes de thyroïdite de Hashimoto (Bastos *et al.*, 2023). Ces métabolites sont impliqués dans cinq voies métaboliques importantes : les voies du métabolisme des glycérophospholipides, de l'acide arachidonique, de l'acide linoléique, de l'acide alpha-linolénique et des sphingolipides. Ces voies métaboliques sont connues pour jouer un rôle clé dans la régulation des fonctions ovariennes, notamment dans la signalisation cellulaire, la régulation des inflammations locales et dans le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire au sein du follicule ovarien (Bastos *et al.*, 2023).

Cette étude laisse penser que le profil métabolique du liquide folliculaire est altéré chez les patientes atteintes de thyroïdite de Hashimoto, ce qui pourrait fournir une explication mécanistique à l'association entre cette maladie auto-immune et les troubles de la fertilité chez ces femmes (Bastos *et al.*, 2023).

Notre prochaine étape consiste à investiguer la possibilité d'une interaction des anticorps anti-TPO, non pas par l'altération des voies métaboliques, mais plutôt par une réaction directe avec leur antigène correspondant. Pour cela, notre objectif sera de rechercher l'expression des antigènes thyroïdiens dans les tissus reproducteurs.

4. Expression immunohistochimique des antigènes thyroïdiens dans les tissus reproducteurs féminins.

Après avoir démontré la présence des anti-TPO dans le liquide folliculaire, nous avons poursuivi nos investigations pour rechercher par IHC l'expression des antigènes thyroïdiens au niveau de l'endomètre et des cellules de la granulosa. Si l'expression des antigènes thyroïdiens dans le système reproducteur est confirmée, les AAT retrouvés dans le liquide folliculaire pourraient réagir avec ces antigènes, provoquant des lésions cellulaires et/ou tissulaires. Cela pourrait expliquer en partie les troubles de la fertilité associés à la TAI.

Avant de procéder à l'analyse immunohistochimique (IHC) pour la mise en évidence de ces antigènes, nous avons réalisé des colorations à l'HE sur les tissus cibles afin de confirmer l'intégrité et l'état des échantillons et observer leurs caractéristiques spécifiques.

Concernant l'endomètre, nous avons observé un allongement des glandes, une architecture sinueuse, ainsi qu'une densité stromale vasculaire et fibroblastique, des caractéristiques typiques d'un endomètre en phase proliférative (Planche 1).

L'analyse IHC a révélé une **expression significative de la TPO** dans les cellules épithéliales glandulaires de l'endomètre prolifératif (Planche 2), ce qui s'accorde avec les travaux de

Rahnama *et al.*, (2020), qui ont également mis en évidence l'expression de la TPO à ce stade du cycle.

Par ailleurs, nous avons noté une expression marquée de la TG dans le cytoplasme des cellules épithéliales glandulaires (Planche 3).

Les travaux de Catalano *et al.*, (2007) ont révélé la présence de transcrits génétiques de la TG, sans toutefois parvenir à démontrer son expression par immunohistochimie (IHC). Ils ont noté : « Nous n'avons pas réussi à détecter la protéine TG par immunohistochimie ou immunoblotting dans l'endomètre. Nous n'avons donc pas pu confirmer la possibilité d'une synthèse locale de T4 » (Catalano *et al.*, 2007).

Nos résultats ont donc permis de mettre en évidence pour la première fois l'expression de la TG dans l'endomètre par IHC.

Ces résultats soutiennent d'une part l'hypothèse d'une action directe des anticorps anti-TPO et anti-TG sur le système reproducteur et suggèrent d'autre part un rôle fonctionnel des protéines thyroïdiennes dans le système reproducteur féminin.

En effet, de manière similaire à leur action au niveau des thyrocytes, les anti-TPO pourraient déclencher des mécanismes de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité médiée par le composant C3 du complément, tandis que les anticorps anti-TG pourraient également induire des réponses cytotoxiques via l'ADCC (Bogusławska *et al.*, 2022 ; Aghajanova *et al.*, 2011). Cela pourrait conduire à des inflammations, des perturbations de la fonction cellulaire et à des lésions tissulaires, impactant l'implantation embryonnaire et la placentation et par conséquent contribuer à l'infertilité ou à des complications obstétricales. Par ailleurs, ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les antigènes thyroïdiens pourraient jouer un rôle dans le fonctionnement de l'endomètre.

En effet, l'expression d'autres gènes liés au métabolisme thyroïdien dans l'endomètre, comme DIO2, SLC5A5, et P4HB (Aghajanova *et al.*, 2011 ; Catalano *et al.*, 2007) suggère que l'endomètre pourrait être un site de production locale d'hormones thyroïdiennes. Cette production pourrait être perturbée par la présence d'anticorps anti-thyroïdiens, affectant ainsi la fonction hormonale et influençant négativement le déroulement de la grossesse.

Pour les cellules de la granulosa folliculaire, l'analyse des coupes traitées à l'HE a permis de visualiser leur organisation concentrique typique de la phase folliculaire, avec des noyaux ronds et une chromatine diffuse, témoignant d'une synthèse active de ribosomes.

L'IHC a révélé une expression cytoplasmique marquée de la TPO et de la TG dans ces cellules (Planche 5 et 6) concordant avec les observations de Monteleone *et al.*, (2017) pour la TPO.

À l'heure actuelle, notre étude est la première à avoir recherché et démontré l'expression de la TG dans les cellules de la granulosa par IHC.

Les anti-TG et les anti-TPO, présents dans le liquide folliculaire (Monteleone *et al.*, 2011), pourraient agir de manière similaire à leur action au niveau des thyrocytes, comme décrit précédemment, et perturber le processus de folliculogénèse, altérant ainsi la qualité des ovocytes.

Par ailleurs, l'expression de ces antigènes dans le système reproducteur soutient l'hypothèse proposée par Monteleone *et al.*, (2017) selon laquelle le follicule ovarien humain pourrait aussi être une "unité indépendante de production d'hormones thyroïdiennes".

Cette hypothèse est soutenue par le fait que des composants clés nécessaires à la production d'hormones thyroïdiennes, tels que la TPO, la TG, le récepteur de la thyrotropine (TSHR) (Aghajanova *et al.*, 2011) et les dual oxydases 1 et 2 (Duox-1, Duox-2) (Buck *et al.*, 2019) sont également exprimées dans les cellules de la granulosa (CG). Cela implique la possibilité d'une synthèse locale d'hormones thyroïdiennes (Godlewska *et al.*, 2019).

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la régulation de la folliculogénèse et dans le maintien d'une fonction ovarienne optimale (Brown *et al.*, 2023; Colella *et al.*, 2020). Si une production locale d'hormones thyroïdiennes (HT) est démontrée, la présence d'autoanticorps thyroïdiens (AAT) pourrait perturber la fonction thyroïdienne locale, entraînant une carence en hormones thyroïdiennes au niveau tissulaire. Cela pourrait altérer le processus de folliculogénèse et affecter négativement la qualité des ovocytes.

En conclusion, nos résultats soutiennent l'idée que la TAI pourrait influencer la fertilité et la grossesse en générant une réaction inflammatoire par interaction avec les antigènes présents à ce niveau et en perturbant localement la production d'hormones thyroïdiennes dans le système reproducteur. Ils mettent en lumière la nécessité d'une évaluation approfondie des fonctions thyroïdiennes chez les patientes infertiles et les femmes enceintes, afin d'optimiser leur prise en charge et de prévenir les complications. Des recherches supplémentaires sont indispensables pour approfondir notre compréhension des mécanismes physiopathologiques reliant les AAT à la fertilité. Elles porteront particulièrement sur des études *in vivo* ciblant l'interaction des anti-TPO et des anti-TG avec leurs antigènes respectifs dans le système reproducteur. Ces investigations permettraient de mieux cerner leurs effets directs sur la folliculogénèse et sur l'implantation embryonnaire. Il serait également intéressant de compléter ces études pour confirmer la production d'hormones thyroïdiennes par le système reproducteur féminin, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives quant à leur rôle potentiel dans la régulation de la fertilité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

La prévalence importante de la thyroïdite auto-immune (TAI) chez les femmes consultant pour infertilité en Algérie, ainsi que les risques significatifs pour la fertilité féminine et la santé de la grossesse, souligne l'importance d'une prise en charge particulière pour ces patientes. Nos travaux s'inscrivent dans une perspective visant à mieux comprendre les liens complexes entre les troubles thyroïdiens et les dysfonctionnements reproductifs, apportant des éclairages nouveaux sur des mécanismes jusque-là peu explorés.

Les dernières directives de l'European Thyroid Association (ETA) 2021 recommandent le dosage de la TSH et la recherche systématique des autoanticorps thyroïdiens (AAT) chez les femmes suivant un parcours en procréation médicalement assistée (PMA). Ces recommandations mettent en évidence la nécessité d'une évaluation approfondie des fonctions thyroïdiennes dans un contexte de PMA, tout en précisant que la mise en place d'un traitement doit être personnalisée en fonction de divers facteurs, notamment l'âge de la patiente, son statut ovarien, ses antécédents de fausses couches et la cause de l'infertilité. Par ailleurs, il est crucial de corriger les niveaux de vitamine D, un paramètre souvent impliqué dans les processus inflammatoires et auto-immuns, et de promouvoir une hygiène de vie globale améliorée.

Bien que le mécanisme précis par lequel les AAT affectent la fertilité reste encore à définir entièrement, nos résultats apportent un élément de réponse à cette question. Nous avons observé l'expression de composants essentiels du système thyroïdien, notamment la thyroperoxydase (TPO) et la thyroglobuline (TG), au niveau du système reproducteur. Cette découverte suggère que ces protéines, traditionnellement associées à la fonction thyroïdienne, pourraient également jouer un rôle direct dans les processus de reproduction. Elle permet également de mieux comprendre pourquoi les perturbations de la fonction thyroïdienne influencent la fertilité et les issues de grossesse.

L'expression de TPO et TG dans les organes reproducteurs pourrait expliquer *en partie* comment les autoanticorps antithyroïdiens affectent localement les réponses immunitaires et endocriniennes, impactant ainsi les processus de fertilisation, d'implantation et de maintien de la grossesse. Nos travaux confirment que ces interactions complexes méritent une attention particulière, d'autant que la présence de ces protéines dans les tissus reproducteurs pourrait constituer un point de départ pour des dérégulations locales ayant des conséquences systémiques.

En conclusion, l'identification de la présence de TPO et de TG dans le système reproducteur renforce l'idée que les perturbations thyroïdiennes peuvent avoir un impact direct

sur la fertilité et les issues de la grossesse. Une prise en charge personnalisée, tenant compte de ces interactions complexes, est essentielle pour optimiser les résultats des traitements de la fertilité et améliorer la santé reproductive des patientes. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives de recherche, notamment sur les liens entre la vitamine D, la fonction thyroïdienne et l'auto-immunité thyroïdienne, ainsi que sur les interactions complexes impliquant des pathologies associées telles que l'endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait permettre de développer des interventions thérapeutiques innovantes, ciblées sur ces interactions complexes, avec pour objectif d'améliorer les chances de conception et de garantir des grossesses plus sûres. Enfin, nos travaux rappellent l'importance d'intégrer ces nouvelles données dans les stratégies de gestion de l'infertilité pour offrir aux patientes une prise en charge globale et adaptée à leurs besoins spécifiques.

Perspectives de recherche

Perspectives épidémiologiques :

➤ **Normes spécifiques à la population locale :** Une étude à large échelle visant à établir des normes pour les valeurs de référence de la TSH spécifiques à notre population est cruciale afin de mieux évaluer et traiter les troubles thyroïdiens dans ce contexte. Cela permettrait d'adapter les recommandations diagnostiques et thérapeutiques aux particularités épidémiologiques et biologiques locales.

Perspectives en physiologie et physiopathologie :

➤ **Interactions des anticorps et impacts sur la fertilité :** Il serait intéressant de mener des études in vivo pour examiner l'interaction des anticorps anti-TPO et anti-TG avec leurs antigènes respectifs, ainsi que l'impact de la formation du complexe immunitaire dans les tissus reproducteurs féminins. Ces investigations pourraient clarifier leurs effets directs sur la folliculogénèse et l'implantation embryonnaire, et permettre d'identifier des cibles potentielles pour de nouvelles interventions thérapeutiques.

➤ **Production hormonale par le système reproducteur :** Il est important de confirmer la production d'hormones thyroïdiennes par le système reproducteur féminin, ce qui ouvrirait de nouvelles perspectives quant à leur rôle potentiel dans la régulation de la fertilité. Cela inclut la recherche d'autres antigènes thyroïdiens impliqués dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, tels que le NIS (Sodium Iodide Symporter) ou la pendrine, pour comprendre leur rôle dans les interactions locales et systémiques.

Perspectives nutritionnelles et immunologiques

➤ **Impact de la vitamine D sur la fonction thyroïdienne :** Étant donné le lien établi entre la vitamine D, la fonction thyroïdienne et la thyroïdite auto-immune (TAI), il serait intéressant de mener des études longitudinales pour évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la fonction thyroïdienne sur de longues périodes. Ces études permettront d'approfondir notre compréhension des effets à long terme de la vitamine D sur les niveaux de TSH et les marqueurs d'auto-immunité.

➤ **Rôle immunomodulateur de la vitamine D :** Compte tenu du rôle immunorégulateur de la vitamine D, des recherches supplémentaires doivent être entreprises pour explorer les mécanismes par lesquels cette vitamine influence la thyroïdite auto-immune (TAI) et d'autres maladies auto-immunes associées. Ces études pourraient inclure des analyses des voies

moléculaires et cellulaires impliquées dans les effets immunomodulateurs de la vitamine D, en ciblant notamment les interactions entre les lymphocytes T régulateurs, les cytokines inflammatoires, et les tissus thyroïdiens et reproducteurs.

Perspectives cliniques et multidisciplinaires

➤ **Interactions entre la TAI, l'endométriose et le SOPK :** Des études plus complètes sont nécessaires pour explorer les interactions complexes entre la TAI, l'endométriose et le SOPK pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels la TAI pourrait aggraver ces pathologies. Elles permettront de développer des stratégies de prise en charge adaptées pour optimiser les résultats en PMA chez ces patientes, en intégrant une approche multidisciplinaire qui inclut la gestion des comorbidités et des facteurs métaboliques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Skjoldebrand Sparre L, Hovatta O (2011).** Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil. Steril.* 95, 230–237.
- **Akdader-Oudahmane, S., Hamouli-Saïd, Z., Zimmermann, M. B., Kherrab, H., Azzoug, S., & Meskine, D. (2020).** High prevalence of TPO-Abs and subclinical hypothyroidism in iodine-sufficient pregnant women in Northern Algeria. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 61, 126533. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126533>
- **Aljarad, M., Alhalabi, N., Hamad, A., Nmr, N., Abbas, F., Alkhatib, A., Alhalabi, M., Al-Hammami, H., & Ibrahim, N. (2019).** Prevalence of Thyroid Autoimmune Antibodies in Women Seeking Fertility Care in Damascus, Syria. *Cureus*, 11(8), e5315. <https://doi.org/10.7759/cureus.5315>.
- **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. (2017).** Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. DOI.
- **Altmae S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A. (2013).** MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reprod. Sci.* 20, 308–317.
- **Altmae S, Reimand J, Hovatta O, Zhang P, Kere J, Laisk T, Saare M, Peters M, Vilo J, Stavreus-Evers A.(2012).** Research resource: interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulation, and integrated regulatory networks. *Mol. Endocrinol.* 26, 203–217.
- **Aplin JD, Haigh T, Lacey H, Chen CP, Jones CJ. (2000).** Tissue interactions in the control of trophoblast invasion. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 55, 57–64.
- **Ayesha, Jha V, Goswami D.(2016).** Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J. Clin. Diagn. Res.* 10, QC10–QC12.
- **Babić Leko, M., Jureško, I., Rozić, I., Pleić, N., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2023).** Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3586. <https://doi.org/10.3390/ijms24043586>
- **Bahreiny, S. S., Ahangarpour, A., Amraei, M., Mansouri, Z., Pirsadeghi, A., Kazemzadeh, R., Javidan, M., Karamali, N., Bastani, M. N., & Dabbagh, M. R. (2024).** Autoimmune thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: Tracing links through systematic review and meta-analysis. *Journal of reproductive immunology*, 163, 104215. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104215>
- **Bahri S, Tehrani FR, Amouzgar A, Rahmati M, Tohidi M, Vasheghani M, Azizi F. (2019).** Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: A longitudinal population study with a 12-year follow up. *BMC Endocr. Disord.* 19, 47.
- **Baranowska-Bik, A., & Bik, W. (2020).** The Association of Obesity with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Function-Possible Mechanisms of Bilateral Interaction. *International journal of endocrinology*, 2020, 8894792. <https://doi.org/10.1155/2020/8894792>

- **Barbieri RL. (2014).** The Endocrinology of the Menstrual Cycle. *Human Fertility*, 145–169. DOI: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7.
- **Bastos, D. C. da S., Chiamolera, M. I., Silva, R. E., Borges de Souza, M. D. C., Antunes, R. A., Souza, M. M., Mancebo, A. C. A., Arêas, P. C. F., Reis, F. M., Lo Turco, E. G., Bloise, F. F., & Ortiga-Carvalho, T. M. (2023).** Metabolomic analysis of follicular fluid from women with Hashimoto thyroiditis. *Scientific Reports*, 13, 12497. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39249-9>
- **Beneventi F, De Maggio I, Bellingeri C, Cavagnoli C, Spada C, Boschetti A. (2022).** Thyroid autoimmunity and adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort study. *Endocrine*, 76(1), 198–207. DOI: 10.1007/s12020-021-02958-w.
- **Benzian Z., Benabadji N., Semrouni M., Megueni K. (2023).** Prévalence de la thyroïdite auto-immune dans la population adulte de la ville d’Oran. *Annales d'Endocrinologie*, 84(5), 583. DOI : [10.1016/j.ando.2023.07.209](https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.07.209).
- **Biomol, Biochemicals.** *Procedure of an immunohistochemical assay*. Disponible sur : <https://www.biomol.com/resources/applications/immunohistochemistry/>. Site consulté le 04/09/2024 à 18h.
- **Bizzaro, G., & Shoenfeld, Y. (2015).** Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunologic research*, 61(1-2), 46–52. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8579-z>
- **Bessaguet, F. Suteau, V. & Desmoulière, A. (2023).** La glande thyroïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(631), 53–56. DOI: [10.1016/j.actpha.2023.10.013](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.10.013).
- **Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Kolte AM, Hilsted LM, Christiansen OB, Nielsen CH, Nielsen HS. (2019).** Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Thyroid*, 29, 1465–1474.
- **Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E, Piekietko-Witkowska A.(2022).** Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur. Thyroid. J.* 11(1), e210024. DOI: 10.1530/ETJ-21-0024.
- **Boulares A., Atallah I., Boulaa Y. (2021).** Les pathologies thyroïdiennes : Prévalence et facteurs du risque dans le Centre et l’Est du Nord Algérien. *Mémoires en Pharmacie*, Université Constantine Salah Bounidere. Disponible sur : <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/1134>.
- **Brown ED, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. (2023).** The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 24(12), 9815. DOI: 10.3390/ijms24129815.
- **Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. (2022).** Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13, 768363. PMID: 35721757; PMCID: PMC9204244.
- **Bui, L., Zhu, Z., Hawkins, S., Cortez-Resendiz, A., & Bellon, A. (2021).** Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE open medicine*, 9, 20503121211014073. <https://doi.org/10.1177/20503121211014073>
- **Catalano, R. D., Critchley, H. O., Heikinheimo, O., Baird, D. T., Hapangama, D., Sherwin, J. R. A., Charnock-Jones, D. S., Smith, S. K., & Sharkey, A. M. (2007).** Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. *Molecular Human Reproduction*, 13(9), 641–654. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam021>

- **Cardot-Bauters C, Ladsous M, Benomar K, d'Herbomez M, Wémeau JL. (2015).** Auto-immunité antithyroïdienne. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*.
- **Chaudhary, S., Dutta, D., Kumar, M., Saha, S., Mondal, S. A., Kumar, A., & Mukhopadhyay, S. (2016).** Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(3), 391–398. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.179997>
- **Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL, Chen CH. (2017).** Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid*, 27(9), 1194–1200. DOI: 10.1089/thy.2017.0139.
- **Clermont Y, Lalli M, Bencsath-Makkai Z. (2006).** *Atlas d'histologie en microscopie optique*. Disponible sur : http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/bc_9_F.html. Site consulté le 21/06/2024.
- **Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. (2014).** Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum. Reprod. Update*, 20(6), 884–904. DOI: 10.1093/humupd/dmu028.
- **Cooper DS, Laurberg P. (2013).** Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1, 238–249.
- **Coscia, F., Taler-Verčič, A., Chang, V. T., Sinn, L., O'Reilly, F. J., Izoré, T., Renko, M., Berger, I., Rappsilber, J., Turk, D., & Löwe, J. (2020).** The structure of human thyroglobulin. *Nature*, 578(7796), 627–630. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4>
- **Croxatto HB. (2002).** Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod. Biomed. Online*, 4(2), 160–169. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61935-9. PMID: 12470580.
- **Cuman C, Menkhorst EM, Rombauts LJ, Holden S, Webster D, Bilandzic M, Osianlis T, Ding X, Yang L, Wang J, Tang R, Chen Q, Pan J, Yang H, Chen X, Chen Z, Mu L. (2018).** Subclinical Hypothyroidism in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 9, 700.
- **Czarnocka, B., Eschler, D. C., Godlewska, M., & Tomer, Y. (2013).** Thyroid Autoantibodies: Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies. In *Autoantibodies: Third Edition* (pp. 365-373). Elsevier B.V.. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56378-1.00044-7>
- **Czarnywojtek, A., Florek, E., Pietrończyk, K., Sawicka-Gutaj, N., Ruchała, M., Ronen, O., Nixon, I. J., Shaha, A. R., Rodrigo, J. P., Tufano, R. P., Zafereo, M., Randolph, G. W., & Ferlito, A. (2023).** The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 12(4), 1452. <https://doi.org/10.3390/jcm12041452>
- **Dason, E. S. Koshkina, O. Chan, C. & Sobel, M. (2024).** Diagnostic et prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 196(13), E449–E459. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231251-f>
- **Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. (1988).** Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 72, 108–112.
- **Dhillon-Smith, R. K., Middleton, L. J., Sunner, K. K., Cheed, V., Baker, K., Farrell-Carver, S., Bender-Atik, R., Agrawal, R., Bhatia, K., Edi-Osagie, E., Ghobara, T., Gupta, P., Jurkovic, D., Khalaf, Y., MacLean, M., McCabe, C., Mulbagal, K., Nunes, N., Overton, C., Quenby, S., Coomarasamy, A. (2019).** Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England journal of medicine*, 380(14), 1316–1325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812537>

- **Di Jeso B, Arvan P (2016).** *Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology.* *Endocrine Reviews* 37, 2–36. (10.1210/er.2015-1090)
- **Dimitriadis E (2013).** Preimplantation human blastocysts release factors that differentially alter human endometrial epithelial cell adhesion and gene expression relative to IVF success. *Hum. Reprod.* 28, 1161–1171.
- **Ding, X., Yang, L., Wang, J., Tang, R., Chen, Q., Pan, J., Yang, H., Chen, X., Chen, Z., & Mu, L. (2018).** Subclinical Hypothyroidism in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 9, 700. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00700>
- **Dragomir, R. E., Toader, O. D., Gheoca Mutu, D. E., & Stănculescu, R. V. (2024).** The Key Role of Vitamin D in Female Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*, 16(7), e65560. <https://doi.org/10.7759/cureus.65560>
- **Dubska, M., Banga, J. P., Plochocka, D., Hoser, G., Kemp, E. H., Sutton, B. J., Gardas, A., & Gora, M. (2006).** Structural insights into autoreactive determinants in thyroid peroxidase composed of discontinuous and multiple key contact amino acid residues contributing to epitopes recognized by patients' autoantibodies. *Endocrinology*, 147(12), 5995–6003. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0912>
- **Dufourny L, Gennetay D, Martinet S, Lomet D, Caraty A (2016).** The Content of Thyroid Hormone Receptor α in Ewe Kisspeptin Neurones is not Season-Dependent. *J. Neuroendocrinol.* 28(2), 12344. DOI: 10.1111/jne.12344. PMID: 26644229.
- **Eleftheriadou, A. M., Mehl, S., Renko, K., Kasim, R. H., Schaefer, J. A., Minich, W. B., & Schomburg, L (2020).** Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 183(6), 571–580.
- **El-Hamzaoui S. A. Dikoumba A (2005).** Spermogramme et spermocytogramme. *Rev. Fr. Lab.* 2005(369), 29–34. DOI: 10.1016/s0338-9898(05)80075-7.
- **Ellederová Z, Cais O, Susor A, Uhlířová K, Kovářová H, Jelínková L, Tomek W, Kubelka M (2008).** ERK1/2 map kinase metabolic pathway is responsible for phosphorylation of translation initiation factor eIF4E during in vitro maturation of pig oocytes. *Mol. Reprod. Dev.* 75(2), 309–317.
- **Escobar-Morreale H. F. (2018).** Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14(5), 270–284. DOI: 10.1038/nrendo.2018.24.
- **Espiard S. Vlaeminck-Guillem V. (2019).** Structure et physiologie de la thyroïde [Structure and physiology of the thyroid]. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 16(4), 1–17. (Article 10-002-B-10).
- **ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., Kolibianakis, E., Kunicki, M., La Marca, A., Lainas, G. (2020).** ESHRE guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open*, 2020(2), hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
- **Fasy Elizabeth, Marschall Runge, Andrew Greganti (2011).** Hyperthyroïdie. *Médecine interne de Netter.* Elsevier Masson, Pages 340–347. ISBN 9782294709517.
- **Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. (2011).** ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 26(7), 1616–1624.

- **Fichera M, Török P, Tesarik J, Della Corte L, Rizzo G, Garzon S, Carlea A, Di Angelo Antonio S, Zito G, Panella MM. (2020).** Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 71(3), 276–285.
- **Franchi A, Zaret J, Zhang X, Bocca S, Oehinger S. (2010).** Expression of immunomodulatory genes, their protein products and specific ligands/receptors during the window of implantation in the human endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 14, 413–421.
- **Garbuglia AR, Lapa D, Pauciullo S, Raoul H, Pannetier D. (2023).** Nipah Virus: An Overview of the Current Status of Diagnostics and Their Role in Preparedness in Endemic Countries. *Viruses*, 15(10), 2062. <https://doi.org/10.3390/v15102062>
- **Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. (2007).** Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin. Reprod. Med.* 25, 445–453.
- **Genot A. (2010).** Thyroïde et grossesse. *Rev. Francophone des Laboratoires*, 2010(421), 69–75. ISSN 1773-035X.
- **Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. (1993).** Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 16, 881–888.
- **Glinoe D (1997).** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr. Rev.* 18, 404–433.
- **Godlewska M, Arczewska KD, Rudzińska M, Łyczkowska A, Krasuska W, Hanusek K.(2017).** Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS ONE*, 12(6), e0179066.
- **Godlewska M, Banga PJ. (2019).** *Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer.* *Biochimie* 196, 34–45. (10.1016/j.biochi.2019.02.003)
- **Godlewska M, Czarnocka B, Gora M. (2012).** *Localization of key amino acid residues in the dominant conformational epitopes on thyroid peroxidase recognized by mouse monoclonal antibodies.* *Autoimmunity* 45, 476–484. (10.3109/08916934.2012.682667)
- **Godlewska M, Gawel D, Buckle AM, Banga JP. (2019).** *Thyroid peroxidase revisited – what’s new?* *Hormone and Metabolic Research* 51, 765–769. (10.1055/a-1057-9469)
- **Golfier, F., Chanavaz-Lacheray, I., Descamps, P., Agostini, A., Poilblanc, M., Rousset, P., Bolze, P. A., Panel, P., Collinet, P., Hebert, T., Graesslin, O., Martigny, H., Brun, J. L., Déchaud, H., de Malartic, C. M., Piechon, L., Wattiez, A., Chapron, C., & Daraï, E. (2018).** The definition of Endometriosis Expert Centres. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 47(5), 179–181.
- **Grassi, G., Balsamo, A., Ansaldi, C., Balbo, A., Massobrio, M., & Benedetto, C. (2001).** Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 15(5), 389–396.
- **Gregoraszczyk EL, Skalka M. (1996).** Thyroid hormone as a regulator of basal and human chorionic gonadotrophin-stimulated steroidogenesis by cultured porcine theca and granulosa cells isolated at different stages of the follicular phase. *Reprod. Fertil. Dev.* 8(6), 961–967.

- **Gurung P, Yetiskul E, Jialal I. (2023).** Physiology, Male Reproductive System. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538429/>. Site consulté le 21/06/2023 à 10h.
- **Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. (2022).** Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Med. Biol.* 21, e12427.
- **Hayter S. M. Cook M. C. (2012).** Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Rev.* 11(10), 754–765. PMID: 22387972.
- **Henson JR, Carter SN, Freeman DA. (2013).** Exogenous T₃ elicits long day-like alterations in testis size and the RFamides Kisspeptin and gonadotropin-inhibitory hormone in short-day Siberian hamsters. *J. Biol. Rhythms.* 28(3), 193–200.
- **Heyden EL, Wimalawansa SJ. (2018).** Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 180, 41–50.
- **Hirsch I. H. (2021).** Fonction reproductrice masculine. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-l%E2%80%99homme/biologie-du-syst%C3%A8me-reproducteur-masculin/fonction-reproductrice-masculine>. Site internet consulté le 20/06/24 à 20h.
- **Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002).** Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(2), 489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- **Hu X. Chen Y. Shen Y. Zhou S. Fei W. Yang Y. Que H. (2022).** Correlation between Hashimoto’s thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 13, 1025267.
- **Inoue, Y., Watanabe, M., Inoue, N., Kagawa, T., Shibutani, S., Otsu, H., Saeki, M., Takuse, Y., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2014).** Associations of single nucleotide polymorphisms in precursor-microRNA (miR)-125a and the expression of mature miR-125a with the development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental immunology*, 178(2), 229–235. <https://doi.org/10.1111/cei.12410>
- **Jamilian M. Talaei A. Chehrei A. Rezvanfar M. R. Rafei F. (2017).** The Study of the Effect of Levothyroxine on Dysfunctional Uterine Bleeding (DUB) in Euthyroid Women. *Iran. South Med. J.* 20, 317–325.
- **Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R (2004).** High Frequency of Autoimmune Thyroiditis in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 150(3), 363–369.
- **Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium (2013).** Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 28(6), 1552–1568. PMID: 23528916.
- **Juneo F Silva (2018).** Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of Reproduction*, 99(5), 907–921. DOI: 10.1093/biolre/ioy115.
- **Kaneko Y, Day ML, Murphy CR (2013).** Uterine epithelial cells: serving two masters. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45, 359–363.

- **Karacan, M., Alwaely, F., Cebi, Z., Berberoglugil, M., Batukan, M., Ulug, M., et al. (2013).** Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(4), 376–380. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.002>
- **Kayem G. Batteux F. (2008).** Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale*, 37(11), 1612–1619. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.07.006.
- **Kim M, Park HJ, Seol JW, Jang JY, Cho YS, Kim KR, Choi Y, Lydon JP, Demayo FJ, Shibuya M. (2013).** VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy. *EMBO Mol. Med.* 5, 1415–1430.
- **Kim J. J. Yoon J. W. Kim M. J. Kim S. M. Hwang K. R. Choi Y. M. (2022).** Thyroid autoimmunity markers in women with polycystic ovary syndrome and controls. *Hum. Fertil.* 25(1), 128–134. DOI: 10.1080/14647273.2019.1709668.
- **Kim N. Y. Cho H. J. Kim H. Y. Yang K. M. Ahn H. K. Thornton S. Park J. C. Beaman K. Gilman-Sachs A. Kwak-Kim J. (2011).** Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. *Am. J. Reprod. Immunol.* 65(1), 78–87. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00911.x.
- **Koot YE, Macklon NS. (2013).** Embryo implantation: biology, evaluation, and enhancement. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 25, 274–279.
- **Korevaar T. I. M. Mínguez-Alarcón L. Messerlian C. de Poortere R. A. Williams P. L. Broeren M. A. Hauser R. Souter I. C. (2018).** Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*, 28, 1349–1358.
- **Korevaar, T. I. M. Schalekamp-Timmermans, S. de Rijke, Y. B. Visser, W. E. Visser, W. de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F. Hofman, A. Ross, H. A. Hooijkaas, H. Tiemeier, H. (2013).** Hypothyroxinemia and TPO-Antibody Positivity Are Risk Factors for Premature Delivery: The Generation R Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4382–4390. DOI: 10.1210/jc.2013-1558.
- **Košir Pogačnik, R. Meden Vrtovec, H. Vizjak, A. Uršula Levičnik, A. Slabe, N. Ihan, A. (2014).** Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. *Int. J. Fertil. Steril.* 7, 281–290. DOI: 10.22074/ijfs.2014.4228.
- **Krassas, G. E. Poppe, K. Glinoe, D. (2010).** Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 31(5), 702–755. DOI: 10.1210/er.2009-0033.
- **Krysiak, R. Kowalcze, K. Okopień, B. (2019).** Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status. *Pharmacol. Rep.* 71(2), 367–373. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.11.004.
- **Labster Theory (2024).** *Les différents types d'ELISA*. Consulté le 14 octobre 2024, sur <https://theory.labster.com/fr/types-elisa/>.
- **Ladsous, M. (2022).** Hypothyroïdie de l'adulte. In J.-L. Wémeau (Ed.), *Les Maladies de la Thyroïde* (Deuxième Édition), Chapitre 15, 180–195. Elsevier Masson. ISBN 9782294775833.
- **Lau, L. Benham, J. L. Lemieux, P. (2021).** Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*, 11, e043751. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043751.

- **Le Bouteiller, P. Tabiasco, J. (2006).** Immunologie de la grossesse : faits nouveaux. *Med. Sci. (Paris)*, 22(8-9), 745–750. PMID: 16962050.
- **Le SN, Porebski BT, McCoey J, Fodor J, Riley B, Godlewska M, Gora M, Czarnocka B, Banga JP, Hoke DE. (2015).** *Modelling of thyroid peroxidase reveals insights into its enzyme function and autoantigenicity.* PLoS ONE 10, e0142615. (10.1371/journal.pone.0142615)
- **Lédée, N. Petitbarat, M. Vezmar, K. Vitoux, D. Rahmati, M. Bensussan, A. Chaouat, G. Balet, R. (2014).** Préparer l'endomètre à l'implantation embryonnaire en adaptant les traitements au profil immunologique endométrial de la patiente. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, 16(2), 150–159. DOI: 10.1684/mte.2014.0513.
- **Leduc-Robert, G. Iews, M. Abdelkareem, A. O. Williams, C. Bloomenthal, D. Abdelhafez, F. Bedaiwy, M. A. (2020).** Prevalence of thyroid autoimmunity and effect of levothyroxine treatment in a cohort of 1064 patients with recurrent pregnancy loss. *Reprod. Biomed. Online*, 40(4), 582–592. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.11.014.
- **Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015).** Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
- **Leger, J. (2014).** Fonction thyroïdienne fœtale et maternelle durant la grossesse et impact cérébral. *Ann. Endocrinol.* 75(5-6), 252. ISSN 0003-4266.
- **Lehman, M. N. Coolen, L. M. Goodman, R. L. (2010).** Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 151(8), 3479–3489. PMID: 20501670; PMCID: PMC2940527.
- **Leiva, P. Schwarze, J. E. Vasquez, P. Ortega, C. Villa, S. Crosby, J. Balmaceda, J. Pommer, R. (2017).** There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 21(4), 361–365. DOI: 10.5935/1676-6391.20170060.
- **Leyland, N. Casper, R. Laberge, P. & Singh, S. S. (2019).** N° 244 - Endométriose : Diagnostic et prise en charge (résumé/déclarations sommaires et recommandations). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC*, 41(Suppl 1), S146–S150. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.02.133>
- **Litwack, G. (2022).** Thyroid hormones. In *Hormones* (4th ed., pp. 101-121). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90262-5.00028-7>
- **Liu, J. Guo, M. Hu, X. Weng, X. Tian, Y. Xu, K. Heng, D. Liu, W. Ding, Y. Yang, Y. Zhang, C. (2018).** Effects of Thyroid Dysfunction on Reproductive Hormones in Female Rats. *Chin. J. Physiol.* 61(3), 152–162. DOI: 10.4077/CJP.2018.BAG551.
- **Liu, S. Xu, F. Wei, H. Huang, C. Chen, X. Lian, R. Zeng, Y. (2020).** The correlation of thyroid autoimmunity and peripheral and uterine immune status in women with recurrent miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 139, 103118. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103118.
- **Lu, H. Huang, Y. Xin, H. Hao, C. Cui, Y. (2018).** The expression of cytokines IFN- γ , IL-4, IL-17A, and TGF- β 1 in peripheral blood and follicular fluid of patients testing positive for anti-thyroid autoantibodies and its influence on in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes. *Gynecol. Endocrinol.* 34(11), 933–939. DOI: 10.1080/09513590.2018.1459546.

- **Magri, F. Schena, L. Capelli, V. Gaiti, M. Zerbini, F. Brambilla, E. (2015).** Anti-Mullerian Hormone as a Predictor of Ovarian Reserve in ART Protocols: The Hidden Role of Thyroid Autoimmunity. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 13(1), 106. DOI: 10.1186/s12958-015-0103-3.
- **Mc Leod, D. S. A. Cooper, D. S. (2012).** The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 42, 252–265. DOI: 10.1007/s12020-012-9716-4.
- **Meena, A. Nagar, P. (2016).** Pregnancy Outcome in Euthyroid Women with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *J. Obstet. Gynecol. India*, 66, 160–165. DOI: 10.1007/s13224-014-0657-6.
- **Meghelli, S., Khelil, N. E. H., Aoumeur, I., Khelil, S., Medjahedi, A., & Berber, N. (2022).** Prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto dans la wilaya de Tlemcen : expérience du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen (Algérie). *Médecine Nucléaire*, 46(2), 69-70. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2022.01.049>
- **Meng, Z., Liu, M., Zhang, Q., Liu, L., Song, K., Tan, J., Jia, Q., Zhang, G., Wang, R., He, Y., Ren, X., Zhu, M., He, Q., Wang, S., Li, X., Hu, T., Liu, N., Upadhyaya, A., Zhou, P., & Zhang, J. (2015).** Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine*, 94(50), e2193. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002193>
- **Merrill, S. J. Minucci, S. B. (2018).** Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 106, pp. 129-145). Academic Press. ISBN 9780128141168.
- **Mesiano, S. DeFranco, E. Muglia, L. J. (2015).** Parturition. In *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 1875–1925). DOI: 10.1016/b978-0-12-397175-3.00042-9.
- **Mjaess, G. Aoun, F. Roumeguère, T. Albisinni, S. (2022).** The Male Reproductive System Anatomy. In: Goonewardene, S. S. Brunckhorst, O. Albala, D. Ahmed, K. (Eds), *Men's Health and Wellbeing*. Springer, Cham.
- **Moini, J. Pereira, K. Samsam, M. (2020).** Chap.2 - Structures et fonctions de la glande thyroïde. Dans *Épidémiologie des troubles thyroïdiens* (pp. 21-43). Elsevier. ISBN 9780128185001.
- **Monteleone, P., Faviana, P., & Artini, P. G. (2017).** Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle?. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 33(7), 574–576. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1296424>
- **Monteleone, P. Parrini, D. Faviana, P. Carletti, E. Casarosa, E. Uccelli, A. (2011).** Female infertility related to thyroid autoimmunity: The ovarian follicle hypothesis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 66(2), 108–114. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.
- **Moridi, I. Chen, A. Tal, O. Tal, R. (2020).** The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6), 1567. DOI: 10.3390/nu12061567.
- **Mustafa, M. Sharifi, AM. Hadj, J. Lizam, E. Aliya, S. (2019).** Male and female infertility: Causes, and management. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 18, 27–32. DOI: 10.9790/0853-1801022732.
- **Nataf, S. 2022.** Enseignement d'histologie humaine, la glande thyroïde. *Université de Lyon / Hospices civils de Lyon*. Consulté le 29/08/2024. URL: <http://histoblog.viabloga.com/texts/la-glande-thyroïde>.
- **Nazarpour, S. Ramezani Tehrani, F. Simbar, M. Tohidi, M. Minooee, S. Rahmati, M. Azizi, F. (2018).** Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism,

- Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103(3), 926–935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.
- **Nazarpour, S. Amiri, M. Bidhendi Yarandi, R. Azizi, F. Ramezani Tehrani, F. (2022).** Maternal Subclinical Hyperthyroidism and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 20, e120949. DOI: 10.5812/ijem.120949.
 - **Negro, R. Mangieri, T. Coppola, L. Presicce, G. C. Gismondi, R. Locorotondo, G. Caroli, P. Pezzarossa, A. Dazzi, D. Hassan, H. (2005).** Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum. Reprod.* 20(6), 1529–1533. DOI: 10.1093/humrep/deh843.
 - **Negro, R. Schwartz, A. Stagnaro-Green, A. (2016).** Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/l. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(10), 3685–3690. DOI: 10.1210/jc.2016-1803.
 - **Nelson, S. M. Telfer, E. E. Anderson, R. A. (2013).** The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum. Reprod. Update*, 19(1), 67–83. DOI: 10.1093/humupd/dms048.
 - **Okamura, T. Okura, T. (2004).** Mechanism of iodide/chloride exchange by pendrin. *Endocrinology*, 145, 4301–4308. DOI: 10.1210/en.2004-0474.
 - **Organisation mondiale de la Santé. (2023).** Estimations de la prévalence de l'infertilité, 1990–2021 : Rapport mondial. OMS.
 - **Organisation mondiale de la Santé. (2020).** *Infertilité*. OMS. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
 - **Osuka, S. Iwase, A. Goto, M. Takikawa, S. Nakamura, T. Murase, T. Kato, N. Bayasula, Kotani, T. Kikkawa, F. (2018).** Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm. Metab. Res.* 50(7), 537–542. DOI: 10.1055/a-0594-7467.
 - **Ozkan, S. Jindal, S. Greenseid, K. Shu, J. Zeitlian, G. Hickmon, C. Pal, L. (2010).** Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 94(3), 1053–1056. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.067.
 - **Palomino, W. A. Argandonˆa, F. Azuˆa, R. Kohen, P. Devoto, L. (2013).** Complement C3 and decay-accelerating factor expression levels are modulated by human chorionic gonadotropin in endometrial compartments during the implantation window. *Reprod. Sci.* 20, 1103–1110. DOI: 10.1177/1933719113481315.
 - **Pandya, A. D., Duttaroy, A. K., Basak, S., Das, M., & Rolin, J. (2015).** *Role of cytokines in healthy and pathological pregnancies*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b19151-25>
 - **Pascual, Z. N. Langaker, M. D. (2023).** Physiology, Pregnancy. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32644730.
 - **Petta, C. A., Arruda, M. S., Zantut-Wittmann, D. E., & Benetti-Pinto, C. L. (2007).** Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(10), 2693–2697. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem267>
 - **Peyneau, M. Kavian, N. Chouzenoux, S. Nicco, C. Jeljeli, M. Toullec, L. Reboul-Marty, J. Chenevier-Gobeaux, C. Reis, F. M. Santulli, P. Doridot, L. Chapron, C. Batteux, F. (2019).**

- Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116(24), 11894–11899. DOI: 10.1073/pnas.1820469116.
- **Polyzos, N. P. Sakkas, E. Vaiarelli, A. Poppe, K. Camus, M. Tournaye, H. (2015).** Thyroid Autoimmunity, Hypothyroidism and Ovarian Reserve: A Cross-Sectional Study of 5000 Women Based on Age-Specific AMH Values. *Hum. Reprod.* 30(7), 1690–1696. DOI: 10.1093/humrep/dev113.
 - **Popa, A. Carsote, M. Cretoiu, D. Dumitrascu, M. C. Nistor, C. E. Sandru, F. (2023).** Study of the Thyroid Profile of Patients with Alopecia. *J. Clin. Med.* 12(3), 1115. DOI: 10.3390/jcm12031115.
 - **Poppe, K. Bisschop, P. Fugazzola, L. Minziori, G. Unuane, D. Weghofer, A. (2021).** European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Thyroid Res.* 9(6), 281–295. DOI: 10.1159/000512790.
 - **Poppe, K. Glinoe, D. Van Steirteghem, A. Tournaye, H. Devroey, P. Schiettecatte, J. (2002).** Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women. *Thyroid*, 12(11), 997–1001. DOI: 10.1089/105072502321120895.
 - **Proust, E. (2022).** Maladie de Basedow. In J.-L. (Ed.), *Les Maladies de la Thyroïde* (2nd ed. pp. 137–152). Elsevier Masson. ISBN 9782294775833.
 - **Rahnama, R. Mahmoudi, A. R. Kazemnejad, S. Salehi, M. Ghahiri, A. Soltanghorae, H. (2021).** Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: A potential target for anti-TPO antibodies. *Clin. Exp. Med.* 21(1), 79–88. DOI: 10.1007/s10238-020-00663-y.
 - **Ramirez, J.-M., Lavabre-Betrand, T. (2014).** *La glande thyroïde. Histologie et pathologie des organes – Université de Montpellier.* <https://histologie.v.unimontpellier.fr/index.php> (consulté le 10 février 2025 à 13h).
 - **Rao, M. Zeng, Z. Zhang, Q. Su, C. Yang, Z. Zhao, S. Tang, L. (2023).** Thyroid Autoimmunity Is Not Associated with Embryo Quality or Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women Undergoing Assisted Reproductive Technology in China. *Thyroid*, 33(3), 380–388. DOI: 10.1089/thy.2022.0184.
 - **Rao, V. A. Kurian, N. K. Rao, K. A. (2023).** Cytokines, NK cells and regulatory T cell functions in normal pregnancy and reproductive failures. *Am. J. Reprod. Immunol.* 89(2), e13667. DOI: 10.1111/aji.13667.
 - **Rendi, M. H. Muehlenbachs, A. Garcia, R. L. Boyd, K. L. (2012).** Female reproductive system. In *Comparative Anatomy and Histology* (pp. 253–284). Academic Press.
 - **Romitti, M. Fabris, V. C. Ziegelmann, P. K. Maia, A. L. Spritzer, P. M. (2018).** Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Connections*, 7(6), 1158–1167. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0387>
 - **Ruf J, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Ferrand M, Carayon P (1994).** *Bispecific thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibodies in patients with various thyroid and autoimmune diseases.* *J Clin Endocrinol Metab* 79, 1404–1409
 - **Ryndak-Swiercz, A. (2010).** Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde [Ontogenesis, anatomy, histology, and physiology of the thyroid]. In *Chapitre 1* (pp. 3–11). ISSN 978-2-294-07464-6.

- **Samarut, J., & Plateroti, M. (2018).** Thyroid Hormone Receptors: Several Players for One Hormone and Multiple Functions. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1801, 1–8. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_1
- **Saran, S. Gupta, B. S. Philip, R. Singh, K. S. Bende, S. A. Agroiya, P. Agrawal, P. (2016).** Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 108–113. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172245>
- **Schlegel, P. N. Katzovitz, M. A. (2020).** Male reproductive physiology. In C. Chapple, W. Steers, C. Evans (Eds.), *Urologic Principles and Practice* (pp. 205–221). Springer.
- **Seungdamrong, A. Steiner, A. Z. Gracia, C. R. Legro, R. S. Diamond, M. P. Coutifaris, C. Schlaff, W. D. Casson, P. Christman, G. M. Robinson, R. D. (2017).** Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertility and Sterility*, 108(5), 843–850. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1334>
- **Serin, A. N., Birge, Ö., Uysal, A., Görar, S., & Tekeli, F. (2021).** Hashimoto's thyroiditis worsens ovaries in polycystic ovary syndrome patients compared to Anti-Müllerian hormone levels. *BMC endocrine disorders*, 21(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00706-9>
- **Sharkey, A. M. Macklon, N. S. (2013).** The science of implantation emerges blinking into the light. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(5), 453–460. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.011>
- **Sharkey, A. M. Smith, S. K. (2003).** The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(2), 289–307. [https://doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00007-5](https://doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00007-5)
- **Shimizu, Y. Matsuyama, M. Noguchi, Y. (2023).** Association between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid stimulating hormone: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 13, 14358. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41545-0>.
- **Shutterstock (2023).** Female reproduction system structure diagram schematic. Disponible sur : <https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/female-reproduction-system-structure-diagram-schematic-2369949907>. Site internet consulté le 20/10/24 à 16h.
- **Shrestha, D., La, X., & Feng, H. L. (2015).** Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Annals of translational medicine*, 3(10), 137. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09>
- **Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018).** Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 16(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
- **Simsek, Y., Cakır, I., Yetmis, M., Dizdar, O. S., Baspinar, O., & Gokay, F. (2016).** Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 21, 85. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.192501>
- **Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016).** Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), 89–94. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>

- **Song, R. H., Wang, B., Yao, Q. M., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. A. (2019).** The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in immunology*, 10, 2349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
- **Sorah, K. Alderson, T. L. (2022).** Hyperthyroidism in pregnancy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575406/>
- **Spinillo, A. De Maggio, I. Ruspini, B. Bellingeri, C. Cavagnoli, C. Giannico, S. (2021).** Placental pathologic features in thyroid autoimmunity. *Placenta*, 112, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.07.287>.
- **Strauss, J., Barbieri, R. (2019).** Yen & Jaffe's reproductive endocrinology. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Fig. 8.1, p. 168
- **Taylor, P. N. Lazarus, J. H. (2019).** Hypothyroidism in pregnancy. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 48(3), 547–556. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.04.001>
- **Thangaratinam, S. Tan, A. Knox, E. Kilby, M. D. Franklyn, J. Coomarasamy, A. (2011).** Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*, 342, d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
- **Toloz, F. J. K. Derakhshan, A. Männistö, T. Bliddal, S. Popova, P. V. Carty, D. M. Chen, L. Taylor, P. Mosso, L. Oken, E. (2022).** Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 243–252. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00338-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00338-3)
- **Twig, G. Shina, A. Amital, H. Shoenfeld, Y. (2012).** Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 38(2-3), J275–J281. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.014>
- **Velázquez, E. M. Bellabarba Arata, G. (1997).** Effects of thyroid status on pituitary gonadotropin and testicular reserve in men. *Archives of Andrology*, 38(1), 85–92. <https://doi.org/10.3109/01485019708988535>
- **Venables, A. Wong, W. Way, M. Homer, H. A. (2020).** Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00650-6>
- **Vissenberg, R. Manders, V. D. Mastenbroek, S. Fliers, E. Afink, G. B. Ris-Stalpers, C. Goddijn, M. Bisschop, P. H. (2015).** Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*, 21(3), 378–387. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>
- **Von Basedow, K. (1840).** Exophthalmos durch Hypertrophie des Zillgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für Helik*, 6, 197–204.
- **Voulgaris, N. Papanastasiou, L. Piaditis, G. (2017).** Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones*, 16(1), 5–21.
- **Wali, A.A., Abdelfattah, W., & Abd-el-fatah, S.M. (2020).** Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in infertile women. *Evidence Based Women's Health Journal*, 10, 308–315.
- **Wang, S., Wu, Y., Zuo, Z., Zhao, Y., & Wang, K. (2018).** The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a

- p>systematic review and a meta-analysis.
- Endocrine*
- , 59(3), 499–505.
- <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>
- **Weghofer, A., Himaya, E., Kushnir, V. A., Barad, D. H., & Gleicher, N. (2015).** The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 13, 43. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0041-0>
 - **Wémeau, J.-L. (2022).** *Les Maladies de la thyroïde* (2nd ed., 352 p.). Paris: Elsevier Masson. ISBN 9782294775833.
 - **Wenig, B. M., & Hernandez-Prera, J. C. (2023).** Thyroid Gland. *Atlas of Head and Neck Pathology* (4th ed., p. 1385). *Atlas of Surgical Pathology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-71257-6.02008-6>
 - **Yoshida, A. Hisatome, I. Taniguchi, S. Sasaki, N. Yamamoto, Y. Miake, J. Fukui, H. Shimizu, H. Yoshihara, H. Sugiura-Ogasawara, M. Goto, S. Kitaori, T. (2020).** Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*, 00, e13341. <https://doi.org/10.1111/aji.13341>
 - **Yoshihara, H., Sugiura-Ogasawara, M., Goto, S., & Kitaori, T. (2021).** Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 85(3), e13341. <https://doi.org/10.1111/aji.13341>
 - **Yuan, N. Sun, J. Li, Z. Chai, S. Zhang, X. Ji, L. (2020).** Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody positivity and pregnancy-related and fetal outcomes in euthyroid women: A single-center cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20, 491. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03240-x>
 - **Yuk, J. S. Park, E. J. Seo, Y. S. Kim, H. J. Kwon, S. Y. Park, W. I. (2016).** Graves disease is associated with endometriosis: A 3-year population-based cross-sectional study. *Medicine*, 95(47), e2975. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002975>
 - **Zaabar, L. Melki, A. Letaief, B. Mhiri, A. Ben Sellem, D. (2018).** Maladie de Basedow : quels anticorps à doser et quand les demander ? *Annales d'Endocrinologie*, 79(4), 372–373. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.06.558>
 - **Zhang, C. Guo, L. Zhu, B. Feng, Y. Yu, S. An, N. Wang, X. (2013).** Effects of 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells. *Chinese Journal of Physiology*, 56, 298–305.
 - **Zhang, J. Chen, Y. Li, H. Li, H. (2021).** Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 49(12), 3000605211060675. <https://doi.org/10.1177/03000605211060675>
 - **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. *Molecular Human Reproduction*, 3(7), 555–562. <https://doi.org/10.1093/molehr/3.7.555>
 - **Zhang, C. Y. Li, H. Zhang, S. Suharwardy, S. Chaturvedi, U. Fischer-Colbrie, T. Maratta, L. A. Onnela, J. P. Coull, B. A. Hauser, R. (2023).** Abnormal uterine bleeding patterns determined through menstrual tracking among participants in the Apple Women's Health Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228, 213.e1–213.e22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.004>

- **Zhang, Y. Li, Y. Shan, Z. Xu, Y. Li, C. Xie, X. Li, Y. Wang, W. Mao, J. Teng, W. (2019).** Association of overt and subclinical hyperthyroidism during weeks 4-8 with adverse pregnancy outcomes. *Journal of Women's Health*, 28(6), 842–848. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7294>
- **Zheng, L., Yang, L., Guo, Z., Yao, N., Zhang, S., & Pu, P. (2024).** Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1326546. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1326546>

ANNEXES

ANNEXE 1 : Consentement pour échantillon de biopsie d'endomètre

Chère patiente,

Dans le cadre d'une thèse de doctorat en biologie réalisée à l'université des sciences et de la technologie Houari Boumediene en collaboration avec le centre de procréation médicament assistée CPMA Tiziri sur le thème : « **Anticorps anti-thyropéroxydase et rôle possible dans les troubles de la fertilité** » par Melle Aissiou Selma,

Nous souhaitons réaliser des dosages complémentaires sur les biopsies d'endomètre des patientes du CPMA Tiziri. Ces dosages seront utiles à la meilleure compréhension du lien entre les anticorps anti-thyropéroxydase et les troubles de la fertilité, et dans le but d'une meilleure prise en charge des patientes en PMA.

Informations du patient concerné :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Je soussignée, autorise la doctorante à réaliser les dosages immunologiques effectués dans le cadre de la recherche, sur bloc de paraffine d'archive qui sera restitué au laboratoire d'anatomopathologie.

J'autorise cette utilisation secondaire

Signature de la patiente :

Fait le :

Signature du chef de laboratoire de fécondation in vitro

Je certifie avoir recueilli le consentement de la patiente

**ANNEXE 2 : Consentement pour recherche sur les CG folliculaire obtenues
suite à la ponction ovocytaire.**

Chère patiente,

Dans le cadre d'une thèse de doctorat en biologie réalisée à l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene en collaboration avec la Clinique Tiziri sur le thème : « Anticorps anti-thyroperoxydase et rôle possible dans les troubles de la fertilité » par Melle Aissiou Selma, Nous souhaitons réaliser des analyses immunohistochimiques sur les CG récupérées lors de la ponction folliculaire.

Les CG sont systématiquement récupérées lors de la ponction folliculaire, mais habituellement, éliminées car elles ne sont pas nécessaires à la procédure de fécondation in vitro (FIV). Cependant, dans le cadre de notre étude, nous souhaitons conserver ces cellules pour mener des analyses immunohistochimiques ultérieures. Ces analyses nous permettront de mieux comprendre le lien entre la fonction thyroïdienne et les troubles de la fertilité et ainsi améliorer la prise en charge des patientes en PMA.

En signant ce formulaire de consentement, vous confirmez avoir compris les informations présentées et donnez votre consentement éclairé pour participer à cette étude. Nous tenons à souligner que toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière confidentielle et anonyme. Votre identité ne sera pas divulguée dans les publications ou les rapports issus de cette recherche.

Informations de la patiente concernée :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

J'autorise cette utilisation secondaire

Signature de la patiente :

Fait le :

Signature du chef de laboratoire de fécondation in vitro

Je certifie avoir recueilli le consentement de la patiente

ANNEXE 3 : protocole pour coloration cytologique à l'hématoxyline-éosine (HE)

Traitement des tissus

1. Fixer le tissu avec la solution de **Bouin** (4 à 6 heures) ou à **10 % de formol neutre tamponné (NBF)** pendant 24 à 48 heures à 4 °C (ne pas dépasser 5 mm d'épaisseur). Fixez les échantillons dès que possible après la dissection, et le volume du fixateur doit être 5 à 10 fois supérieur au volume de l'échantillon, le tissu devant être complètement immergé dans la solution.
2. Transférer le tissu dans une cassette et placez-le dans des concentrations croissantes d'éthanol (70, 80 et 90 %) pendant 1 heure chacune.
3. Laisser le dans de l'éthanol absolu pendant la nuit.
4. Déparaffiner le avec deux bains de xylène pendant 30 minutes chacun.
5. Incuber le dans deux bains de cire de paraffine liquide à 56–59 °C (le premier pendant 6 heures, deuxième pendant la nuit) (ne pas laisser la paraffine dépasser 60 °C).
6. Enrober les tissus dans des blocs de paraffine (retirer le tissu de la cassette et le placer dans le moule. Remplir le moule de paraffine en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air. Placer la cassette dessus et attendre qu'elle durcisse pendant 2 à 3 heures). Étiquetez clairement la cassette.
7. Retirer les blocs du moule et conservez-les à température ambiante.

Coupes

Réaliser des coupes de 4 à 5 µm d'épaisseur et montez-les sur des lames. Laissez les lames sécher.

Coloration HE (hématoxyline-éosine)

1. Déparaffiner les lames dans deux bains de xylène pendant 10 minutes chacun.
2. Hydrater les lames dans l'éthanol absolu (pendant 10 minutes chacun), puis dans l'éthanol à 95 % et enfin dans l'éthanol à 70 % pendant 5 minutes chacun.
3. Rincer dans de l'eau distillée pendant 3 minutes.
4. Colorer avec l'hématoxyline pendant 5 minutes.
5. Rincer rapidement dans de l'eau du robinet.
6. Colorer avec l'éosine (dilution 50/50 dans l'éthanol à 70 %) pendant 2 minutes.
7. Tremper les lames séquentiellement dans l'éthanol (70, 95 et 100 %) pendant 5 minutes chacun.
8. Éclaircir les sections de tissu dans deux bains de xylène pendant 10 minutes chacun.
9. Recouvrir d'une lamelle et laisser sécher.

ANNEXE 4 : protocole IHC THYROGLOBULINE et THYROPEROXYDASE

- Pierce™ Peroxidase Detection Kit, Thermo Fisher Scientific – cat no: 36000
- THYROGLOBULIN cat no: PA582034
- THYROID PEROXIDASE cat no : PA581070

Réactifs :

1. **Tampon de lavage (saline tamponnée Tris avec 0,05 % de détergent Tween-20™) :** dissoudre le contenu d'un pack BupH™TBS dans 500 ml d'eau ultrapure. Ajouter 2,5 ml de détergent Tween-20™ à 10 % et bien mélanger. Conserver le tampon reconstitué à 4°C.
2. **Tampon citrate :** Mélanger 800 ml d'eau distillée avec 1,26 g de citrate de sodium et 0,25 g d'acide citrique. Ajuster le pH à 6 en utilisant de la soude caustique (NaOH). Compléter le volume à 1l avec de l'eau distillée.
3. **Anticorps primaire :** Diluer l'anticorps avec le tampon de saturation Pour de meilleurs résultats, déterminer empiriquement la dilution optimale pour chaque type de tissu/antigène spécifique testé. Les dilutions typiques d'anticorps primaires vont de 1:5 à 1:100.
4. Les méthodes d'amplification, telles que le complexe ABC, nécessitent généralement moins d'anticorps primaire. Dans cette expérience :
 - TG : Dilution 1:50 (1+49 µl).
 - TPO : Dilution 1:100 (1+99 µl).
5. **Anticorps secondaire conjugué à la HRP :** Diluer l'anticorps avec le tampon de saturation universel. Les dilutions typiques d'anticorps secondaires vont de 1:100 à 1:1000. Dans cette expérience, utiliser un anticorps anti-lapin à une dilution de 1:500 (1/10 × 1/50, 1 µl d'anticorps dans 9 µl de tampon de saturation universel, puis 10 µl de ce mélange dans 490 µl de tampon de saturation universel).
6. **Lamelles**

A. Déparaffinage des tissus inclus

- Mettre les lames dans l'étuve pendant 1 heure.
- Incuber les lames pendant 5 minutes dans du xylène propre ; répéter une fois.
- Incuber les lames pendant 5 minutes dans de l'éthanol à 100 % ; répéter une fois.
- Incuber les lames pendant 5 minutes dans de l'éthanol à 95 % : 5 % d'eau.
- Incuber les lames pendant 5 minutes dans de l'éthanol à 70 % : 20 % d'eau.

- Incuber les lames pendant 5 minutes dans de l'éthanol à 50 % : 20 % d'eau.
- Incuber les lames pendant 5 minutes dans de l'eau ultrapure ; répéter une fois

B. Démasquage des sites antigéniques

7. Les lames sont maintenant prêtes pour l'**immunohistochimie**. Ne pas laisser les lames sécher. Conserver les lames dans le **tampon de lavage** jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être utilisées.

C. Récupération de l'antigène

1. Faire bouillir le **tampon citrate** au micro-ondes (puissance 800) dans un récipient en verre avec un couvercle (papier d'aluminium, etc.) pendant 10 minutes.
2. Immerger les lames dans le tampon bouilli et chauffez à puissance moyenne (450) pendant 30 minutes.
3. Chauffez à puissance élevée (800 watts) pendant 30 minutes.
4. Laisser les lames refroidir dans le tampon à température ambiante pendant 30 minutes.
5. Rincer à l'eau du robinet.
6. Laver dans le **tampon de lavage** pendant 3 minutes.

C. Immunomarquage

1. Incuber le tissu pendant 30 minutes avec le tampon de saturation bastos, dans une chambre humide.
2. Laver la lame deux fois pendant 3 minutes avec le **tampon de lavage**.
3. Ajouter le **tampon de saturation** sur la lame et incuber pendant 30 minutes. [Préparer maintenant la dilution de l'anticorps primaire].
4. Éliminer l'excès de bloqueur des sections de tissu. Appliquez l'**anticorps primaire** et incuber le tissu toute la nuit à 4°C. Le contrôle négatif pour cette expérience est le secondaire seul. Incuber les lames dans une chambre d'humidité.
5. Laver la lame deux fois pendant 3 minutes avec le **tampon de lavage**.
6. Appliquer l'**anticorps secondaire conjugué à la peroxydase (HRP)** pendant 30 minutes.
Note : tenir compte de l'hôte de l'anticorps primaire et de la dilution recommandée. Dans cette expérience, l'anticorps secondaire était anti-lapin, dilution : 1:500. Note : réaliser une dilution sérielle pour obtenir une concentration d'anticorps précise.
7. Laver les lames deux fois pendant 3 minutes chacune avec le **tampon de lavage**.

8. Retirer le **concentré de DAB/Métal (10X)** du stockage à -20°C et mélanger bien en inversant le flacon. Prélever la quantité nécessaire pour l'utilisation et remettre immédiatement le flacon à -20°C.
9. Préparer une solution de travail 1X du **concentré de DAB/Métal (10X)** en ajoutant le **tampon de peroxyde stable** et en mélangeant bien. Par exemple, pour préparer 1 ml de substrat, ajoutez 900 µl de **tampon de peroxyde stable** à 100 µl du **concentré de DAB/métal**. (La solution de substrat 1X est stable pendant plusieurs heures à 4°C).
10. Ajouter le DAB et incuber jusqu'à ce que la coloration souhaitée soit obtenue. - 5 à 15 minutes
11. Laver la lame deux fois pendant 3 minutes chacune avec le **tampon de lavage** (en fonction de la coloration, on peut effectuer un lavage rapide).

D. Contre-coloration

1. Après l'immunomarquage, rincer rapidement les lames à l'eau distillée et laisser égoutter.
2. Ajouter une quantité adéquate de colorant à l'hématoxyline sur la lame pour couvrir toute la surface du tissu.
3. Incuber pendant 30 secondes à température ambiante.
4. Égoutter l'hématoxyline et laver la lame d'abord à l'eau du robinet, puis plusieurs fois à l'eau distillée.
5. Laver la lame dans le **tampon de lavage** pendant 1 minute.
6. Laver la lame à l'eau distillée.
7. Déshydrater les lames dans l'éthanol à 95 % pendant 2 minutes.
8. Déshydrater les lames dans l'éthanol à 100 % pendant 2 minutes.
9. Déshydrater les lames dans l'éthanol à 100 % pendant 2 minutes.
10. Xylène pendant 2 minutes.
11. Xylène pendant 2 minutes.
12. Monter la lame avec le **médium de montage DPX**. appliquer 1 à 3 gouttes de milieu de montage sur la section de tissu.
13. Déposer une lamelle sur le dessus du milieu de montage.
14. Placer les lames sur une surface plane pour les laisser sécher pendant 1 à 2 heures à température ambiante.

Publications et communications

❖ Publication

1. **Aïssiou, S.**, Boucekkine, N., Cunnane, E. M., Gashti, N. G., Oumeziane, A., et Kaci, N. (2024). Expression of thyroid antigens in the female reproductive system. *African journal of reproductive health*, 28(9), 145–152. <https://doi.org/10.29063/ajrh2024/v28i9.13>

❖ Communication nationale

1. **Aïssiou, S.**, Boucekkine, N., Oumeziane, A., & Kaci, N. (2022). *Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et rôle possible dans l'infertilité*. **9^e Congrès de la SAMERE - Controverses en AMP**, 17-18 novembre 2022, Alger, Algérie.

❖ Communication internationale

1. **Aïssiou, S.**, Boucekkine, N., Oumeziane, A., & Kaci, N. (2023). *Is thyroid autoimmunity related to causes of infertility in euthyroid women?* Communication orale (code OP8.4) présentée au **2023 IFFS World Congress - Exploring New Horizons in Fertility Care**, 10-13 septembre 2023, Athènes, Grèce.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Expression of thyroid antigens in the female reproductive system

DOI: 10.29063/ajrh2024/v28i9.13

Selma Aissiou^{1}, Nadjia Boucekkine², Eoghan M. Cunnane^{3,4}, Nasrin G. Gashti^{3,4}, Amina Oumeziane² and Naima Kaci¹*

Laboratoire des Zones Arides (LRZA), Faculty of Biological Sciences, USTHB, Algiers, Algeria¹; Tiziri IVF Center, Algiers, Algeria²; Bernal Institute, University of Limerick, Limerick, Ireland³; School of Engineering, University of Limerick, Limerick, Ireland⁴

***For Correspondence:** Email: selmaissiou@yahoo.fr; Phone : 0021321639141

Abstract

Thyroid autoimmunity (TAI) has been linked to fertility disorders and pregnancy complications, even in euthyroid women. However, the exact pathophysiological mechanism underlying this association is not fully understood. This study seeks to investigate the expression of thyroid antigens within the human female reproductive system, potentially identifying targets for thyroid antibodies. Human biopsies of endometrium and follicular granulosa cells were collected and thyroperoxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) expression was evaluated in these tissues by immunohistochemistry. Results showed, for the first time, the expression of TG protein and confirmed the presence of thyroid TPO in human endometrium and granulosa cells. Results suggest that TPO antibodies (TPOAbs) and TG antibodies (TGAb) could interact with TPO and TG expressed in the reproductive system in patients with positive thyroid antibodies, thereby disrupting the function of TPO and TG and generating an inflammatory response, leading to fertility disorders and pregnancy complications. (*Afr J Reprod Health* 2024; 28 [9]: 145-152).

Keywords: Endometrium; granulosa cells; TPO; TG; thyroid autoimmunity; infertility

Résumé

L'auto-immunité thyroïdienne (AIT) est associée à des troubles de la fertilité et à des complications de grossesse, même chez les femmes euthyroïdiennes. Cependant, le mécanisme physiopathologique sous-jacent à cette association n'est pas entièrement élucidé. Cette étude vise à examiner l'expression des antigènes thyroïdiens dans le système reproducteur féminin humain, afin d'identifier des cibles potentielles pour les anticorps antithyroïdiens. Des biopsies d'endomètre et de cellules de granulosa ont été analysées pour l'expression de la thyroperoxydase (TPO) et de la thyroglobuline (TG) par immunohistochimie. Les résultats montrent, pour la première fois, l'expression de la TG et confirment la présence de la TPO dans l'endomètre et les cellules de granulosa humaines. Ces résultats suggèrent que les anticorps anti-TPO et anti-TG pourraient interagir avec la TPO et TG exprimés au niveau du système reproducteur des patientes présentant des anticorps thyroïdiens positifs, perturbant ainsi leur fonction et entraînant une réponse inflammatoire pouvant conduire à des troubles de la fertilité et des complications de grossesse. (*Afr J Reprod Health* 2024; 28 [9]: 145-152).

Mots-clés : Endomètre; cellules de granulosa; TPO; TG; auto-immunité thyroïdienne; infertilité

Introduction

Thyroid hormones (TH) are essential for female reproductive health, significantly influencing ovarian function, folliculogenesis, and the development of uterine tissues. Through their receptors present on ovarian and oocytes surface, they support follicle growth and ovulation and collaborate with follicle-stimulating hormone (FSH) to regulate granulosa cells (GCs) proliferation and estrogen production¹. TH are also crucial for endometrial receptivity, as they

regulate the proliferation and vascularization of the endometrium and facilitate blastocyst adhesion².

Overall, TH are essential for fetal neurodevelopment and maternal metabolism throughout pregnancy³. Given the significant interplay between thyroid function and reproductive physiology, thyroid disorders are frequently associated with fertility disorders. Thyroid disorders are often autoimmune in nature, with thyroid autoimmunity (TAI) being the most common autoimmune disease, particularly among women of reproductive age^{4,5}. TAI reflects a

breakdown in immunological tolerance, characterised by lymphocytic infiltration of the thyroid gland, resulting in the production of thyroid auto-antibodies and causing tissue damage that may disrupt thyroid function⁶. TAI affects 5-20% of women and recent data indicate a notable increase in cases over the past decade^{7,8}. Higher prevalence rates are observed in low-to middle-income countries, especially in Africa⁸. The presence of antithyroid antibodies (ATA) in patient serum is the biological manifestation of TAI. The most frequent ATA are thyroid peroxidase antibodies (TPOAbs) and thyroglobulin antibodies (TGABs). Specifically, TPOAbs are present in the serum of 90 to 95% of patients with TAI, while TGABs are present in 70 to 80%⁹. ATA can also be found in the serum of 3-20% biochemically euthyroid patients¹⁰. Studies from the last three decades show that high levels of TPOAbs and TGABs are associated with female fertility disorders and pregnancy complications, even in euthyroid patients and *independent of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) status*¹¹⁻¹³. Specifically, the frequency of TAI appears to be higher in infertile women, women affected with endometriosis, Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), Diminished Ovarian Reserve (DOR) and in idiopathic infertility¹⁴⁻²⁰. Furthermore, the presence of serum thyroid antibodies has been frequently associated with recurrent miscarriage (RM) and preterm birth^{12,13,21}. Similarly, spontaneous abortion has been positively correlated with increased ATA, and a significantly lower pregnancy rate was found in clinically and biochemically euthyroid women with positive ATA^{22,23}. Despite numerous studies establishing the link between fertility issues and ATA, the precise pathophysiological mechanism linking ATA with these conditions remains elusive. The mechanism by which antibodies directed against the thyroid gland might interfere with the initiation and development of pregnancy is not yet fully understood²⁴⁻²⁶.

This study seeks to examine TPO and TG expression in the female reproductive system, with the aim of exploring the hypothesis that ATA may

directly affect reproductive function through antigen-antibody interactions.

Methods

Study population and samples

The study was conducted at the Centre of Medically Assisted Reproduction (CMAR), Tiziri in Algiers, Algeria. The study enrolled women of childbearing age with regular menstrual cycles who sought assistance at the CMAR for male infertility undergoing In vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Only cases where infertility was attributed to male factors were included, and there were no instances of cancer included in the study. Data collection was performed by examining the patients' medical records. Using a Cornier pipelle, ten endometrial samples were collected by a gynecologist during the proliferative phase for the patients' routine gynecological check-up. After a pathologist confirmed the endometrial tissue was healthy, the samples were used for the study.

Controlled ovarian stimulation was conducted using an antagonist protocol. Recombinant FSH was administered starting on cycle day 2 and continued until ovulation induction. A GnRH antagonist (0.25 mg) was introduced on day 6 of stimulation and maintained until ovulation. Ovulation was triggered with either human chorionic gonadotropin or a 0.2 mg bolus of GnRH agonist. Oocyte retrieval was performed 36 hours post-trigger. Three mature follicles, each from a different patient, were aspirated. The cumulus cells surrounding the oocytes were then isolated and collected. Endometrial samples and cumulus cells were collected in formalin, paraffin-embedded, and sections were stained using hematoxylin and eosin for cytological examination. The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Issad Hassani University Hospital Center (Beni Messous, Algiers) and registered under

N°03/CE/2023. Written informed consent was obtained from patients for the use of their tissues in this study.

Immunohistochemistry

For immunochemistry analysis, five μm -thick paraffin sections were deparaffinized through series of xylene and ethanol washes. Antigen retrieval was performed by immersing the slides in pre-warmed citrate buffer and heated for 50 minutes in the microwave. Endogenous peroxidase activity was blocked using Peroxidase Suppressor (Pierce™ Peroxidase Detection Kit, Thermo Fisher Scientific, cat no: 36000) for 30 min in a humid chamber. Immunohistochemistry staining was performed using Thermofisher Thyroid Peroxidase Polyclonal Antibody (Thermo Fisher Scientific, cat no. PA581070) and Thyroglobulin Polyclonal Antibody (Thermo Fisher Scientific, cat no. PA5-82034). Primary antibodies were diluted at 1:100 for TPOAbs and 1:50 for TG using Thermofisher Universal Blocker Blocking Buffer (Pierce™ Peroxidase Detection Kit, Thermo Fisher Scientific, cat no: 36000) and incubated overnight at 4°C. Negative controls were obtained by omitting the primary antibodies. After washing, the slides were incubated with secondary antibody (Goat anti- Rabbit IgG Secondary Antibody, HRP Thermo Fisher Scientific, cat no. 31460) for 30 minutes. Staining was revealed using Metal Enhanced DAB (Metal Enhanced DAB Substrate Kit Thermo Fisher Scientific, cat no. 34065) for 10 minutes, and counterstaining was performed with hematoxylin. Images were taken using Olympus cellSens software.

Results

Characteristics of patients

Patient general data and biological results are presented in Table 1. Data are presented as mean $\pm$ sd.

Immunohistochemistry

In the endometrium, TPO and TG expression was localized in the cytoplasm of luminal and glandular epithelial cells (Figure 1). TPO and TG expression was localized in the cytoplasm of the GCs (Figures 2 and 3).

Table 1: Patients' characteristics and laboratory assays. Data are presented as mean $\pm$ sd

Parameters	N = 13
Mean age (years)	33.67 $\pm$ 2.31
Basal FSH (UI/l)	6.27 $\pm$ 1.50
Basal LH (UI/l)	6.12 $\pm$ 3.24
AMH (ng/ml)	2.08 $\pm$ 0.45
TSH (mIU/l)	1.46 $\pm$ 0.51
BMI (kg/m ²)	24.59 $\pm$ 1.38

FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone; AMH: Anti-Mullerian hormone; TSH: Thyroid-stimulating hormone; BMI: Body Mass Index.

Immunohistochemistry staining revealed the presence of TPO and TG in all of the examined samples of endometrium (Figure 1) and granulosa cells (Figures 2 and 3).

Discussion

The physiopathological mechanism linking elevated levels of ATA to fertility issues is not fully elucidated. Two competing theories suggest that (i) ATA act as biomarkers for an altered reserve of thyroid hormones, despite normal thyroid function tests; and (ii) ATA are indicators of a hostile immune environment, which would not only affect the thyroid gland¹⁶. Several accumulated studies show that TAI is associated with an imbalance of abnormal immune markers that may induce disruption in the establishment and progress of pregnancy^{27,28}. The hypothesis suggesting an immune dysfunction, with TAI serving as a biomarker for immune abnormalities responsible for pregnancy complications, appears most plausible²⁹. However, ATA could also directly affect the female reproductive system. Indeed, two recent studies demonstrated that human ovarian granulosa cells (GC), endometrium and placenta express TPO^{30,31}. TPOAbs could therefore interact with TPO expressed in the reproductive system, disrupt the enzyme function, and trigger inflammatory response, thereby leading to potential fertility potential disorders.

This study identifies, for the first time, the expression of thyroglobulin (TG) protein and confirmed the presence of thyroid peroxidase (TPO) in human endometrium and GCs. Consequently, both anti-TPO and anti-TG antibodies could potentially interact with thyroid antigens within the

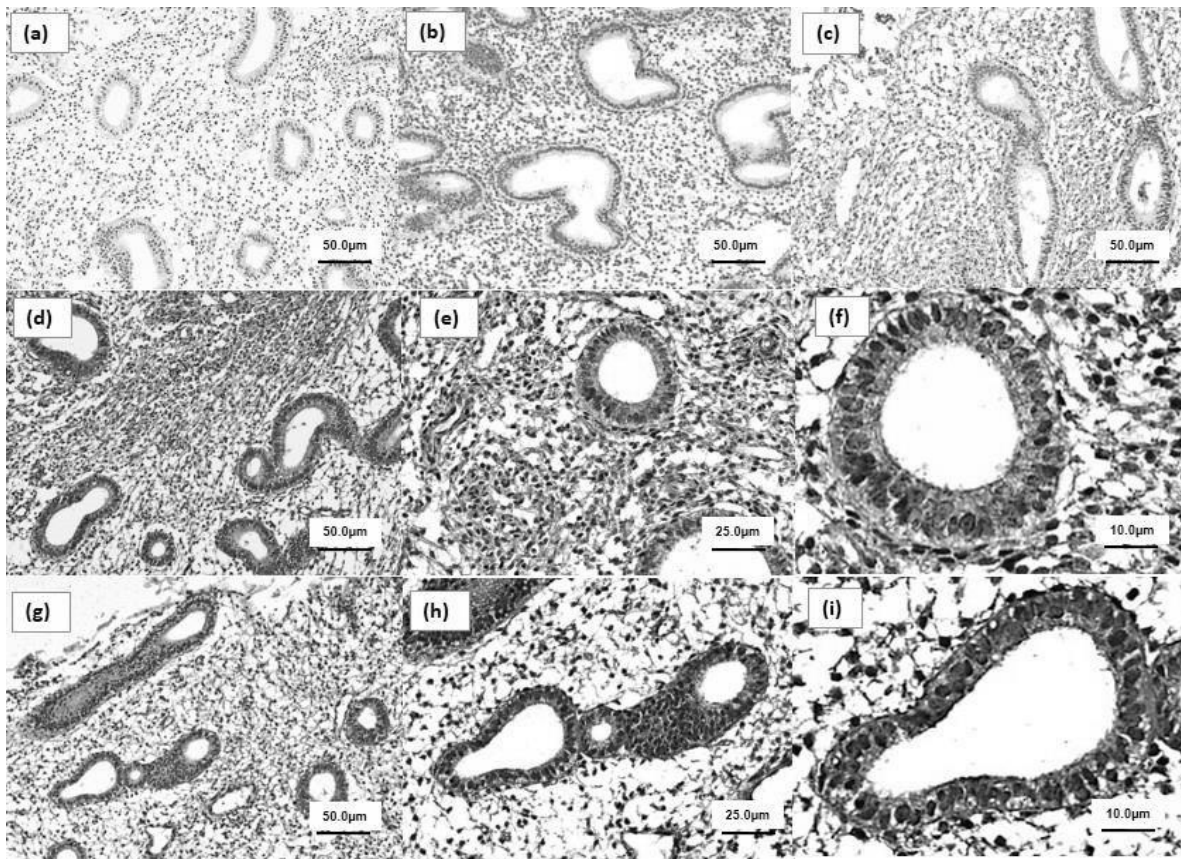


Figure1: Immunological staining of TPO and TG in human endometrium using anti-TPO and anti-TG. (a): H&E Staining of Endometrium.(b,c): negative controls of endometrium. (d,e,f): expression of TPO in endometrium. (g,h,i): expression of TG in endometrium

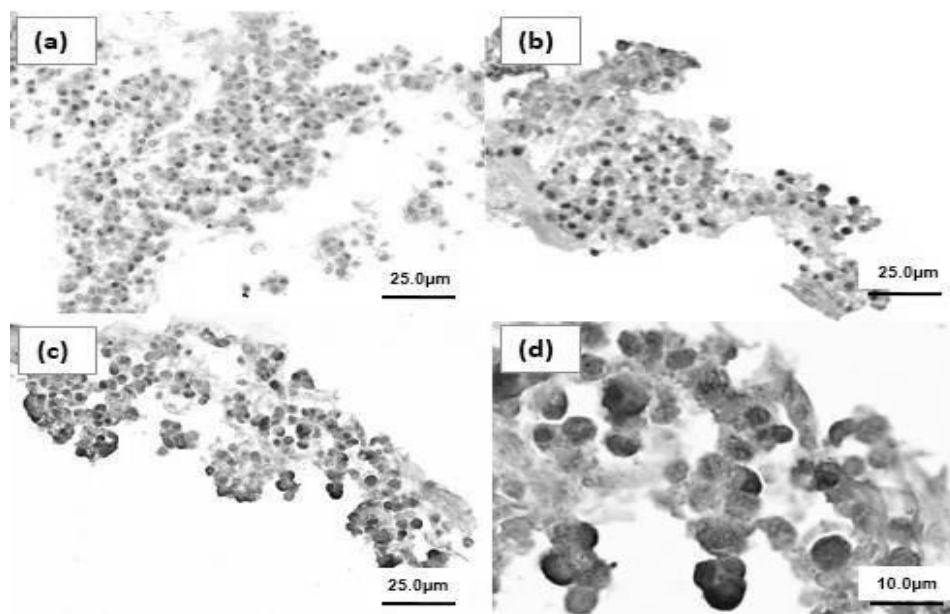


Figure 2: Immunological staining of TPO in human Granulosa Cells (GCs) using anti-TPO. (a): H&E Staining of GCs. (b): negative control of GCs. (c,d): expression of TPO in GCs

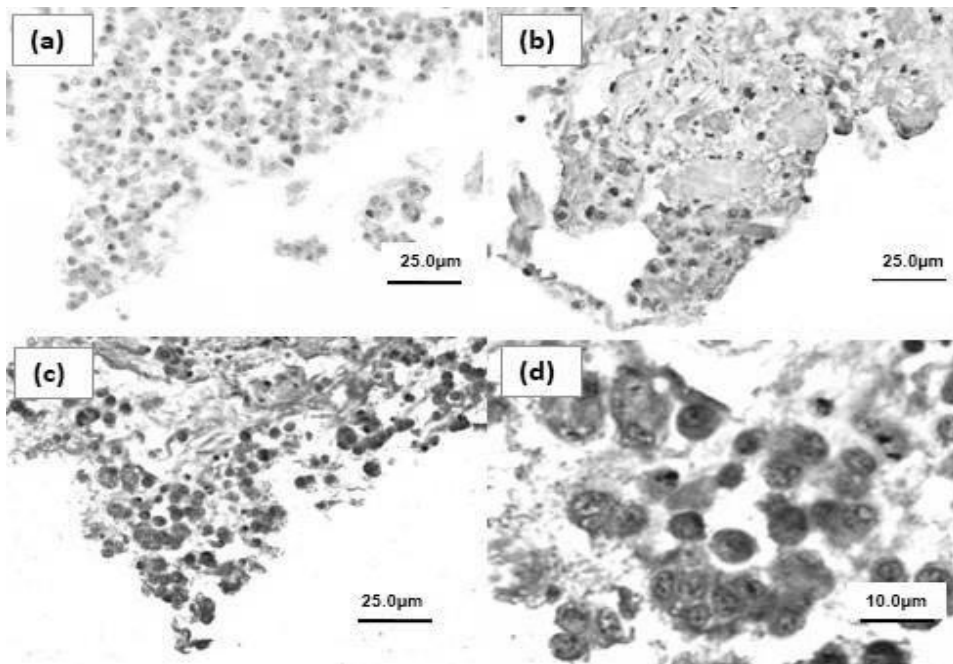


Figure 3: Immunological staining of TG in human Granulosa Cells (GCs) using anti-TG. (a): H&E Staining of GCs. (b): negative control of GCs. (c,d): expression of TG in GCs

reproductive system. In the endometrium, TPO and TG expression was localized in the cytoplasm of the surface epithelial cells and secretory glands (Figure 1). In an earlier study, TPOAbs were identified on the surface of pre-implantation embryos, and it has been demonstrated that both TPOAb and TGAb can freely cross the placental barrier^{32,33}. An antigen- antibody interaction at the endometrium level is therefore possible. Similarly to their actions at the thyrocyte level, TPOAb might act through antibody- dependent cytotoxicity (ADCC) and C3 complement-mediated cytotoxicity, while TGAb could act via ADCC^{6,34}. Consequently, it induces inflammation, impaired cellular function, and tissue damage. Here, it could potentially result in the disruption of embryonic implantation and placentation, and therefore lead to the infertility or obstetrical complications described³⁵. In granulosa cells (GCs), TPO and TG were expressed in the cytoplasm (Figures 2 and 3). ATA, present in the follicular fluid, could act similarly to their actions at the thyrocyte level, as described above, and disturb the process of folliculogenesis, altering oocyte quality³⁶. Furthermore, the expression of these antigens in the GCs supports the hypothesis proposed by Monteleone *et al.*,

suggesting that the human ovarian follicle may be an independent thyroid-hormone producing unit³⁰. This hypothesis is supported by the fact that key components necessary for thyroid hormone production, such as TPO, TG, thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), Dual oxidases 1 and 2 (Duox-1, Duox-2) are expressed in granulosa cells^{34,37}. This implies the possibility of local synthesis of thyroid hormones³⁸. Since thyroid hormones play a direct role in folliculogenesis and ovarian function, TAI could lead to tissue-level thyroid hormone deficiency and therefore disrupt folliculogenesis and impact oocyte quality^{39,40}.

Finally, regarding woman with TAI resorting to ART, recent guidelines from the European Thyroid Association (ETA) recommend to screen systematically for TSH and ATA. ETA also suggests considering intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for fertilization⁴¹. However, if ICSI may help to overcome the adverse effects of ATA on oocytes and embryos, it cannot prevent adverse effects of TAI on implantation and post-implantation embryos⁴². Further studies are needed to optimize the management of euthyroid patients with TAI undergoing ART.

Conclusion

This study isolated for the first time the expression of thyroglobulin protein and confirmed the presence of thyroid peroxidase (TPO) in human endometrium and granulosa cells. Consequently, in patients with positive TPOAbs and TGABs, damage to reproductive organs expressing TPO and TG may occur. This damage can disrupt the processes of folliculogenesis, embryonic implantation, and placentation, ultimately contributing to fertility or obstetrical complications already associated with thyroid autoimmunity. These findings contribute to understanding the connection between anti-thyroid antibodies and fertility disorders. Further studies are needed to investigate the potential for local synthesis of thyroid hormones within the female reproductive system.

Funding

Co-funded by the European Union (ERC, RE3MODEL, 101042751). Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Research Council. Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

Conflicts of interest

None.

Authors contribution

Conceptualization: NB, NK, AO, SA. Project implementation: SA, NB, EMC, NGG Writing-original draft: SA Writing-review & editing: EMC, NGG, NB, NK. All authors mentioned in the article approved the manuscript.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to all the patients who participated in the study and to the staff of the Tiziri IVF Center for their assistance, without which this research would not have been possible. We are also deeply grateful to the anatomic pathologists Dr. H. Bouabbane and Prof. L. Kaci for their invaluable expertise and support in sample processing and analysis.

References

- Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, Rienzi L, Ubaldi FM, Watanabe M, Faggiano A, La Vignera S and Defeudis G. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(1):15–26. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01883-7>
- Ren B and Zhu Y. A new perspective on thyroid hormones: crosstalk with reproductive hormones in females. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2708. <https://doi.org/10.3390/ijms23052708>. PMID: 35269847; PMCID: PMC8911152.
- Juneo FS, Ocarino NM and Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod.* 2018;99(5):907–21. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy115>.
- Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, Goddijn M and Bisschop PH. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015 May-Jun;21(3):378–87. doi: 10.1093/humupd/dmv004. PMID: 25634660.
- McGrogan A, Seaman HE, Wright JW and De Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):687–696. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.
- Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E and Piekietko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210024. doi: 10.1530/ETJ-21-0024.
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, Mason J, Sattar N, McMurray J, McInnes IB, Khunti K and Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet (London, England).* 2023;401(10391):1878–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00457-9)
- Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y and Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709. ISSN: 2296-2565.
- Carvalho GA, Perez CL and Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):193–204.
- Wémeau J-L. *Les Maladies de la thyroïde.* 2nd ed. Paris: Elsevier Masson, 2022. 352 p. ISBN 9782294775833.
- Twig G, Shina A, Amital H and Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J275–81.
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J and Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011 May

- 9;342:d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616. PMID: 21558126; PMCID: PMC3089879.
13. Van Den Boogaard E, Vissenberg R, L and JA, Van Wely M, Van Der Post JA, Goddijn M and Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:605–619.
 14. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P and Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):1022–8. doi: 10.1089/thy.2012.0562. PMID: 23405888; PMCID: PMC3752510.
 15. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G and Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol*. 2022;13:768363. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.768363>.
 16. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P and Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol*. 2023;13:1049665. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1049665>
 17. Wang X, Ding X, Xiao X, Xiong F and Fang R. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3077–3081.
 18. Bahreiny SS, Ahangarpour A, Amraei M, Mansouri Z, Pirsadeghi A, Kazemzadeh R, Javidan M, Karamali N, Bastani M-N and Dabbagh MR. Autoimmune thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: Tracing links through systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2024;163:104215. ISSN 0165-0378. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104215>.
 19. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, Hauser R and Souter IC. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1349–1358. doi: 10.1089/thy.2017.0582. Epub 2018 Aug 14. PMID: 29943679; PMCID: PMC6157366.
 20. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL and Chen CH. Idiopathic low ovarian reserve is associated with more frequent positive thyroid peroxidase antibodies. *Thyroid*. 2017;27(9):1194–200.
 21. Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A and Levi-Setti PE. Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes and Ovarian Reserve Markers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2022 Sep;32(9):1010–1028. doi: 10.1089/thy.2021.0656. Epub 2022 Aug 29. PMID: 35819278.
 22. Zhang J, Song Z, Yuan H and Cai ZH. The effects of metabolic indicators and immune biomarkers on pregnancy outcomes in women with recurrent spontaneous abortion: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1297902. Published 2024 Jan 17. doi:10.3389/fendo.2023.1297902
 23. Liu M, Wang D, Zhu L, Yin J, Ji X, Zhong Y, Gao Y, Zhang J, Liu Y, Zhang R and Chen H. Association of thyroid peroxidase antibodies with the rate of first-trimester miscarriage in euthyroid women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Front Endocrinol*. 2022;13:966565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.966565>
 24. Venables A, Wong W, Way M and Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):120.
 25. Leiva P, Schwarze JE, Vasquez P, Ortega C, Villa S, Crosby J, Balmaceda J and Pommer R. There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(4):361–365.
 26. Rao M, Zeng Z, Zhang Q, Su C, Yang Z, Zhao S and Tang L. Thyroid autoimmunity is not associated with embryo quality or pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing assisted reproductive technology in China. *Thyroid*. 2023;33(3):380–388. doi: 10.1089/thy.2022.0184.
 27. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, Park JC, Beaman K, Gilman-Sachs A and Kwak Kim J. Thyroid autoimmunity and the outcomes of assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(3):277–292.
 28. Lu H, Huang Y, Xin H, Hao C, Cui Y. The expression of cytokines IFN- γ , IL-4, IL-17A, and TGF- β 1 in peripheral blood and follicular fluid of patients testing positive for anti-thyroid autoantibodies and its influence on in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(11):933–939.
 29. Zhu Q, Xu QH, Xie T, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, Huang XB, Zhao SJ, Liao AH. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol*. 2021;224:108663. Monteleone P, Faviana P and Artini PG. Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle? *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(7):574–576.
 30. Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghorae H, Vafaei S, Rezaei A and Zarnani AH. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med*. 2021;21(1):79–88.
 31. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS, Yeung WS and Kung AW. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5 Suppl):2104–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1704. Epub 2008 Sep 6. PMID: 18774556.
 32. Seror J, Amand G, Guibourdenche J, Ceccaldi PF and Luton D. Anti-TPO Antibodies Diffusion through the Placental Barrier during Pregnancy. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084647>
 33. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, Hovatta O and Skjöldebrand-Sparre

- L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2009 Mar;18(3):337-47. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60091-0. PMID: 19298732.
34. Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR and Shoenfeld Y. The pathogenic role of antithyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod*. 2003;18(5):1094-9.
35. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR and Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Aug;66(2):108-14. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x. Epub 2011 Jan 18. PMID:21241400.
36. Buck T, Hack CT, Berg D, Berg U, Kunz L and Mayerhofer The NADPH oxidase 4 is a major source of hydrogen peroxide in human granulosa-lutein and granulosa tumor cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):3585.
37. Godlewska M and Banga PJ. Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: focus on biosynthesis,
38. hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. *Biochimie*. 2019;160:34- 45.
39. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE and Shekhar S. The thyroid hormone axis and female reproduction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9815.
40. Colella M, Cuomo D, Giacco A, Mallardo M, De Felice M and Ambrosino C. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic vs. peripheral dysfunctions. *J Clin Med*. 2020;9(6):1679.
41. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D and Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790. Epub
42. 2021 Jan 21. Erratum in: *Eur Thyroid J*. 2021 Jun;10(3):268. PMID: 33718252; PMCID: PMC7923920.
43. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, Medjo B, Bojovic Jovic D, Abazovic D, Vukovic R and Zarkovic M. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018 Oct 29;13(10):e0206652. doi: 10.1371/journal.pone.0206652. PMID: 30372494; PMCID: PMC6205652.

Résumé

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle clé dans la fonction ovarienne et la réceptivité endométriale. L'auto-immunité thyroïdienne, même en l'absence d'anomalies hormonales, est associée à une altération de la fertilité. Les anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) sont particulièrement étudiés en raison de leur implication possible dans l'échec de la procréation médicalement assistée (PMA). Cette étude vise à : (1) évaluer la prévalence des anti-TPO chez les patientes infertiles prises en charge au CPMA Tiziri en Algérie (2) explorer les mécanismes physiopathologiques en étudiant la présence des anti-TPO dans le liquide folliculaire et l'expression des protéines thyroïdiennes, la thyropéroxydase (TPO) et la thyroglobuline (TG), dans le système reproducteur féminin. Une analyse rétrospective a été menée sur 3500 patientes suivies entre janvier 2017 et mars 2022. La présence des anti-TPO dans le liquide folliculaire a été déterminée par ECLIA, et l'expression tissulaire de la TPO et de la TG a été analysée par immunohistochimie. La prévalence des anti-TPO était de 17,6 %. Les anti-TPO ont été détectés dans le liquide folliculaire, renforçant l'hypothèse d'un effet local. De plus, l'immunohistochimie a confirmé l'expression de la TPO et révélé pour la première fois l'expression de la TG dans l'endomètre et les cellules de la granulosa, confirmant une interaction possible entre l'auto-immunité thyroïdienne et la physiologie ovarienne. Cette étude met en évidence une association entre la présence des anti-TPO et certains paramètres de la fertilité féminine, avec des implications potentielles sur la prise en charge des patientes en PMA. La détection de la TG dans le système reproducteur féminin ouvre de nouvelles perspectives sur les interactions entre l'axe thyroïdien et la reproduction..

Mots-clés : Thyroïdite autoimmune ; troubles de la fertilité ; thyropéroxydase ; thyroglobuline ; anticorps anti-TPO ; anticorps anti-TG ; endomètre ; cellules granulosa.

Abstract

Infertility affects approximately one in six people, according to the World Health Organization (WHO) in 2023. Among the factors involved, autoimmune thyroiditis (AIT) is often associated with fertility disorders and pregnancy complications. However, the data from the literature remains controversial, and the underlying mechanisms are not yet fully understood. This thesis aims to explore the links between AIT and infertility through four main objectives: (1) to determine the prevalence of anti-TPO antibodies in patients undergoing assisted reproduction in Algeria, (2) to assess a potential association between the presence of anti-TPO and the causes of infertility, (3) to investigate the presence of anti-TPO in follicular fluid, and (4) to study the expression of thyroperoxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) in the female reproductive system. A mixed, prospective and retrospective study was conducted on a total of 3,500 patients who consulted at CPMA Tiziri, for whom anti-TPO antibodies were measured using ECLIA. To explore the relationship between anti-TPO and the causes of infertility, frequency comparisons and logistic regression analyses were performed. A cohort of 30 patients undergoing in vitro fertilization (IVF) was recruited to analyze the presence of anti-TPO in follicular fluid. Immunohistochemical analyses were also carried out on endometrial and granulosa cell samples. The results indicate a prevalence of 17.5% of anti-TPO in the studied population. According to our results, anti-TPO antibodies do not seem to be associated with the gynecological diseases identified in our population. However, these antibodies are detectable in the follicular fluid of patients with a serum anti-TPO level of 172.9 IU/ml or higher. Finally, immunohistochemical analysis revealed the expression of TPO and TG in the female reproductive system, suggesting a potential direct action of thyroid autoantibodies at this level. This study provides new insights into the relationship between AIT and infertility, highlighting the potential involvement of anti-TPO antibodies in the ovarian and endometrial microenvironment. These results open up interesting perspectives for future research on the interactions between thyroid function and fertility, and may contribute to better management of patients undergoing ART.

Keywords: infertility; autoimmune thyroiditis; anti-thyroperoxidase antibodies; assisted reproductive technology; thyroperoxidase; thyroglobulin.

ملخص

في عام 2023. ومن بين العوامل (WHO) تؤثر مشكلة العقم على حوالي شخص من بين كل ستة، وفقاً لمنظمة الصحة العالمية في كثير من الأحيان باضطرابات الخصوبة ومضاعفات الحمل. ومع ذلك، (AIT) المتورطة، يتم ربط التهاب الغدة الدرقية المناعي تظل البيانات الواردة من الأدبيات العلمية متناقضة، ولا تزال الآليات الكامنة وراء ذلك غير مفهومة بالكامل. تهدف هذه الأطروحة إلى استكشاف الروابط بين التهاب الغدة الدرقية المناعي والعقم من خلال أربعة أهداف رئيسية: (1) تحديد انتشار الأجسام المضادة ضد في المرضى الذين يخضعون للتخصيب الصناعي في الجزائر، (2) تقييم العلاقة المحتملة بين وجود (anti-TPO) بيروكسيداز الدرقية الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية وأسباب العقم، (3) البحث عن وجود الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية في السائل في الجهاز التناسلي الأنثوي. تم إجراء دراسة (TG) وثيروغلوبولين (TPO) الجريبي، و(4) دراسة التعبير عن بيروكسيداز الدرقية ، وتم قياس الأجسام CPMA Tiziri مختلطة، شاملة للمنهج المستقبلي والرجعي، على إجمالي 3500 مريضة استشارت في مركز لاستكشاف العلاقة بين الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية وأسباب ECLIA المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية باستخدام تقنية (IVF) العقم، تم إجراء مقارنات ترددية وتحليلات الانحدار اللوجستي. تم تجنيد مجموعة من 30 مريضة تخضع للتخصيب الصناعي لتحليل وجود الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية في السائل الجريبي. كما تم إجراء تحليلات مناعية كيميائية على عينات من بطانة الرحم وخلايا الغرانولوزا. تشير النتائج إلى انتشار الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية بنسبة 17.5٪ في السكان الذين تم دراستهم. وفقاً لنتائجنا، لا يبدو أن الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية مرتبطة بالأمراض النسائية المحددة في هذه الدراسة. ومع ذلك، تم اكتشاف هذه الأجسام في السائل الجريبي للمرضى الذين لديهم مستوى سيرومي من الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية لا يقل عن 172.9 وحدة دولية/مل. أخيراً، كشفت التحليلات المناعية الكيميائية عن التعبير عن بيروكسيداز الدرقية وثيروغلوبولين في الجهاز التناسلي الأنثوي، مما يشير إلى وجود تأثير مباشر محتمل للأجسام المضادة للغدة الدرقية في هذا المستوى. تقدم هذه الدراسة رؤية جديدة حول العلاقة بين التهاب الغدة الدرقية المناعي والعقم، مسلطة الضوء على دور محتمل للأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية في البيئة الميكروية للمبيض وبطانة الرحم. تفتح هذه النتائج أفاقاً مثيرة للبحث المستقبلي حول التفاعلات بين وظيفة الغدة الدرقية والخصوبة، وقد تساهم في تحسين إدارة المرضى في مجال التخصيب الصناعي.

الكلمات الرئيسية: العقم؛ التهاب الغدة الدرقية المناعي؛ الأجسام المضادة ضد بيروكسيداز الدرقية؛ التخصيب الصناعي؛ بيروكسيداز الدرقية؛ ثيروغلوبولين.