

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2018

Par Maud BERTHÉAS

Née le 21 mars 1989 à CLERMONT-FERRAND

Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI. Étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges.

Thèse dirigée par Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

M. le Professeur Yves AUBARD

Mme le Professeur Catherine YARDIN

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Mme le Docteur Aurélie NANDILLON

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2018

Par Maud BERTHÉAS

Née le 21 mars 1989 à CLERMONT-FERRAND

**Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI.
Étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges.**

Thèse dirigée par Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

M. le Professeur Yves AUBARD

Mme le Professeur Catherine YARDIN

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Mme le Docteur Aurélie NANDILLON

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VERNEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET
STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre NUTRITION

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

À ma mamie qui me manque tant, cette thèse t'est dédiée.

Remerciements

A notre maître, présidente du jury et directrice de thèse

Au Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

**Professeur des Universités de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies
métaboliques**

Je vous remercie pour votre aide précieuse dans l'écriture de ce travail et plus encore je tenais à vous remercier pour votre disponibilité et votre bienveillance quotidienne. Travailler et apprendre à vos côtés durant ces quatre années ont été un réel plaisir pour moi.

L'écoute et l'humanité dont vous faite preuve avec vos patients seront toujours pour moi le meilleur des exemples.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

A notre maître et juge

Au Professeur Catherine YARDIN

Professeur des Universités en Cytogénétique, Cytologie, Histologie, Biologie cellulaire et Assistance médicale à la procréation

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail et de m'avoir permis d'effectuer un semestre au sein du laboratoire d'assistance médicale à la procréation.

Soyez assurée de toute ma considération et de mon respect.

A notre maître et juge

**Au Professeur Yves AUBARD
Professeur des Universités en Gynécologie-obstétrique**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité d'approfondir mes connaissances en aide médicale à la procréation en m'ayant accueillie dans votre service.

Soyez assuré de toute ma considération et de mon respect.

A notre juge

Au Professeur Jacques MONTEIL
Professeur des Universités en Biophysique et Traitement de l'Image

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail bien qu'il soit éloigné de votre large domaine de compétences.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait découvrir votre belle spécialité, grâce à vous mes bons ne seront plus jamais remplis de la même façon.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A notre membre invité

Au Docteur Aurélie NANDILLON

Je suis très touchée que tu sois dans mon jury de thèse et je te remercie d'avoir accepté
mon invitation.

Merci d'avoir égaillé les célèbres réunions de conformité, et plus que tout de m'avoir
transmis tes connaissances en AMP.

J'espère un jour te ressembler dans ta douceur et ton écoute envers les patients.

Sois assurée de mon amitié et de ma reconnaissance.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	28
I. Prérequis	29
I.1. Physiologie thyroïdienne.....	29
I.1.1. Régulation de la fonction thyroïdienne	29
I.1.1.1. Axe thyroïdienne	29
I.1.1.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	30
I.1.1.3. Mode d'action des hormones thyroïdiennes	32
I.1.2. Effets des hormones thyroïdiennes sur le fœtus	32
I.1.3. Effets des hormones thyroïdiennes chez l'adulte	33
I.2. Thyroïde et grossesse.....	33
I.2.1. Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse	33
I.2.2. Hypothyroïdie infra clinique : définition, causes et prévalence.....	34
I.2.3. Effets de l'hypothyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique sur la grossesse	35
I.2.4. Effets de l'hypothyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique sur le développement neurologique du fœtus	36
I.2.5. Hypothyroïdie et infertilité	36
I.3. Les recommandations médicales sur le sujet.....	37
I.3.1. Guidelines américaines 2011/2012.....	37
I.3.2. Guidelines européennes 2014	38
I.3.3. Guideline de la société américaine de médecine de la reproduction 2015.....	38
I.3.4. Guidelines ATA 2017	39
I.3.5. Cas particulier de l'auto-immunité en AMP	41
II. Etude	42
II.1. Introduction.....	42
II.2. Matériels et méthodes.....	42
II.2.1. Type d'étude et population étudiée	42
II.2.2. Objectifs de l'étude	43
II.2.3. Paramètres analysés	44
II.2.4. Analyses statistiques	45
II.3. Résultats.....	46
II.3.1. Population générale.....	46
II.3.2. Caractéristiques des patientes selon le niveau de TSH (groupes 1 et 2).....	49
II.3.3. Analyse de corrélation	52
II.3.3.1. Âge et TSH	52
II.3.3.2. IMC et TSH.....	52
II.3.3.3. Epaisseur de l'endomètre et TSH	53
II.3.4. Paramètre TSH	54
II.3.4.1. TSH et maturité ovocytaire (nombre d'ovocyte(s) en métaphase II recueillis sur CCO)	54
II.3.4.2. TSH et fécondation (nombre de zygote(s) à deux pronucléi obtenus sur le nombre d'ovocytes en métaphase II)	55
II.3.4.3. TSH et grossesses cliniques	56

II.4. Discussion	56
II.4.1. Comparaison de notre étude avec les données de la littérature.....	56
II.4.1.1. Etiologies de l'infertilité	56
II.4.1.2. Incidence de l'auto immunité	57
II.4.1.3. Incidence de la TSH supérieure à 2,5 µUi/ml	57
II.4.1.4. Données cliniques	58
II.4.1.5. Données de la stimulation.....	59
II.4.1.6. Résultats de la ponction ovocytaire	61
II.4.1.7. Résultats de la fécondation et de la qualité embryonnaire	62
II.4.1.8. Résultats de l'implantation	63
II.4.1.9. Résultats sur les fausses couches.....	63
II.4.2. Limites, biais, points positifs	64
II.4.3. Perspectives	65
Conclusion	66
Références bibliographiques.....	67
Serment d'Hippocrate.....	76

Table des illustrations

Figure 1 : Régulation de l'axe thyroïdien	29
Figure 2 : Structure des follicules thyroïdiens	30
Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	31
Figure 4 : Origine et durée de vie des hormones thyroïdiennes	32
Figure 5 : Répartition des indications d'AMP	46
Figure 6 : Corrélation de la valeur de TSH (en $\mu\text{Ui/ml}$) selon l'âge des patientes (en années)	52
Figure 7 : Corrélation de la valeur de TSH ($\mu\text{Ui/ml}$) selon l'IMC (kg/m^2) des patientes	53
Figure 8 : Corrélation de la valeur de TSH (en $\mu\text{Ui/ml}$) selon l'épaisseur de l'endomètre des patientes (en mm)	53
Figure 9 : Moyennes de la TSH dans le groupe maturité ovocytaire <50% versus maturité ovocytaire >50%	54
Figure 10 : Moyennes de la TSH dans le groupe maturité ovocytaire >75% versus maturité ovocytaire <75%	54
Figure 11 : Moyennes de la TSH dans le groupe fécondation <30% versus fécondation >30%	55
Figure 12 : Moyennes de la TSH dans le groupe fécondation >50% en FIV/>60% en ICSI versus fécondation <50% en FIV/<60% en ICSI	55
Figure 13 : Moyennes de la TSH dans le groupe grossesses cliniques versus absence de grossesse	56

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population féminine	47
Tableau 2 : Caractéristiques de la stimulation de la population étudiée	47
Tableau 3 : Caractéristiques des ovocytes, zygotes et embryons de la population entière	48
Tableau 4 : Caractéristiques de l'issue des tentatives de l'ensemble de la population	49
Tableau 5 : Caractéristiques de l'issue des grossesses par transfert	49
Tableau 6 : Comparaison des données cliniques et de la stimulation des patientes avec TSH < 2,5 µUi/ml et TSH ≥ 2,5 µUi/ml	50
Tableau 7 : Analyse comparée des résultats de la ponction, de la fécondation et de la qualité embryonnaire dans les 2 groupes	50
Tableau 8 : Comparaison de l'issue des tentatives dans les 2 groupes	51
Tableau 9 : Comparaison de l'issue des grossesses par transfert dans les 2 groupes	51

Liste des abréviations

AMP : aide médicale à la procréation

CCO : complexe cumulo-ovocytaire

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculo-stimulante

HCG : hormone chorionique gonadotrope

ICSI : intra-cytoplasmique sperm injection

IMC : indice de masse corporelle

LH : hormone lutéinisante

MII : métaphase II

PN : pronucléi

TBG : thyroxin binding globulin

TPO : thyropéroxydase

TRH : thyrotropin releasing hormon

TSH : thyroid stimulating hormon

Introduction

A ce jour dans la littérature de nombreux articles sont publiés concernant l'impact de l'hypothyroïdie sur les résultats de la grossesse et ses effets néfastes sur le développement neuropsychologique des enfants à naître.

Deux situations endocrinologiques sont à distinguer dans ce cadre générique de « l'hypothyroïdie et grossesse ». D'une part, l'hypothyroïdie avérée, formelle, qu'il faut parfaitement substituer pour la garantie d'un bon développement embryo-fœtal et d'autre part, l'hypothyroïdie dite infra ou sub-clinique. Dans le cas de l'hypothyroïdie infra-clinique, les études ne sont pas toutes unanimes et son impact n'est pas aussi bien établi que celui de l'hypothyroïdie avérée. Les critères même de définition ne sont pas validés au niveau mondial.

Depuis 2011, les recommandations de prise en charge sont en perpétuelle évolution et remises à jour très régulièrement selon les données de la littérature au niveau européen et américain.

Les recommandations européennes de 2014 définissent l'hypothyroïdie sub-clinique par un taux de TSH supérieur aux normes fixées pour la grossesse en regard d'hormones thyroïdiennes normales et conseillent l'instauration d'un traitement par levothyroxine dès lors que les concentrations de TSH s'élèvent au dessus de ces normes.

Dans les dernières guidelines américaines de 2017, les seuils de TSH antérieurement établis pour chaque trimestre de la grossesse ne sont plus d'actualité, des seuils spécifiques définis par chaque laboratoire en fonction de sa population sont maintenant utilisés. En l'absence d'auto-immunité, ces recommandations repoussent encore le seuil d'introduction d'un traitement à 10 mUi/L tant que les hormones thyroïdiennes restent normales.

En 2015, la société de médecine de la reproduction américaine recommandait le traitement des hypothyroïdies frustes pour les patientes prises en charge pour une infertilité, mais dans le cadre d'une TSH comprise entre 2,5 et 4 Ui/L l'instauration du traitement est à discuter.

A l'heure actuelle, les données concernant l'impact de l'hypothyroïdie fruste sur les résultats obtenus en terme de grossesse, après prise en charge avec aide médicale à la procréation, ne sont pas nombreuses et ne sont pas toutes en faveur d'un rôle péjoratif de cette dernière sur la dysthyroïdie infra-clinique de la grossesse « assistée ».

L'objectif de ce travail est d'observer l'influence de la TSH sur les résultats en FIV/ICSI au centre d'aide médicale à la procréation du CHU de Limoges en reconsidérant les critères de début de substitution par levothyroxine avec les nouvelles recommandations de 2017.

I. Prérequis

I.1. Physiologie thyroïdienne

I.1.1. Régulation de la fonction thyroïdienne

I.1.1.1. Axe thyroïdienne

Le principal système de régulation de la fonction thyroïdienne est l'axe thyroïdienne, il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne.

L'axe thyroïdienne est résumé dans la **figure 1**.

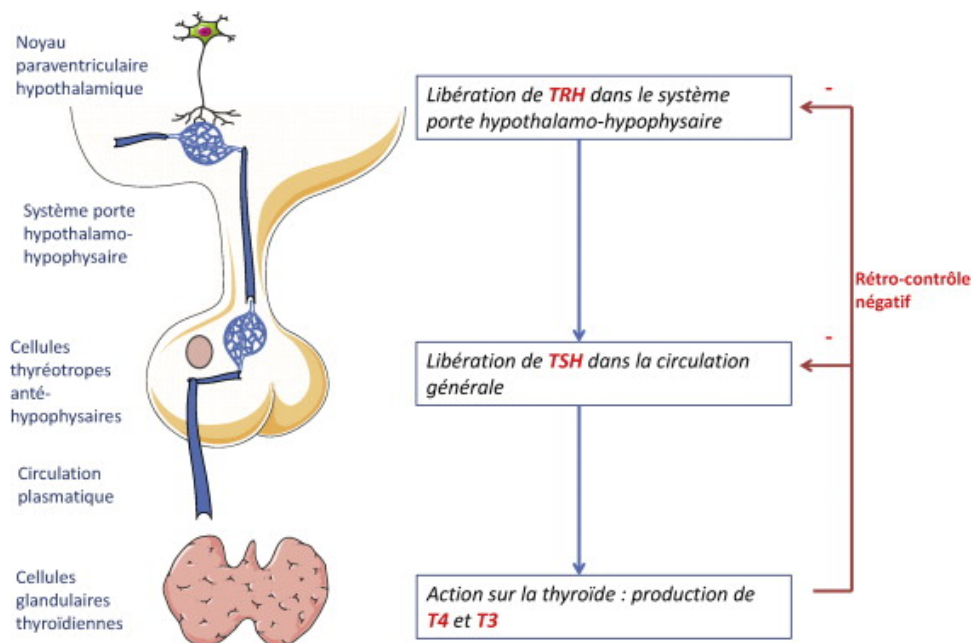


Figure 1 : Régulation de l'axe thyroïdienne.

La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH hypothalamique via le système porte hypothalamo-hypophysaire.

La TSH est une glycoprotéine sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse. Elle comporte deux sous unités α et β , la sous unité α est identique à celles des FSH, LH et HCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique respectivement).

La TSH exerce son action via un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale : synthèse de thyroglobuline et de la thyroperoxydase, iodation de la thyroglobuline, synthèse des iodothyronines, endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Elle possède également un rôle trophique sur la glande thyroïde, en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules.

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH ainsi que les cellules folliculaires elles-mêmes (1)(2).

I.1.1.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant le colloïde. Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde et le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires, comme le montre la **figure 2**.

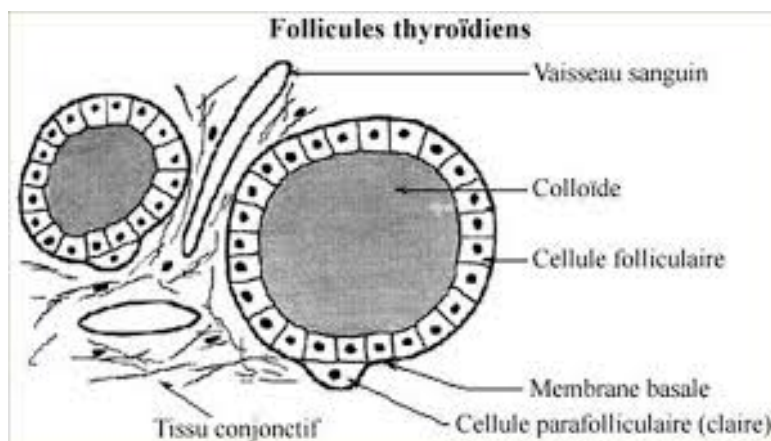


Figure 2 : Structure des follicules thyroïdiens.

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire d'une glycoprotéine la symport sodium/iodure (NIS), sous l'effet d'un gradient sodique, généré par la Na^+/K^+ -ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'apical iodide transporter (AIT).

Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la thyroperoxydase. L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des mono-iodotyrosine (MIT) et di-iodotyrosine (DIT) permettent la formation des hormones thyroïdiennes. Celles ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des hormones thyroïdiennes par clivage protéolytique de la thyroglobuline.

Les hormones thyroïdiennes peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode (3), comme le montre la **figure 3**.

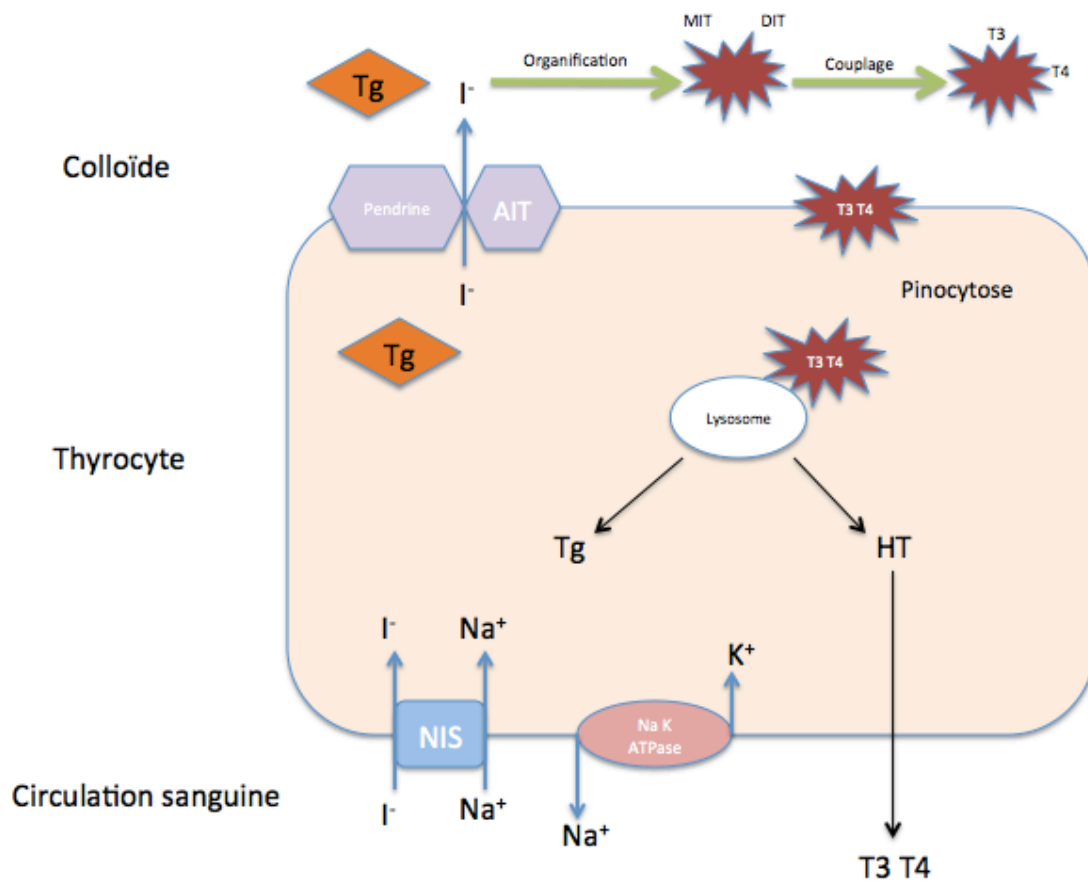


Figure 3 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulantes est infime, représentant 0,02% de la T_4 et 0,3% de la T_3 (qui est l'hormone active en périphérie). Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques, les trois principales sont la Thyroxin Binding Globulin (TBG), la transthyrétine et l'albumine.

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions sur la quasi totalité des tissus des mammifères. La forme biologiquement active est donc la T_3 sécrétée en faible quantité (20%) par la thyroïde, sa production provient en grande partie de la désiodation de la T_4 au niveau des tissus périphériques par des enzymes (voie des désiodases), comme le montre la **figure 4** (4).

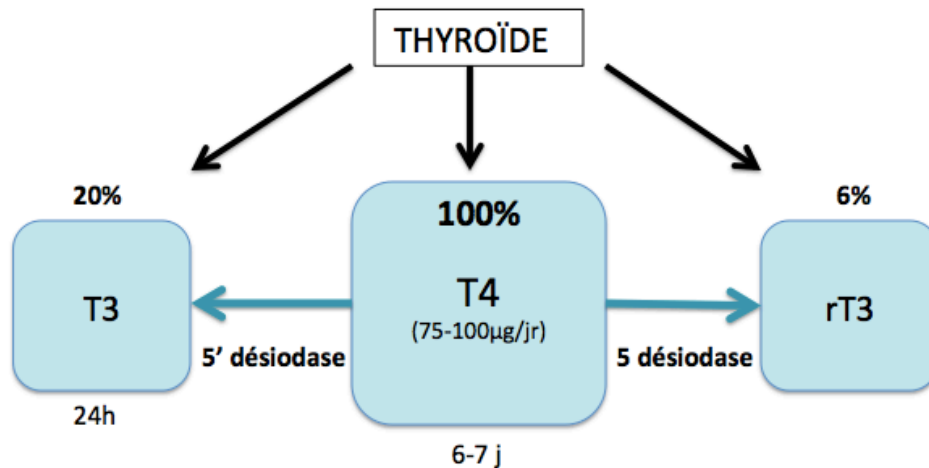


Figure 4 : Origine et durée de vie des hormones thyroïdiennes.

Les effets génomiques de la T3 étant médiés par des récepteurs nucléaires, une translocation des hormones vers le milieu intracellulaire est nécessaire. Parmi les transporteurs individualisés figure MCT8 et 10 (Monocarboxylate Transporter) et OATP1 (Organic Anion Transporting Polypeptide)(5).

I.1.1.3. Mode d'action des hormones thyroïdiennes

- Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions via des récepteurs nucléaires spécifiques. TR α 1, TR α 2 et TR β 1 qui sont ubiquitaires, TR β 2 est lui présent dans le cerveau. Activés par les hormones thyroïdiennes, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR) se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponses aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement (6).
- Les hormones thyroïdiennes ont également des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédents par la modification de canaux ioniques ou récepteurs membranaires.

I.1.2. Effets des hormones thyroïdiennes sur le fœtus

Les cellules folliculaires thyroïdiennes fœtales acquièrent la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser des hormones thyroïdiennes dès la 11^{ème} semaine de gestation. Préalablement, les besoins hormonaux du fœtus sont seulement assurés par la production maternelle et le transport transplacentaire de celle-ci. Ces hormones sont

essentielles pour le développement normal, la maturation et la croissance de l'enfant in-utero.

- Effets sur la croissance et le développement du squelette : pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagne d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaire.
- Effets sur le système nerveux : les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du système nerveux central (SNC) durant lesquelles une concentration appropriée d'hormones thyroïdiennes est indispensable pour la maturation, la mise en place des connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal thyroïdien durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourront être corrigés par la suite (7).

I.1.3. Effets des hormones thyroïdiennes chez l'adulte

- Effets sur le métabolisme :
 - Lipidique : avec une diminution du LDL (Low Density Lipoprotein) cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Augmentation du taux d'acides gras libres par stimulation de la lipolyse (8).
 - Glucidique : avec un rôle hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose (3).
 - Protidique : avec une stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines.
- Effets osseux : les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse (9).
- Effets cardiovasculaires : augmentation du débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la contractilité, de la vitesse de conduction et une accélération de la relaxation ventriculaire. Au niveau périphérique, il existe une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses (10).
- Effets sur le muscle squelettique : une amyotrophie liée au catabolisme protidique peut être observée dans des états d'hyperthyroïdie sévère.

I.2. Thyroïde et grossesse

I.2.1. Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 µg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 µg par jour chez la femme enceinte (11).

Les besoins en iode sont accrus par plusieurs mécanismes :

- la fourniture d'iode au fœtus par passage transplacentaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïdienne fœtale au cours de la deuxième partie de la grossesse (12).
- Elévation de la clairance rénale de l'iode sous l'effet de l'augmentation physiologique de la filtration glomérulaire (13)(14).

La physiologie thyroïdienne est également modifiée au cours de la grossesse par l'hyperoestrogénie, qui est responsable de l'augmentation de la TBG qui entraîne une augmentation de la liaison de la T4 et de la T3. Cette augmentation survient dès les premières semaines de gestation et entraîne de ce fait des besoins en hormones thyroïdiennes plus importants.

Enfin, l'HCG sécrétée par les cellules trophoblastiques du placenta a un effet thyrostimulant du fait de son homologie structurale avec la TSH, dont la sous unité α est commune. Il existe une corrélation positive entre le taux d'HCG et celui de la T4 tandis que la concentration de la TSH évolue en miroir de celle de l'HCG (15).

I.2.2. Hypothyroïdie infra clinique : définition, causes et prévalence

- L'hypothyroïdie infra clinique est définie par l'association d'une TSH augmentée avec des hormones thyroïdiennes qui restent normales. Toutefois, malgré des valeurs d'hormones thyroïdiennes normales, lorsque la TSH s'élève au delà de 10 $\mu\text{UI/ml}$, on considère qu'il s'agit d'une hypothyroïdie avérée. Elle repose donc en théorie sur la présence d'une valeur de TSH isolément augmentée et comprise entre la borne haute du kit de dosage, souvent 4 ou 4,5 mUI/ml et 10 mUI/ml. Ceci est applicable en dehors de la grossesse.

Le diagnostic d'hypothyroïdie infra-clinique est donc biologique, car les symptômes sont souvent peu spécifiques et peuvent être confondus avec ceux liés à la grossesse (16).

L'ATA (American Thyroid Association) de 2011 et l'Endocrine Society de 2012 recommandaient que les taux de TSH, durant la grossesse, devaient être compris respectivement entre 0,1-2,5 $\mu\text{UI/ml}$, 0,2-3 $\mu\text{UI/ml}$ et 0,3-3,5 $\mu\text{UI/ml}$ au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (17)(18).

Ces seuils sont tout de même à nuancer selon les origines ethniques (19) et géographiques (20)(21).

- La principale cause d'hypothyroïdie dans les pays en voie de développement est la carence iodée, tandis qu'il s'agit de l'auto-immunité dans les pays développés. Plus de 50% des patientes avec une hypothyroïdie sub-clinique présentent une auto-immunité positive. Dans cette situation, les anticorps anti thyroperoxydase doivent être dosés en première intention (22).

- La prévalence de l'hypothyroïdie infra-clinique est aussi très variable selon les études et les zones géographiques concernées. Une étude américaine de 2008 retrouvait une prévalence de 2,2% pour l'hypothyroïdie infra-clinique avec un seuil de TSH fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (23), alors que dans une autre étude de 2012 (24), la prévalence était de 15,5%.

Dans une étude chinoise datant de 2014, la prévalence de l'hypothyroïdie sub-clinique au premier trimestre de la grossesse atteindrait 27,8% des femmes enceintes (21), alors qu'elle était de 6,5% dans une étude indienne de 2010 (25).

I.2.3. Effets de l'hypothyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique sur la grossesse

- Dans les cinquante dernières années, de nombreuses études ont évalué l'impact de l'hypothyroïdie sur la grossesse. Les résultats sont unanimes et montrent un lien entre hypothyroïdie et survenue d'évènements obstétricaux et pédiatriques indésirables tels que : l'HTA gravidique, la pré éclampsie, le petit poids de naissance, la mort fœtale, les fausses couches, le retard de croissance intra utérin, le crétinisme... (26)(27). C'est pourquoi le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie sont cruciaux durant la grossesse.

- Dans le cas de l'hypothyroïdie fruste, les études ne sont pas toutes unanimes. Une méta analyse de 2014 menée par Negro et al. (28) regroupe seize études observationnelles réalisées durant ces vingt dernières années et qui ont évalué le lien entre l'hypothyroïdie sub-clinique et les complications obstétricales.

Dans la plupart des études, le seuil de TSH utilisé pour définir la présence d'une hypothyroïdie fruste et le terme de la grossesse au cours duquel le dosage est réalisé, varie. Certaines études présentent également un manque de puissance du fait d'un nombre insuffisant de patientes incluses. En effet, les complications obstétricales et néonatales ne sont pas très fréquentes, ceci implique un nombre de patientes nécessaires élevé pour obtenir une validation statistique du résultat.

Dans cette méta-analyse, les accouchements prématurés, les fausses couches et l'HTA gravidique sont significativement associés à une hypothyroïdie infra clinique dans sept études. L'accouchement prématuré est la complication la plus fréquemment associée à l'hypothyroïdie fruste, avec un lien significatif dans quatre études sur seize.

Huit autres études ont évalué le taux de TSH, dans un groupe de parturientes diagnostiquées hypothyroïdie fruste, chez celles ayant présentées des complications au cours de leur grossesse. Une étude montre un seuil de TSH $\geq 3 \mu\text{Ui/ml}$ chez les patientes concernées par un accouchement prématuré (29), mais trois autres études n'ont pas mis en évidence une prévalence accrue d'hypothyroïdie fruste dans le groupe « accouchement prématuré » (30)(31).

Une étude randomisée, contrôlée par placebo, a cependant montré que le traitement par lévothyroxine diminue le taux de complications obstétricales et néonatales chez les patientes présentant une hypothyroïdie sub-clinique (32).

I.2.4. Effets de l'hypothyroïdie et de l'hypothyroïdie infra-clinique sur le développement neurologique du fœtus

Il est établi que les hormones thyroïdiennes maternelles sont cruciales pour le développement neurologique du fœtus des mammifères. Les études animales ont montré que l'hypothyroxinémie maternelle avec ou sans augmentation de la TSH peut entraîner de graves troubles neuro-développementaux (33).

Durant les vingt dernières années, une attention particulière a donc été portée sur l'impact de l'hypothyroïdie infra-clinique maternelle sur le développement neurologique et intellectuel des enfants.

La première étude qui a confirmé l'association entre hypothyroïdie infra-clinique et troubles neuro-développementaux a été publiée en 1999 (34). Elle comparait le quotient intellectuel de 64 enfants, d'âge compris entre 7 et 9 ans, nés de mères avec des valeurs de TSH au dessus du 98^{ème} percentile, à 124 enfants nés de mères euthyroïdiennes. Sur les 64 femmes présentant une TSH augmentée, 48 n'ont pas bénéficié de traitement. Le QI des enfants nés de ces dernières était 7 points inférieur à celui des enfants des 124 femmes euthyroïdiennes (35).

Par la suite, deux études ont évalué l'association entre hypothyroïdie sub-clinique et développement neurologique chez le nouveau né.

La première a trouvé une baisse significative de l'index de développement mental (MDI) chez les enfants de 7 femmes présentant une hypothyroïdie fruste en comparaison aux enfants de 6 femmes euthyroïdiennes pendant leur grossesse (36).

La deuxième a étudié la fonction thyroïdienne de 1268 femmes entre leur 16^{ème} et 20^{ème} semaines de gestation et évalué le développement intellectuel et moteur des enfants entre leur 25^{ème} et 30^{ème} mois. Les enfants, nés des neuf femmes ayant conçu et poursuivi la grossesse avec une hypothyroïdie fruste, avaient un score intellectuel significativement plus bas sur l'échelle de Bayley et de MDI, comparativement aux enfants nés de mères euthyroïdiennes (37).

I.2.5. Hypothyroïdie et infertilité

Le bon fonctionnement de la glande thyroïde est essentiel lors de la conception et de la grossesse pour l'expression de la fertilité humaine (38). En effet, les femmes avec une TSH supérieure à 15 mUi/L ont plus souvent des cycles menstruels irréguliers (68%) comparativement aux femmes euthyroïdiennes (12%) (39). L'hypothyroïdie franche apparaît donc comme un facteur de risque avéré d'infertilité, toutefois les données concernant l'hypothyroïdie fruste sont plus nuancées.

Une étude prospective menée chez 538 patientes a montré que le taux de TSH moyen était plus élevé chez les femmes infertiles (1,3 mUi/L) comparativement au groupe contrôle (1,1 mUi/L), toutefois cette différence n'apparaît pas comme statistiquement significative (40).

Une autre étude a analysé la TSH de 704 femmes infertiles, seulement 16 patientes avaient une TSH augmentée soit une prévalence de 2,3% d'hypothyroïdie, comme dans la population générale (41).

Toutefois, certaines études suggèrent que l'hypothyroïdie sub-clinique est plus fréquente (0,7% à 10,2%) chez les femmes infertiles (42).

Une étude rétrospective conduite chez 394 patientes a montré une incidence d'hypothyroïdie infra-clinique de 13,5% dans le groupe infertile contre 3,9% dans le groupe contrôle (43).

Mais les données évaluant l'effet de l'hypothyroïdie fruste sur la fertilité sont limitées. En effet, les seuils de TSH varient selon les études pour définir l'hypothyroïdie fruste et les groupes contrôles sont parfois inadaptés.

En 2015, l'American Society for Reproductive Medicine n'a pas conclu à des preuves suffisantes pour permettre de définir l'hypothyroïdie fruste comme facteur de risque d'infertilité (44).

I.3. Les recommandations médicales sur le sujet

I.3.1. Guidelines américaines 2011/2012

Les guidelines American Thyroid Association (ATA) en 2011 et l'Endocrine society (ES) en 2012 contiennent des recommandations pour l'initiation d'un traitement par levothyroxine en cas d'hypothyroïdie sub-clinique pendant la grossesse et la fréquence à laquelle la TSH doit être monitorée une fois le traitement débuté.

Les deux sociétés savantes recommandent une TSH entre 0,1 et 2,5 mUi/L au premier trimestre, entre 0,2 et 3 mUi/L au deuxième trimestre et entre 0,3 et 3 mUi/L au troisième trimestre.

- L'ATA recommande un traitement par levothyroxine dans les cas suivants :

- TSH > 2,5 mUi/L avec T4 libre normale et anticorps anti TPO positifs
- TSH > 10 mUi/L quelque soit la valeur de T4 libre.

Dans les cas où la TSH est supérieure à 2,5 mUi/L avec des anticorps anti-TPO négatifs, l'ATA conclut à un manque de données suffisantes pour introduire un traitement.

Un monitoring de la TSH est recommandé toutes les quatre semaines jusqu'aux 16-20 semaines de grossesse et au moins une fois entre la 26^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse (17).

- L'ES recommande l'introduction d'un traitement chez toutes les femmes avec une TSH supérieure à 2,5 mUi/L et une T4 libre normale au premier trimestre, quelque soit leur statut immunitaire.

Le monitoring de la TSH est préconisé toutes les quatre et six semaines durant toute la grossesse (18).

Une étude chinoise a conçu un algorithme pour l'introduction du traitement par levothyroxine (45). La levothyroxine peut être débutée à 50 µg, 75 µg ou 100 µg lorsque les valeurs de TSH sont respectivement comprises entre 2,5 et 5 mUi/L, 5 et 8 mUi/L et supérieures à 8 mUi/L.

I.3.2. Guidelines européennes 2014

Les recommandations européennes de 2014 se sont basées sur une revue de la littérature de 1970 à 2013 (46).

Ces guidelines utilisent les mêmes objectifs de TSH au cours de la grossesse que les recommandations américaines de 2011, mais émerge déjà l'idée que des seuils spécifiques adaptés à la population doivent être établis par les laboratoires.

Aucune étude ne permet de justifier la mise en place d'un contrôle systématique de la TSH au cours de la grossesse, toutefois la majorité des auteurs la recommande.

Si la TSH est augmentée, il conviendra de doser la T4 libre et les anticorps anti TPO en seconde intention. En cas de négativité des anticorps anti TPO, le dosage des anticorps anti thyroglobuline est à envisager ainsi que la réalisation d'une échographie à la recherche de signes en faveur d'une thyroïdite.

Les recommandations européennes ne se prononcent pas sur l'impact de l'hypothyroïdie infra-clinique sur les complications obstétricales ou sur le neuro-développement de l'enfant à naître.

Comme l'Endocrine Society, les guidelines européennes recommandent la mise en place d'un traitement par levothyroxine dans les cas où la TSH est supérieure aux objectifs spécifiques de chaque trimestre de la grossesse, le but est d'obtenir une TSH inférieure à 2,5 mUi/L. Le monitoring de la TSH doit être effectué toutes les 4 à 6 semaines lors du premier trimestre, puis une fois lors du deuxième et du troisième trimestre.

L'introduction de la levothyroxine à la dose de 1,2 µg/kg/jour est conseillée.

En post partum, la levothyroxine peut être interrompue chez les patientes qui avaient une TSH inférieure à 5 mUi/L et des anticorps anti TPO négatifs lors du diagnostic. Sinon un contrôle de la TSH est conseillé à 6 mois et 1 an de l'accouchement afin de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

I.3.3. Guideline de la société américaine de médecine de la reproduction 2015

La société américaine de médecine de la reproduction a publié elle, en 2015 des recommandations pour la prise en charge des dysfonctions thyroïdiennes chez les patientes prise en charge dans le cadre d'une infertilité (44).

Ces recommandations ont été faites suite à une revue de la littérature effectuée sur des articles publiés de 1966 à 2014.

Les niveaux de preuves de ces guidelines ont été répartis en trois groupes :

- Niveau A : il existe de **bonnes** preuves scientifiques pour appuyer les recommandations
- Niveau B : il existe un niveau de preuve **suffisant** pour appuyer les recommandations
- Niveau C : le niveau de preuve est **faible**.

1. Les données actuelles confirment qu'il est raisonnable de doser la TSH chez les femmes infertiles prises en charge en médecine de la reproduction.

Si la TSH est supérieure à la norme haute du laboratoire (généralement 4 mUi/L), les patientes doivent être traitées par levothyroxine pour maintenir un taux de TSH inférieur à 2,5 mUi/L (Niveau B).

2. Compte tenu des données limitées, si les taux de TSH avant la grossesse se situent entre 2,5 et 4 mUi/L, deux options peuvent être envisagées :

- Soit la surveillance de la TSH et l'introduction d'un traitement si le seuil dépasse 4 mUi/L
- Soit l'introduction d'un traitement par levothyroxine pour maintenir une TSH inférieure à 2,5 mUi/L (Niveau C).

3. Durant le premier trimestre de la grossesse, il est conseillé de traiter les femmes présentant une TSH supérieure à 2,5 mUi/L (Niveau B).

4. La présence d'anticorps anti-TPO peut être recherchée lorsqu'il existe des valeurs de TSH supérieures à 2,5 mUi/L contrôlées à plusieurs reprises ou lorsqu'il existe des facteurs de risque de dysfonction thyroïdienne (Niveau C).

5. Si les anticorps anti-TPO sont positifs, le taux de TSH doit être contrôlé et la mise en place d'un traitement peut être discutée si la TSH est supérieure à 2,5 mUi/L (Niveau B).

I.3.4. Guidelines ATA 2017

Du fait de données de la littérature abondante sur le sujet « Thyroïde et grossesse » depuis la publication de ses recommandations de 2011, l'ATA en a publié de nouvelles en 2017 (47).

La première d'entre elles concerne les seuils de TSH recommandés au cours de la grossesse. En effet, l'ATA ne retient plus les seuils précédemment utilisés (TSH entre 0,1-

2,5 µUi/ml, 0,2-3 µUi/ml et 0,3-3,5 µUi/ml au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse). Elle préconise maintenant l'utilisation de seuils spécifiques à chaque laboratoire pour une population donnée et selon le trimestre de la grossesse concernée. Pour la détermination de l'intervalle de TSH, une population de référence de femmes enceintes indemnes d'antécédents de pathologies thyroïdiennes, ayant un apport suffisant en iode et en l'absence d'auto immunité doit être utilisée. Si cela n'est pas possible, la limite supérieure de 4 mUi/L peut être retenue.

Le dosage de la TSH en début de grossesse ne doit pas être systématique mais il doit être réalisé chez les femmes présentant des facteurs de risque de dysthyroïdie (antécédents d'hypo ou d'hyperthyroïdie, présence d'un goitre, antécédents de chirurgie de la thyroïde ou d'irradiation cervicale, chez les femmes âgées de plus de 30 ans ou présentant une maladie auto immune...).

L'ATA recommande l'introduction d'un traitement par levothyroxine au cours de la grossesse lorsqu'il s'agit d'une hypothyroïdie avérée avec une TSH augmentée et une T4 libre diminuée.

Dans les cas d'hypothyroïdie fruste, un traitement par levothyroxine est recommandé :

- en cas d'anticorps anti-TPO positifs associés à une TSH supérieure à 4 mUi/L ou supérieure au seuil spécifique donné par le laboratoire
- en cas d'anticorps anti-TPO négatifs associés à une TSH supérieure à 10 mUi/L

Le traitement est à discuter :

- en cas d'anticorps anti-TPO positifs associés à une TSH entre 2,5 et 4 mUi/L
- en cas d'anticorps anti-TPO négatifs associés à une TSH entre 4 et 10 mUi/L

Enfin, le traitement n'est pas recommandé en cas d'anticorps anti-TPO négatifs associés à une TSH inférieure à 4 mUi/L ou comprise dans l'intervalle de référence définie par le laboratoire.

On notera que le dosage des anticorps anti-TPO est recommandé en cas de TSH supérieure à 2,5 mUi/L.

Dans un contexte d'infertilité, l'évaluation de la TSH est recommandée et l'initiation d'un traitement par levothyroxine est préconisée chez les patientes présentant une hypothyroïdie avérée. Dans le cas des hypothyroïdies frustes et en l'absence d'anticorps, il n'y a pas de preuve suffisante pour affirmer qu'un traitement par levothyroxine améliore la fertilité. Toutefois l'administration d'un tel traitement peut être envisagé afin de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée en début de grossesse, sachant que la levothyroxine à faible dose est un traitement comportant un risque minimal.

Enfin, dans le cadre d'une prise en charge en AMP, les femmes présentant une hypothyroïdie infra-clinique doivent bénéficier de la mise en place d'un traitement par levothyroxine avec un objectif de TSH inférieur à 2,5 mUi/L.

I.3.5. Cas particulier de l'auto-immunité en AMP

Les études s'intéressant aux résultats en AMP chez les patientes présentant ou non une auto-immunité thyroïdienne apportent des résultats différents et présentent souvent des biais.

Une méta-analyse d'études prospectives suggère que le taux de grossesse après une FIV ne diffère pas entre les femmes avec et sans anticorps, mais le risque de fausses couches est plus élevé chez celles présentant une auto-immunité (48).

Une étude rétrospective menée chez 627 patientes suivant un protocole de FIV a conclu que la présence d'une auto-immunité avant la grossesse n'affecte pas le taux de grossesses, de naissances vivantes ou de fausses couches (49).

Deux cohortes rétrospectives récentes n'ont pas mis en évidence de différence en terme de fausses couches ou de naissances vivantes dans les groupes anticorps positifs versus anticorps négatifs chez des patientes en euthyroïdie prises en charge en ICSI (50) (51).

Enfin, une étude de cohorte prospective n'a pas non plus mis en évidence de différence significative entre les groupes anticorps anti-TPO positifs et/ou anticorps anti thyroglobuline positifs versus patientes en euthyroïdie et anticorps négatifs (52).

Toutefois, une étude de cohorte rétrospective a montré que les taux de fécondations, d'implantations et de grossesses étaient inférieurs chez 90 patientes avec anticorps positifs comparativement à 676 patientes sans anticorps, précisons que le taux de TSH n'était pas rapporté dans cette étude (53).

Sur la base d'un seul essai clinique randomisé et d'une étude de cohorte rétrospective, le traitement par levothyroxine chez les femmes anticorps positifs avec TSH normale ne semble pas améliorer les résultats en FIV (54)(55).

Il n'y a donc pas de preuve suffisante à ce jour, pour déterminer si le traitement par levothyroxine améliore le taux de grossesse en AMP chez les femmes avec auto-immunité thyroïdienne, cependant ce traitement reste à considérer dans ce contexte médical, compte tenu de ses avantages potentiels, de son faible risque, et des données controversées que nous venons de présenter.

II. Etude

II.1. Introduction

Le seuil de TSH < à 2,5 $\mu\text{UI/ml}$ durant le premier trimestre de la grossesse et de préférence avant le début de celle-ci, qui était recommandé jusqu'en 2015, est aujourd'hui remis en question. Notre étude a pour but de valider ou non l'intérêt de cette valeur cible de TSH pour des femmes n'ayant aucun antécédent thyroïdien et relevant d'une AMP avec FIV ou ICSI.

L'objectif de ce travail est de comparer les résultats dans notre centre d'AMP, des patientes présentant des concentrations de TSH < ou \geq à 2,5 $\mu\text{UI/ml}$ et bénéficiant d'une hyper-stimulation ovarienne contrôlée, en vue d'une fécondation in vitro (FIV) ou d'une injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), en dehors de toute dysimmunité thyroïdienne associée.

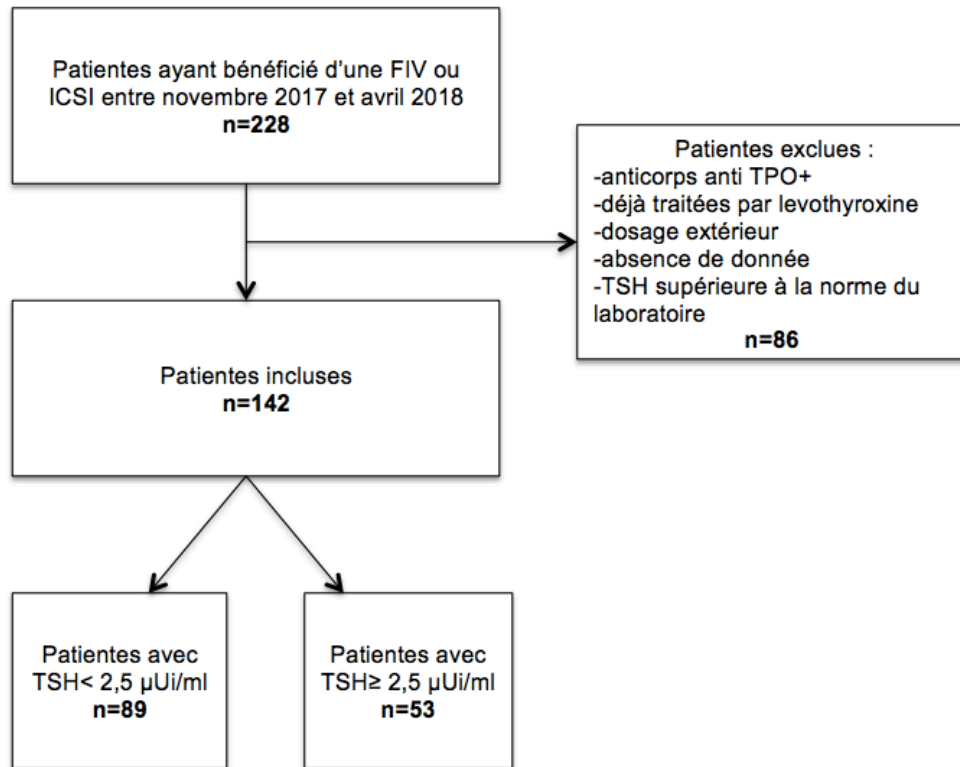
II.2. Matériels et méthodes

II.2.1. Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude observationnelle et prospective, menée entre le 1^{er} novembre 2017 et le 31 avril 2018 au CHU de Limoges, correspondant à l'analyse de 228 cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en vue d'une FIV ou d'une ICSI.

Les critères d'exclusion pour notre série étaient :

- patientes avec anticorps anti-TPO positifs, la totalité de la population ayant bénéficié du dosage des anticorps anti-TPO, nous retrouvons dans notre série une fréquence d'auto immunité de 12%.
- patientes traitées par levothyroxine,
- patientes dont les dosages biologiques ont été réalisés en dehors du centre d'analyse du CHU,
- patientes pour lesquelles les dosages de la TSH et des anticorps anti-TPO n'ont pas été réalisés,
- patientes présentant une TSH supérieure à la norme de notre laboratoire.



II.2.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'impact de la valeur seuil de TSH fixée à 2,5 µUi/ml sur le taux d'ovocytes matures recueillis chez les patientes ayant bénéficié d'une FIV ou d'une ICSI, sans auto immunité thyroïdienne associée (anticorps anti-TPO négatifs).

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'ovocytes matures obtenus, reparti en trois groupes (bonne, moyenne et mauvaise maturité ovocytaire) pour les patientes avec une TSH inférieure à 2,5 µUi/ml versus celles ayant une TSH supérieure ou égale à 2,5 µUi/ml.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact de la valeur de la TSH sur le taux de fécondation, sur la qualité embryonnaire, sur les taux de grossesses biochimiques et cliniques, sur la survenue de fausses couches ultra précoces et précoces.

Les critères de jugements secondaires étaient le pourcentage de zygotes obtenus, repartis en trois groupes (bonne, moyenne et mauvaise fécondation), le pourcentage d'embryons obtenus et leur qualité répartie en deux groupes (bonne et mauvaise qualité embryonnaire), le taux de grossesses biochimiques et cliniques ainsi que les taux de fausses couches pour les patientes avec TSH inférieure à 2,5 µUi/ml (groupe 1) versus TSH supérieure ou égale à 2,5 µUi/ml (groupe 2).

II.2.3. Paramètres analysés

- Données cliniques : l'âge, l'indice de masse corporelle, le poids et la présence d'endométriase ont été recueillis.

- Paramètres biologiques :

- Le taux de TSH en $\mu\text{Ui/ml}$ était dosé lors du premier bilan sanguin de contrôle de suivi de stimulation, à J6 après le début des injections de FSH recombinante, ainsi que les taux d'anticorps anti-TPO.
- Le taux d'estradiol en pg/ml , utilisé dans ce travail, est celui réalisé le jour du déclenchement de l'ovulation au cours du cycle induit pour FIV/ICSI.

- Données de stimulation : les doses cumulées de FSH recombinante utilisées au cours de la stimulation ont été recueillies, ainsi que les types de protocoles utilisés (protocole, court, long ou antagoniste) et de déclenchements (déclenchement par HCG, Décapeptyl® ou double déclenchement). L'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement a été évaluée par méthode échographique.

- Paramètres ovocytaires : sont dits matures les ovocytes ayant expulsé leur deuxième globule polaire car ils sont considérés comme potentiellement fécondables.

- Paramètres embryonnaires :

- Les 2PN sont les zygotes à deux pronucléi, considérés comme pouvant donner des embryons potentiellement transférables ou congelables.
- Les embryons TOP sont les embryons qui répondent aux critères de « bonne qualité » embryonnaire selon la classification issue du consensus de l'ESHRE-Istanbul 2011.

- Le pourcentage d'ovocytes matures est le rapport du nombre d'ovocytes en métaphase II (MII) sur le nombre de complexes cumulo-ovocytaires (CCO) recueillis lors de la ponction ovocytaire :

- Bonne maturité ovocytaire : $\text{MII/CCO} > 75\%$
- Maturité ovocytaire moyenne : MII/CCO entre 50-75%
- Mauvaise maturité ovocytaire : $\text{MII/CCO} < 50\%$

- Le pourcentage de fécondation est le rapport des ovocytes avec deux pronucléi (2PN) sur le nombre d'ovocytes en métaphase II :

- Bonne fécondation : $\text{2PN/MII} > 60\%$ pour les ICSI et $> 50\%$ pour les FIV

- Fécondation moyenne : 2PN/MII entre 30-60% pour les ICSI et 30-50% pour les FIV
- Mauvaise fécondation : 2PN/MII <30% pour FIV et ICSI

- La qualité embryonnaire est le rapport des TOP embryons sur le nombre total d'embryons obtenus :

- Bonne qualité embryonnaire : TOP embryon/embryon total >25%
- Mauvaise qualité embryonnaire : TOP embryon/embryon total <25%

- La grossesse biochimique est définie par un taux de β HCG positif sur la prise de sang réalisée 14 jours après le transfert embryonnaire.

- La grossesse clinique est définie par la présence d'un sac gestationnel contenant un embryon avec une activité cardiaque sur l'échographie trans-vaginale réalisée à 6 semaines d'aménorrhée.

- La fausse couche ultra-précoce est définie par l'absence de grossesse clinique alors qu'il existait une grossesse biochimique.

- La fausse couche précoce est définie par l'interruption spontanée de la grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée.

- La grossesse évolutive est définie par la présence d'une activité cardiaque embryonnaire sans survenue d'interruption spontanée de la grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée.

II.2.4. Analyses statistiques

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets (TSH <2,5 μ Ui/ml et TSH \geq 2,5 μ Ui/ml) ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et des conditions d'utilisation des tests utilisés.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student non appariés ou des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non

appariées applicables dans le cas de variables ne suivant pas une distribution normale ou en cas d'effectif inférieur à 30.

Des tests non paramétriques de Kruskal Wallis ont été réalisés pour comparer des distributions de variables quantitatives (TSH) avec une variable qualitative à plus de 2 classes (% ovocytes matures).

La recherche de corrélations entre variables quantitatives a été réalisée par un test de corrélation simple (test de Pearson). Une régression linéaire a ensuite été utilisée pour étudier la liaison entre ces deux variables quantitatives. Le coefficient R (variant de -1 à 1) ; $R > 0$ signifiant que la corrélation est positive, y est proportionnel à x et $R < 0$ signifiant que la corrélation est négative, y est inversement proportionnel à x. R teste donc la pente de la droite c'est-à-dire la force de la liaison entre y et x. Plus ce coefficient est proche de 1 plus l'association est forte. Le coefficient R^2 (varie de 0 à 1) représente la proportion de la variable dépendante y expliquée par la variable indépendante x.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

II.3. Résultats

II.3.1. Population générale

Cent quarante deux patientes ayant bénéficié d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV ou ICSI ont finalement été incluses dans notre étude (n=142).

37% (n=52) d'entre elles ont bénéficié d'une aide médicale à la procréation par FIV et 63% (n=90) par ICSI.

Les différentes causes de prise en charge en aide médicale à la procréation sont présentées dans la **figure 5**.

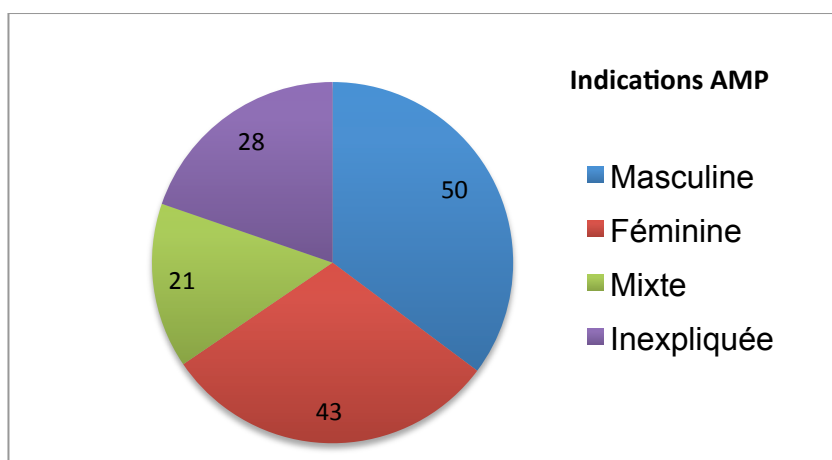


Figure 5 : Répartition des indications d'AMP.

Les femmes avaient un âge moyen de 34±4 ans et avaient un IMC de 24±5 kg/m².

25% d'entre elles ont déclaré être consommatrices de tabac.

L'ensemble des caractéristiques cliniques de la population étudiée est présenté dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population féminine.

Variables	Population entière n=142
Âge, années	34±4
IMC, kg/m²	24±5
Poids, kg	66±14
Tabagisme actif, n (%)	35 (25)
Endométriose, n (%)	12 (8)

IMC indique indice de masse corporelle

93% des patientes ont bénéficié d'une stimulation par un protocole antagoniste, protocole le plus fréquemment utilisé pour les hyperstimulations ovariennes contrôlées dans notre centre d'AMP.

La dose totale de FSH recombinante utilisée lors de la stimulation était de 2221±1066 unités.

Concernant le déclenchement, 74% des patientes ont été déclenchées par HCG, 18% par Décapeptyl® et 8% par double déclenchement (HCG + Décapeptyl®).

Au moment du déclenchement, l'endomètre des patientes avait une épaisseur moyenne de 11±2 mm et le taux d'estradiol était de 1804±1182 pg/ml.

Les caractéristiques de la stimulation sont rapportées dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Caractéristiques de la stimulation de la population étudiée.

Variables	Population entière n=142
Stimulation :	
-protocole antagoniste, n (%)	133 (93)
-protocole long n, (%)	7 (5)
-protocole court n, (%)	2 (1)
Dose FSH totale, unités	2221 ±1066
Déclenchement :	
-HCG, n (%)	103 (74)
-Décapeptyl®, n (%)	25 (18)
-Double déclenchement, n (%)	11 (8)
Estradiol jour du déclenchement, pg/ml	1804±1182
Épaisseur endomètre, mm	11±2

FSH indique Hormone Folliculo-Stimulante, HCG indique Hormone Chorionique Gonadotrope

En moyenne, 11±6 complexes cumulo-ovocytaires (CCO) étaient récupérés par ponction ovocytaires et 8±5 contenaient un ovocyte en métaphase II, mature.

Le pourcentage de bonne maturité ovocytaires (MII/CCO>75%) était de 57%.

Après FIV ou ICSI, 5±4 zygotes à deux pronucléi étaient obtenus, soit un pourcentage de bonne fécondation (2PN/MI>60% en ICSI et >50% en FIV) de 55%.

Sur l'ensemble des embryons obtenus, 2±2 étaient des « TOP embryons », soit un pourcentage de bonne qualité embryonnaire de 67%.

Au terme de la tentative, 1±1 embryon était transféré et 1±2 embryons étaient congelés.

L'ensemble des caractéristiques des ovocytes, zygotes et embryons est rapporté dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Caractéristiques des ovocytes, zygotes et embryons de la population entière.

Variables	Population entière n=142
Nombre de CCO recueillis	11±6
Nombre d'ovocytes en métaphase II recueillis	8±5
Maturité ovocytaires :	
-Ovocytes matures >75%, n (%)	81 (57)
-Ovocytes matures 50-75%, n (%)	43 (30)
-Ovocytes matures <50%, n (%)	18 (13)
Nombre de zygotes 2 PN	5±4
Qualité de fécondation, n=139* :	
-Bonne fécondation, n (%)	76 (55)
-Fécondation moyenne, n (%)	46 (33)
-Mauvaise fécondation, n (%)	17 (12)
Nombre d'embryons obtenus	5±4
Nombre de Top embryons obtenus	2±2
Nombre d'embryons « pas top » obtenus	3±3
Qualité embryonnaire, n=132** :	
- Top/embryon total >25%, n (%)	88 (67)
- Top/embryon total <25%, n (%)	44 (33)
Nombre d'embryons transférés	1±1
Top embryons transférés, n (%)	68 (76)
Nombre d'embryons congelés	1±2

CCO indique complexe cumulo ovocytaires, PN indique pronucléi.

* 3 inséminations n'ont pas abouti à une fécondation

**7 cycles n'ont pas abouti à la formation d'embryons

23% des tentatives ont entraîné une grossesse débutante et 18% une congélation embryonnaire, généralement du fait d'un déclenchement ne permettant pas un transfert d'embryons frais. A noter l'absence d'embryon transférable dans 18% des cas.

L'ensemble des résultats de l'issue des tentatives est présenté dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques de l'issue des tentatives de l'ensemble de la population.

Variables	Population entière n=142
Issue tentative :	
-pas de grossesse, n (%)	58 (41)
-grossesse débutante, n (%)	33 (23)
-congélation embryonnaire, n (%)	26 (18)
-pas d'embryon transférable, n (%)	25 (18)
Grossesse biologique, n (%)	33 (36)
Grossesse clinique, n (%)	30 (33)

Dans notre étude, 33 grossesses ont donc débuté sur les 142 ponctions réalisées. 72% des grossesses ont été évolutives et 18% se sont soldées par une fausse couche précoce. Notons la survenue d'une seule grossesse extra utérine cf **tableau 5**.

Tableau 5 : Caractéristiques de l'issue des grossesses par transfert.

Issue des grossesses	Population n=33
Fausse couche ultra-précoce, n (%)	2 (6)
Fausse couche précoce, n (%)	6 (18)
Grossesse évolutive, n (%)	24 (72)
GEU, n (%)	1 (3)

GEU indique grossesse extra utérine

Concernant le contexte thyroïdien, la population a été divisée en deux groupes :

- Groupe 1 : patientes présentant une TSH < 2,5 µUi/ml
- Groupe 2 : patientes présentant une TSH ≥ 2,5 µUi/ml

II.3.2. Caractéristiques des patientes selon le niveau de TSH (groupes 1 et 2)

Le groupe 1 représente 63% de la population, soit 89 patientes, et le groupe 2, 37% de la population, soit 53 patientes.

Cliniquement, les deux groupes sont comparables avec un âge moyen de 34±4 ans et un IMC de 24±5 kg/m² pour le groupe 1 et 25±5 kg/m² pour le groupe 2.

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes concernant le type de stimulation ou le mode de déclenchement utilisé.

L'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement, est également comparable avec 11±3 mm dans le groupe 1 et 11±2 mm dans le groupe 2.

Tableau 6 : Comparaison des données cliniques et de la stimulation des patientes avec TSH < 2,5 µUi/ml et TSH ≥ 2,5 µUi/ml.

Variables	TSH < 2,5µUi/ml (n=89 ; 63%)	TSH ≥ 2,5µUi/ml (n=53 ; 37%)	p
Âge, années	34±4	34±4	0,96
IMC, kg/m²	24±5	25±5	0,42
Poids, kg	65±14	68±14	0,27
Tabagisme actif, n (%)	23 (26)	12 (24)	0,78
Endométriose, n (%)	8 (9)	4 (8)	0,77
Stimulation :			
-protocole antagoniste, n (%)	82 (91)	51 (96)	0,55
-protocole long n, (%)	5 (6)	2 (4)	
-protocole court n, (%)	2 (2)	0 (0)	
Dose FSH totale, unités	2312 ±1131	2061±930	0,36
Déclenchement :			
-HCG, n (%)	63 (72)	40 (78)	0,6
-Décapeptyl®, n (%)	18 (20)	8 (14)	
-Double déclenchement, n (%)	8 (8)	5 (8)	
Estradiol jour du déclenchement, pg/ml	1821±1303	1780±999	0,87
Epaisseur endomètre, mm	11±3	11±2	0,86

IMC indique indice de masse corporelle, FSH indique Hormone Folliculo-Stimulante, HCG indique Hormone Chorionique Gonadotrope

En moyenne, 11 CCO sont récupérés par ponction ovocytaire dans chacun des groupes.

Concernant la maturité ovocytaire, nous retrouvons un pourcentage de maturité « moyenne » plus important à 40% dans le groupe TSH ≥ 2,5 µUi/ml contre 25% dans le groupe TSH < 2,5 µUi/ml, à la limite de la significativité avec un p=0,06.

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la fécondation et la qualité embryonnaire.

Tableau 7 : Analyse comparée des résultats de la ponction, de la fécondation et de la qualité embryonnaire dans les 2 groupes.

Variables	TSH < 2,5µUi/ml (n=89 ; 63%)	TSH ≥ 2,5µUi/ml (n=53 ; 37%)	p
Nombre de CCO recueillis	11±7	11±6	0,93
Nombre d'ovocytes en métaphase II recueillis	8±5	8±5	0,72
Maturité ovocytaire :			
Ovocytes matures >75%, n (%)	53 (60)	28 (53)	0,49
Ovocytes matures 50-75%, n (%)	22 (25)	21 (40)	0,06
Ovocytes matures <50%, n (%)	14 (15)	4 (7)	0,16
Nombre de zygotes 2 PN obtenus	5±3	5±4	0,86
Qualité de fécondation :			
Bonne fécondation, n (%)	50 (58)	26 (49)	0,38
Fécondation moyenne, n (%)	27 (31)	19 (36)	0,56
Mauvaise fécondation, n (%)	9 (10)	8 (15)	0,42
Nombre d'embryons obtenus	5±3	5±4	0,96
Nombre de Top embryons obtenus	2±2	2±1	0,80

Nombre d'embryons « pas top » obtenus	3±2	3±3	0,81
Qualité embryonnaire :			
- Top/embryon total >25%, n (%)	51 (61)	37 (76)	0,09
- Top/embryon total <25%, n (%)	32 (39)	12 (25)	
Nombre d'embryons transférés	1±1	1±1	0,11
Top embryons transférés, n (%)	40 (77)	28 (74)	0,72
Nombre d'embryons congelés	1±2	1±2	0,28

CCO indique complexe cumulo ovocytaire, PN indique pronulé

Concernant l'implantation, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes avec l'échec d'implantation dans 41% des cas chez les patientes avec une TSH inférieure à 2,5 µUi/ml et 42% chez les patientes avec une TSH supérieure ou égale à 2,5 µUi/ml. Il n'y a pas de différence entre les taux de grossesses ou de congélations dans les 2 groupes.

Tableau 8 : Comparaison de l'issue des tentatives par ponction entre les 2 groupes.

Variables	TSH < 2,5µUi/ml (n=89 ; 63%)	TSH ≥ 2,5µUi/ml (n=53 ; 37%)	p
Issue tentative :			
-pas de grossesse, n (%)	36 (41)	22 (42)	0,37
-grossesse débutante, n (%)	17 (19)	16 (30)	
-congélation, n (%)	18 (20)	8 (15)	
-pas d'embryon transférable, n (%)	18 (20)	7 (13)	
Grossesse biologique, n (%)	17 (32)	16 (42)	0,33
Grossesse clinique, n (%)	15 (28)	15 (40)	0,26

Lorsque nous comparons les données de l'issue de la grossesse pour les groupes 1 et 2, nous ne retrouvons pas de différence significative avec la survenue de 7% de fausses couches précoces dans le groupe 1 contre 5% dans le groupe 2. Les grossesses évolutives ne sont pas non plus impactées par le taux de TSH puisqu'elles sont au nombre de douze dans chacun des groupes.

Tableau 9 : Comparaison de l'issue des grossesses par transfert dans les 2 groupes.

Variables	TSH < 2,5 µUi/ml n= 17	TSH ≥ 2,5 µUi/ml n= 16	p
Issue grossesse :			
-Fausse couche ultra-précoce, n (%)	1 (2)	1 (3)	0,60
-Fausse couche précoce, n (%)	4 (7)	2 (5)	
-Grossesse évolutive, n (%)	12 (22)	12 (32)	
-GEU, n (%)	0 (0)	1 (3)	
Fausse couche ultra précoce, n (%)	1 (2)	1 (3)	0,81
Fausse couche précoce, n (%)	4 (7)	2 (6)	0,66

GEU indique grossesse extra utérine

II.3.3. Analyse de corrélation

II.3.3.1. Âge et TSH

La droite de corrélation entre le taux TSH et l'âge des patientes est présentée dans la **figure 6**.

La valeur de $R=0,02$ avec $p= 0,84$ n'évoque pas de corrélation entre la TSH et l'âge des patientes incluses dans notre étude.

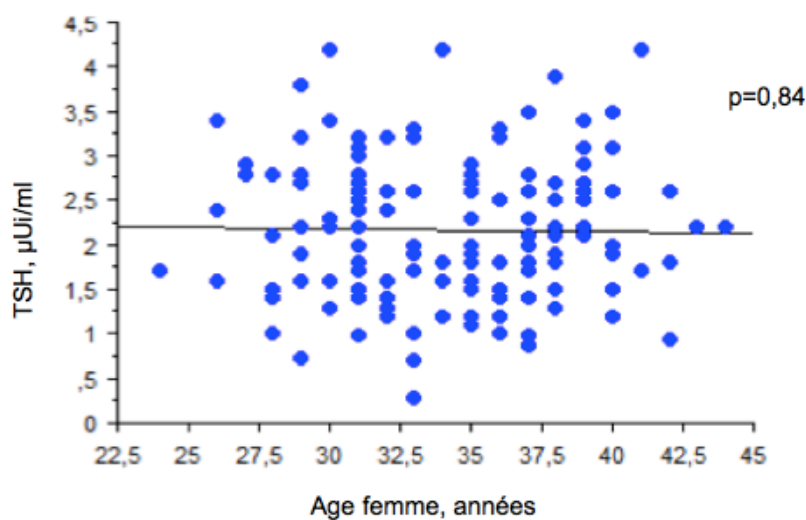


Figure 6 : Corrélation de la valeur de TSH (en $\mu\text{Ui/ml}$) selon l'âge des patientes (en années).

II.3.3.2. IMC et TSH

Comme le montre la **figure 7** ci dessous, la droite de régression indique une linéarité entre les deux paramètres, TSH et IMC. La valeur de $R=0,17$ avec $p=0,05$ évoque une corrélation entre la TSH et l'IMC.

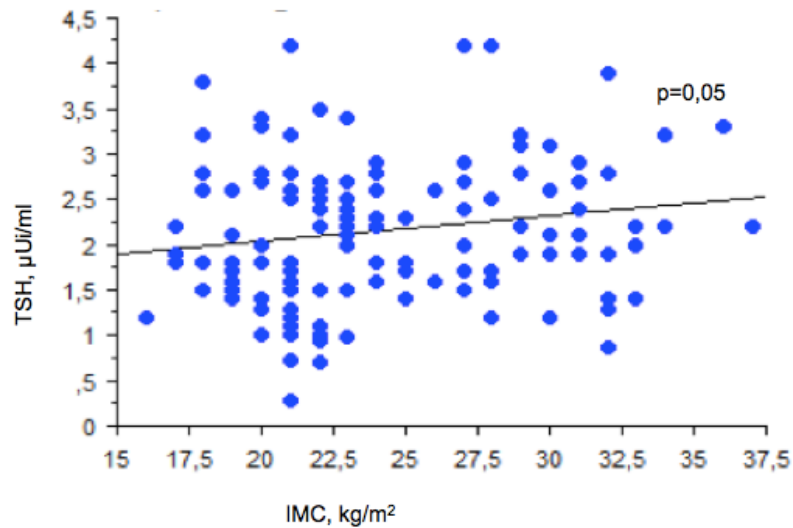


Figure 7 : Corrélation de la valeur de TSH ($\mu\text{Ui/ml}$) selon l'IMC (kg/m^2) des patientes.

II.3.3.3. Epaisseur de l'endomètre et TSH

Notre étude ne démontre pas de corrélation entre la valeur de TSH (en $\mu\text{Ui/ml}$) et l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement (en mm), avec $R=0,005$ et $p=0,41$, **Figure 8**.

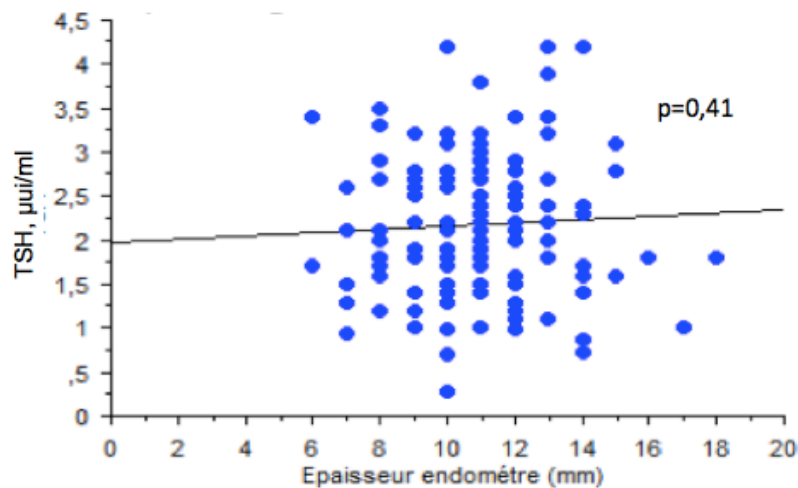


Figure 8 : Corrélation de la valeur de TSH (en $\mu\text{Ui/ml}$) selon l'épaisseur de l'endomètre des patientes (en mm).

II.3.4. Paramètre TSH

II.3.4.1. TSH et maturité ovocytaire (nombre d'ovocyte(s) en métaphase II recueillis sur CCO)

Lorsque nous comparons la moyenne des TSH chez les patientes présentant une maturité ovocytaire considérée comme mauvaise c'est à dire avec un rapport ovocytes en métaphase II recueillis sur complexes cumulo-ovocytaires recueillis inférieur à 50%, à celle des patientes avec un rapport supérieur à 50%, nous retrouvons une TSH plus élevée dans le groupe « mauvaise fécondation » à $2,21 \pm 0,8$ $\mu\text{Ui/mL}$ contre $1,92 \pm 0,8$ $\mu\text{Ui/mL}$ dans le groupe fécondation correcte (moyenne associée à bonne fécondation), avec un p se rapprochant de la significativité comme le montre la **figure 9**.

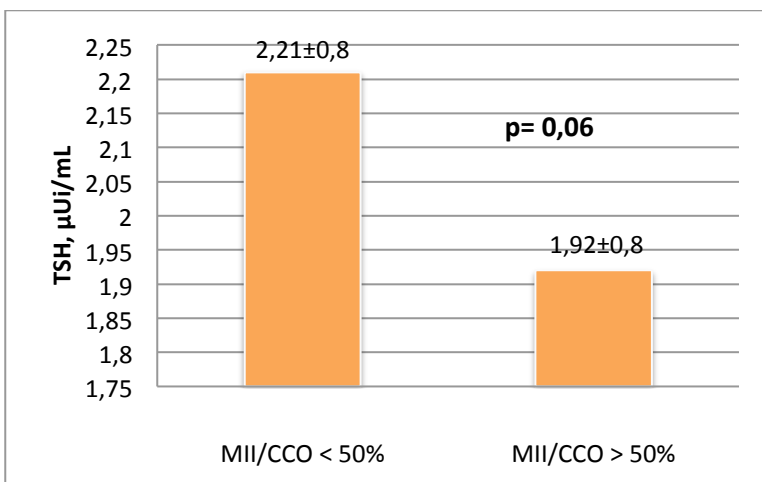


Figure 9 : Moyennes de la TSH dans le groupe maturité ovocytaire < 50% versus maturité ovocytaire > 50%.

Nous ne retrouvons pas de différence significative pour les moyennes de TSH entre les groupes bonne maturité ovocytaire et maturité ovocytaire moyenne et mauvaise.

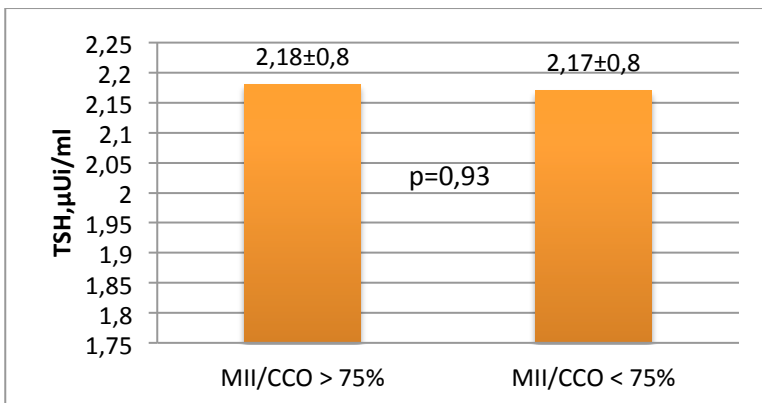


Figure 10 : Moyennes de la TSH dans le groupe maturité ovocytaire >75% versus maturité ovocytaire <75%.

II.3.4.2. TSH et fécondation (nombre de zygote(s) à deux pronucléi obtenus sur le nombre d'ovocytes en métaphase II)

Dans notre étude, les moyennes de TSH ne sont pas significativement différentes entre les groupes fécondation mauvaise et fécondation correcte (bonne associée à moyenne), comme le montre la **figure 11** ci dessous.

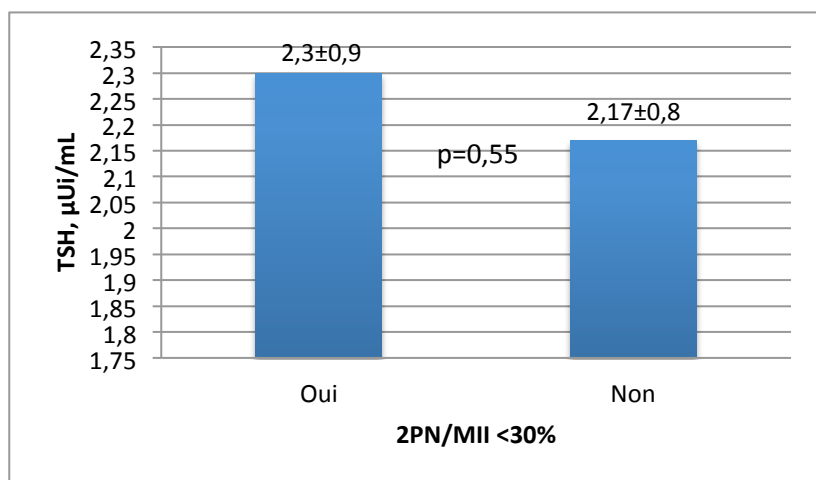


Figure 11 : Moyennes de la TSH dans le groupe fécondation <30% versus fécondation >30%.

Enfin, la moyenne de TSH est à 2,14±0,7 µUi/mL dans le groupe bonne fécondation, alors qu'elle est à 2,25±0,9 µUi/mL dans le groupe fécondation moyenne et mauvaise, mais avec un p non significatif à 0,39.

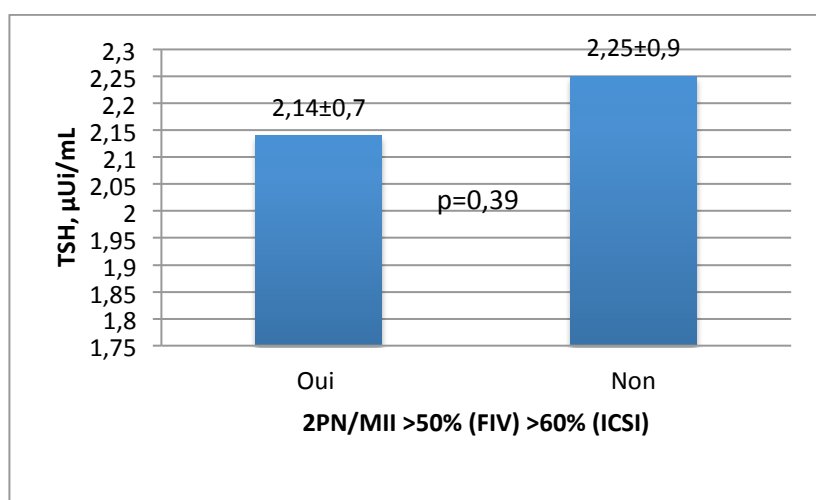


Figure 12 : Moyennes de la TSH dans le groupe fécondation >50% en FIV/>60% en ICSI versus fécondation <50% en FIV/<60% en ICSI

II.3.4.3. TSH et grossesses cliniques

Dans notre série, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre la moyenne des TSH des patientes ayant présenté une grossesse clinique à l'issue de la tentative qui est de $2,31 \pm 0,7$ $\mu\text{Ui/ml}$ contre $2,13 \pm 0,8$ $\mu\text{Ui/ml}$ pour les patientes n'ayant pas implanté.

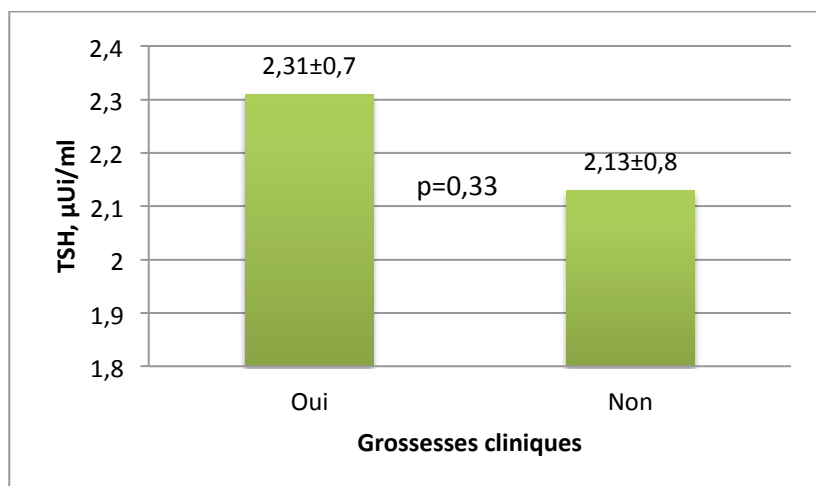


Figure 13 : Moyennes de la TSH dans le groupe grossesses cliniques versus absence de grossesse.

II.4. Discussion

II.4.1. Comparaison de notre étude avec les données de la littérature

II.4.1.1. Etiologies de l'infertilité

Dans notre étude nous retrouvons une répartition des causes d'infertilité globalement cohérente avec les données françaises.

Au niveau national, les données actuelles répartissent les causes d'infertilité comme suit : 30% de causes féminines, 30% de causes masculines, 20% de causes mixtes et 20% d'infertilité inexplicée (56).

Dans notre série, nous retrouvons 30% de causes féminines et 20% de causes inexplicées, en revanche, il existe un taux plus élevé de causes masculines à 35%, cf figure 5.

Nos deux groupes ont un taux comparable d'infertilité inexplicée, qui est de 18,9% dans le groupe $\text{TSH} \geq 2,5$ $\mu\text{Ui/ml}$ et de 20% dans le groupe $\text{TSH} < 2,5$ $\mu\text{Ui/ml}$. Pourtant certains articles de la littérature retrouvent un taux plus élevé d'infertilité inexplicée chez les patientes présentant une hypothyroïdie infra-clinique. Un article publié en 2017 retrouvait un taux d'infertilité inexplicée de près de 35% dans le groupe hypothyroïdie fruste (57).

Une étude tout aussi récente de 2016, avait un taux d'infertilité inexplicée de 24,6% dans le groupe de patientes présentant une TSH < 2,5 µUi/ml contre 49% dans le groupe TSH ≥ 2,5 µUi/ml (p<0,01) (58). Enfin, une étude finlandaise a montré que le taux de TSH était plus élevé chez les patientes avec une infertilité inexplicée (59).

II.4.1.2. Incidence de l'auto immunité

Dans notre étude, nous avons inclus uniquement les patientes dont le dosage des anticorps anti-TPO, réalisé au même moment que celui de la TSH, était négatif. Nous retrouvons une incidence de l'auto-immunité de 12%, dans notre série. Ce taux se rapproche de celui retrouvé chez les patientes fertiles, qui est lui estimé à 10% (60)(61).

Dans la littérature, le taux d'incidence de l'auto immunité thyroïdienne chez les femmes infertiles est très variable.

Ainsi, une étude de 2002 menée par Poppe et al. a retrouvé un taux d'anticorps anti-TPO positifs chez 14% des patientes infertiles incluses, alors qu'il était de 8% dans le groupe contrôle (62). La même fréquence de 14% d'auto-immunité est retrouvée dans l'étude de Ploweden et al. (63). Et une étude de 2013 montrait la présence d'une auto-immunité chez 16% des patientes infertiles (64).

Alors que l'étude récente de Wang et al. retrouve elle une incidence de 22% d'anticorps anti-TPO positifs au sein d'une cohorte de 529 femmes infertiles (65).

Les patientes avec un terrain auto immun thyroïdien ont été retirées de notre étude car la présence d'anticorps anti-TPO est connue pour entraîner un risque accru de fausses couches, ce qui aurait pu biaiser nos résultats (66).

La présence d'anticorps anti-TPO est également sujette à controverse quant à son effet sur les résultats lors d'une prise en charge en AMP. Une étude rétrospective de 2012 a montré que les taux de fécondations, d'implantations et de grossesses étaient moins élevés dans le groupe anticorps anti-TPO positifs (67). Alors que trois autres études n'ont pas montré de différence entre les groupes anticorps positifs et anticorps négatifs, l'une pour des prises en charge en FIV (68) et deux pour des prises en charge en ICSI (69)(58).

II.4.1.3. Incidence de la TSH supérieure à 2,5 µUi/ml

Dans notre série les patientes ayant une TSH supérieure à 2,5 µUi/ml représentent 37% de la cohorte comme le montre le tableau 6. Ce taux est légèrement au dessus de certaines autres études publiées récemment. En effet, plusieurs études rapportent un taux de TSH au delà de 2,5 µUi/ml chez moins de 30% de la population.

Une étude de Pelliccione et al. publiée en 2018 a analysé rétrospectivement le taux de TSH chez 4147 femmes prises en charge en FIV. 1074 d'entre elles, soit 26% avaient une TSH supérieure à 2,5 µUi/ml. Dans cette étude, le dosage de la TSH était réalisé avant le début de la stimulation (70).

Une seconde étude multicentrique, mais prospective, publiée en 2016 retrouvait un taux de TSH supérieur ou égal à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ à 26,5%, les patientes de cette étude n'étaient pas prises en charge en AMP (63).

L'équipe de Coelho Neto et al. en 2016 montrait elle que 29,9% des 650 patientes de leur série avaient une TSH $\geq 2,5 \mu\text{Ui/ml}$ (71).

Toutefois, une étude de cohorte de 2014 s'intéressant à 816 patientes infertiles rapporte un taux de TSH $\geq 2,5 \mu\text{Ui/ml}$ de 40%, donc comparable à notre série.

Ces différences peuvent être expliquées soit par les variations possibles de la TSH au niveau intra-individuel, soit par la variation du taux de TSH en réponse à l'hyperoestrogénie induite par l'hyperstimulation ovarienne contrôlée, ces deux théories seront développées dans la partie limite de notre étude.

Enfin, un effet « région » ne peut être éliminé notamment en lien avec la carence iodée qui est présente en Limousin.

II.4.1.4. Données cliniques

- Âge :

Selon les données du rapport national des résultats des centres d'AMP français de 2015, publiées par l'Agence de Biomédecine en 2017, les femmes ayant eu recours à une AMP avaient un âge moyen de 34,5 ans, comparable à l'âge moyen des femmes de notre série qui est de 34 ± 4 ans (72). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge. L'absence de différence pour ce critère est un élément majeur puisque l'âge maternel est un facteur reconnu comme impactant la fertilité et les résultats en AMP (73)(74).

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'âge de nos patientes et les valeurs de TSH comme le montre la figure 6. Toutefois, plusieurs études montrent une augmentation de la TSH avec l'âge, mais cette augmentation semble plus nette lorsqu'il s'agit d'une population plus âgée que la nôtre. Le fait que nos patientes soient en grande majorité âgées de moins de 40 ans nous semble pouvoir expliquer l'absence de corrélation entre la TSH et l'âge dans notre cohorte (75)(76)(77)(78).

- IMC :

Les patientes de notre étude ont un IMC moyen normal à $24 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ et nous ne retrouvons pas de différence significative en terme de poids ou d'IMC entre nos deux groupes. La normalité de l'IMC nous dédouane d'un potentiel facteur péjoratif pouvant impacter sur les résultats en AMP et l'issue de la grossesse.

En effet, le surpoids et l'obésité sont des facteurs controversés de mauvais pronostic au cours d'une prise en charge en AMP mais sont admis comme pouvant augmenter le risque de fausses couches et entraînant de nombreuses complications obstétricales.

Une étude, présentée en 2007, a montré que comparativement aux femmes avec un IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$, les femmes avec un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ avaient un taux d'implantation moins

important à la suite d'une FIV, OR = 0,71 ; IC95% [0,62 ; 0,81], aussi, elles requéraient des doses plus importantes de FSH pour la stimulation et présentaient un taux de fausses couches augmenté OR = 1,33 ; IC95% [1,06 ; 1,68]. En revanche cette étude ne mettait pas en évidence de différence en terme de nombre d'ovocytes recueillis et de naissances vivantes (79).

Une autre étude menée la même année, ne retrouve pas de différence significative concernant les données de la stimulation, de la ponction ou de la fécondation en fonction de l'IMC. Toutefois, les patientes présentant un IMC supérieur à 35 kg/m² avaient un taux de fausses couches plus élevé et celui de naissances vivantes diminué par rapport aux femmes avec un IMC normal (80).

Le paramètre « poids élevé » est, de l'avis des soignants impliqués dans l'AMP, un facteur vraisemblablement impliqué dans les résultats en AMP. Nous nous sommes donc intéressés au lien existant entre la concentration de TSH et la valeur d'IMC des patientes de la cohorte.

Dans notre étude, nous mettons en évidence une corrélation positive entre les valeurs de TSH de nos patientes et leur IMC, comme le montre la figure 7. Nos données sont comparables avec les données de la littérature où la corrélation entre TSH et IMC est reconnue depuis plusieurs années (81)(82). La valeur n'est pas significative mais nous pensons que l'étude manque de puissance en raison de son effectif restreint.

Une étude de 2005 de Lacobellis et al. a montré une corrélation significative plus forte que notre étude entre la TSH et l'IMC avec R=0,44 et p=0,01, mais les patientes de cette étude avaient un IMC parfois au delà de 40 kg/m² (83), bien au dessus de l'IMC de nos patientes, qui rappelons le doit être inférieur à 35 kg/m² pour bénéficier d'une prise en charge en AMP dans notre centre. Ceci influence certainement les résultats concernant la corrélation.

- Endométriose :

Le taux d'endométriose dans notre série est de 8%, et est comparable entre nos deux groupes. Les patientes de notre étude sont donc semblables à la population générale où le taux d'endométriose est estimé à 10% selon les données de l'Inserm de 2013 (84). Mais il est nettement inférieur au taux retrouvé dans la population infertile, en effet une ancienne étude montrait une prévalence de l'endométriose de 25% à 50% chez les femmes infertiles (85).

II.4.1.5. Données de la stimulation

- Protocoles utilisés :

Dans notre centre, le protocole de stimulation utilisé en première intention est le protocole antagoniste, qui consiste en l'injection quotidienne de FSH recombinante associée à un antagoniste des récepteurs à la GnRH afin d'éviter le déclenchement spontané du pic de LH, et donc de l'ovulation. Il a largement remplacé depuis plusieurs années le protocole dit long qui utilisait lui un agoniste de la GnRH associé aux injections de FSH.

Le protocole antagoniste a supplanté le protocole long en raison de ses résultats comparables en terme de fécondations, d'implantations et de naissances vivantes (86), tout en diminuant significativement le risque de syndrome d'hyperstimulation (87). Ce type de protocole présente également d'autres avantages, puisque la durée de la stimulation est diminuée par rapport au protocole agoniste ainsi que le nombre de monitoring biologique et échographique, et les doses de gonadotrophines nécessaires (88).

Comme le montre le tableau 2, le protocole antagoniste est donc logiquement préférentiellement utilisé. Il est réalisé dans 93% des stimulations de notre série. Et nous ne retrouvons pas de différence significative entre notre groupe TSH < 2,5 μ Ui/ml où la stimulation par protocole antagoniste représente 91% des stimulations utilisées, et notre groupe TSH \geq 2,5 μ Ui/ml où le protocole antagoniste est utilisé dans 96% des cas.

- Dose FSH recombinante :

Les valeurs de TSH n'ont a priori aucun impact sur les doses de gonadotrophines utilisées au cours de la stimulation. En effet, en doses cumulées, nous retrouvons une moyenne de 2312 \pm 1131 ui de FSH recombinante utilisée dans le groupe 1 contre 2061 \pm 930 ui dans le groupe 2 avec $p=0,36$, comme rapporté dans le tableau 6.

Dans la littérature, une étude utilisant également majoritairement un protocole antagoniste pour les stimulations n'a pas non plus retrouvé de différence significative concernant les doses de FSH utilisées entre les groupes TSH < 2,5 μ Ui/ml et TSH \geq 2,5 μ Ui/ml, avec respectivement 1650 (1200-2325) ui et 1600 (1213-2225) ui en moyenne, avec un $p = 0,08$ (71).

Dans les séries où les protocoles agonistes sont les plus utilisés, la TSH ne semble pas non plus avoir d'impact sur les doses de gonadotrophines utilisées. Une étude menée par Michalakis et al. a retrouvé des doses moyennes de FSH de 3747 \pm 1763 ui dans le groupe TSH < 2,5 μ Ui/ml contre 3956 \pm 1736 ui dans le groupe TSH \geq 2,5 μ Ui/ml, $p=0,16$ (89).

- Taux d'estradiol le jour du déclenchement :

En moyenne, le taux d'estradiol le jour du déclenchement est de 1804 \pm 1182 pg/ml dans la population étudiée. Dans le groupe 1, le taux d'estradiol est de 1821 \pm 1303 pg/ml le jour du déclenchement, pas différent statistiquement de celui du groupe 2 qui est de 1780 \pm 999 pg/ml. La valeur de TSH ne semble donc pas influencer le taux d'estradiol au cours de la stimulation.

L'étude de Michalakis et al. citée plus haut avait également comparé les taux d'estradiol le jour du déclenchement entre les groupes TSH < 2,5 μ Ui/ml et TSH \geq 2,5 μ Ui/ml et ses auteurs n'avaient pas retrouvé de différence significative entre les deux, avec un taux moyen de 1839 \pm 1203 pg/ml dans le premier et 1881 \pm 1207 pg/ml dans le second avec $p=0,94$ (89).

Tout comme l'étude de Green et al. qui retrouve un taux d'estradiol moyen de 2185 (1551-2904) pg/ml dans le groupe TSH \leq 2,5 μ Ui/ml et de 2099 (1397-2863) pg/ml dans le groupe TSH >2,5 μ Ui/ml, $p=0,09$ (90).

- Épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement :

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre la TSH et la taille de l'endomètre (cf figure 8). Il n'y a pas non plus de différence significative entre nos deux groupes concernant la taille de l'endomètre le jour du déclenchement, qui est en moyenne de 11 ± 3 mm dans le groupe 1 et de 11 ± 2 mm dans le groupe 2 (cf tableau 6).

Pourtant, il est démontré que les hormones thyroïdiennes sont directement impliquées dans la physiologie endométriale (91) et que la stimulation ovarienne impacte les voies de signalisation des hormones thyroïdiennes au sein de l'endomètre (92). Les taux de récepteurs aux hormones thyroïdiennes et à la TSH au sein de l'endomètre, augmentent autour de l'ovulation, suggérant ainsi qu'ils possèdent un rôle important dans l'implantation (93). Nous pensons que les moyennes de TSH dans chaque groupe sont proches. Étant du même ordre de grandeur, la TSH n'impacte pas l'épaisseur de l'endomètre.

II.4.1.6. Résultats de la ponction ovocytaire

Dans notre étude, le nombre d'ovocytes recueillis en moyenne lors des ponctions ovocytaires est comparable aux données françaises. Par ponction, 11 ± 6 complexes cumulo-ovocytaires sont recueillis en moyenne et 8 ± 5 ovocytes sont en métaphase II contre 9,3 au niveau national (72).

D'après nos résultats, il se dégage une tendance montrant le rôle possible du niveau de TSH sur le taux d'ovocytes matures recueillis lors des ponctions. En effet, on observe une augmentation tendant vers la significativité du pourcentage d'ovocytes de maturité « moyenne » dans le groupe de patientes présentant une TSH supérieure à $2,5 \mu\text{Ui/ml}$ versus TSH inférieure à $2,5 \mu\text{Ui/ml}$ (40% vs 25% ; $p=0,06$), comme le montre le tableau 7.

Notre étude ne plaide pas en faveur d'un lien formel entre la valeur de la TSH au moment de la stimulation et le pourcentage d'ovocytes matures recueillis lors de la ponction ovocytaire, toutefois on peut s'interroger sur la responsabilité du niveau de TSH sur le pourcentage de bonne maturité ovocytaire pour les follicules obtenus, au sein de chaque groupe qui de façon numérique est plus bas dans le groupe TSH $\geq 2,5 \mu\text{Ui/ml}$.

Dans le groupe 1, la grande majorité des ponctions présente un taux de maturité ovocytaire considéré comme bon avec 53 ponctions sur 89, arrive ensuite les taux de maturité considérés comme moyens avec 22 ponctions sur 89 et enfin les mauvaises maturités ovocytaires avec 14 ponctions.

Alors que dans le groupe 2, l'écart entre bonne et moyenne maturité ovocytaire est bien moins net avec 28 ponctions sur 53 pour les « bonnes » maturités ovocytaires et 21 ponctions sur 53 pour les « moyennes » maturités ovocytaires. Mais ces résultats restent non significatif avec $p=0,12$.

Après revue de la littérature, aucune étude n'a porté spécifiquement sur les taux d'ovocytes matures (MII/CCO) recueillis par ponction et très peu d'études s'intéressent aux ovocytes matures recueillis lors de la ponction ovocytaire.

Ces données nous semblent être particulièrement intéressantes puisque seuls les paramètres maternels entrent en jeu pour l'obtention d'un ovocyte mature, les paramètres masculins intervenant seulement à partir de la fécondation.

L'ensemble des études s'intéressant au paramètre ovocytaire n'a pas retrouvé de différence significative concernant le nombre d'ovocytes recueillis en fonction du seuil de TSH généralement fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$.

- L'équipe de Zeng et al. a étudié prospectivement 375 cycles de FIV/ICSI, les patientes étaient réparties en 4 groupes : TSH $\leq 1,7 \mu\text{Ui/ml}$, TSH entre 1,7 et 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$, TSH entre 2,5 et 3,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et TSH $> 3,5 \mu\text{Ui/ml}$. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre chacun des groupes concernant le nombre d'ovocytes recueillis (94).

- L'équipe de Michalakis qui a étudié 1231 patientes prises en charge en AMP, n'a pas non plus montré de différence sur le nombre d'ovocytes recueillis par ponction dans les groupes TSH $< 2,5 \mu\text{Ui/ml}$ et TSH $\geq 2,5 \mu\text{Ui/ml}$ avec respectivement 14 ± 7 et 13 ± 7 ovocytes récupérés par ponction, avec $p=0,16$ (89).

- En 2014, une étude de cohorte rétrospective menée sur 816 femmes prises, en charge en FIV et réparties en deux groupes (TSH 0,5-2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et TSH 2,5-4,5 $\mu\text{Ui/ml}$) avait recueilli 7 ± 4 ovocytes en métaphase II dans chacun des deux groupes (95).

- Une étude de cohorte menée entre janvier 2011 et décembre 2012 sur 650 femmes n'avait pas montré d'impact d'un seuil de TSH fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ sur le nombre de complexes cumulo-ovocytaires recueillis, ni sur le nombre d'ovocytes en métaphase II (71).

II.4.1.7. Résultats de la fécondation et de la qualité embryonnaire

Au niveau embryonnaire, les données de notre série sont comparables à celles des centres d'AMP en France avec respectivement 5 et 4,8 embryons obtenus par ponction (72).

En terme de qualité embryonnaire, paradoxalement, nous retrouvons un taux de bonne qualité embryonnaire, semblant plus important dans notre groupe 2, comme rapporté dans le tableau 7, mais ce résultat n'est pas significatif ($p=0,09$).

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre nos deux groupes concernant la qualité de la fécondation. Ceci est en accord avec une partie de la littérature car les études déjà publiées sont une fois de plus partagées :

- L'étude prospective de Cramer et al. a montré en analyse multivariée que les taux de fécondation inférieure à 50% étaient plus élevés chez les patientes avec une TSH au delà du seuil fixé dans cette étude à 3,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (96).

- La série de Weghofer et al. comprenant 98 patientes d'âge moyen de 39 ans avec baisse de la réserve ovarienne n'a pas montré de différence de qualité embryonnaire lorsque le seuil de TSH était fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$. En revanche, la qualité embryonnaire était moins bonne lorsque la TSH était supérieure à 4,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (97).

- L'étude de Zeng et al. précédemment citée n'a pas mis en évidence de différence en terme de fécondation et de nombre d'embryons obtenus dans ses différents groupes notamment ceux dont le seuil était fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (94).
- L'étude de Michalakis et al. précédemment citée avait un taux de fécondation comparable de 65% dans le groupe TSH < 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et de 64% dans le groupe TSH \geq 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (89).
- Une dernière étude de Fumarola et al., n'a pas montré de différence au sujet de la qualité embryonnaire lorsque la TSH des patientes était normale (98).

II.4.1.8. Résultats de l'implantation

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de différence entre le nombre de grossesses biochimiques et cliniques par cycle de stimulation, comme le montre le tableau 8, tout comme les autres études de la littérature ayant déjà étudié ces paramètres.

L'étude de 2014 de Chai et al. qui a analysé 605 patientes sans antécédent thyroïdien qui bénéficiaient de leur première stimulation pour FIV ou ICSI n'a pas montré de différence entre les groupes TSH < 2,5 et \geq 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ en ce qui concerne les taux de grossesses cliniques qui sont de respectivement 45% et 42% (99).

Une étude légèrement plus ancienne de 2010 menée par Reh et al. n'a pas montré l'impact du seuil de TSH fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ sur le taux de grossesses cliniques. Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective sur 1055 patientes ayant bénéficié d'une FIV.

Il en est de même pour les six autres études déjà décrites précédemment ayant analysé ces mêmes données (71)(89)(90)(94)(95)(98).

Le pourcentage de grossesses cliniques sur transfert d'embryons frais est légèrement plus élevé dans notre centre, sur la période de novembre 2017 à avril 2018, avec un taux de 30% contre 27,1% au niveau national (72).

II.4.1.9. Résultats sur les fausses couches

Concernant les fausses couches, nous ne retrouvons pas non plus d'impact de la TSH sur ces dernières. Il est important de préciser que nous manquons très probablement de puissance statistique du fait d'une faible survenue de cet évènement au sein de notre cohorte, seulement six fausses couches enregistrées.

Dans la littérature, un seul article publié par Zeng et al. en 2014 a montré un taux de fausses couches significativement plus élevé à 40% dans le groupe TSH supérieure à 3,5 $\mu\text{Ui/ml}$ contre 20% dans le groupe TSH inférieure à 3,5 $\mu\text{Ui/ml}$ ($p < 0,05$). Notons que le seuil de TSH dans cette étude diffère du notre de 1 $\mu\text{Ui/ml}$.

L'ensemble des autres articles ayant pour critère de jugement la survenue de fausses couches chez les femmes ayant débuté une grossesse suite à une AMP par FIV ou ICSI n'a pas montré de lien entre les valeurs de TSH et les fausses couches.

- L'étude de cohorte rétrospective sur 364 patientes stimulées pour une FIV de Baker et al. n'a pas mis en évidence de différence significative pour la survenue de fausses couches dans les groupes TSH $\leq 2,5$ et $> 2,5$ $\mu\text{Ui/ml}$ (100).
- Tout comme l'étude rétrospective de 2016 de Gingold et al. où le taux de fausses couches précoces n'était pas associé au taux de TSH après ajustement sur l'âge (101).
- Cinq autres études déjà citées retrouvent les mêmes résultats que les équipes de Baker et Gingold (71)(89)(90)(99)(102).

II.4.2. Limites, biais, points positifs

1- Notre étude est mono-centrique, ce qui peut constituer un biais, toutefois le fait qu'elle soit prospective lui confère un avantage indéniable.

2- Le nombre de cycles de stimulations étudié dans notre série semble insuffisant pour se montrer significatif, puisque des études de plus grande ampleur n'ont pas réussi elles non plus à démontrer un impact de la valeur de TSH sur les résultats de la ponction (95), de la fécondation et de la qualité embryonnaire (71), de l'implantation (90) et sur les taux de fausses couches (102).

Cependant, après revue de la littérature, aucune étude n'a évalué spécifiquement les taux d'ovocytes matures (MII/CCO) recueillis par ponction, cette démarche originale ici réalisée confère à notre étude un intérêt particulier.

3- Biais méthodologiques :

- Relatif au dosage de la TSH : dans notre étude, les taux de TSH ont été dosés une seule fois, ce qui peut en soi constituer un biais puisque la variabilité de cette hormone est connue. En effet, la TSH peut varier au niveau intra-individuel au cours de la journée avec des taux plus élevés le matin que l'après midi (103).

Une étude menée par Barchetta et al. a également démontré cette variabilité de la TSH en fonction du statut en vitamine D. La carence en vitamine D était significativement associée à des taux de TSH plus élevés après ajustement sur l'âge, le sexe et la saison où le dosage a été réalisé (104). Nous n'avons pas pris en compte ce paramètre. Rappelons qu'il n'est pas réalisable en routine du fait de son non remboursement.

Il semble important de souligner qu'une étude de 2008 a montré que les taux de TSH étaient moins variables chez les patients présentant une hypothyroïdie fruste (105).

Enfin, dans notre étude, la TSH a été dosée en moyenne cinq jours après le début de la stimulation, il existe donc déjà une hyper-oestrogénie relative qui pourrait entraîner une augmentation de la TSH. Mais toutes les patientes ont été prélevées dans les mêmes conditions. De plus, les données de la littérature ne sont pas unanimes concernant la variation de la TSH au cours d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Une étude prospective publiée de 2014, a analysé les variations des taux de TSH au cours de la stimulation ovarienne chez 175 femmes avec une TSH basale inférieure à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$. Un contrôle de la TSH a été réalisé lors du déclenchement de l'ovulation montrant que 35% des patientes avaient dépassé le seuil de 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (106).

Cependant, une étude a effectué le dosage de la TSH à chaque suivi de stimulation et a montré une augmentation significative de la TSH uniquement au moment de l'implantation. Dans cette même étude, la présence d'anticorps anti-TPO était un facteur influençant l'augmentation de la TSH (107).

L'impact de l'hyper-oestrogénie sur la TSH en début de stimulation chez les patientes ne présentant pas d'auto-immunité thyroïdienne n'a donc à l'heure actuelle pas encore été prouvé. Notre étude, ayant pris le parti d'exclure les patientes auto-immunes pour ne pas interférer par ce biais sur nos résultats, ne permet donc pas de répondre à cette question.

- Relatif au calcul du taux d'implantation : dans notre série, nous n'avons pas différencié les embryons transférés à J2-J3 des embryons transférés au stade blastocyste, ce qui peut constituer un biais du fait d'une potentielle meilleure implantation lorsque les embryons sont transférés au stade blastocyste.

II.4.3. Perspectives

Cette analyse met en évidence un potentiel lien entre la TSH supérieure à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et un taux augmenté d'ovocytes de maturité « moyenne », il semble intéressant de surveiller la TSH des patientes suivies dans notre centre d'AMP avant, mais aussi au cours de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Nous proposons d'effectuer le dosage systématique de la TSH lors du bilan initial d'infertilité pour toutes les patientes consultant dans notre centre. Si la TSH est supérieure à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$, nous préconisons de contrôler ce paramètre en y associant alors le dosage des anticorps anti-TPO.

Selon les dernières recommandations européennes un traitement sera à discuter si la TSH persiste au delà de 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et d'autant plus si les anticorps anti-TPO sont positifs.

La TSH des patientes pourrait également être contrôlée avant le début de la stimulation, lorsque les patientes effectuent leur contrôle de progestérone et de βHCG afin de ne pas méconnaître une hypothyroïdie infra-clinique qui pourrait altérer la qualité ovocytaire.

Enfin, un nouveau contrôle de la TSH pourrait aussi être effectué lors du transfert d'embryon afin de prévenir le risque de fausse couche.

Pour les patientes déjà traitées par levothyroxine, une augmentation de la posologie est à envisager en début de stimulation afin de prévenir l'augmentation de la TSH due aux injections de gonadotrophines et permettre d'anticiper l'augmentation des besoins lors d'une grossesse débutante. Nous envisageons de le valider en poursuivant le travail.

La poursuite de l'étude afin d'évaluer l'impact de l'hypothyroïdie sub-clinique sur les complications obstétricales et néonatales des patientes ayant débutées une grossesse semble également nécessaire.

Conclusion

Notre étude met en évidence un lien potentiel entre maturité ovocytaire dite moyenne et hypothyroïdie sub-clinique avec un seuil de TSH défini à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$.

Ce paramètre « maturité ovocytaire » nous semble devoir être pris en compte car il reflète la situation maternelle, et pourrait être sous l'influence du statut thyroïdien impactant le début de grossesse en général, comme son développement. Il est à prendre en compte dans l'issue du processus d'assistance médicale en particulier.

Compte tenu de la non significativité de nos résultats concernant l'impact de la TSH sur la fécondation, l'implantation et la survenue de fausses couches, probablement du fait d'un nombre insuffisant de cycles de stimulation analysés, il semble important de poursuivre l'analyse au sein de notre centre d'AMP afin de donner aux couples en situation d'infertilité les meilleures chances de concevoir. Les discordances entre les recommandations, selon les sociétés savantes, montrent que ces travaux sont indispensables pour personnaliser la prise en charge de patientes « en situation d'inadaptation de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse ».

Références bibliographiques

1. Fliers E, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Central regulation of the hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis: focus on clinical aspects. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:127–38.
2. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology.* mars 2009;150(3):1091–6.
3. SFEndocrino [Internet]. [cité 23 août 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/821/poly2016-item-241-ndash-ue-8-hypothyroidie>
4. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev.* déc 2008;29(7):898–938.
5. Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol Baltim Md.* janv 2011;25(1):1–14.
6. Davis PJ, Zhou M, Davis FB, Lansing L, Mousa SA, Lin H-Y. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells. *Physiol Behav.* 9 févr 2010;99(2):237–9.
7. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* juin 2008;20(6):784–94.
8. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* mai 2018;14(5):259–69.
9. Bassett JHD, Williams GR. Analysis of Physiological Responses to Thyroid Hormones and Their Receptors in Bone. In: *Thyroid Hormone Nuclear Receptor* [Internet]. Humana Press, New York, NY; 2018 [cité 23 août 2018]. p. 123–54. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-7902-8_12
10. Fraczek MM, Łacka K. [Thyroid hormone and the cardiovascular system]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* sept 2014;37(219):170–4.
11. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2014;20(6):589–96.
12. Roti E, Fang SL, Green K, Emerson CH, Braverman LE. Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1981;53(3):498–501.
13. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim*

Acta Int J Clin Chem. 6 sept 2010;411(17-18):1348-53.

14. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci.* mars 1992;303(3):184-205.
15. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* oct 2010;31(5):702-55.
16. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 28 févr 2000;160(4):526-34.
17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2011;21(10):1081-125.
18. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2012;97(8):2543-65.
19. Korevaar TIM, Medici M, de Rijke YB, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VWV, et al. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2013;98(9):3678-86.
20. Yan Y-Q, Dong Z-L, Dong L, Wang F-R, Yang X-M, Jin X-Y, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2011;74(2):262-9.
21. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2014;99(1):73-9.
22. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127-30.
23. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* juill 2008;112(1):85-92.
24. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):777-84.
25. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* févr 2010;281(2):215-20.
26. Jones WS, Man EB. Thyroid function in human pregnancy. VI. Premature deliveries and reproductive failures of pregnant women with low serum butanol-extractable iodines. Maternal serum TBG and TBPA capacities. *Am J Obstet*

Gynecol. 15 juill 1969;104(6):909-14.

27. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* sept 2011;54(3):478-87.
28. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 6 oct 2014;349:g4929.
29. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* avr 2005;15(4):351-7.
30. Tierney K, Delpachitra P, Grossmann M, Onwude J, Sikaris K, Wallace EM, et al. Thyroid function and autoantibody status among women who spontaneously deliver under 35 weeks of gestation. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2009;71(6):892-5.
31. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation and spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* févr 2011;117(2 Pt 1):293-8.
32. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1699-707.
33. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2000;85(11):3975-87.
34. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 19 août 1999;341(8):549-55.
35. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 19 août 1999;341(8):549-55.
36. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2000;89(3):291-5.
37. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2010;72(6):825-9.
38. Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 17 2017;189(28):E940.
39. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 1999;50(5):655-9.
40. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P,

- Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* nov 2002;12(11):997–1001.
41. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med.* mai 1999;44(5):455–7.
42. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 2000;14(2):127–31.
43. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* mai 2007;23(5):279–83.
44. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* sept 2015;104(3):545–53.
45. Yu X, Chen Y, Shan Z, Teng W, Li C, Zhou W, et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy. *Endocrine.* déc 2013;44(3):710–5.
46. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* juin 2014;3(2):76–94.
47. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(3):315–89.
48. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* avr 2010;162(4):643–52.
49. Chai J, Yeung W-YT, Lee C-YV, Li H-WR, Ho P-C, Ng H-YE. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2014;80(1):122–7.
50. Tan S, Dieterle S, Pechlavanis S, Janssen OE, Fuhrer D. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women. *Eur J Endocrinol.* avr 2014;170(4):495–500.
51. Łukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, Liss J, Pastuszek E, Jaszczolt M, et al. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels. *J Endocrinol Invest.* déc 2015;38(12):1335–43.
52. Karacan M, Alwaeely F, Cebi Z, Berberoglugil M, Batukan M, Ulug M, et al. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. *Reprod Biomed Online.* oct 2013;27(4):376–80.
53. Zhong Y, Ying Y, Wu H, Zhou C, Xu Y, Wang Q, et al. Relationship

between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci.* 2012;9(2):121–5.

54. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2005;20(6):1529–33.

55. Revelli A, Casano S, Piane LD, Grassi G, Gennarelli G, Guidetti D, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 27 nov 2009;7:137.

56. Quelles sont les causes de l'infertilité? - Cliniques IVI [Internet]. IVI. 2016 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/causes-infertilite/>

57. Çalışkan E, Ergin RN, Öztekin DC, Kars B, Çakır S, Sofuoğlu K. Subclinical hypothyroidism: Is it important in intracytoplasmic sperm injection cycles? *Turk J Obstet Gynecol.* juin 2017;14(2):100–5.

58. Łukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, Liss J, Pastuszek E, Jaszczolt M, et al. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels. *J Endocrinol Invest.* déc 2015;38(12):1335–43.

59. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol.* 1 janv 2000;14(2):127–31.

60. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* mars 2004;150(3):363–9.

61. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* janv 2015;172(1):R9-21.

62. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* nov 2002;12(11):997–1001.

63. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2016;101(6):2358–65.

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

65. Wang X, Ding X, Xiao X, Xiong F, Fang R. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility. *Exp Ther Med.* oct 2018;16(4):3077–81.

66. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* avr 2010;162(4):643-52.
67. Zhong Y, Ying Y, Wu H, Zhou C, Xu Y, Wang Q, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci.* 2012;9(2):121-5.
68. Chai J, Yeung W-YT, Lee C-YV, Li H-WR, Ho P-C, Ng H-YE. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2014;80(1):122-7.
69. Tan S, Dieterle S, Pechlavanis S, Janssen OE, Fuhrer D. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women. *Eur J Endocrinol.* avr 2014;170(4):495-500.
70. Pelliccione F, Lania A, Pizzocaro A, Cafaro L, Negri L, Morengi E, et al. Levothyroxine supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes in women with subtle hypothyroidism: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 21 août 2018;1-6.
71. Coelho Neto M de A, Martins W de P, Melo AS de, Ferriani RA, Navarro PA. Subclinical Hypothyroidism and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* nov 2016;38(11):552-8.
72. Evaluation des résultats des centres d'assistance (…) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2013 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Evaluations>
73. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. /data/revues/03682315/00370008/0800272X/ [Internet]. 12 déc 2008 [cité 16 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/195918>
74. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol.* 2018;9:327.
75. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and Gender-Specific TSH Reference Intervals in People With No Obvious Thyroid Disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2013;98(3):1147-53.
76. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):496-502.
77. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4575-82.
78. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice.

Clin Endocrinol (Oxf). mai 2009;70(5):788-93.

79. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. Hum Reprod Update. oct 2007;13(5):433-44.

80. Thum MY, El-Sheikhah A, Faris R, Parikh J, Wren M, Ogunyemi T, et al. The influence of body mass index to in-vitro fertilisation treatment outcome, risk of miscarriage and pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol. oct 2007;27(7):699-702.

81. Nyrenes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. Int J Obes 2005. janv 2006;30(1):100-5.

82. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol. 25 mars 2010;316(2):165-71.

83. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. Clin Endocrinol (Oxf). avr 2005;62(4):487-91.

84. Endométriose [Internet]. Inserm. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>

85. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. J Fla Med Assoc. sept 1987;74(9):671-5.

86. Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. Fertil Steril. févr 2005;83(2):321-30.

87. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 29 avr 2016;4:CD001750.

88. Marci R, Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Soave I, Marra E, et al. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci. avr 2013;17(7):853-73.

89. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of TSH and assisted reproductive technology outcomes. Fertil Steril. 30 juin 2011;95(8):2634-7.

90. Green KA, Werner MD, Franasiak JM, Juneau CR, Hong KH, Scott RT. Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when controlling for embryo quality. J Assist Reprod Genet. oct 2015;32(10):1469-76.

91. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren B-M, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. Fertil Steril. janv 2011;95(1):230-7, 237.e1-2.

92. Detti L, Uhlmann RA, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Endometrial signaling pathways during ovarian stimulation for assisted reproduction technology. *Fertil Steril*. sept 2013;100(3):889–94.
93. Stavreus Evers A. Paracrine Interactions of Thyroid Hormones and Thyroid Stimulation Hormone in the Female Reproductive Tract have an Impact on Female Fertility. *Front Endocrinol [Internet]*. 30 mars 2012 [cité 22 sept 2018];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355884/>
94. Zeng X, Wang L, Shu X, Xiong Z, Dang X. [Influence of basic thyroid-stimulating hormone levels on outcomes of IVF/ICSI in Qinghai]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. oct 2014;49(10):763–7.
95. Aghahosseini M, Asgharifard H, Aleyasin A, Tehrani Banihashemi A. Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28:46.
96. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet*. juin 2003;20(6):210–5.
97. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 15 mai 2015;13:43.
98. Fumarola A, Grani G, Romanzi D, Del Sordo M, Bianchini M, Aragona A, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. oct 2013;70(4):336–41.
99. Chai J, Yeung W-YT, Lee C-YV, Li H-WR, Ho P-C, Ng H-YE. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 2014;80(1):122–7.
100. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD. Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2006;194(6):1668–74; discussion 1674-1675.
101. Gingold JA, Zafman K, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Lee JA, Sandler B, et al. Do elevated TSH levels predict early pregnancy loss in ART patients? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. déc 2016;32(12):973–6.
102. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. déc 2010;94(7):2920–2.
103. Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA. Clinical Significance of TSH Circadian Variability in Patients with Hypothyroidism. *Endocr Res*. 1 mai 2013;38(1):24–31.
104. Barchetta I, Baroni MG, Leonetti F, De Bernardinis M, Bertocchini L, Fontana

- M, et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clin Exp Med*. août 2015;15(3):389-96.
105. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. mars 2008;18(3):303-8.
106. Benaglia L, Busnelli A, Somigliana E, Leonardi M, Vannucchi G, De Leo S, et al. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. févr 2014;173:53-7.
107. Reinblatt S, Herrero B, Correa JA, Shalom-Paz E, Ata B, Wiser A, et al. Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet*. oct 2013;30(10):1347-52.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Influence de la TSH maternelle sur les résultats en FIV/ICSI. Étude prospective sur 142 patientes menée au CHU de Limoges.

Objectif : la question du seuil de thyroïdostimuline (TSH) recommandé chez les patientes prises en charge en aide médicale à la procréation (AMP) reste largement débattue. L'objectif de ce travail est de comparer les résultats dans notre centre d'AMP, des patientes présentant des concentrations de TSH $<$ ou \geq à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et bénéficiant d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée (HSO), en vue d'une fécondation in vitro (FIV) ou d'une injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

Méthodes : cette étude de cohorte mono-centrique et prospective a analysé les résultats de la stimulation de cent quarante deux patientes, entre Novembre 2017 et Avril 2018. Les patientes traitées par levothyroxine ou présentant une auto-immunité thyroïdienne ont été exclues. Les patientes ont ensuite été réparties en deux groupes : TSH $<$ 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (groupe 1) et TSH \geq 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ (groupe 2). La maturité ovocytaire, la fécondation, l'implantation et le taux de fausses couches précoces des deux groupes ont été comparés.

Résultats : 63% des patientes avaient une TSH $<$ 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ et 37% \geq 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$. Les deux groupes étaient homogènes en terme d'âge, d'IMC et de protocoles utilisés. Un taux plus élevé de maturité ovocytaire considérée comme moyenne a été retrouvé dans le groupe 2, 40% versus 25% dans le groupe 1 ($p=0,06$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant : la fécondation (58% versus 49%, $p=0,38$), l'implantation (19% versus 30%, $p=0,37$) et la survenue de fausses couches précoces (7% versus 6%, $p=0,66$).

Conclusion : un seuil de TSH fixé à 2,5 $\mu\text{Ui/ml}$ ne semble pas influencer la fécondation, l'implantation et les taux de fausses couches précoces. Toutefois des doutes persistent concernant l'impact de la TSH sur la maturité ovocytaire.

Mots-clés : AMP, TSH, maturité ovocytaire, fécondation, implantation, fausses couches.

The influence of maternal TSH on IVF / ICSI outcomes. Prospective study of 142 patients carried out at the University Hospital of Limoges.

Purpose : the question of the threshold of the thyroid stimulating hormone (TSH) recommended for patients undergoing assisted reproduction technique (ART) is largely debated. The aim of this study is to compare the results in our hospital, for patients presenting TSH levels $<$ or \geq 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$ and receiving controlled ovarian stimulation (COS) for in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Methods : this mono-centric and prospective cohorte study analyzed the outcomes of the stimulation of one hundred and forty-two patients, between November 2017 and April 2018. Patients treated by levothyroxine or with thyroid auto-immunity have been excluded. The patients were then separated in two groups : TSH $<$ 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$ (group 1) and TSH \geq 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$ (group 2). Oocyte maturity, fertilization, implantation and miscarriage rate have been compared.

Results : 63% of patients had a TSH $<$ 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$ and 37% \geq 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$. The two groups were homogenized in terms of age, BMI and type of COS. A higher level of medium oocyte maturity was found in group 2, 40% versus 25% in group 1 ($p=0,06$). No significant relationship was found between the two groups concerning : fertilization (58% versus 49%, $p=0.38$), implantation (19% versus 30%, $p=0.37$) and miscarriage rate (7% versus 6%, $p=0.66$).

Conclusion : a threshold of TSH fixed at 2.5 $\mu\text{Ui/ml}$ didn't seem to influence the fertilization, implantation and miscarriage rate. However, some doubts remain concerning the impact of a

Keywords : ART, TSH, oocyte maturity, fertilization, implantation, miscarriage

