

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-29

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Elisabeth Depoutot

Née le 27/11/1991

Présentée et soutenue publiquement le 02 avril 2019

**MALADIES THYROÏDIENNES ET INFERTILITE CHEZ LA FEMME : REVUE DE LA
LITTERATURE**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Agnès Colombel

A ma directrice de thèse

Merci infiniment de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'être toujours aussi disponible pour répondre à mes interrogations, je vous remercie pour vos remarques précieuses et votre patience. J'ai trouvé ce travail passionnant et j'ai beaucoup appris. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A mon président de jury

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de donner votre point de vue sur ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À mes juges

Monsieur le Docteur Laurent Brutus

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que tes conseils avisés. De façon plus générale, merci encore de l'accueil chaleureux au cabinet de Sallertaine et de ton aide pour apprivoiser l'informatique.

Monsieur le Professeur Samy Hadjadj

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de vous intéresser à mon travail en faisant partie du jury de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Je dédie ce travail :

À Hadrien, pour ton soutien infaillible depuis toutes ces années, tes conseils avisés et ta présence réconfortante. J'ai une chance infinie de t'avoir à mes côtés.

À mes parents, merci de m'avoir donné la possibilité de faire ces études, pour votre soutien depuis toujours. C'est grâce à vous que je suis arrivée jusqu'ici. Je réalise à quel point vous m'êtes précieux. À Camille et Charlotte merci de votre soutien. Grâce à vous, j'ai confiance en moi et surtout je réalise que mon quotidien est bien moins angoissant que dans Grey's Anatomy. À Grand-mère, pour tes messages d'encouragements bienveillants depuis le tout début. Et à toute ma famille pour vos encouragements. Un clin d'œil à Claudine qui avait prédit mon classement de P1.

À mes amis rencontrés au cours de cette épopée que sont les études de médecine. Vous êtes devenus des amis proches et je n'envisage pas de continuer sans vous. Mention spéciale à mon groupe de sous-colle (Roxane et Sonia), Zélie, l'équipe KB (Maxime, Florent, Raphaël, Pauline, Gabrielle) et la team MCBR (Célia, Raphaël et surtout ma future associée au pays des Marsiens, Marion !).

Merci à tous mes maîtres de stage qui m'ont formé et conforté dans mon choix d'exercer la médecine générale.

Merci à tout le personnel du service de Gynécologie-Obstétrique du CHLVO à Challans. Vous avez enrichi, humainement et médicalement, mon parcours.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac anti TG : Anticorps anti-thyroglobuline

Ac anti TPO : Anticorps anti-thyroperoxydase

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ATA : American Thyroid Association

CNGOF : Collège National des Gynécologue-Obstétriciens Français

FIV : Fécondation In Vitro

Gpe : Groupe

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

IUI : Insémination intra-utérine

HAS : Haute Autorité de Santé

Mc : Mots Clés (champ de recherche Pubmed)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PMA : Procréation Médicalement Assistée

RR : Risque Relatif

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFE : Société Française d'Endocrinologie

Ti : Titre (champ de recherche Pubmed)

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormon ou thyroestimuline

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	8
1) Infertilité féminine	8
2) Maladies thyroïdiennes.....	9
3) Interventions évaluées.....	9
4) Problématique	10
MATERIEL & METHODE	11
1) Méthodologie.....	11
2) Critères d'éligibilité	11
3) Stratégie de recherche des études	12
4) Sélection des études	15
5) Evaluation méthodologique des études	15
6) Recueil et analyse des données	16
RESULTATS.....	19
1) Sélection des études analysées	19
2) Articles inclus	22
a. Hypothyroïdie frustrée ou subclinique	23
b. Auto-immunité anti-thyroïdienne.....	47
c. Hypothyroïdie.....	68
d. Hyperthyroïdie.....	72
e. Etudes non éligibles après évaluation en intégralité	74
3) Synthèse	77
a. Hypothyroïdie subclinique	77
b. Auto-immunité anti thyroïdienne.....	84
c. Hypothyroïdie vraie	91
d. Hyperthyroïdie.....	92
DISCUSSION.....	93
1) Etudes analysées	93
2) Comparaison avec d'autres méta analyses et revues de la littérature	94
3) Limites.....	96
4) Comparaison avec les recommandations actuelles	97
5) Dépistage des maladies thyroïdiennes	98

6) Actualisation de janvier 2018 à février 2019	98
7) Conclusion.....	99
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES.....	109
1) Annexe 1 : Grille PRISMA traduite en français	109
2) Annexe 2 : Grille CONSORT traduite en français	111
3) Annexe 3 : Grille STROBE traduite en français	113
4) Annexe 5 : Analyse des méta-analyses et revues de la littérature publiées de Janvier 2010 à Décembre 2017 (12,84–87,98–101)	116
RESUME.....	120

INTRODUCTION

1) Infertilité féminine

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1), l'infertilité correspond à l'incapacité à obtenir une grossesse après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés. En France, la prévalence de l'infertilité concerne 15 à 25% des couples selon un rapport de l'INSERM de 2010(2,3). Une étude française réalisée en 1989(4) a analysé la prévalence de l'infertilité dans trois régions françaises, incluant 1686 couples. L'étiologie retrouvée de l'infertilité était d'origine féminine dans 33 % des cas, d'origine masculine dans 20 % des cas et d'origine mixte dans 39 % des cas et dans 8% des cas l'infertilité était dite inexpiquée. Parmi les étiologies d'infertilité féminine (5), on retrouve : les obstacles mécaniques (anomalies tubaires ou utérines), l'endométriose, les anomalies du cycle menstruel suite à un trouble de l'ovulation (syndrome des ovaires polymicrokystiques ou insuffisance ovarienne primitive ou une hyperprolactinémie ou une insuffisance gonadotrope dont il existe plusieurs étiologies) et les facteurs environnementaux (âge, obésité, tabac). C'est le bilan étiologique qui va permettre de d'orienter la prise en charge : traiter l'étiologie ou choisir la technique d'Aide Médicale à la Procréation (AMP) la plus adaptée. Parmi ces techniques, les plus fréquemment utilisées sont : l'IUI (Insémination Intra Utérine, inséminations de la femme avec le sperme du conjoint, ou d'un donneur, réalisées en intra-utérin) ou insémination artificielle, la FIV (fécondation in vitro), et la FIV couplée à une ICSI (injection intracytoplasmique du spermatozoïde). Il est également possible de faire une simple induction de l'ovulation, suivie d'un rapport sexuel.

Pour mieux comprendre, le déroulement d'une FIV est le suivant : on procède à une stimulation d'un cycle menstruel avec obtention d'une ovulation (de nombreux protocoles existent), puis une ponction ovocytaire est réalisée afin de recueillir des gamètes féminins. Les ovocytes et les spermatozoïdes sont mis en contact afin que les ovocytes soient fécondés et mis en culture embryonnaire. Les embryons sont ensuite transférés dans la cavité utérine deux à six jours plus tard. Chacune de ces étapes peut se compliquer et échouer, ce qui implique de recommencer un cycle de FIV. Lors d'une ICSI, des étapes s'ajoutent : une micro-injection du spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte est réalisée. Après le transfert embryonnaire, l'embryon va effectuer son implantation dans l'endomètre. Lorsque cette étape échoue, on parle d'échec d'implantation.

Les fausses couches spontanées, c'est-à-dire isolées et survenant avant 15 SA, sont des évènements fréquents : 15% des grossesses. A partir de trois fausses couches spontanées répétées, on parle de fausses couches à répétition(6), c'est-à-dire la répétition de trois fausses couches précoces, ou plus. Selon le CNGOF(7), cela concernerait 1 à 5 % des couples fertiles, donc des couples ayant pu concevoir. Comme il s'agit de deux situations fréquentes mais différentes, nous avons décidé de ne pas traiter les fausses couches à répétition pour centrer plus précisément notre étude sur l'infertilité.

2) Maladies thyroïdiennes

Les maladies thyroïdiennes (ou dysthyroïdies) sont l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie subclinique et l'auto-immunité anti thyroïdienne définie par la présence d'anticorps anti thyroperoxydase et/ou d'anticorps anti thyroglobuline. L'hypothyroïdie subclinique ou frustrée est une pathologie asymptomatique, définie par un dosage de TSH augmenté (entre 4.5 et 10 mUI/L) et un dosage de l'hormone thyroïdienne T4 Libre normal. Les maladies thyroïdiennes sont fréquentes chez la femme en âge de procréer. L'étude SU.VI.MAX est la principale étude transversale permettant une estimation de la prévalence en France des différentes pathologies liées à la thyroïde(8). Réalisée de 1994 à 2002, elle a inclus 12741 patients. Dans l'étude SU.VI.MAX, 4,6% des femmes de 35-44 ans et 5,1% des femmes de 45-60 ans présentaient une hyperthyroïdie ; 3,8% des femmes de 35-44 ans et 2,9% des femmes de 45-60 ans présentaient une hypothyroïdie. La prévalence globale de goitre à la palpation était estimée à 12,8 %, dont 13,9 % chez les femmes de 35 à 60 ans. 16,8% des femmes entre 35 et 60 ans présentaient une thyroïde multinodulaire ou une pathologie nodulaire. Quant aux anticorps anti-thyroïdiens, la prévalence des Ac anti thyroperoxydase (TPO) et les anticorps anti thyroglobuline (Tg) sans goitre ni trouble hormonal est de 10 à 20% selon l'ANSM(9).

Ces dernières années, plusieurs études(10) ont suggéré un lien de causalité entre la présence de maladies thyroïdiennes et l'infertilité féminine, malgré des publications ultérieures avec des résultats contradictoires. L'impact de l'hypothyroïdie subclinique et l'auto-immunité antithyroïdienne sur l'infertilité féminine est particulièrement controversés. Plusieurs auteurs recommandent le dépistage des maladies thyroïdiennes lors du bilan étiologique d'infertilité(10). Il a également été suggéré qu'un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes (L-thyroxine ou T4) puisse être bénéfique sur le traitement de l'infertilité(11,12). Devant cette controverse, les sociétés savantes internationales de gynécologie-obstétrique et d'endocrinologie ont été amenées à publier des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces couples au cours des 20 dernières années. Le dépistage des maladies thyroïdiennes lors du bilan d'infertilité a été proposé par plusieurs sociétés savantes mais il reste controversé et il existe peu de recommandations spécifiques à la fonction thyroïdienne en pré partum.

Les récentes recommandations américaines de l'American Thyroid Association(13) publiés en janvier 2017 ont étudié de façon quasi exhaustive les dysthyroïdies dans le cadre de la grossesse ainsi que le post partum et l'allaitement, sous forme de questions-réponses. Ils ont notamment consacré des questions à l'infertilité en dehors de l'assistance médicale à la procréation. Ces nouvelles recommandations proposent des prises en charge thérapeutiques précises des maladies thyroïdiennes ainsi que leur dépistage.

3) Interventions évaluées

Le dépistage systématique des patientes infertiles permettrait de détecter plus précocement les dysthyroïdies. Ce dépistage se justifie s'il existe un lien de causalité entre les différentes maladies thyroïdiennes et l'infertilité et si sa réalisation induit une

amélioration de la fertilité. Les modalités sont à évaluer en fonction des résultats des études publiées.

La mise en place d'un traitement est à évaluer en recherchant les traitements ayant fait preuve de leur efficacité (augmentation du taux de grossesses, diminution du taux de fausses couches et augmentation du taux de naissances vivantes dans une population infertile) mais ayant aussi la meilleure balance bénéfices-risques.

4) Problématique

Cette revue a un intérêt car de nombreuses études sur ce sujet ont été publiées mais avec des résultats différents. A travers ce travail, nous allons faire le point sur ces controverses.

L'objectif de notre recherche était : d'une part, d'évaluer l'intérêt d'un dépistage des maladies thyroïdiennes chez la femme en cas d'infertilité ; et d'autre part, d'évaluer la balance bénéfices-risques d'un traitement des maladies thyroïdiennes chez la femme en cas d'infertilité.

MATERIEL & METHODE

1) Méthodologie

Une revue systématique de la littérature a été menée en suivant les règles d'élaboration et de publication définies par le manuel Cochrane et par le PRISMA Statement. Ces deux sociétés savantes américaines sont spécialisées dans la rédaction (pour la Cochrane) et dans l'analyse de revues de la littérature (pour PRISMA).

Le manuel Cochrane (« Cochrane Handbook »)(14) est une liste de recommandations destinées aux auteurs de revues de la littérature, qui souhaitent contribuer à la base de données The Cochrane Library. La collaboration Cochrane est une organisation à but non lucratif créée dans le début des années 1990 dans le but de résumer les découvertes scientifiques, par sujet, de façon objective et valide scientifiquement. Connues pour leur bonne qualité méthodologique, ces études font souvent référence en terme de revue de la littérature. Ce manuel est disponible en intégralité en ligne à l'adresse suivante : <http://handbook-5-1.cochrane.org> .

Le PRISMA Statement est un article publié en 2009 par le groupe PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)(15,16), qui propose une conduite à tenir rigoureuse pour rédiger correctement une revue de la littérature. En effet, une revue systématique de la littérature permet de synthétiser la recherche scientifique concernant un sujet donné afin d'apporter une information claire validée scientifiquement et d'orienter les décisions des professionnels de santé. Mais pour qu'une revue de la littérature soit réellement bénéfique, il faut qu'elle respecte certains critères de qualité méthodologique. Dans cet article, les auteurs proposent une liste de 17 critères pour rédiger une revue de la littérature de bonne qualité ou, de façon symétrique, pour évaluer la qualité méthodologique de ce type d'étude scientifique. Nous avons donc suivi ces lignes directrices pour rédiger notre recherche. La version française de cette grille est disponible en Annexe 1.

2) Critères d'éligibilité

Les articles ont été inclus s'ils étudiaient l'impact d'une maladie thyroïdienne en cas d'infertilité féminine. Nous avons exclu les fausses couches à répétition car, comme nous l'avons vu en introduction, le sujet a déjà été traité de nombreuses fois. Nous avons étudié les articles publiés entre janvier 2000 et décembre 2017.

Les critères d'éligibilité étaient donc les suivants :

- Date de publication : du 01/01/2000 au 31/12/2017.
- Lieu d'étude : la France et le monde.
- Population : femmes en âge de procréer avec une infertilité primaire ou secondaire, ou en cours de procédure d'assistance médicale à la procréation.

- Études cliniques portant sur la prise en charge des maladies thyroïdiennes (hypothyroïdie frustre ou vraie, hyperthyroïdie, présence d'anticorps anti-thyroïdiens).
- Les méta-analyses et les revues de la littérature.
- Essais rédigés (ou traduits) en français ou en anglais.

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants :

- Les articles traitant des fausses couches à répétition.
- Les études expérimentales ou portant sur l'animal.
- Les thèses et mémoires.

3) Stratégie de recherche des études

Nous avons effectué la recherche sur les dix-sept dernières années de publication, afin d'étudier les données les plus récentes. La recherche documentaire a été menée entre octobre 2017 et mars 2018.

Afin de s'assurer de l'exhaustivité de la recherche, nous avons recherché les études dans plusieurs bases de données, celles qui nous paraissaient les plus adaptées parmi la liste des bases de données bibliographiques anglophones et francophones disponible en ligne(17). Nous n'avons pas pu accéder à EMBASE car l'accès était restreint. Nous avons interrogé les bases de données bibliographiques suivantes : Medline via PubMed, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) et LiSSA (base de données bibliographiques de la littérature scientifique en Santé de langue française créée par le CisMEF)(18). Nous avons consulté la Banque de Données de Santé Publique mais aucune étude concernant l'infertilité n'y est recensée. L'accès s'est fait grâce à une connexion nomade via le serveur de la bibliothèque de l'Université de Nantes.

Nous avons d'abord listé les mots-clés pertinents pour répondre à notre question de recherche(19).

Pour déterminer les descripteurs correspondants à ces mots-clés et obtenir leur traduction en anglais, nous avons consulté le "MeSH (Medical Subject Headings) bilingue anglais-français" de l'Inserm(20). La liste de termes MeSH a ensuite été complétée en étudiant les termes utilisés dans les premières revues de la littérature trouvées, afin d'affiner nos recherches. Le MeSH est un dictionnaire créé par la US National Library of Medicine(21) dans le but de créer une base de données d'articles scientifiques dans le domaine du biomédical. De nouveaux termes MeSH sont créés et évalués tous les ans. L'INSERM a mis au point une version bilingue Français-Anglais en 2004 et la met à jour tous les ans.

Les termes de recherche utilisés MeSH sont présentés dans le tableau suivant :

Mots-clés	Traduction anglaise	MeSH	Les pathologies incluses dans le terme MeSH
Hypothyroïdie	Hypothyroidism	Hypothyroidism	Hypothyroidism; Primary Hypothyroidism; Secondary Hypothyroidism;; Central Hypothyroidism
Hyperthyroïdie	Hyperthyroidism	Hyperthyroidism	Primary Hyperthyroidism; Hyperthyroidism ; Graves Disease
Infertilité	Infertility	Infertility	Female infertility ; Male infertility, Infertility drugs ; infertility agents
Procréation médicalement assistée	Assisted reproductive techniques	Reproductive Techniques, Assisted	Donor Conception Embryo Transfer ; Fertilization in Vitro ; Insemination, Artificial ; Ovulation Induction ; Gamete Intrafallopian Transfer ; Zygote Intrafallopian Transfer ; Oocyte Donation ; Posthumous Conception ; Sperm Retrieval ; Oocyte Retrieval ; Fertility Preservation ; In Vitro Oocyte Maturation Techniques
Auto-immunité	Autoimmunity	Autoimmunity	Autoimmunity

Tableau 1. Présentation des mots clés utilisés

Ces mots-clés ont été utilisés afin d'établir l'équation de recherche de chaque base de données. Afin d'être le plus exhaustif possible, ces termes ont été recherchés dans tous les champs.

L'équation de recherche devait répondre à notre question afin de sélectionner les articles plus pertinents. Notre question de recherche est vaste mais concerne un domaine peu exploré : l'infertilité. Le mot-clé choisi pour l'infertilité a donc été « infertilité ». Cependant, ce terme MeSH ne nous permet pas d'inclure des techniques d'assistance médicale à la procréation, seulement l'infertilité primaire et secondaire. Il faut donc associer les deux.

Quant au choix du mot-clé « auto-immunité » plutôt qu' « anticorps » ou « autoanticorps », c'est l'effet inverse qui a été recherché. Le mot Anticorps (ou Antibodies) en terminologie MeSH est très vaste car il inclut les infections. Il a donc fallu choisir le terme « autoimmunity » afin d'avoir des résultats de recherche plus restreints et un choix d'articles plus pertinent. Il n'existe pas de terme MeSH désignant uniquement les anticorps anti thyroïdiens.

L'équation de recherche a donc été rédigée ainsi dans le moteur de recherche avancé de Pubmed (en utilisant l'outil de programmation de question de recherche nommé Pubmed Advanced Search Builder) et activant le filtre « Humans » :

(hypothyroidism[MeSH Terms]OR (hyperthyroidism[MeSH Terms]) OR (autoimmunity[MeSH Terms])) AND ((infertility[MeSH Terms]) OR assisted reproductive techniques[MeSH Terms])

Sur le moteur de recherche CENTRAL et sur le CDSR, les deux bases de données de la Cochrane, la recherche se fait automatiquement en MeSH terms. Nous avons utilisé l'équation suivante :

"hypothyroidism" or "hyperthyroidism" or "autoimmunity" and "infertility" or "assisted reproductive technologies"

Sur le moteur de recherche LISSA, en s'aidant du moteur de recherche avancé, nous avons recherché les mots clés MESH dans tous les champs disponibles soit dans le titre, le résumé et les mots clés de l'article. TI signifie titre et mc signifie mot clés. Nous avons donc utilisé l'équation suivante :

((hypothyroïdie.tl) OU (hypothyroïdie.mc) OU (hyperthyroïdie.tl) OU (hyperthyroïdie.mc) OU (auto-immunité.tl) OU (auto-immunité.mc)) ET ((infertilité.tl) OU (infertilité.mc) OU (techniques de reproduction assistée.tl) OU (techniques de reproduction assistée.mc))

Par ailleurs, d'autres références supplémentaires ont été identifiées lors de la lecture des articles trouvés par la recherche documentaire, notamment lors de la lecture des méta-analyses et revues de la littérature traitant du sujet des maladies thyroïdiennes.

Les auteurs des études retenues n'ont pas été contactés.

4) Sélection des études

La lecture du titre et du résumé (abstract) disponible sur les bases de données bibliographiques ont permis une première sélection selon les critères d'éligibilité et d'exclusion. Les doublons ont ensuite été éliminés.

La version intégrale de chaque article sélectionné a été lue puis soumise à nouveau aux critères de sélection prédéfinis afin d'obtenir la liste finale d'articles correspondant à notre recherche.

Enfin, nous avons également consulté les références bibliographiques de ces articles ainsi que les articles cités dans les recommandations de sociétés savantes citées en introduction afin de réaliser une seconde sélection d'articles, pour diminuer le biais de sélection lié à une recherche sur base de données.

L'ensemble de ce processus est détaillé dans le diagramme de flux (cf. Figure 5 dans la partie Résultats) représentant le nombre d'études triées et le nombre d'exclusion à chaque étape.

5) Evaluation méthodologique des études

Conformément aux recommandations de la collaboration Cochrane et PRISMA, nous avons évalué la qualité des études sélectionnées avant de synthétiser les résultats. Le niveau de preuve de chaque article a été recherché. Nous avons utilisé le « Guide d'analyse de la littérature et la gradation des recommandations » de l'ANAES publié en 2000(22).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 1 ANAES 2000 Grade des recommandations

Ensuite, chaque article a été évalué par une grille adaptée au type d'étude scientifique :

- Grille CONSORT (23) pour les essais contrôlés randomisés
- Grille STROBE (24) pour les études cas-témoins, les études de cohortes et les études transversales
- Checklist PRISMA pour les méta-analyses et les revues systématiques.

La grille CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) est composée de 25 items jugeant la qualité de la comparabilité des groupes, de la qualité de la randomisation et la transparence du protocole de l'étude, pour les essais cliniques contrôlés randomisés. C'est une méthode validée scientifiquement et appliquée dans de grandes revues scientifiques. Elle est disponible (version traduite en français) en Annexe 2.

La grille STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies) est utilisée pour analyser la qualité méthodologique des études observationnelles. Cette grille est composée de 22 items qui vérifie le degré de précision du protocole (notamment formation des groupes) et la qualité des tests statistiques. La version française est disponible en Annexe 3.

La grille PRISMA a été décrite plus haut.

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation grâce à la grille correspondante en notant le nombre d'items respectés sur le nombre d'items totaux. Ce rapport permet donc d'évaluer la qualité méthodologique de chaque étude et de les comparer. Il convient ensuite d'analyser les biais éventuels afin d'évaluer la validité interne de l'étude.

Pour rappel, une étude cas témoins sera toujours de qualité moindre qu'une étude de cohorte mais de meilleure qualité qu'une étude transversale, et l'étude de cohorte sera moins intéressante qu'un essai clinique d'un point de vue scientifique. Le type d'étude nous permet d'estimer le niveau de preuve des résultats de l'étude.

6) Recueil et analyse des données

Nous avons extrait les données de chaque article dans une grille de lecture. Pour les synthétiser, nous avons classé ces données selon les catégories suivantes :

- Titre et auteurs
- Type d'étude
- Pays
- Année de publication et durée de l'étude
- Objectif de l'étude
- Effectifs
- Âge des patientes incluses
- Définition de l'infertilité posée dans l'article
- Méthodologie de l'étude
- Résultats
- Evaluation méthodologique

Nous avons ensuite rédigé une fiche de lecture pour chaque article. Nous avons détaillé la méthodologie de chaque étude incluse en fonction de la (ou des) maladie(s) thyroïdienne(s) traitée(s) car les protocoles et les définitions varient d'une équipe à l'autre. Nous avons estimé le risque de biais (ou limites) pour chaque étude et l'avons précisé dans la fiche de lecture afin de réaliser ensuite une synthèse descriptive.

La Collaboration Cochrane conseille dans son « Handbook » (14) de préciser pour chaque biais si le risque est bas (aucun biais identifié par catégorie), incertain (en l'absence d'informations) ou élevé. Nous l'avons précisé dans la fiche de lecture de l'article concerné.

Voici la liste de biais possibles selon la Collaboration Cochrane, plutôt adaptée aux essais comparatifs :

Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias.	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	<ul style="list-style-type: none"> • Sequence generation. • Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of participants and personnel. • Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of outcome assessment. • Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	<ul style="list-style-type: none"> • Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	<ul style="list-style-type: none"> • Selective outcome reporting (see also Chapter 10).

Figure 2. Classification commune des biais proposée par Cochrane : biais de sélection, biais de suivi, biais de détection, biais d'attrition et biais de sélectivité des résultats.

Pour les études observationnelles, on rajoutera le biais d'information (lors du recueil de données). On rajoute également le biais de confusion (lié à la présence d'un facteur de confusion) pour toutes les études. Nous avons ainsi créé notre propre grille d'évaluation du risque de biais (cf. Figure 3) applicable aux études observationnelles et interventionnelles.

Type d'étude	Type de biais	Description
Observationnelle	Information	Lié au recueil de données (mémorisation, qualité des données disponibles, fausses réponses, mode de recueil)
Etudes observationnelles et interventionnelles	Sélection	Recrutement différent entre les groupes, caractéristiques des groupes statistiquement différentes
	Suivi	Suivi différent entre les deux groupes
	Détection	Mesure du critère de jugement principal (ou objectif) différent entre les groupes
	Confusion	Présence d'un facteur lié indépendamment à la fois à l'intervention et au critère de jugement, fausse le calcul de la relation cause-effet.
Interventionnelle	Attrition	Présence de perdus de vue, lorsque tous les patients analysés ne sont pas inclus.

Figure 3. Grille d'évaluation du risque de biais

Enfin, nous avons réalisé une synthèse narrative des études sélectionnées. Nous n'avons pas réalisé de méta-analyse des résultats (ou synthèse quantitative).

RESULTATS

1) Sélection des études analysées

Un total de 404 articles a été obtenu par l'interrogation des différentes bases de données, et 16 références supplémentaires soit 398 après suppression des doublons. 56 ont été retenus à l'issue de la lecture du titre et du résumé. La Figure 5 décrit la procédure de sélection à l'aide d'un diagramme de flux.

Au total, nous avons donc sélectionné 56 essais cliniques. Ils étaient répartis en :

- 7 essais comparatifs randomisés
- 12 études de cohorte prospectives
- 7 études cas-témoins
- 23 études de cohorte rétrospectives
- 7 études transversales

Après lecture plus approfondie, 9 articles ont été exclus. Ces éliminations sont représentées dans le diagramme de flux (cf. Figure 5) et sont justifiées plus loin à l'aide de fiches de lectures. Au total, un essai comparatif randomisé, deux études prospectives, une étude cas-témoins, trois études de cohorte rétrospective et deux études transversales ont été exclus. Leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

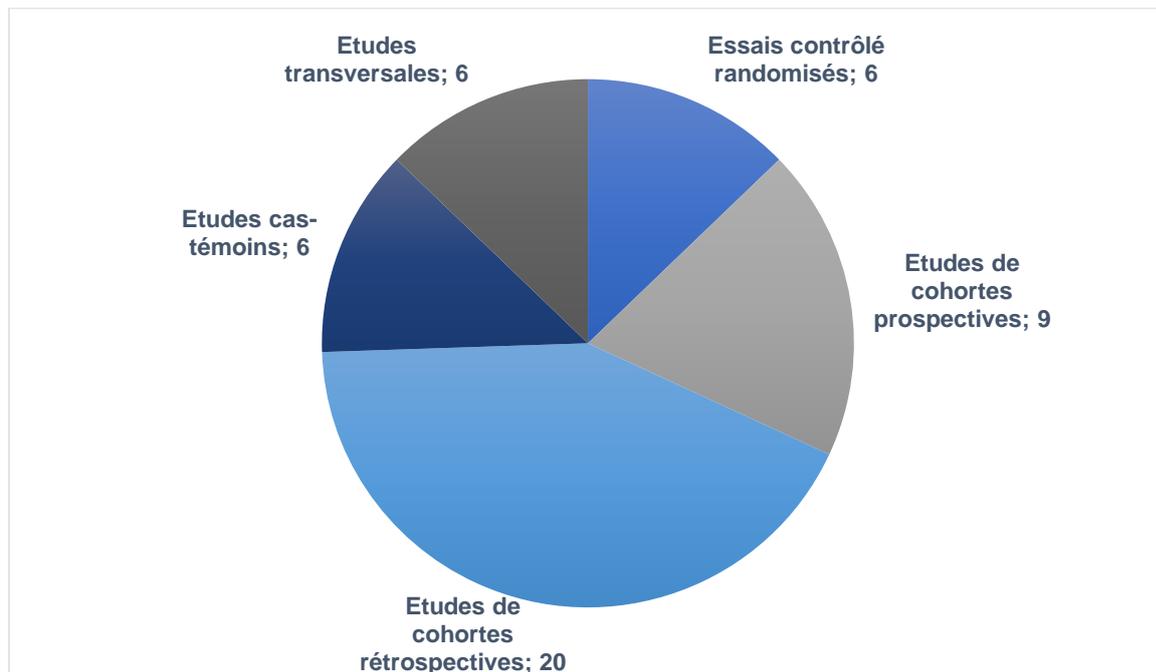
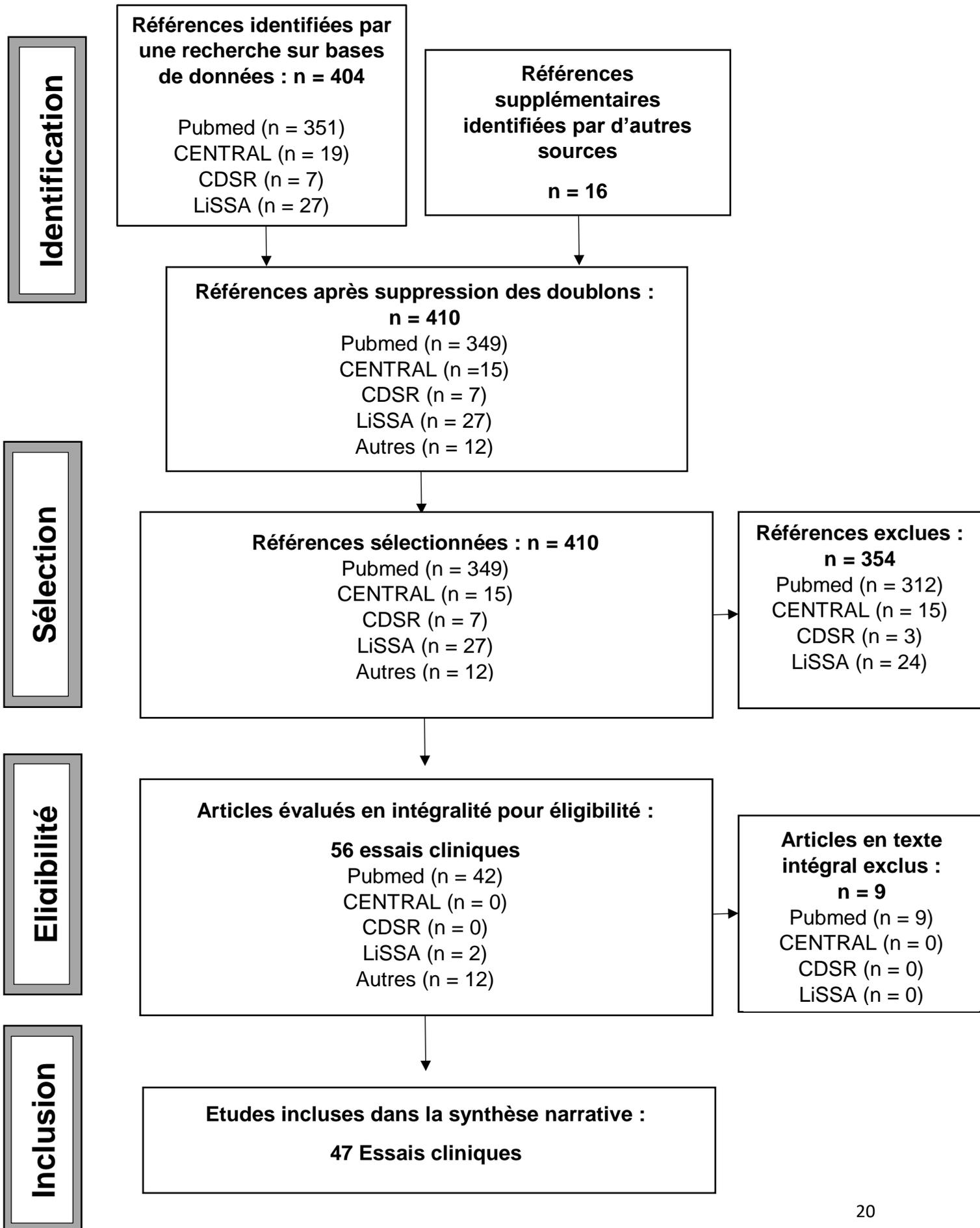


Figure 4. Répartition des études incluses dans la synthèse narrative par type

Les essais cliniques retenus analysés avaient les sujets suivants :

- Hypothyroïdie subclinique : 28 articles
- Présence d'anticorps anti thyroïdiens : 27 articles
- Hyperthyroïdie : 1 article
- Hypothyroïdie vraie : 5 articles

Figure 5. Diagramme de flux



2) Articles inclus

Il y avait 47 articles inclus pour évaluation et synthèse descriptive.

Les tableaux suivants (N°2 à 5) regroupent les données extraites par article par maladie thyroïdienne. Les articles ont été triés en fonction de leur niveau de preuve, applicabilité et validité externe. Il est précisé dans la rubrique « Définition de l'infertilité » si la cause de l'infertilité est connue, on a écrit « toutes causes incluses » lorsque les patientes incluses étaient infertiles pour toutes les étiologies possibles : étiologie féminine connue, étiologie masculine connue (c'est-à-dire des couples dont l'infertilité d'origine masculine a été diagnostiquée) et absence d'étiologie identifiée.

Nous avons ensuite détaillé chaque fiche de lecture par article étudié à la suite du tableau concerné.

a. Hypothyroïdie frustrée ou subclinique

Réf	Titre	Type étude	Pays	Durée	Objectif étude	Effectifs	Âge médian	Définition infertilité	Méthodes	Résultat	Qualité méthodologique
REF 25	Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. - Cai	Etude de cohorte prospective	Chine	Janvier 2015 à Mars 2016, publiée en 2017	Etudier le taux de grossesses suivant une FIV chez les femmes avec hypothyroïdie subclinique traitée par L-Thyroxine, et évaluer si une TSH inférieure à 2.5mU/L est la meilleure cible à obtenir avant un cycle de FIV.	176 patientes avec hypothyroïdie subclinique et 200 patientes témoins en euthyroïdie	29.89 +/- 4.07 ans et 30.45 +/- 4.21 ans Gpe témoins	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV ou ICSI, toutes causes incluses	TSH, T4 L, T3L. Administration de L-Thyroxine pour objectif TSH entre 0.2 - 4.2 mU/L	Aucune différence significative n'a été observée. Les taux de grossesses étaient de 44.31% pour le groupe traité et 38.36% pour le groupe contrôle (p=0.251). Les taux de fausses couches étaient respectivement de 10.3% versus 10.37% (p=0.39). Chez les femmes traitées, 64.8% avaient une TSH inférieure à 2.5mU/L, aucune différence significative n'a été observée avec les femmes traitées ayant une TSH supérieure à 2.5mU/L: Pour les grossesses, 43.9% vs 38.7% p=0.436; et pour les fausses couches, 7.4% vs 16.7% p=0.379.	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 (items manquants: 10, 12) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible
REF 26	Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection - Chung-Hoon Kim	Essai contrôlé randomisé ouvert	Corée du Sud	2010	Evaluer l'efficacité d'une thérapie substitutive par L-Thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique chez les femmes infertiles dans une démarche de FIV ou ICSI	64 femmes infertiles avec une hypothyroïdie subclinique divisées en deux groupes parallèles: 32 dans le groupe recevant un traitement par L-Thyroxine et 32 ne recevant pas de traitement	36.0 +/- 2.4 dans le groupe traité, 36.1 +/- 2.2 dans le groupe contrôle	Patientes éligibles à un cycle de FIV ou ICSI, hors dysfonction ovarienne	50µg/jour de L-Thyroxine administrée si groupe interventionnel, puis administration pour tous les groupes en cas de grossesse pour objectif TSH<2.5mU/L	Il n'y avait de différence significative entre les taux de grossesse (53.1% si traité versus 37.5% non traité). Le taux de fausses couches avant 20 SA était significativement plus bas dans le groupe traité (0% versus 33.33% p=0.021) et le taux de naissances vivantes était significativement plus élevé dans le groupe traité (53.1% versus 25.0% p=0.039).	CONSORT : 72% soit 18/ 25 (items manquants: 1a, 7, 11, 19, 20, 23, 24, 25) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour le biais de suivi et confusion et incertain pour le biais d'attrition
REF 27	Improved in Vitro Fertilization Outcomes After Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Infertile Women - Ahsraf Hany Abdel Rahman	Essai contrôlé randomisé simple aveugle	Egypte	Avril 2006 - Avril 2007, publiée en 2010	Evaluer l'intérêt d'un traitement par Lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique chez des femmes infertiles	70 femmes dont 35 dans le groupe interventionnel et 35 dans le groupe contrôle	31.2 +/- 4.7 (interventionnel) et 30 +/- 4.3 (contrôle)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois, hors troubles de l'ovulation	Administration de L-thyroxine de façon empirique (50 à 100µg/j) dans le groupe interventionnel un mois avant le cycle FIV	Diminution significative du taux de fausses couches dans le groupe interventionnel (9% versus 13% p=0.031), amélioration significative du taux de grossesses (35% versus 10%, p=0.021) et augmentation du nombre de grossesses menées à terme (26% versus 3% respectivement p=0.017)	CONSORT : 64% soit 16/ 25 (items manquants: 1a, 5, 10, 7, 17, 19, 20, 24, 25) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour le biais de suivi et incertain pour le biais d'attrition

Suite pages suivantes

REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	Chine	Février 2007 - Décembre 2009. Publié en 2013	Examiner le possible lien entre auto immunité thyroïdienne pré FIV et/ou l'hypothyroïdie subclinique et le taux de naissances vivantes après FIV	627 patientes: 122 patientes Ac+ (89 euthyroïdie et 33 avec hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes Ac - (419 euthyroïdie et 86 hypothyroïdie subclinique)	35.4+/- 3.2 ans	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV/ ICSI, toutes causes incluses	Dosage 6 mois avant cycle: TSH (0.34 - 5.60mUI/L = Nale), T4L, Ac anti TPO (+ si >9 IU/mL), Ac anti TG (+ si > 4IU/mL)	Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de: taux de grossesses (44.9% si Ac+ euthyroïdie, 42.4% si AC + hypothyroïdie sub, 45.8% si Ac - euthyroïdie, et 41.9% si Ac - hypothyroïdie sub), de taux de fausses couches (20.0% vs 14.3% vs 19.3% vs 8.3%) et de naissances vivantes (32.6% vs 33.3% vs 36.0% vs 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus.	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 (items manquants: 10, 16, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 29	Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women - Poppe	Etude cas-témoins prospective	Belgique	Octobre 1999 - novembre 2000, publiée en 2002	Déterminer la prévalence des maladies thyroïdiennes dans un groupe de femmes infertiles	438 femmes infertiles et 100 femmes "saines" appariées selon l'âge	32 +/- 6 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an, toutes causes incluses	A J3 du cycle menstruel (si présent): TSH(0.27 - 4.2 mUI/L), Ac anti TPO (> 100 UI/mL), T4 libre	La TSH médiane était significativement plus élevée chez les patientes infertiles (1.3 mIU/L vs 1.1 mIU/L, p=0.006). Pas de différence significative pour la T4 libre (12 ng/L vs 11 ng/L p>0.05).	STROBE : 81,8% soit 18 / 22 (items manquants: 1a, 10, 13,19) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 30	Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. - Verma	Etude transversale prospective	Inde	Février 2007 - Mars 2010. Publié en 2012	Etudier la prévalence de l'hypothyroïdie dans une population de femmes avec infertilité non expliquée, et étudier l'effet d'une supplémentation hormonale sur le taux de grossesse	394 femmes avec une infertilité d'origine inconnue	20 à 40 ans	Femmes se présentant au centre d'AMP . Infertilité d'origine inconnue	Dosage TSH, PRL	94 soit 23.86% des patientes présentaient un dosage de TSH supérieur à 4.2 mU/L, dont 59 (62.7%) avec une TSH entre 4 et 6 mU/L) et 35 (37.3%) avec une TSH au-delà de 6mU/L. Après traitement par L-Thyroxine, 72 d'entre-elles (76.6%) ont obtenu une grossesse.	STROBE : 54.5 % soit 12 / 22 (items manquants: 1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain pour les biais de suivi, de détection et de sélection.

REF 31	Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility - Raber	Etude de cohorte prospective	Autriche	Janvier 1998 - Janvier 2002, publié en 2003	Déterminer la relation entre le profil thyroïdien (GROUPE 1: hypothyroïdie frustrée avec TSH > N mais T4 normale, GROUPE 2: TSH et T4 normales mais réponse excessive au test à la TRH > 15mIU/L donc initiation d'un TTT substitutif, GROUPE 3: euthyroïdie avec TSH normale et test TRH normal, GROUPE 4: TSH normale, T4 L normale mais pas de test à la TRH réalisé)	223 femmes infertiles	32 +/- 7 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an, hors causes gynécologiques identifiées et hors causes masculines identifiées.	A l'inclusion: TSH, T4 L, test à la TRH. Pas d'arrêt du traitement substitutif par L thyroxine (quelque soit le groupe)	Le nombre de patientes ayant obtenu une grossesse n'était pas significativement différent dans un groupe (groupe 1: 31% IC95 21-41%, groupe 2: 46% IC95 35 - 58%, groupe 3: 37% IC95 33 -50%, groupe 4 33% IC95 24 - 42%). Le nombre de fausses couches n'était pas significativement différent entre le groupe 1 et le groupe 2 (20% IC95 2 - 37% versus 18% IC95 0- 43%).	STROBE : 59% soit 13 / 22 (items manquants: 1b, 7, 10, 12,13, 18, 20, 21, 22) - HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour les biais de sélection, d'attrition et de détection; incertain pour le biais d'information.
REF 32	In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism - Busnelli	Essai contrôlé non randomisé	Italie	Janvier 2009 - Décembre 2011. Publiée en 2013	Evaluer les chances de grossesse chez les patientes avec hypothyroïdie traitée, bénéficiant d'une FIV ou ICSI	137 femmes dans le groupe interventionnel et 274 dans le groupe contrôle	35.0 +/-3.3 et 34.9+/- 3.5 ans dans le groupe contrôle	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI, toutes causes incluses.	Administration de L-Thyroxine afin d'obtenir une TSH inférieure à 2.5 mUI/L le mois correspondant au cycle de FIV ou ICSI	Le taux de grossesse était similaire dans les deux groupes 36% dans le groupe interventionnel versus 34% (p=93), ainsi que le taux de fausses couches avec respectivement 16% versus 22% (p=51). Dans une analyse de sous groupe, la présence ou non d'anticorps anti thyroïdiens (Ac anti TPO et/ou Anti TG) ne montrait pas de différence en terme de taux de grossesse ou de taux de fausses couches.	CONSORT : 60% soit 15 / 25 (items manquants: 1, 8, 9, 11, 10, 23, 25, 24, 13, 15) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevés pour les biais de sélection, de suivi et d'attrition
REF 33	Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L - Lee	Etude de cohorte rétrospective	Corée du Sud	Janvier 2010 - Septembre 2012. Publiée en 2014	Evaluer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique diagnostiquée par le test au TRH chez des patientes ayant un dosage de TSH entre 2.5 et 5.0 mU/L avec des troubles de l'ovulation et une infertilité d'origine masculine	66 femmes: 39 femmes avec une infertilité d'origine ovulatoire (groupe 1) et 27 patientes avec une infertilité d'origine masculine (groupe 2)	35.4 +/- 3.6 ans (1), 34.9 +/- 2.8 ans (2)	Définition infertilité non précisée. Infertilité d'origine ovarienne et d'origine masculine.	Test au TRH (positif si TSH supérieure à 30 mUI/L à 20 ou 40 min), TSH entre 2.5 et 5.0 mUI/L	La prévalence de l'hypothyroïdie subclinique était plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2: 46.2% versus 7.4%, p=0.001. La TSH était significativement plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2: 4.0 mU/L versus 3.4 mU/L.	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 1, 5, 7, 10, 11,) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain pour les biais de sélection et le biais de confusion

REF 34	Subclinical hypothyroidism in infertile women: The importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test - Eldgar-Deva	Etude transversale prospective	Israël	2007	Déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique dans un groupe de femmes infertiles selon le test à la TRH	87 femmes infertiles, soit deux groupes formés à postériori: 39 femmes avec troubles de l'ovulation (groupe 1) et 48 femmes sans troubles de l'ovulation et sans anomalies hormonales	28.8 +/- 6.6 ans (1), 32.4 +/- 7.1 ans (2)	Toutes causes incluses (dont impossibilité de concevoir pour raisons religieuses)	Après exclusion d'autres endocrinopathies et si TSH normale (normes non connues) réalisation d'un test à la TRH	Sur les 87 patientes incluses, il y avait une réponse anormale au test à la TRH chez 12 patientes (13.8%). Il y avait une augmentation significative de réponse anormale au test de la TRH dans le groupe 1 par rapport au groupe 2: 20.5% versus 8.3%, p<0.01.	STROBE : 68.2% soit 15/22 (items manquants: 1a, 8, 10, 13, 19, 21, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et incertain pour le biais de suivi.
REF 35	Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. - Karmon	Etude de cohorte rétrospective	USA	2004 - 2012, publiée en 2015	Evaluer la relation entre le taux de TSH des femmes bénéficiant d'une insémination intra-utérine et les taux de réussite de cycles.	1477 femmes en euthyroïdie (soit 4064 cycles): 993 avec TSH 0.4 - 1.36 mUI/L, 991 avec TSH 1.37 - 1.86 mUI/L, 1029 avec TSH 1.87 - 2.49 mUI/L et 1051 avec TSH 2.5 - 4.99 mUI/L	34.8 ans +/- 4.4 ans pour TSH<2.5 mUI/L et 35.1 +/- 4.5 ans pour TSH > 2.5	Eligibles à une IUI, toutes causes incluses	Dosages TSH en pré-cycle (Nale: 0.40-5.0 mUI/L)	Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de grossesse par cycle pour chacun des 4 groupes (OR 0.79 IC95 (0.60 - 1.05) pour Gpe 2, OR 0.88 IC95-0.67 - 1.15) pour Gpe 3 et OR 0.90 IC95(0.69 - 1.19) pour Gpe 4, avec le Gpe 1 comme référence), ni entre le taux de naissances vivantes (OR 0.87 IC 95(0.63 - 1.19) pour Gpe 2, OR 0.90 IC95(0.66 - 1.22) pour Gpe 3, et OR 1.12 IC95(0.83 - 1.5) pour Gpe 4, avec Gpe 1 comme référence). Dans les femmes enceintes du groupe 4, le risque de fausses couches était significativement plus faible que dans les autres groupes: OR 0.32 IC95(0.16 - 0.65)	STROBE : 81.8% soit 18/22 (items manquants: 1, 10, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et confusion
REF 36	Échecs répétés de fécondation in vitro : anomalies retrouvées sur le bilan diagnostique - Lambert	Etude transversale rétrospective	France	Janvier 2008 - Janvier 2012, publiée en 2016	Etudier la proportion d'anomalies retrouvées sur des bilans effectués dans le centre de recherche (CHU Bordeaux).	205 couples infertiles	35+/-5 ans	Echec d'implantation: absence de résultat conceptionnel après 3 tentatives de FIV ou transfert d'au moins 10 embryons; infertilité toutes causes confondues	Bilan biologique complet (dont TSH, anticorps anti thyroïdiens) chez les couples ayant au moins 2 échecs de FIV/ ICSI	Pour 156 patientes en échec d'implantation, 3.2% avait une TSH <0.5 mUI/L, 86.5% une TSH entre 0.5 et 2.5 mUI/L, 6.4% entre 2.5 et 4 mUI/L, et 3.8 % avaient une TSH supérieure à 4 mUI/L.	STROBE : 86.3% soit 19/22 (items manquants: 8, 10, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et de confusion
REF 37	Subclinical Hypothyroidism and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. - Coelho	Etude de cohorte rétrospective	Brésil	Janvier 2011 à Décembre 2012, publiée en 2016	Comparer les résultats de la FIV chez les patientes avec TSH inférieure à 2.5mUI/L, les patientes avec une TSH comprise entre 2.5 et 4.0 mUI/L et les femmes avec une TSH supérieure à 4.0m U/L	455 femmes avec une TSH > 2.5mUI/L (1), 162 avec une TSH 2.5-4.0 mUI/L (2), et 33 femmes avec une TSH 4.0-10.0 (3)	35 ans dans les 3 groupes	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV ou ICSI, toutes causes incluses	TSH	Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes en termes de grossesses (24.4% (1) vs 25.9% (2) vs 24.2% (3) p=0.93), de fausses couches (17.1% (1) vs 14.3% (2) vs 12.5%(3) p=0.93) et de naissances vivantes (20.2% (1) vs 22.2% (2) vs (21.2% (3) p= 0.86).	STROBE : 100% soit 22 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et confusion

REF 38	<p>Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range.</p> <p>- Mintziori</p>	Etude de cohorte rétrospective	Grèce	Janvier 2006 - Décembre 2010, Publiée en 2014	<p>Evaluer l'association entre la concentration de TSH et la présence d'auto-immunité thyroïdienne avec le taux de naissances vivantes chez les femmes avec une TSH dans la norme (0.5 - 4.5 mUI/L) ayant recours à une FIV.</p>	158 femmes en euthyroïdie: 120 avec TSH < 2.5 mUI/ML et 38 avec TSH > 2.5 mUI/L. Dont 82 femmes avec dosage d'Ac: 15 Ac + et 67 Ac -.	37 +/- 7 ans	Patientes éligibles à un cycle de FIV, toutes causes incluses	Dosage un mois avant cycle: TSH +/- Ac anti TPO et TG (à partir de 2009, soit 82)	<p>Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux de grossesses (38.3% si TSH <2.5 mUI/L vs 36.8%, p=0.869), de taux de fausses couches (4.2% si TSH <2.5mUI/L vs 0%, p=0.201) ou de naissances vivantes (34.2% vs 36.8%, p=0.763).</p>	<p>STROBE : 86.4% soit 19 / 22 (items manquants: 7, 10, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de détection.</p>
REF 39	<p>Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility</p> <p>- Abalovich</p>	Etude de cohorte rétrospective	Argentine	2007	<p>Déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique et des anticorps antithyroïdiens dans un groupe de femmes infertiles, et déterminer le taux de grossesse après traitement par L thyroxine.</p>	399 femmes (244 femmes avec infertilité de causes multiples, dont 34 avec hypothyroïdie subclinique, et 155 femmes pour le groupe contrôle, dont 6 avec hypothyroïdie subclinique)	30,82+/- 4,52 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an; infertilité d'origine masculine exclue	Femmes avec TSH>4,22mUI/L (étiqueté grade 2) ou avec TSH entre 2,0 et 4,22 mais avec un test à la TRH suivi d'une TSH > 26,6mUI/L (hypothyroïdie subclinique étiquetée grade1), T4L normale	<p>Il y a une différence significative (p<0.05) entre le groupe de femmes infertiles et le groupe témoin en terme de prévalence d'hypothyroïdie subclinique (10,2%(I) versus 1,9%(T) avec p<0.005 pour le grade II; 12,4%(C) versus 3,5% (T) avec p <0.04 pour le grade I).</p>	<p>STROBE : 72.7% soit 16 / 22 (items manquants: 5, 9, 10, 13, 14, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour les biais de sélection, détection et information, incertain pour le biais de suivi</p>
REF 40	<p>Hypothyroidism among infertile women in Finland</p> <p>- Arojoki</p>	Etude transversale rétrospective	Finlande	Janvier 2002 - Décembre 1994. Publiée en 2000	<p>Déterminer la prévalence l'hypothyroïdie subclinique chez une population de femmes infertiles et l'intérêt d'une supplémentation par L-Thyroxine en cas de TSH élevée</p>	299 femmes infertiles réparties en cinq groupes: groupe 1 de 96 femmes avec dysfonction ovarienne, groupe 2 de 39 avec infertilité d'origine tubaire, groupe 3 de 68 femmes avec infertilité d'origine masculine, groupe 4 de 12 femmes avec endométriose sévère et groupe 5 de 84 femmes avec infertilité inconnue	30 +/- 4.2 ans	Pas de définition claire. Toutes causes incluses.	Dosage de TSH	<p>12 femmes (4%) tous groupes confondus avaient une TSH supérieure à 5.5 mUI/L. Pas de différence significative pour un groupe: 6.3% (1) vs 2.6% (2) vs 1.5%(3) vs 0% (4) vs 4.8% (5), p inconnus. 3 patientes avec TSH élevée sous supplémentation par L-Thyroxine ont bénéficié d'un changement de posologie et 2 d'entre elles ont eu une grossesse viable, sous 3 ans de suivi.</p>	<p>STROBE : 63.6% soit 14 / 22 (items manquants:1, 7 9, 10, 11, 17, 18, 21) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et incertain pour le biais de sélection et de suivi.</p>

REF 41	Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility - Duran	Etude de cas témoins prospective	Turquie	2013	Recherche d'un lien de causalité entre les taux de TSH, T3 L, T4 L, Ac anti TPO et Ac anti TG et l'infertilité ou les fausses couches à répétition	87 patientes (17 ayant eu au moins une fausse couche, 25 avec antécédent d'infertilité primaire ou secondaire sans étiologie évidente, 45 patientes enceintes du groupe témoins en cours du troisième trimestre de grossesse)	Groupe infertilité: 29,8 +/- 5,9; Groupe témoin 27,1 +/- 5,0; Groupe Fausses Couches: 31,1 +/- 3,5	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois, d'origine inexpliquée.	Comparaison des dosages de TST, T3 L, T4 L, Ac anti Tpo et Ac anti TG entre les deux groupes et le groupe témoin	Pas de différence pour la TSH, ni les Ac anti TPO et TG, mais T4 L significativement plus élevée dans le groupe d'infertilité inexpliquée (1.14 +/- 0.13 pmol/L versus 0.88 +/- 0.11 pmol/L). T3L significativement plus basse dans le groupe d'infertilité inexpliquée (3.48+/-0.46 pmol/L versus 4.7 +/-0.46 pmol/L).	STROBE : 63.6% soit 14/ 22 (items manquants:1, 5, 7, 8, 10, 13, 15, 22) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: élevé pour risque de confusion et incertain pour les biais de suivi et de détection.
REF 42	The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. - Weghofer	Etude cas-témoins rétrospective	USA	Janvier 2011 - Février 2013, publiée en 2015	Investiguer les effets de la fonction thyroïdienne et de la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur la qualité des embryons chez des patients traitées par FIV, avec une réserve ovarienne basse.	98 femmes soit 431 embryons: 77 dans le groupe avec une TSH Nale < 2.5 mUI/L et 21 dans le groupe avec une TSH > 2.5 mUI/L	39.6+/- 4.6 ans	Patientes éligibles à un premier cycle d' ICSI, toutes causes incluses	Dosages de TSH (normale entre 0.45 et 4.5 mUI/L), T4L, Ac anti TPO, Ac anti TG, AMH basse pour l'âge et/ou FSH augmentée pour l'âge	Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de grossesses: 22.2% (TSH <2.5mUI/L) et 15.0% (TSH > 2.5mUI/L), p inconnu. La qualité des embryons n'était pas significativement différente entre les deux groupes: 46.1% vs 50.5% (p inconnu).	STROBE :77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 12, 13, 16, 19, 20) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 43	What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. - Reh	Etude de cohorte rétrospective	USA	2005 - 2008 Publié en 2010	Déterminer si il y a une différence en termes de résultats de FIV chez les patientes avec un dosage de TSH supérieure ou inférieure à 4.5 mUI/L, et idem au seuil 2.5 mUI/L	1055 patientes: 248 avec une TSH > 2.5 mUI/L et 807 avec TSH <2.5 mUI/L OU 56 avec TSH>4.5 mUI/L et 999 avec TSH<4.5 mUI/L	36.7 +/- 4.8 ans	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV/ ICSI, toutes causes incluses	Dosage maximum 1 an avant le cycle de TSH (norme non précisée)	Dans l'analyse avec 2.5 mUI/L comme valeur seuil, pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesses (51.6 % pour > 2.5mUI/L vs 46.7%), le taux d'accouchement à terme (39.1 % vs 33.5%) et le taux de fausses couches (12.5 vs 13.3%). Dans l'analyse avec 4.5 mUI/L comme valeur seuil, aucune différence significative pour le taux de grossesse (53.7% si TSH> 4.5mUI/L vs 47.6% si <4.5mUI/L), le taux d'accouchement à terme (42.9% vs 34.3%) et le taux de fausses couches (8.9% vs 13.3%).	STROBE : 68.2% soit 15/ 22 (items manquants: 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain pour biais de sélection, détection et suivi
REF 44	In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction. - Scoccia	Etude de cohorte rétrospective	USA	Janvier 2003 - Décembre 2007. Publiée en 2012	Comparer les résultats de cycles de FIV chez les femmes avec hypothyroïdie traitée (objectif TSH normale entre 0.35 - 4.0mUI/L) et chez les femmes en euthyroïdie	240 femmes dont 21 avec hypothyroïdie traitée et 219 avec euthyroïdie	33+/-3 ans chez les femmes en hypothyroïdie traitée et 32+/- 4ans dans le groupe témoin	Patientes éligibles à une FIV. Toutes causes incluses.	Dosage TSH avant le cycle de FIV	Les résultats d'un cycle de FIV étaient meilleurs dans le groupe témoin que dans le groupe traité: on observe une diminution du taux de grossesse chez les femmes traitées (14.3% versus 46.6% p=0.004) et un taux de grossesses menées à terme moindre (14.3% versus 37.3% p=0.035). On observe par contre une absence de fausses couches dans le groupe traité (0% versus 19.6% p<0.001). La TSH des femmes traitées pour hypothyroïdie était plus significativement élevée que dans le groupe contrôle (2.5mUI/L +/- 1.3 versus 1.8 +/- 0.9 mUI/L p= 0.021), mais restait dans la normale.	STROBE : 77.3 % soit 17 / 22 (items manquants: 7, 9, 10, 12, 13) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain pour les biais de suivi et de détection

REF 45	<p>Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility</p> <p>- Waka Yoshioka</p>	Etude de cohorte prospective	Japon	Janvier 2007 à Décembre 2012, publiée en 2015	<p>Examiner l'intérêt d'une supplémentation par L-Thyroxine chez des femmes infertiles avec une hypothyroïdie subclinique</p>	69 femmes infertiles (dont 9 dans un programme de PMA avec insémination intra utérine)	34,8+/- 3,9 ans (A), 35,1+/-3,9 ans (B)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an	Femmes avec TSH>3,0 UI/L et T4 L normale à l'inclusion	<p>58 femmes infertiles traitées par L-thyroxine ayant réussi à concevoir pendant la période de suivi composant le groupe A versus 11 femmes restant infertiles à la fin du suivi de 3,3+/- 2,2 ans composant le groupe B (TSH: 1,25 (A) versus 1,90 (B)); T4L: 1,23 +/- 0,22 (A) versus 1,20+/- 0,20(B)). Il y a une différence de significative (p<0.001) entre les concentrations post traitement de TSH et de T4L entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative pour la TSH pré traitement entre les deux groupes: 5.46 mUI/L pour le groupe A et 5 .10 mUI/L pour le groupe B, p non connu.</p>	<p>STROBE : 68.1 % soit 15 / 22 (items manquants: 1, 9, 10, 13, 14 19, 20)</p> <p>HAS: Niveau 2 Grade B</p> <p>Risque de biais: élevé pour le biais de confusion</p>
REF 46	<p>Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when controlling for embryo quality</p> <p>- Green</p>	Etude cohorte rétrospective	USA	Février 2012 - Août 2014. Publié en 2015	<p>Déterminer le dosage idéal de TSH égal ou inférieur à 2.5mUI/L chez les patientes ayant recours à une FIV</p>	1599 femmes réparties en fonction de la TSH: <0.5 mUI/L, 28 femmes; 0.5-0.99 mUI/L, 96 femmes; 1-1.49 mUI/L, 240 femmes; 1.5-1.99mUI/L, 372 femmes; 2.0-2.49 mUI/L, 372 femmes; 2.50 et plus mUI/L 571 femmes	35 ans	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV; toutes causes incluses	TSH dosée 8 jours après le transfert d'embryons. Traitement par L-Thyroxine en cas de TSH supérieure à 2.5 mUI/L lors du bilan pré FIV (584 patientes), pas de protocole	<p>Il n'y avait pas de différence significative du taux d'implantations en fonction de la TSH (80% vs 79% vs 85% vs 81% vs 85% vs 82%, p=0.56), ni du taux de fausses couches (8% vs 8% vs 5% vs 5%, p=0.10) ou de naissances vivantes (63% vs 67% vs 71% vs 67% vs 74% vs 70% p=0.36). Taux de grossesses non calculés. Taux de fausses couches non connus lorsque la TSH est inférieure à 1.0 mUI/L.</p>	<p>STROBE : 77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 1, 13, 16, 19, 22)</p> <p>HAS: Niveau 4 Grade C</p> <p>Risque de biais: élevé pour le biais de confusion, de sélection, de suivi</p>
REF 47	<p>The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome – a retrospective analysis</p> <p>- Jatzko</p>	Etude de cohorte rétrospective	Autriche	Janvier 2008 - Décembre 2011. Publié en 2014	<p>Evaluer le lien d'association entre le taux d'Ac anti TPO, le taux d'Ac anti TG, le dosage de TSH et les résultats d'insémination intra utérine</p>	540 femmes: 37 ayant obtenues une grossesse (1) et 503 non enceintes (2)	30 ans (enceintes), 34 ans (non enceintes)	Patientes éligibles à une IUI, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (> 34 mUI/mL), Ac anti TG (> 33UI/mL) et dosage TSH (normale entre 0.44 et 3.77 mUI/L)	<p>Les facteurs de mauvais pronostique étaient : l'âge (30 ans (groupe 1) versus 34 ans (groupe 2), OR 0.92 IC95 (0.87 – 0.98), p=0.015), la présence d'anticorps anti TPO (OR 0.07 IC95 (0.05 – 0.10), p=0.015), la présence d'anticorps anti thyroglobuline (OR 0.22 IC95 (0.05 – 0.91), p=0.037) et une infertilité d'origine masculine (OR 0.47 IC95 (0.23 – 0.95), p=0.034). Un facteur de bon pronostique serait le dosage de TSH supérieure à 2.5 mUI/L en cas de traitement par L-Thyroxine (OR 6.94 IC95 (3.60 – 13.40), p<0.001).</p>	<p>STROBE : 86.4% soit 19/ 22 (items manquants: 6, 10, 22)</p> <p>HAS: Niveau 4 Grade C</p> <p>Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et sélection, incertain pour suivi</p>

REF 48	Serum prolactin and TSH in an In Vitro Fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? - Cramer	Etude transversale prospective	USA	Août 1994 - Juillet 2001. Publié en 2003	Identifier les résultats d'une FIV étaient liés au taux de TSH et prolactine mesurés en pré-cycle	492 femmes: 151 ont obtenu une grossesse et 358 n'en ont pas obtenu	?	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV, toutes causes hors dons de spermatozoïdes et d'ovocytes	Dosage TSH et prolactinémie en pré-cycle	Les dosages moyens de TSH n'étaient pas statistiquement différents chez les femmes ayant obtenu une grossesse et celles n'ayant pas réussi après un cycle de FIV : TSH médiane 2.2 mUI/L versus 2.1 mUI/L respectivement, p=0.21.	STROBE : 86.4% soit 19/22 (items manquants: 1, 10, 13) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion
REF 49	Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. - Aghahosseini	Etude cohorte rétrospective	Iran	2011-2012. Publié en 2014	Déterminer si il existe une association entre les résultats de FIV et le dosage de TSH pré-cycle.	816 femmes: 487 avec un dosage de TSH inférieur à 2.5mUI/L et 329 femmes avec une TSH supérieure ou égale à 2.5 mUI/L	30.4 +/- 5.04 ans (TSH < 2.5) 30.64 +/- 5.78 ans (TSH > 2.5)	Patientes éligibles à un cycle de FIV	TSH 6 mois avant le cycle de FIV	Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesse: 27.1% pour une TSH < 2.5mUI/L et 23.9% pour une TSH > 2.5mUI/L.	STROBE : 59.1% soit 13/22 (items manquants: 1, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 19, 20) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et pour le biais de confusion
REF 50	Thyroid Function in Infertile Patients Undergoing Assisted Reproduction - Fumarola	Etude de cohorte rétrospective	Italie	2006 - 2009; Publiée en 2013	Evaluer les résultats des premières étapes de AMP (stimulation ovarienne contrôlée, ponction d'ovocyte, transfert d'embryon et implantation) en rapport avec la fonction thyroïdienne soit la TSH pré-stimulation ovarienne	164 patientes (soit 263 procédures AMP)	37.92 ans	Patientes éligibles à une AMP, toutes causes incluses	TSH, T3L, T4L	Sur 202 cycles, 157 étaient réalisés avec TSH < 2.5 mUI/L et 45 avec TSH > 2.5 mUI/L, les taux de grossesses étaient strictement différents: 22.3% vs 8.9%, p=0.045.	STROBE : 50% soit 11/22 (items manquants: 1, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et de confusion, incertain pour biais de suivi et détection
REF 51	Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. - Michalakis	Etude de cohorte rétrospective	USA	Janvier à Décembre 2007, publié en 2011	Examiner le possible lien entre l'élevation subclinique de la TSH en pré FIV et les résultats de FIV	1231 patientes: 15 avec une TSH < 0.4 mUI/L (1), 842 avec 0.4 < TSH < 2.5 mUI/L (2), 278 avec 2.5 < TSH < 4.0 (3) et 96 avec TSH > 4.0 mUI/L (4)	34.7 +/- 4.4 ans (1), 34.9 +/- 4.3 ans (2), 35.1 +/- 4.5 ans (3), 35.0 +/- 4.3 ans (4)	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV/ ICSI, toutes causes incluses	TSH (durée entre dosage et début cycle non connue)	Pas de différence significative entre les 4 groupes en terme de taux de grossesses (33% (1) vs 44% (2) vs 44% (3) vs 40% (4), p=0.72), de taux de fausses couches (20% (1) vs 20% (2) vs 21% (3) vs 21% (4), p=0.99) et de taux de naissances vivantes (27% (1) vs 35% (2) vs 35% (3) vs 31% (4), p=0.80).	STROBE : 68.2% soit 15/22 (items manquants: 1, 6, 8, 9, 10, 11, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: Elevé pour le biais de suivi de confusion, incertain pour le biais de sélection et détection

REF 52	Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertiles women - Aimee Seungdamrong	Etude de cohorte rétrospective	USA - multicentrique	Protocole AMIGOS: non précisé, fin en 2011; Protocole PPCOS II: non précisé, fin en 2011	Analyser la relation entre la présence d'anticorps anti thyroïdiens anti TPO et l'hypothyroïdie frustrée, et le taux de grossesse/conception, le taux de fausses couches, et le taux de naissance.	1468 issues de deux grands essais AMIGOS (900) et PPCOS II (750), 1429 pour analyse Ac antithyroïdiens	30,5+/- 4,5 ans	Patientes consultant en centre de PMA. Temps déclaré de tentatives : 37,8 mois +/- 31.7	Utilisation de deux cohortes de grands essais	Pas de différence significative du taux de grossesses en cas d'hypothyroïdie frustrée (28.9% dans le groupe avec une TSH < 2.5mU/L et 26.1% dans le groupe avec hypothyroïdie subclinique, p=0.49, OR 0.90 IC95(0.68 – 1.21)) ni du taux de naissances (respectivement 25.1% vs 22.7%, p=0.47, OR 0.90 IC95(0.66- 1.21) ni du taux de fausses couches précoces (respectivement 25.7% vs 31.6%, p0.13, OR 1.43 IC95(0.90 – 2.29).	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 1, 5, 6, 10,22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour les biais de suivi , d'information et d'attrition, incertain pour le biais de détection.
-----------	--	--------------------------------	----------------------	--	---	--	-----------------	---	---	--	--

Tableau 2. Essais sélectionnés étudiant l'hypothyroïdie subclinique

Fiches de lecture des articles traitant de l'hypothyroïdie subclinique (cf. Tableau 2) :

➤ **« Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. » (25)**

Cette étude de cohorte prospective chinoise très récente avait comme objectif d'étudier le taux de grossesses suivant une FIV chez les femmes avec hypothyroïdie subclinique traitée par L-Thyroxine, et d'évaluer si une TSH inférieure à 2.5mUI/L est la cible idéale à obtenir avant un cycle de FIV. L'étude a été menée avec 176 patientes porteuses d'une hypothyroïdie subclinique et 200 patientes témoins, avec un dosage de TSH compris entre 0.2 et 4.2 mUI/L, avant la réalisation de leur premier cycle de FIV/ICSI. Chez le groupe interventionnel, la L-Thyroxine était administrée afin d'obtenir une TSH normale soit 0.2mUI/L – 4.2mUI/L, un mois avant le cycle de FIV/ICSI (dose non précisée). Aucune différence significative n'a été observée. Les taux de grossesses non statistiquement différents étaient de 44.31% pour le groupe traité et 38.36% pour le groupe contrôle (p = 0.251). Les taux de fausses couches étaient respectivement de 10.3% versus 10.37% (p = 0.39). Chez les femmes traitées, 64.8% avaient une TSH inférieure à 2.5mUI/L, aucune différence significative n'a été observée avec les femmes traitées ayant une TSH supérieure à 2.5mUI/L : Pour les grossesses, les taux étaient respectivement de 43.9% et 38.7% p = 0.436 ; et pour les fausses couches, les taux étaient respectivement de 7.4% et 16.7% p = 0.379. Le risque de biais est estimé est faible.

Cette étude de bon niveau de preuve montre l'intérêt d'un traitement substitutif par L-Thyroxine chez les patientes avec une hypothyroïdie subclinique, en comparaison avec des femmes avec une TSH normale inférieure à 4.2mUI/L, avec un objectif thérapeutique d'une TSH comprise entre 0.2 et 4.2mUI/L, avant de réaliser un cycle de FIV/ICSI.

➤ **« Effect of L-thyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection »(26)**

Cette étude coréenne de 2010 est un essai clinique randomisé en ouvert étudiant l'intérêt d'un traitement par L-Thyroxine chez les patientes éligibles à un cycle de FIV/ICSI avec une hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.5mUI/L avec une T4L normale). 64 femmes ont été incluses, elles ont suivi le même protocole de FIV/ICSI et ont été réparties en deux groupes équivalents : un groupe recevant un traitement par L-thyroxine à la dose quotidienne de 50µg durant le cycle de FIV ou ICSI, et un groupe contrôle ne recevant pas de traitement. Dans les deux groupes, après un transfert embryonnaire réussi à J3, un traitement par L-thyroxine était maintenu ou instauré pour atteindre un objectif de TSH inférieure à 2.5mUI/L. Les dosages d'anticorps anti TPO étaient similaires dans les deux groupes. Le taux d'implantation d'embryon était significativement plus élevé dans le groupe traité (26.9% versus 14.9% p = 0.044), Le taux de fausses couches avant 20 SA était significativement plus bas dans le groupe traité (0% versus 33.33% p = 0.021) et le taux de grossesses menées à terme était significativement plus élevé dans le groupe traité (53.1% versus 25.0% p = 0.039). Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de suivi car ce n'est pas en double aveugle, et le risque de biais d'attrition est incertain

car il n'est pas précisé si cette analyse est en Intention de Traiter. Cette étude possède un facteur de confusion pour les taux de fausses couches et les taux de naissances vivantes car les deux groupes ont reçu de la L-thyroxine pour un objectif de 2.5 mUI/L au cours de la grossesse.

Cet essai thérapeutique de bon niveau de preuve montre l'efficacité thérapeutique d'une substitution par L-thyroxine en cas d'infertilité associée à une hypothyroïdie subclinique, chez les patientes bénéficiant d'une FIV ou ICSI hors troubles de l'ovulation, mais le risque de biais est élevé.

➤ « **Improved in Vitro Fertilization Outcomes After Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Infertile Women** » (27)

Cet essai clinique randomisé prospectif en simple aveugle égyptien de 2010 a analysé l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique chez des femmes infertiles éligibles aux techniques de FIV et ICSI. L'objectif était de rechercher un bénéfice en termes de taux de grossesses, taux de fausses couches et taux d'accouchement à terme. 75 femmes infertiles ont été incluses et ont suivi le même protocole de FIV/ICSI : 35 ont reçu une thérapie substitutive de 50 à 100µg/jour (posologie adaptée pour obtenir une TSH comprise entre 0.27 et 4.2 mUI/L) quotidiennement lors d'un cycle de FIV ou ICSI et 35 composaient le groupe contrôle. Si une grossesse débutait, le traitement par L-thyroxine était maintenu. On observe une diminution significative du taux de fausses couches dans le groupe interventionnel (9% versus 13% $p = 0.031$), une amélioration significative du taux de grossesses (35% versus 10%, $p = 0.021$) et une augmentation du nombre de grossesses menées à terme (26% versus 3% $p = 0.017$). On observe également une augmentation du taux de fécondation dans le groupe interventionnel (51.9% versus 18.8%, $p = 0.015$). A noter, la TSH est inférieure dans les deux groupes à la définition de l'hypothyroïdie subclinique posée par les auteurs, ce qui prête confusion quant aux critères d'inclusion (doses, objectif de TSH). Le risque de biais de suivi est élevé (absence de protocole d'administration de la L-thyroxine) et le risque de biais d'attrition est incertain.

Cette étude montre un bénéfice à traiter les femmes infertiles lors d'un cycle de FIV/ICSI si elles présentent une hypothyroïdie subclinique mais ces résultats sont à nuancer au vu des limites méthodologiques de cette étude.

➤ « **Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism.** » (28)

Cette étude de cohorte rétrospective chinoise publiée en 2013 avait pour objectif d'examiner le possible lien entre auto-immunité thyroïdienne (anticorps anti thyroglobuline et/ou thyroperoxydase) préexistante à une FIV et/ou l'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 2.5 mUI/L) préexistante et le taux de naissances vivantes après un cycle de FIV. Les données de 627 femmes éligibles à un premier cycle de FIV/ ICSI, toutes causes confondues, de février 2007 à décembre 2009 ont été incluses. Soit sur les 627 patientes : 122 patientes avec auto-immunité thyroïdienne (89 avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/L ou euthyroïdie et 33 avec une hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes sans auto-immunité (dont 419 en avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/L ou euthyroïdie et 86 avec une hypothyroïdie subclinique).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de : taux de grossesses (44.9% si présence d'anticorps et avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/L, 42.4% si présence d'anticorps et hypothyroïdie subclinique, 45.8% si TSH inférieure à 2.5 mUI/L seule, et 41.9% si hypothyroïdie subclinique seule), de taux de fausses couches (respectivement 20.0% versus 14.3% versus 19.3% versus 8.3%) et de naissances vivantes (respectivement 32.6% versus 33.3% versus 36.0% versus 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus. Le risque de biais est estimé à faible.

Au total, cette étude rétrospective ne montrait pas d'impact sur les résultats de la FIV en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 2.5mUI/L et T4 L normale).

➤ **« Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women »(29)**

Il s'agit d'une étude cas-témoins prospective belge publiée en 2002 qui recherchait la prévalence des maladies thyroïdiennes (dont l'hypothyroïdie frustre, la présence d'anticorps anti-thyroïdiens et l'hyperthyroïdie) en dosant la TSH, les anticorps anti TPO et la T4 L à J3 du cycle. Après une période d'inclusion de 2 ans, 438 femmes infertiles sont recrutées ainsi que 100 cas témoins appariés sur l'âge. Les auteurs observent une mesure de la TSH significativement plus élevée chez les patientes infertiles (valeur médiane 1.3 mIU/L versus 1.1 mIU/L dans le groupe contrôle, $p = 0.006$). Mais il n'y avait pas de différence significative concernant la T4 libre (12 ng/L versus 11ng/L respectivement, $p > 0.05$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de TSH inférieure à 0.27 mUI/L : 7% versus 3% dans le groupe contrôle, p inconnu. Il n'y avait pas de différence en termes de TSH supérieure à 4.2 mUI/L : 7% versus 1%, p inconnu. D'un point de vue méthodologique, quelques rares données étaient manquantes. Le risque de biais était estimé à faible.

Cette étude de faible niveau de preuve montre une élévation de la TSH médiane chez les patientes infertiles.

➤ **« Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. » (30)**

Cette étude transversale indienne publiée en 2012 a inclus 394 femmes se présentant à un centre d'AMP, elles présentaient une infertilité d'origine inconnue. L'objectif était de comparer la prévalence de l'hypothyroïdie (frustre et vraie) de cette population à la population générale, et d'observer le taux de grossesse après avoir instauré une hormonothérapie par L-thyroxine (pas de protocole). 94 soit 23.86% des patientes présentaient un dosage de TSH supérieur à 4.2 mUI/L, dont 59 (62.7%) avec une TSH entre 4 et 6 mUI/L et 35 (37.3%) au-delà de 6 mUI/L. Après traitement par L-thyroxine, 72 d'entre-elles (76.6%) ont obtenu une grossesse. On remarque plusieurs limites : la définition d'infertilité n'est pas claire, il n'y a pas d'analyse statistique des résultats, l'analyse de l'administration de L-thyroxine n'est pas adaptée au type d'étude, et la qualité méthodologique de l'article est faible. Il y a ainsi un risque incertain de biais de suivi, de détection et de sélection.

Au total, cette étude transversale de faible niveau de preuve montre une prévalence à 23.86% de femmes avec une hypothyroïdie (TSH supérieure à 4.2mUI/L) dans une population de femmes avec infertilité idiopathique.

➤ **« Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility »(31)**

Cette étude de cohorte prospective autrichienne publiée en 2003 utilise le Test au TRH pour démasquer des éventuelles hypothyroïdies subcliniques, avec comme objectif : rechercher leur incidence sur le taux de grossesse, fausses couches, naissances vivantes. Les auteurs ont défini quatre profils thyroïdiens : l'hypothyroïdie frustrée avec une TSH supérieure à la normale 4.0 mUI/L mais une T4 normale (Groupe 1), l'hypothyroïdie subclinique démasquée avec des dosages de TSH et T4 normaux mais il y a une réponse excessive au test à la TRH (Groupe 2), euthyroïdie avec une TSH normale inférieure à 4.0 mUI/L et un test à la TRH normal (Groupe 3). Les auteurs ont également composé un quatrième groupe pour les patientes avec une TSH et une T4 L normales mais pas de test à la TRH réalisé en l'absence de données. 223 femmes infertiles ont été suivies sur une période médiane de 2 ans. Le nombre de patientes ayant obtenu une grossesse n'était pas significativement différent dans un groupe (groupe 1 : 31% IC95 21-41%, groupe 2: 46% IC95 35 - 58%, groupe 3: 37% IC95 33 -50%, groupe 4 33% IC95 24 - 42%). Le nombre de fausses couches n'était pas significativement différent entre le groupe 1 et le groupe 2 (20% IC95 2 - 37% versus 18% IC95 0- 43%). Il n'y a pas eu de fausses couches dans les groupes 3 et 4 donc aucune étude comparative a pu être réalisée avec ces groupes. Il existait un facteur de confusion important : les traitements substitutifs par L-Thyroxine n'ont pas été harmonisés entre par un protocole : un traitement était systématiquement initié dans le Groupe 2 et était autorisé dans les autres groupes. La dose administrée par patientes en moyenne par groupe n'est pas connue. L'évaluation du risque de biais était : élevé pour les biais d'attrition (certaines données des patientes perdues de vue ont été récupérées) et de détection (test à la TRH non réalisé pour tous les groupes) ; incertain pour le biais d'information car il nous manque des données. En terme d'évaluation méthodologique, de nombreuses données manquent pour évaluer correctement l'étude.

Selon les résultats de cette étude, qui a des lacunes méthodologiques, le profil thyroïdien n'a pas d'influence sur l'infertilité féminine.

➤ **« In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism » (32)**

Cet essai contrôlé Italien non randomisé avait pour but d'évaluer les chances de grossesse chez les patientes avec hypothyroïdie traitée, bénéficiant d'une FIV ou ICSI. Des patientes éligibles à une FIV et/ou ICSI avec hypothyroïdie frustrée ou vraie auparavant traitées par L-thyroxine ont été incluses : 137 femmes dans le groupe interventionnel et 274 femmes avec une TSH normale inférieure à 2.5 mUI/L dans le groupe contrôle avec appariement. Le protocole consistait en l'administration de L-Thyroxine afin d'obtenir une TSH inférieure à 2.5 mUI/L le mois correspondant au cycle de FIV ou ICSI. Le dosage de TSH était similaire dans les groupes après intervention : 1.6 +/-0.7 mUI/L (4.8mUI/L à l'inclusion) dans le groupe interventionnel versus 1.5+/-0.5 mUI/L dans le groupe contrôle. Les résultats montrent des taux de grossesses similaires dans les deux groupes 36% dans le groupe interventionnel versus 34% (p =

93), ainsi que les taux de fausses couches avec respectivement 16% versus 22% (p = 51). Dans une analyse de sous-groupe, la présence ou non d'anticorps anti-thyroïdiens (Ac anti TPO et/ou Anti-Tg) ne montrait pas de différence en termes de taux de grossesse ou de taux de fausses couches. Il est intéressant de souligner que les patientes du groupe interventionnel étaient déjà traitées par L-thyroxine au début de l'essai, et que l'intervention consistait uniquement à adapter la posologie pour obtenir une TSH inférieure à 2.5mUI/L. Le risque de biais était estimé élevé pour le biais de sélection (non randomisé), le biais de suivi (essai en ouvert) et le biais d'attrition (pas d'analyse en intention de traiter). Il existait également un biais de confusion (dosage des anticorps non pris en compte, plusieurs cycle analysés)

Au total, cet essai thérapeutique de faible niveau de preuve (car non randomisé) ne montre pas de différence de résultats entre un groupe de femmes avec une TSH normale inférieure à 2.5 mUI/L et un groupe de femmes en hypothyroïdie (vraie ou frustrée) traitée par L-thyroxine afin d'obtenir une TSH inférieure à 2.5mUI/L. Il y aurait donc peut-être un intérêt à mettre en place un seuil de 2.5 mUI/L.

- « **Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L** » (33)

Cette étude de cohorte rétrospective coréenne publiée en 2014 avait pour objectif d'évaluer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique diagnostiquée par le test au TRH chez des patientes ayant un dosage de TSH entre 2.5 et 5.0 mUI/L avec des troubles de l'ovulation et une infertilité d'origine masculine. 66 femmes étaient incluses : 39 femmes avec une infertilité d'origine ovulatoire (groupe 1) et 27 patientes avec une infertilité d'origine masculine (groupe 2). La prévalence de l'hypothyroïdie subclinique était plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 : 46.2% versus 7.4%, p = 0.001. La TSH était significativement plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 : 4.0 mUI/L versus 3.4 mUI/L. L'étude était de qualité correcte. Cependant un note une absence de dosage des anticorps anti thyroïdiens ce qui peut être un facteur de confusion et des critères d'inclusions peu clairs.

Au total cette étude de cohorte rétrospective préconise le test au TRH devant une forte prévalence d'hypothyroïdie subclinique en cas de troubles de l'ovulation.

- « **Subclinical hypothyroidism in infertile women: The importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test** » (34)

Cette étude transversale israélienne publiée en 2007 avait pour objectif de déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique dans un groupe de femmes infertiles selon le test à la TRH : définie par une TSH normale (normes non précisées) mais un test à la TRH positif (TSH supérieure à 30mUI/L dans les 7 jours suivant l'injection de TRH). Les auteurs ont inclus 87 femmes infertiles, réparties dans deux groupes formés a posteriori : 39 femmes avec troubles de l'ovulation (groupe 1) et 48 femmes sans troubles de l'ovulation et sans anomalies hormonales (groupe 2). Sur les 87 patientes incluses, il y avait une réponse anormale au test à la TRH chez 12 patientes (13.8%). Il y avait une augmentation significative de réponse anormale au test de la TRH dans

el groupe 1 par rapport au groupe 2 : 20.5% versus 8.3%, $p < 0.01$. A noter qu'il y avait 8 femmes incluses pour une infertilité due à une impossibilité de concevoir pour raisons religieuses (rapports sexuels non autorisés), ce qui semble éloigné de la définition de l'OMS et qui constitue un facteur de confusion. Comme limites, on pourra remettre en question l'utilisation du test au TRH pour diagnostiquer une hypothyroïdie subclinique, qui n'est pas recommandé par les sociétés savantes. Le risque de biais est estimé comme élevé pour le biais de sélection car la prévalence de la maladie se trouve élevée de façon probablement artificielle, ce test diagnostique étant peu réalisé, et le risque de biais de détection est incertain car les normes de la TSH ne sont pas précisées.

Cette étude de faible niveau de preuve retrouve une prévalence de l'hypothyroïdie subclinique, définie par une TSH normale et une réponse anormale au test à la TRH, estimée à 13.8% et augmentée en cas de dysfonction ovarienne.

➤ **« Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women » (35)**

Cette étude de cohorte rétrospective analysait les données de cycles survenant entre 2004 et 2012 afin d'évaluer la relation entre le taux de TSH et les résultats obstétricaux des femmes bénéficiant d'une insémination intra utérine. 4064 cycles ont été analysés soit 1477 femmes en euthyroïdie : 993 cycles avec une TSH pré cycle entre 0.4 -et1.36 mUI/L (groupe 1), 991 cycles avec une TSH entre 1.37 et 1.86 mUI/L (groupe 2), 1029 cycles avec une TSH entre 1.87 et 2.49 mUI/L (groupe 3) et 1051 cycles avec une TSH comprise entre 2.5 - 4.99 mUI/L (groupe 4). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de grossesse par cycle pour chacun des 4 groupes (OR 0.79 IC95 (0.60 - 1.05) pour le 2^{ème} groupe, OR 0.88 IC95-0.67 - 1.15) pour le 3^{ème} groupe et OR 0.90 IC95(0.69 - 1.19) pour le 4^{ème} groupe, avec le 1^{er} groupe comme référence), ni entre le taux de naissances vivantes (OR 0.87 IC 95(0.63 - 1.19) pour le 2^{ème} groupe, OR 0.90 IC95(0.66 - 1.22) pour le 3^{ème} groupe, et OR 1.12 IC95(0.83 - 1.5) pour le 4^{ème} groupe, avec le 1^{er} groupe comme référence). Dans les femmes enceintes du groupe 4, le risque de fausses couches était significativement plus faible que dans les autres groupes : OR 0.32 IC95(0.16 - 0.65). Comme limites méthodologiques, on notera l'absence du mot « rétrospectif » dans le résumé. Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de sélection (absence de dates précises pour l'inclusion) et de confusion (plusieurs cycles pris en compte).

Cette étude de faible niveau de preuve montre que le taux de grossesses vivantes menées à terme ne dépend pas du taux de TSH, tant qu'elle est dans la normale, chez une population de femme traitées par insémination intra utérine.

➤ **« Échecs répétés de fécondation in vitro : anomalies retrouvées sur le bilan diagnostique » (36)**

Cette étude descriptive rétrospective française de 2016 a étudié les résultats du bilan étiologique réalisé chez 200 patientes infertiles en « échec d'implantation » (absence de résultat conceptionnel après 3 tentatives de FIV avec transfert d'embryons de bonne qualité ou après transfert d'au moins 10 embryons frais ou congelés) de janvier 2008 à janvier 2012. Chez 156 patientes, 3.2% avait une TSH < 0.5 mUI/L, 86.5% une TSH entre 0.5 et 2.5 mUI/L, 6.4% entre 2.5 et 4 mUI/L, et 3.8 % avaient une TSH

supérieure à 4 mUI/L. Le risque de biais est élevé pour le biais de sélection car toutes les femmes n'ont pas eu le même bilan. Comme facteur de confusion, on notera que les femmes avec antécédent de maladie auto-immune étaient exclues, ce qui peut expliquer une prévalence assez basse de dysthyroïdie, et que certaines données sont manquantes.

Cette étude descriptive de faible niveau de preuve permet d'avoir une idée de la distribution des valeurs de la TSH dans cette population particulière que sont les femmes infertilité en situation d'échec d'implantation.

➤ « **Subclinical Hypothyroidism and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes.** »(37)

Cette étude de cohorte rétrospective brésilienne publiée en 2016 avait pour objectif de comparer les résultats de FIV entre les patientes avec TSH inférieure à 2.5mUI/L, les patientes avec une TSH comprise entre 2.5 et 4.0 mUI/L et les patientes avec une TSH supérieure à 4.0mUI/L. Sur une période recrutement allant de janvier 2011 à décembre 2012, les effectifs étaient composés de 455 femmes avec une TSH > 2.5mUI/L (groupe 1), 162 avec une TSH 2.5-4.0 mUI/L (groupe 2), et 33 femmes avec une TSH 4.0-10.0 (groupe 3). La TSH pré-thérapeutique était dosée plusieurs mois avant le début de prise en charge en AMP, entre 1 et 18 mois. Il n'y avait de différence significative entre les trois groupes en termes de grossesses (24.4% (groupe 1) versus 25.9% (groupe 2) versus 24.2% (groupe 3) $p = 0.93$), de fausses couches (17.1% (groupe 1) vs 14.3% (groupe 2) vs 12.5% (groupe 3) $p = 0.93$) et de naissances vivantes (respectivement 20.2% versus 22.2% versus 21.2% $p = 0.86$). Le risque de biais de sélection est estimé élevé car le dosage de TSH n'était pas effectué dans les mêmes délais pour toutes les patientes et de confusion car le dosage des anticorps anti thyroïdiens n'a pas été réalisé.

Cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas de différences de résultats de FIV/ICSI en fonction de la TSH, notamment en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH entre 4 et 10 mUI/L).

➤ « **Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range** » (38)

Cette étude de cohorte rétrospective grecque de 2014 a analysé des données de FIV menées entre janvier 2006 et décembre 2010, dans le but d'évaluer l'association entre le dosage de TSH et la présence d'auto-immunité thyroïdienne avec le taux de naissances vivantes chez les femmes avec une TSH dans la norme (0.5 – 4.5 mUI/L) ayant recours à une FIV. Ont été incluses 158 femmes en euthyroïdie : 120 avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/mL et 38 avec un dosage de TSH supérieur à 2.5 mUI/L mais inférieur à 4.5mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de grossesses (38.3% pour le groupe avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/L versus 36.8% lorsque la TSH était supérieure à 2.5mUI/L, $p = 0.869$), de taux de fausses couches (respectivement 4.2% versus 0%, $p = 0.201$) ou de naissances vivantes (respectivement 34.2% versus 36.8%, $p = 0.763$). Le risque de biais était élevé pour le biais de détection (méthodes de diagnostic non précisées).

Au total, cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas de différence de résultats de FIV pour une TSH normale entre 0.5 et 4.5 mUI/L, inférieure ou supérieure à 2.5 mUI/L.

➤ **« Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility » (39)**

Cette étude de cohorte rétrospective Argentine de 2007 avait pour objectif de déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique et de l'auto-immunité thyroïdienne dans une population féminine infertile. Les auteurs définissent deux grades d'hypothyroïdie frustrée et ainsi deux groupes : les patientes avec une TSH supérieure à 4,22mUI/L (dit de grade 2) ou les patientes avec une TSH comprise entre 2,0 et 4,22 mUI/L mais avec un test au TRH positif car suivi d'une TSH > 26,6mUI/L (hypothyroïdie subclinique dite de grade 1). 399 femmes ont été incluses dont 244 femmes avec infertilité de causes multiples (avec 34 femmes présentant une hypothyroïdie subclinique) et 155 femmes fertiles pour le groupe contrôle, dont 6 avec hypothyroïdie subclinique, recrutées dans un centre de don du sang. Les résultats montrent une différence significative ($p < 0.05$) entre le groupe de femmes infertiles et le groupe témoin en terme de prévalence d'hypothyroïdie subclinique (respectivement 10,2% versus 1,9% pour le grade 2 ; et respectivement 12,4% versus 3,5% avec $p < 0.04$ pour le grade 1). Mais, le test au TRH n'a pas pu être réalisé chez toutes les patientes du groupe contrôle, les statistiques ne sont donc pas réalisées sur les 155 femmes mais sur 86. En parallèle, les 34 femmes infertiles avec hypothyroïdie subclinique ont reçu une hormonothérapie par L-thyroxine (doses non connues, pas de protocole). Elles avaient toutes comme cause d'infertilité une dysfonction ovarienne. Au bout de 6 mois de suivi, 15 d'entre-elles ont réussi à obtenir une grossesse (44.1%). Comme biais, on estime le risque de biais élevé pour le biais de sélection (il y a un meilleur dépistage des maladies thyroïdiennes dans un centre d'AMP que dans un centre de dons du sang où sont issues les femmes du groupe contrôle), le biais de détection (dosages différents entre les groupes), et le biais d'information (les femmes du groupe contrôle peuvent avoir un biais de mémorisation concernant leurs antécédents de fausses couches). Le risque de biais de suivi est incertain.

Au total, en prenant compte ses limites, cette étude rétrospective de faible niveau de preuve montre qu'il y aurait un lien de causalité entre une hypothyroïdie frustrée (TSH supérieure à 4.22mUI/L ou test à la TRH positif) et une infertilité féminine.

➤ **« Hypothyroidism among infertile women in Finland » (40)**

Cette étude transversale rétrospective plutôt ancienne (publiée en 2000, données récoltées au début des années 1990) a été réalisée en Finlande et avait comme objet de déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie frustrée définie comme une TSH supérieure à 5.5 mUI/L en population féminine infertile. 299 femmes ont été incluses et réparties en cinq groupes selon le type d'infertilité : 96 femmes avec dysfonction ovarienne (groupe 1), 39 avec infertilité d'origine tubaire (groupe 2), 68 femmes avec infertilité d'origine masculine (groupe 3), 12 femmes avec endométriose sévère (groupe 4) et 84 femmes avec infertilité inconnue (groupe 5). Sur l'effectif total, 12 femmes (4%) avaient une TSH augmentée au-delà de 5,5 mUI/L. Il n'y a pas de différence

significative entre les groupes : 6.3% pour le groupe 1 versus 2.6% pour le groupe 2 versus 1.5% pour le groupe 3 versus 0% pour le groupe 4 versus 4.8% pour le groupe 5, significativité inconnue. A noter, 3 patientes avec une TSH élevée sous supplémentation par L-Thyroxine ont bénéficié d'un changement de posologie et 2 d'entre elles ont eu une grossesse viable, sous 3 ans de suivi. Ces résultats n'ont pas été analysés par des tests statistiques. La présence d'un traitement par L-Thyroxine constitue un facteur de confusion, ainsi que l'ancienneté des données, le dosage de TSH a probablement changé depuis 1992. Le risque de biais est estimé comme incertain pour les biais de suivi et de sélection (définition inconnue de l'hypothyroïdie subclinique et de l'infertilité).

Cette étude de faible niveau de preuve retrouve une prévalence de la TSH élevée à 3.4%, cette valeur n'est pas statistiquement différente en fonction de l'étiologie de l'infertilité dans cet échantillon.

➤ **« Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility » (41)**

Cette étude cas-témoins prospective de 2013 réalisée en Turquie a été réalisée dans l'objectif de rechercher un lien de causalité entre l'infertilité et le taux de TSH et/ou la présence d'anticorps anti thyroïdiens. Les auteurs ont comparé les taux de TSH, T4 L, T3 L, Ac anti TPO et Ac anti TG dans trois groupes : un premier groupe de 17 femmes avec un antécédent d'au moins une fausse couche précoce, 25 femmes avec une infertilité primaire ou secondaire non expliquée et 45 femmes enceintes au cours du 3^e trimestre constituant le groupe témoin. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre le groupe avec infertilité inexpliquée et le groupe témoin concernant la TSH (données non précisées, significativité non connue) mais il existe une T4 L significativement plus élevée dans le groupe avec infertilité inexpliquée et le groupe contrôle (1.14 pmol/L +/- 0.13 versus 0.88 pmol/L +/- 0.11) et une T3L significativement plus basse dans ce même groupe (3.48 pmol/L +/- 0.46 versus 4.7 +/- 0.46). Le facteur de confusion principal est que la population « témoin » est constituée de femmes enceintes au 3^e trimestre, en sachant que les concentrations hormonales thyroïdiennes varient au cours de la grossesse. Le risque de biais est estimé à incertain pour les biais de détection et de suivi, à cause des nombreuses données manquantes.

Au total, cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas de lien entre le taux de TSH et l'infertilité indéterminée, en comparant avec des femmes enceintes.

➤ **« The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study » (42)**

Cette étude cas-témoins américaine de 2015 avait pour objectif d'investiguer les effets de la fonction thyroïdienne et de la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur la qualité des embryons chez des patients traitées par FIV, avec une réserve ovarienne basse (AMH basse pour l'âge et/ou FSH augmentée pour l'âge). Deux groupes ont été créés avec un total de 98 femmes en euthyroïdie avec une TSH comprise entre 0.45 et 4.5 mUI/L (soit 431 embryons obtenus) : 77 dans le groupe avec une TSH inférieure à 2.5

mUI/L et 21 dans le groupe avec une TSH supérieure à 2.5 mUI/L. La qualité des embryons n'était pas significativement différente entre les deux groupes : 46.1% (groupe avec TSH inférieure à 2.5 mUI/L) vs 50.5% (groupe avec TSH supérieure à 2.5 mUI/L), p inconnu. Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de grossesses : 22.2% (TSH inférieure à 2.5mUI/L) et 15.0% (TSH supérieure à 2.5 mUI/L), degré de significativité inconnu. La différence n'a pas pu être calculée pour les taux de naissance vivantes du fait des faibles effectifs. Le risque de biais était estimé à faible. Cette étude est annoncée comme une étude cas témoins mais est construite comme une étude de cohorte rétrospective, ce qui implique un niveau de preuve moindre. De plus, les analyses statistiques sont calculées sur de faibles effectifs, tellement faibles que certaines analyses n'ont pas pu être faites. Et, si la réserve ovarienne est une variable intéressante de l'efficacité d'un cycle de FIV, cela ne reflète pas exactement le taux de grossesses menées à terme, qui est l'indicateur le plus intéressant dans notre cas.

Cet essai clinique de faible niveau de preuve ne montre pas de différence en termes d'embryons de bonne qualité chez les patientes en euthyroïdie avec réserve ovarienne faible, que la TSH soit supérieure ou inférieure à 2.5mUI/L.

- **« What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization »**
(43)

Cette étude de cohorte rétrospective américaine publiée en 2010 avait pour but de déterminer s'il existe une différence en termes de résultats obstétricaux suite à une FIV entre les patientes avec un dosage de TSH supérieure et celles avec un dosage inférieur à 4.5 mUI/L, et idem au seuil 2.5 mUI/L. Les données de 1055 patientes ayant eu leur premier cycle de FIV de 2005 à 2008 ont été analysées : en fonction du « cut-off » choisi, 248 femmes avaient un dosage de TSH supérieur à 2.5 mUI/L et 807 avec un dosage de TSH inférieure à 2.5 mUI/L ; ou 56 femmes avaient une TSH supérieure à 4.5 mUI/L et 999 une TSH inférieure à 4.5 mUI/L. Dans l'analyse avec 2.5 mUI/L comme valeur seuil, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesse (51.6 % pour une TSH supérieure à 2.5mUI/L versus 46.7% pour une TSH inférieure), le taux d'accouchement à terme (39.1 % versus 33.5% respectivement) et le taux de fausses couches (12.5 vs 13.3% respectivement). Dans l'analyse avec 4.5 mUI/L comme valeur seuil, il n'y avait aucune différence significative pour le taux de grossesse (53.7% si TSH est supérieure à 4.5mUI/L versus 47.6% si elle est inférieure à 4.5mUI/L), le taux d'accouchement à terme (42.9% versus 34.3% respectivement) et le taux de fausses couches (8.9% versus 13.3% respectivement). Les degrés de significativité ne sont pas connus. Le risque de biais est incertain pour les biais de sélection, suivi et détection car il manque un grand nombre d'informations (dates exactes, techniques de mesures, analyses statistiques). L'article n'est pas structuré selon la norme introduction / Méthodes / Résultats / Discussion.

Au total, cette étude de faible validité scientifique ne montre pas d'« effet seuil » d'une valeur de la TSH (2.5 ou 4.5 mUI/L) sur les résultats obstétricaux d'un premier cycle de FIV.

➤ « **In vitro fertilization pregnancy rates in L-thyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction** » (44)

Cette étude de cohorte rétrospective étudie les résultats de FIV du centre universitaire de Chicago de 2003 à 2007 et compare les résultats entre les femmes traitées par L-thyroxine au long cours (plus de 3 mois) pour une hypothyroïdie préexistante et les femmes avec euthyroïdie. Ont été incluses 240 femmes dont 21 avec hypothyroïdie traitée (posologie adaptée pour maintenir une TSH entre 0.35 et 4.0 mUI/L) et 219 avec euthyroïdie soit une TSH entre 0.35 et 4.0 mUI/L. Les résultats d'un cycle de FIV étaient meilleurs dans le groupe témoin que dans le groupe traité : on observe une diminution du taux de grossesse chez les femmes traitées (14.3% versus 46.6% $p = 0.004$) et un taux de grossesses menées à terme moindre (14.3% versus 37.3% $p = 0.035$). On observe cependant une absence significative de fausses couches dans le groupe traité (0% versus 19.6% $p < 0.001$). La TSH des femmes traitées pour hypothyroïdie était plus significativement élevée que dans le groupe contrôle (2.5mUI/L +/- 1.3 versus 1.8 +/- 0.9 mUI/L $p = 0.021$), ce qui constitue un facteur de confusion. L'objectif thérapeutique ici était une TSH dans la normale inférieure à 4.0mUI/L. Les circonstances de la mise en place du traitement par L-thyroxine ne sont pas connues. Le risque de biais est estimé à incertain pour les biais de suivi et de détection car les critères de résultats ne sont pas clairement définis.

Cette étude ne montre pas d'avantage suffisant au traitement d'une hypothyroïdie avec un objectif de TSH inférieure à 4.0 mUI/L dans une population de femmes souhaitant bénéficier d'une FIV, par rapport aux patientes en euthyroïdie avec une TSH entre 0.35 et 4.0 mUI/L.

➤ « **Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility** » (45)

Cette étude de type étude de cohorte prospective a été publiée en 2015 et créée par une équipe japonaise afin de déterminer l'intérêt d'une supplémentation par L-Thyroxine chez des femmes infertiles avec une hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 3.0mUI/L). L'objectif principal était d'examiner l'intérêt d'une supplémentation par L-Thyroxine sur la durée d'infertilité des femmes avec une hypothyroïdie subclinique. 69 femmes infertiles (dont 9 dans un programme de PMA avec insémination intra utérine) avec une TSH supérieure à 3.0mUI/L et une T4 L normale ont été incluses puis ont bénéficié d'un traitement par L-Thyroxine (25 à 50 µg/jour pour un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L). Après une période de suivi moyenne de 3.3 +/- 2.2 ans, la population a été divisée en deux groupes : le groupe A avec les 58 femmes ayant réussi à concevoir (soit 84.1%) et les 11 femmes toujours infertiles. Il y a une différence significative ($p < 0.001$) entre les concentrations après 2-4 mois de traitement de TSH et de T4L entre les deux groupes : TSH à 1,25 (groupe A) versus 1,90 mUI/L (groupe B), T4L : 1,23 +/- 0,22 ng/dL (groupe A) versus 1,20 +/- 0,20 ng/dL (groupe B). Il n'y avait pas de différence significative avant la mise en place du traitement : la valeur médiane de la TSH pré traitement était de 5.46 mUI/L pour le groupe A et 5.10 mUI/L pour le groupe B, p non connu. En analyse de sous-groupes, en comparant les femmes ayant eu recours à une AMP ou non, la période d'infertilité

était significativement plus courte avant et après supplémentation par L-thyroxine. Comme limites de cette étude, on note le choix méthodologique de définir les groupes à postériori. Habituellement, dans une étude de cohorte, les groupes sont choisis en fonction de leur exposition à un facteur de risque. L'absence de contrôle est donc un facteur de confusion, ainsi que le fait que certaines patientes ont bénéficié de techniques d'AMP et pas d'autres. Le risque de biais était évalué comme faible à part ce facteur de confusion.

Cette étude semble mettre en évidence que l'hypothyroïdie subclinique est un facteur de risque d'infertilité, et que la TSH est plus élevée dans ce cas-là. La supplémentation en L-Thyroxine semble avoir un intérêt car elle a permis de diminuer la durée d'infertilité, en analyses de sous-groupes. Ces résultats sont à prendre avec prudence au vu des faibles effectifs, des faiblesses méthodologiques (groupes formés à postériori) et des biais de confusion (certaines patientes ont bénéficié des techniques d'AMP)

➤ **« Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when controlling for embryo quality » (46)**

Cette étude de cohorte rétrospective américaine publiée en 2015 avait pour but de Déterminer le dosage idéal de TSH égal ou inférieur à 2.5mUI/L chez les patientes ayant recours à une FIV. Une cohorte de 1599 femmes éligibles à un premier cycle de FIV était divisée en 6 groupes, en fonction du dosage de TSH à J8 après transfert embryonnaire : <0.5 mUI/L, 28 femmes ; 0.5-0.99 mUI/L, 96 femmes ; 1-1.49 mUI/L, 240 femmes; 1.5-1.99mUI/L, 372 femmes; 2.0-2.49 mUI/L, 372 femmes; 2.50 et plus mUI/L 571 femmes. Au préalable, un dosage de TSH était réalisé avant la FIV, elle était inférieure à 2.5 mUI/L de façon spontanée pour 1015 patientes. Chez les 58 patientes restantes, un traitement par L-thyroxine a été instauré avec un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L, atteint par seulement 571 femmes. Il n'y avait pas de différence significative du taux d'implantations en fonction de la TSH (80% vs 79% vs 85% vs 81% vs 85% vs 82% respectivement pour les six groupes dans l'ordre, $p = 0.56$), ni du taux de fausses couches (8% vs 8% vs 5% vs 5%, $p = 0.10$) ou de naissances vivantes (63% vs 67% vs 71% vs 67% vs 74% vs 70% $p = 0.36$). Les taux de grossesses n'ont pas été calculés et les taux de fausses couches n'étaient pas connus lorsque la TSH est inférieure à 1.0 mUI/L. Il existe plusieurs facteurs de confusion : les anticorps anti thyroïdiens n'ont pas été dosés et 584 patientes ont bénéficié d'un traitement par L-thyroxine. De plus, les risques de biais de suivi et de sélection étaient élevés par l'administration de L-thyroxine sans protocole précis ni précision de la dose administrée.

Cette étude faible niveau de preuve ne retrouve pas de différence de résultats suite à une FIV lorsque la TSH est dans les limites de la normale, sans effet seuil.

➤ **« The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome – a retrospective analysis » (47)**

Cette étude de cohorte rétrospective autrichienne de 2014 avait pour objectif d'évaluer le lien d'association entre le taux d'Ac anti TPO, le taux d'Ac anti TG, le dosage de TSH et les résultats obstétricaux suite à une insémination intra utérine.

Les dossiers de 540 femmes ont été rétrospectivement analysés en fonction des résultats à la suite d'une insémination intra-utérine : 37 ayant obtenues une grossesse (groupe 1) et 503 non enceintes (groupe 2). Les facteurs de mauvais pronostic étaient : l'âge (30 ans (groupe 1) versus 34 ans (groupe 2), OR 0.92 IC95 (0.87 – 0.98), $p = 0.015$), la présence d'anticorps anti TPO (OR 0.07 IC95 (0.05 – 0.10), $p = 0.015$), la présence d'anticorps anti thyroglobuline (OR 0.22 IC95 (0.05 – 0.91), $p = 0.037$) et une infertilité d'origine masculine (OR 0.47 IC95 (0.23 – 0.95), $p = 0.034$). Un facteur de bon pronostic serait le dosage de TSH supérieure à 2.5 mUI/L en cas de traitement par L-Thyroxine (OR 6.94 IC95 (3.60 – 13.40), $p < 0.001$). Il existe un facteur de confusion important entre les deux groupes : l'âge était statistiquement plus élevé dans le groupe de femmes n'ayant pas obtenu de grossesse après une insémination intra utérine. De plus, les groupes n'étaient pas appariés. Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de sélection (certaines patientes avaient un traitement L-thyroxine mais doses non connues, pas de protocole) et inconnu pour le biais de suivi (nombre de cycle d'insémination intra utérine inconnu).

Cette étude faible niveau de preuve et avec de nombreuses limites méthodologiques montre que la présence d'auto-immunité anti thyroïdienne, l'âge et une infertilité d'origine masculine sont des facteurs de mauvais pronostic suite à une insémination intra utérine.

➤ « **Serum prolactin and TSH in an In Vitro Fertilization population : is there a link between fertilization and thyroid function ?** » (48)

Cette étude transversale prospective américaine publiée en 2003 avait pour objectif d'identifier les résultats d'une FIV étaient liés au taux de TSH et prolactine mesurés en pré-cycle chez des femmes infertiles. 509 femmes ont été recrutées, dont 492 avec un dosage de TSH. Les dosages moyens de TSH n'étaient pas statistiquement différents chez les femmes ayant obtenu une grossesse et celles n'ayant pas réussi après un cycle de FIV : TSH médiane 2.2 mUI/L versus 2.1 mUI/L respectivement, $p = 0.21$. Ces deux populations ne sont pas comparées par d'autres caractéristiques, ce qui laisse la possibilité d'un biais de confusion. L'âge médian de la population (BMI, tabac, etc.) n'est pas connu, ce qui peut aussi masquer un biais de confusion. A noter que la TSH a été mesurée par une technique différente des autres études : technologie MEIA (TSH ultrasensible II).

Au total, le dosage de TSH n'est pas lié au taux de grossesses obtenues après un cycle de FIV.

➤ « **Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure.** » (49)

Cette étude de cohorte rétrospective iranienne publiée en 2014 avait objectif de déterminer s'il existe une association entre les résultats de FIV et le dosage de TSH pré-cycle. La cohorte comprenait 816 femmes en euthyroïdie (TSH comprise entre 0.5 et 4.5 mUI/L) : 487 avec un dosage de TSH inférieur à 2.5mUI/L et 329 femmes avec une TSH supérieure ou égale à 2.5 mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesses après un cycle de FIV : 27.1% pour

une TSH < 2.5mUI/L et 23.9% pour une TSH >2.5mUI/L. Il n'y avait pas de résultats concernant les taux de fausses couches ou de naissances vivantes. Le risque de biais était estimé élevé pour le biais de sélection (pas de dates précises d'inclusion) et de confusion (pas de dosage d'anticorps anti thyroïdiens, étiologies de l'infertilité inconnues)

Cette étude faible validité scientifique ne retrouve pas de meilleurs résultats de FIV lorsque la TSH pré-cycle est normale inférieure à 2.5 mUI/L

➤ **« Thyroid Function in Infertile Patients Undergoing Assisted Reproduction » (50)**

Cette étude de cohorte rétrospective italienne publiée en 2013 avait pour objectif d'évaluer les résultats obstétricaux des premières étapes de différentes techniques d'AMP (stimulation ovarienne contrôlée, ponction d'ovocyte, transfert d'embryon et implantation) en rapport avec la fonction thyroïdienne donc la TSH dosée avant la stimulation ovarienne. Les données de 164 patientes venues consulter le centre d'infertilité entre 2006 et 2009, soit 263 procédures d'AMP sans préciser la technique utilisée, ont été analysées. Sur 202 cycles, 157 étaient réalisés avec une population ayant un dosage de TSH inférieure à 2.5 mUI/L et 45 cycles étaient réalisés avec une TSH supérieure à 2.5 mUI/L, les taux de grossesses étaient strictement différents : 22.3% pour les premiers versus 8.9% respectivement, $p = 0.045$. Le risque de biais est élevé pour le biais de sélection car les caractéristiques des patientes ne sont pas comparées avant les analyses, l'objectif de l'étude n'est pas clairement défini et les résultats énoncés par les auteurs n'y répondent pas. Il n'y a pas de définition claire de l'hypothyroïdie subclinique. Le risque de biais est incertain pour les biais de détection et suivi car de nombreuses données ne sont pas connues (technique d'AMP réalisée, mois de l'année du recrutement, origine de l'infertilité par groupe analysé). Il existe également un facteur de confusion important : les résultats sont exprimés par cycle, et non pas par patiente et le nombre de cycle varie à chaque analyse, sans aucune explication donnée.

Cette étude de faible validité scientifique montre que l'hypothyroïdie subclinique a des effets délétères sur les résultats d'AMP.

➤ **« Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. » (51)**

Cette étude de cohorte rétrospective américaine publiée en 2011 avait pour objectif d'examiner le possible lien entre l'élévation subclinique de la TSH en pré FIV et les résultats de FIV. Les données de janvier à décembre 2007, soit 1231 patientes bénéficiant d'un premier cycle de FIV ont été analysées : 15 patientes avaient un dosage de TSH inférieure à 0.4 mUI/L (groupe 1), 842 patientes avaient un dosage entre 0.4 et 2.5 mUI/L (groupe 2), 278 patientes avaient un dosage de TSH entre 2.5 et 4.0 mUI/L (groupe 3) et 96 patientes avaient un dosage de TSH supérieur à 4.0 mUI/L (groupe 4). Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en terme de taux de grossesses (33% (groupe 1) versus 44% (groupe 2) versus 44% (groupe 3) versus 40% (groupe 4), $p = 0.72$), de taux de fausses couches (20% (groupe 1) versus 20% (groupe 2) versus 21% (groupe 3) versus 21% (groupe 4), $p = 0.99$) et

de taux de naissances vivantes (27% (groupe 1) versus 35% (groupe 2) versus 35% (groupe 3) versus 31% (groupe 4), $p = 0.80$). Les limites de cette étude sont l'absence de format standard Introduction/ Méthodes/ Résultats/ Discussion et les données manquantes empêchant l'interprétation des résultats : les biais de sélection et de détection sont incertains. La définition d'hypothyroïdie subclinique n'est pas clairement donnée, et on devine qu'il s'agit d'une TSH supérieure à 2.5 mUI/L avec une T4 L. On peut citer comme facteur de confusion : le groupe 4 a bénéficié d'un traitement substitutif par L-thyroxine, sans protocole précis, ce qui induit un biais sur les résultats du groupe 4 (TSH supérieure à 4.0 mUI/L).

Cette étude de faible validité scientifique ne retrouve pas de différence en termes de taux de grossesses, taux de fausses couches et de taux de naissances vivantes, après un premier cycle de FIV chez les patientes en hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 2.5 mUI/L).

- **« Preconceptionnal antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women » (52)**

Cette étude épidémiologique américaine publiée en 2017 est décrite comme une « seconde analyse des données de deux grands essais contrôlés randomisés », il s'agit de l'essai AMIGOS publié en 2011 analysant le taux de grossesses multiples après une stimulation ovarienne et de l'essai PPCOS II publié en 2012 étudiant le traitement de l'infertilité chez les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques. Les données pré conceptionnelles de 1429 femmes ont été analysées afin de répondre à l'objectif de cette étude de cohorte rétrospective : analyser la relation entre la présence d'anticorps anti thyroïdiens anti TPO et l'hypothyroïdie frustrée (TSH comprise entre 2.5 et 5.0 mUI/L), et les paramètres suivants : le taux de grossesses, le taux de fausses couches, et le taux de naissance. Il n'y a pas eu de différence significative du taux de grossesses en cas d'hypothyroïdie frustrée (28.9% dans le groupe avec une TSH inférieure à 2.5mUI/L et 26.1% dans le groupe avec hypothyroïdie subclinique, $p = 0.49$, OR 0.90 IC95(0.68 – 1.21)) ni du taux de naissances (respectivement 25.1% versus 22.7%, $p = 0.47$, OR 0.90 IC95(0.66- 1.21)) ni du taux de fausses couches précoces (respectivement 25.7% versus 31.6%, $p=0.13$, OR 1.43 IC95(0.90 – 2.29)). D'un point de vue méthodologique, de nombreuses données sont manquantes. Il existe de nombreux biais : le biais de détection est incertain, le biais de suivi est élevé (suivi inconnu et différent entre les deux études, techniques d'infertilité différentes), le biais d'attrition est élevé (nombreux perdus de vue ou données manquantes) et le biais d'information est élevé car les données n'ont pas été reportées de la même façon pour toutes les patientes. Si le nombre de patientes est élevé, il est difficile d'interpréter les données car l'échantillon n'est pas uniforme.

Cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas d'effet délétère d'une hypothyroïdie frustrée définie par une TSH comprise entre 2.5 et 5.0 mUI/L sur le taux de grossesses et le taux de naissances vivantes.

b. Auto-immunité anti-thyroïdienne

Réf	Titre	Type étude	Pays	Durée	Objectif étude	Nombre patientes	Âge médian	Définition infertilité	Méthodes	Résultat	Qualité méthodologique
REF 53	Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. - Wang	Essai contrôlé randomisé ouvert	Chine	Septembre 2012 à Juin 2015, publiée en 2017	Déterminer l'intérêt d'un traitement par Lévothyroxine initié avant un cycle de FIV/ICSI afin de diminuer le taux de fausses couches et augmenter le taux de naissances vivantes.	282 dans le groupe interventionnel et 285 dans le groupe contrôle	31.6 ans	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI, exclusion FCR, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (positif si >60 UI/mL) et Ac anti TG (positif si > 60UI/mL), TSH, T4 L. Levothyroxine 25µg ou 50µg/j selon protocole	Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de fausses couches du groupe interventionnel (10.3%) et celui du groupe contrôle (10.6%): DR - 0.34% IC95 (-8.65% - 8.12%). Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant taux de grossesses obtenues: 35.7% vs 37.7%, DR -2.00% (IC 95 -ç.65% - 5.69%). Les taux de naissances vivantes étaient similaires: 31.% vs 32.3%, DR -0.67% (IC 95 - 8.09% - 6.67%).	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 (items manquants: 19, 11) HAS: Niveau 1 Grade A Risque de biais: élevé pour suivi
REF 54	Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. - Negro	Essai contrôlé randomisé simple aveugle	Italie	Janvier 1999 - Janvier 2003. publiée en 2005	Déterminer si les résultats médiocres de FIV chez les femmes porteuses d'Ac anti TPO sont dues à une la présence d'une dysthyroïdie et si un traitement par Lévothyroxine peut améliorer ces résultats	72 patientes avec Ac anti TPO +: 36 recevant de la Lévothyroxine (A) et 36 sans traitement (B). 412 femmes Ac TPO - dans le groupe contrôle (C)	30.2 +/- 4 ans	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI. Toutes causes incluses.	Dosage Ac anti TPO (positif si >100 kUI/L), TSH, T4 L. Levothyroxine 1mg/kg	Il n'y avait pas de différence en terme de taux de grossesse entre les groupes (56% (A) vs 49% (B) vs 55% (C)) mais il y avait une augmentation du taux de fausse couche entre les groupes A+ B et le groupe C: 52% vs 26% soit RR= 2.01 IC95 [1.13 - 3.56]. Ce risque était majoré entre le groupe B et le groupe C: RR 1.89 IC 95 [1.2 - 3.2]. Il n'y avait pas de différence entre le groupe A et le groupe C. Les taux de naissances étaient de 67% pour le groupe A, 48% pour le groupe B et 74% pour le groupe C, ces résultats sont présentés comme statistiquement différents mais il n'y a pas de degré de significativité	CONSORT :52 % soit 13/ 25 (items manquants: 1a, 3, 7, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 23, 24, 25) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais élevé pour le biais d'attrition et le biais de suivi
REF 55	Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcomes in antiphospholipid antibody negative euthyroid women - Karacan	Etude de cohorte prospective	Turquie	Mai 2009 - Juillet 2012. Publiée en 2013	Evaluer l'effet de l'auto immunité anti thyroïdienne sur les résultats suite à une ICSI, chez des femmes en euthyroïdie et sans anticorps anti phospholipides	253 femmes: 219 étaient Ac - et 34 Ac + (dont 26 avec Ac anti TPO et Ac anti TG +, 8 avec seulement Ac anti TPO+)	34.2 +/- 4.3 ans si Ac- 33.1+/-3.8 ans si Ac+	Patientes éligibles à un premier cycle d'ICSI, hors infertilité d'origine masculine	Dosage Ac anti TPO (> 34 mUI/mL), Ac anti TG (> 115 UI/mL) et dosage TSH (normale si inférieure à 2.5 mUI/L)	Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesse (40.6% si AC - vs 35.3% si AC +), pour le taux de fausses couches (9.0% vs 8.3%) et le taux de naissances (37.0 % vs 32.4%). P non connu.	STROBE :72.7 % soit 16/ 22 (items manquants: 1, 10, 12, 13, 16, 22) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible

REF 56	Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: a unfortunate combination? - Poppe	Etude de cohorte prospective	Belgique	Octobre 1999 - Novembre 2000. Publié en 2003	Déterminer si la présence d'anticorps anti-thyroïdiens mesurés avant un premier cycle de FIV influence le taux de grossesse et le taux de fausses couches au décours	234 femmes: 32 femmes avec des Ac anti TPO, 202 sans Ac	33.2 ans +/- 4.6 si Ac+ 31.6 ans +/- 5.4 si Ac -	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (> 100 UI/mL)	Il n'y avait pas de différence significative de taux de grossesses entre le groupe avec anticorps anti TPO et celui sans, soit respectivement 53% versus 43%, OR 0.67 IC95 (0.32 – 1.41), p=0.29, ni pour le taux de fausses couches (28% versus 10%, p non connu). ni pour le taux de naissances: 25% versus 33.2% respectivement (significativité non connue).	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 (items manquants: 10, 13, 19) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible
REF 57	In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results? - Litwicka	Essai contrôlé randomisé ouvert	Italie	Janvier 2011 - Avril 2012 (publiée 2015)	Vérifier si un traitement par prednisolone seul peut influencer les résultats de FIV chez les femmes avec auto immunité anti thyroïdienne	60 femmes en euthyroïdie présentant des Ac: 30 ont reçu Prednisolone 5mg/j et 30 témoins. Analyse supplémentaire de 134 femmes sans AC	35.0 +/-3.2 ans (1), 34.6+/63.2 ans (2), 33.7+/-4.1 ans (3)	Patientes éligibles à un cycle ICSI, toutes causes incluses	TSH, dosage Ac anti TPO (+ si > 18 UI/mL) et Ac anti TG (+ si > 40 UI/mL)	Dans le groupe avec auto-immunité traitée par cortisone, augmentation significative du taux de grossesses (60% versus 30%, p=0.02) et du taux de naissances vivantes (46.6% vs 20%, p=0.05), en comparaison avec le groupe non traité. De même, en comparaison avec le groupe contrôle, augmentation significative du taux de grossesses (30% vs 50.7%, p=0.0001) et du taux de naissances vivantes (20% vs 40.3% p=0.04). Le taux de fausses couches était plus élevé dans le groupe non traité avec 10% vs 3.3%, de façon non significative, p=0.60.	CONSORT : 44% soit 11/ 25 (items manquants: 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 17, 20, 23, 24, 25) HAS: Niveau 2 Grade C Risque de biais: élevé pour les biais de sélection, suivi et attrition. Incertain pour le biais de détection.
REF 58	The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion - Bellver	Etude de cohorte prospective	Espagne	Mars 2004 - janvier 2007, publié en 2008	Evaluer les rôles de la thrombophilie innée, de la thrombophilie acquise et auto-immunité thyroïdienne dans les cas suivants: l'infertilité inexpliquée, les échecs d'implantation embryonnaire et les fausses couches à répétition.	3 groupes de femmes infertilité sans étiologie retrouvée : - groupe de 31 femmes multiples échecs d'implantation lors d'une IUI; - groupe de 26 femmes avec échec d'implantation d'embryon lors de 3,9 +/- 1.1 FIV; - groupe de 30 femmes avec antécédent d'au moins deux fausses couches de suite. ET un groupe contrôle de 38 donneuses d'ovocytes	18-35 (âge médian non connu)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an. Ou échec d'implantation Ou deux fausses couches spontanées de suite.	Elimination des anomalies chromosomiques par analyse pré implantatoire, afin d'éliminer les autres causes de FCS	En comparant l'ensemble des groupes (1, 2, 3) versus le groupe contrôle, il n'y avait de différence significative de la prévalence Ac anti TPO et/ou Ac anti TG: 29.0% (1) vs 23.1% (2) vs 0% (3) vs 12.5% (contrôle) pour les anticorps anti TPO, p non connu; et pour les anticorps anti TG : 8% (1) vs 7.7% (2) vs 3.6% (3) vs 9.4%, p non connu.	STROBE : 81.8% soit 18 / 22 (items manquants: 1, 10, 13, 22) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour le biais de suivi.

REF 59	Female infertility related to thyroid autoimmunity : the ovarian follicle hypothesis - Monteleone	Etude de cohorte prospective	Italie	Janvier 2009 - Janvier 2010. Publié en 2011	Vérifier si les anticorps anti thyroïdiens sont présents dans le milieu folliculaire des femmes infertiles en euthyroïdie avec une auto immunité anti thyroïdienne . Comparer le taux de fertilisation, le taux d'embryons de grade A, le taux de grossesse et le taux de fausses couches entre les ayant une auto immunité et les cas contrôle	31 patientes: 14 avec auto immunité antithyroïdienne et 17 cas contrôle	36.2+/- 3.8 ans si Ac + et 35.3 +/- 4.3 ans si Ac -	Patientes éligibles à une FIV + ICSI, toutes causes hors endométriose	Ac anti TPO (> 50 UI/mL), Ac anti TG (> 33UI/mL), TSH, T3L, T4L.	Pas de différences significatives pour le taux de grossesses (29% si Ac + vs 43%, p inconnu) ou le taux de fausses couches (40% vs 17%, p inconnu).	STROBE : 63.6% soit 14/ 22 (items manquants: 1, 8, 10, 12, 14, 15, 19, 22) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: incertain pour les biais de de sélection et de suivi
REF 60	The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome - Kilic	Etude de cohorte prospective	Turquie	Janvier 2006 - Février 2007. Publié en 2008	Evaluer les effets des anticorps antithyroïdiens sur les paramètres embryologiques, les résultats de FIV et le volume endométrial	69 femmes: 31 en euthyroïdie (Gpe 1), 23 avec des Ac anti TPO ou TG et 15 avec des Ac anti TPO ou TG ET avec un traitement par L-Thyroxine	31.9+/- 4.11 ans (1), 30.4 +/- 5.0 an (2), 32.3 +/- 4.7 ans (3)	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV, avec infertilité inexplicquée	Dosage Ac anti TPO (> 34 UI/mL) et Ac anti TG (> 10 UI/mL)	Il y avait une baisse significative du taux de grossesses dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe contrôle: 41.9% (1) versus 20.4% (2) versus 13.3% (3), p=0.021. En analyse de sous groupe, seule la comparaison entre le groupe 1 et le groupe 3 individuellement est statistiquement significative, pas le groupe 2 seul, p =0.006. Il n'y avait de différence significative entre les taux de fausses couches: chiffres non connus, p=0.027.	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 10, 12, 13, 19, 22) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour les biais de sélection, suivi et confusion
REF 61	Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? - Sakar	Etude de cohorte prospective	Turquie	Juillet 2013 - Mars 2014. Publié en 2015	Analyser le rôle de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les résultats de cycles d'ICSI	31 femmes avec des anticorps anti thyroïdiens (soit 32 cycles) et 121 femmes sans auto immunité (soit 126 cycles)	30.66+/- 3.76 ans si Ac+ 29.54+/- 3.41 ans si Ac -	Patientes éligibles à un ou plusieurs cycles de FIV; toutes causes hors SOPK, consommation d'alcool et de tabac	Dosage Ac anti TPO (> 34 mUI/mL), Ac anti TG (> 115 UI/mL) et dosage TSH (normale si inférieure à 2.5 mUI/L)	Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de grossesses des deux groupes (21.9% en cas d'anticorps anti thyroïdiens versus 20.6% en l'absence d'anticorps, OR 1.077 IC95 (0.42 – 2.764) p=1) ni entre les taux de fausses couches (28.6% versus 26.9% respectivement, OR 1.086, IC95 (0.17- 6.938), p=1).	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 (items manquants: 1, 12, 22) HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé pour le biais de confusion, le biais de sélection le biais de suivi
REF 41	Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility - Duran	Etude de cas témoins prospective	Turquie	2013	Recherche d'un lien de causalité entre les taux de TSH, T3 L , T4 L, Ac anti TPO et Ac anti TG et l'infertilité ou les fausses couches à répétition	87 patientes (17 ayant eu au moins une fausse couche, 25 avec antécédent d'infertilité primaire ou secondaire sans étiologie évidente, 45 patientes enceintes du groupe témoins en cours du troisième trimestre de grossesse)	Groupe infertilité: 29,8 +/- 5,9; Groupe témoin 27,1 +/- 5,0; Groupe Fausses Couches: 31,1 +/- 3,5	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois, d'origine inexplicquée.	Comparaison des dosages de TST, T3 L, T4 L, Ac anti Tpo et Ac anti TG entre les deux groupes et le groupe témoin	Pas de différence pour la TSH, ni les Ac anti TPO et TG, mais T4 L significativement plus élevée dans le groupe d'infertilité inexplicquée (1.14 +/- 0.13 pmol/L versus 0.88 +/- 0.11 pmol/L). T3L significativement plus basse dans le groupe d'infertilité inexplicquée (3.48+/-0.46 pmol/L versus 4.7 +/-0.46 pmol/L).	STROBE : 63.6% soit 14/ 22 (items manquants:1, 5, 7, 8, 10, 13, 15, 22) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: élevé pour risque de confusion et incertain pour les biais de suivi et de détection.

REF 29	Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women - Poppe	Etude cas-témoins prospective	Belgique	Octobre 1999 - novembre 2000, publiée en 2002	Déterminer la prévalence des maladies thyroïdiennes dans un groupe de femmes infertiles	438 femmes infertiles et 100 femmes "saines" appariées selon l'âge	32 +/- 6 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an, toutes causes incluses	A J3 du cycle menstruel (si présent): TSH(0.27 - 4.2 mUI/L), Ac anti TPO (> 100 UI/mL), T4 libre	La prévalence d'Ac anti TPO chez les patientes infertiles était de 14% chez 438 femmes infertiles, toutes causes incluses	STROBE : 81,8% soit 18 / 22 (items manquants: 1a, 10, 13,19) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 42	The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. - Weghofer	Etude cas-témoins rétrospective	USA	Janvier 2011 - Février 2013, publiée en 2015	Investiguer les effets de la fonction thyroïdienne et de la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur la qualité des embryons chez des patients traitées par FIV, avec une réserve ovarienne basse.	98 femmes soit 431 embryons: 77 dans le groupe avec une TSH Nale < 2.5 mUI/L et 21 dans le groupe avec une TSH > 2.5 mUI/L	39.6+/- 4.6 ans	Patientes éligibles à un premier cycle d'ICSI, toutes causes incluses	Dosages de TSH (normale entre 0.45 et 4.5 mUI/L), T4L, Ac anti TPO, Ac anti TG, AMH basse pour l'âge et/ou FSH augmentée pour l'âge	L'auto-immunité anti thyroïdienne était présente chez 17 patientes (17.3%), et était significativement plus présent dans le groupe TSH > 2.5mUI/L (p=0.015, et p=0.003 pour l'anticorps anti TPO seul, nombres de femmes par groupe inconnus).	STROBE :77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 12, 13, 16, 19, 20) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 62	Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function - Negro	Etude cas-témoins	Italie	Janvier 2000 - Janvier 2006, Publié en 2007	Déterminer si la présence d'anticorps anti thyroïdiens est un facteur de risque d'échec de FIV et de complications obstétricales	416 femmes dont 42 avec présence d'Anticorps anti TPO (10.1%)	30.1+/-1.9 ans (Ac -) 32.2+/-1.4 ans (Ac+)	Femmes éligibles à une FIV. Toutes causes incluses.	Dosage TSH, Ac anti TPO (> 100kUI/L) , T4 L et recueil informations sur un cycle de FIV	Il n'y a pas eu de différence significative de survenue de grossesses en cas de présence d'anticorps anti TPO: 50% dans le groupe Ac+ versus 62.6% (significativité non précisée). Dans une analyse de sous-groupe, une différence significative a été retrouvée entre la TSH moyenne des femmes ayant réussi à concevoir et mener une grossesse à terme, et celles ayant eu une fausse couche ou un échec de FIV, dans le groupe Ac +: TSH 1.6 mUWL versus 2.8 mUWL.	STROBE : 68.2% soit 15 / 22 (items manquants: 1,10,12, 14 19, 20, 22) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: biais de suivi incertain
REF 63	Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. - Zhong	Etude de cohorte rétrospective	Chine	Août 2009 - août 2010. Publiée en 2012	Investiguer l'impact de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les résultats de FIV/ ICSI et le transfert embryonnaire	90 femmes avec présence d'AC anti TPO et/ou TG (soit 156 cycles) et 676 femmes dans le groupe contrôle (soit 1062 cycles)	32.8 +/-4.5 ans dans le groupe Ac+ et 32.4 +/- 4.1 ans dans groupe contrôle	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI. Toutes causes incluses	Dosage Ac anti thyroïdiens (Ac anti TPO (>5.61mUI/L), Ac anti TG >4.11mUI/L) et TSH avant réalisation cycles FIV ou ICSI	Dans le groupe avec présence d'Ac, diminution significative du taux de fertilisation (64.3% versus 74.6% p<0.001), du taux d'implantation 17.8% versus 27.1% p<0.001), du taux de grossesse (33.3% vs 46.7% p=0.002) et augmentation significative du taux de fausses couches en cas de présence d'Ac (26.9% vs 11.8% p=0.002).	STROBE : 72.7% soit 16 / 22 (items manquants: 1, 3,6, 7, 10, 13) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour biais de confusion

REF 64	A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments - Revelli	Etude de cohorte rétrospective	Italie	Février 2004 - Mai 2008. Publiée en 2012	Vérifier l'efficacité d'un traitement adjuvant (Acide salicylique, lévothyroxine, prednisolone) sur les résultats d'un cycle de FIV chez les patientes infertiles porteuses d'anticorps anti thyroïdiens	129 femmes euthyroïdie avec présence d'anticorps divisées en 3 groupes: A si absence de traitement adjuvant (38), B si lévothyroxine (55) et C si prednisolone + AS (36). Dans le groupe D, 200 contrôle	Gpe A: 37.0 +/- 3.5 ans Gpe B: 35.1 +/- 4.1 ans Gpe C: 35.7 +/- 3.8 ans Gpe D: 36.6 +/- 3.6 ans	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI. Toutes causes incluses.	Dosage Ac anti thyroïdiens (positif si Anti TPO > 35 UI/mL et Anti TG > 40 UI/mL), TSH, T3L et T4L avant réalisation cycles FIV ou ICSI. Levothyroxine 50%g/jour, Prednisolone 10mg/jour, AS 100mg/j	10.5% des femmes en euthyroïdie présentaient une présentait une auto immunité thyroïdienne. Augmentation significative des résultats de FIV dans le groupe D par rapport aux 3 groupes: taux d'implantation 19.0% p<0.01, taux de grossesse par cycle 33.0% p<0.01, et taux de fausses couches 12.0% p<0.01. Diminution significative du taux d'implantation dans le groupe A (4.7% vs 14.4% (B) p<0.01 vs 17.7% (C) p<0.01) et du taux de grossesse par cycle (7.7% (A) vs 19.6% (B) p<0.01 vs 31.8% (C) p<0.001). Il n'y avait pas de différence significative en terme de taux de fausses couches chez les patientes Ac + quelque soit le traitement adjuvant: 25% (A), 27.3% (B), 28.5% (C).	STROBE : 77.3% soit 17 / 22 (items manquants: 1a, 10, 13, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et incertain pour biais de détection et de détection
REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	Chine	Février 2007 - Décembre 2009. Publié en 2013	Examiner le possible lien entre auto immunité thyroïdienne pré FIV et/ou l'hypothyroïdie subclinique et le taux de naissances vivantes après FIV	627 patientes: 122 patientes Ac+ (89 euthyroïdie et 33 avec hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes Ac - (419 euthyroïdie et 86 hypothyroïdie subclinique)	35.4+/- 3.2 ans	Patientes éligibles à un premier cycle de FIV/ICSI, toutes causes incluses	Dosage 6 mois avant cycle: TSH (0.34 - 5.60mUI/L = Nale), T4L, Ac anti TPO (+ si >9 IU/mL), Ac anti TG (+ si > 4IU/mL)	Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de: taux de grossesses (44.9% si Ac+ euthyroïdie, 42.4% si AC + hypothyroïdie sub, 45.8% si Ac - euthyroïdie, et 41.9% si Ac - hypothyroïdie sub), de taux de fausses couches (20.0% vs 14.3% vs 19.3% vs 8.3%) et de naissances vivantes (32.6% vs 33.3% vs 36.0% vs 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus.	STROBE : 86.4% soit 19 / 22 (items manquants: 10, 16, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 65	Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. - Unuane	Etude de cohorte rétrospective	Belgique	Janvier 2010 et Décembre 2011, publiée en 2016	Estimer les chances d'obtenir une grossesse menée à terme en fonction du nombre de cycles réalisés chez des patientes avec des Ac anti thyroïdiens versus celles sans anticorps	333 patientes avec Ac anti TPO soit 802 cycles(Gpe 1) et 2019 dans le groupe contrôle soit 3937 cycles(Gpe 2)	33.5 ans (Gpe 1) et 34.5 ans (Gpe 2)	Patientes éligibles à un premier cycle d'ICSI, toutes causes incluses	Dosages de TSH (normale entre 0.27 et 4.2 mUI/L), T4L, Ac anti TPO (+ si > 34kIU/L)	Le taux cumulé de naissances vivantes était de 47% dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative. De même pour les taux de fausses couches cumulées: 18% dans le groupe 1 et 13.4% dans le groupe 2 (significativité non précisé).	STROBE : 86.3% soit 19 / 22 (items manquants: 10, 16, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 66	Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women. - Tan	Etude de cohorte rétrospective	Allemagne	1997 - 2006, publiée en 2014	Etudier l'effet de l'auto immunité thyroïdienne sur la fertilité des femmes bénéficiant d'AMP pour une infertilité d'origine masculine	835 femmes en euthyroïdie: 110 femmes avec auto immunité thyroïdienne (Ac anti TPO et/ou TG) et 725 saines	31.4+/- 4.3 ans	Patientes éligibles à un cycle ICSI pour une infertilité d'origine masculine	TSH (normale si comprise entre 0.3 et 3 mUI/L, dosage Ac anti TPO (+ si > 100 UI/mL) et Ac anti TG (+ si > 100 UI/mL)	Il n'y avait pas de différence significative entre les femmes avec et sans auto immunité thyroïdienne pour le taux de grossesses (40.9% vs 41.5% OR1.00 IC95 0.66 - 1.52), le taux de fausses couches (11.1% vs 5.5% OR 0.46 IC95 0.11-1.96) et le taux de naissances vivantes (95.6% vs 90.4% OR 1.10 IC95 0.72-1.66).	STROBE : 77.3 % soit 17 / 22 (items manquants: 3, 5, 7, 10, 11) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et incertain pour biais de sélection

REF 47	The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome – a retrospective analysis - Jatzko	Etude de cohorte rétrospective	Autriche	Janvier 2008 - Décembre 2011. Publié en 2014	Evaluer le lien d'association entre le taux d'Ac anti TPO, le taux d'Ac anti TG, le dosage de TSH et les résultats d'insémination intra utérine	540 femmes: 37 ayant obtenues une grossesse (1) et 503 non enceintes (2)	30 ans (enceintes), 34 ans (non enceintes)	Patientes éligibles à une IUI, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (> 34 mUI/mL), Ac anti TG (> 33UI/mL) et dosage TSH (normale entre 0.44 et 3.77 mUI/L)	Les facteurs de mauvais pronostique étaient : l'âge (30 ans (groupe 1) versus 34 ans (groupe 2), OR 0.92 IC95 (0.87 – 0.98), p=0.015), la présence d'anticorps anti TPO (OR 0.07 IC95 (0.05 – 0.10), p=0.015), la présence d'anticorps anti thyroglobuline (OR 0.22 IC95 (0.05 – 0.91), p=0.037) et une infertilité d'origine masculine (OR 0.47 IC95 (0.23 – 0.95), p=0.034). Un facteur de bon pronostique serait le dosage de TSH supérieure à 2.5 mUI/L en cas de traitement par L-Thyroxine (OR 6.94 IC95 (3.60 – 13.40), p<0.001).	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 (items manquants: 6, 10, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et sélection, incertain pour suivi
REF 50	The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcomes following ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels. - Lukaszuk	Etude de cohorte rétrospective	Pologne	Avril 2010 - Avril 2012. Publié en 2015	Investiguer l'impact de la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase sur les résultats d'ICSI.	665 femmes: 114 femmes avec Ac anti TPO+ et 551 femmes sans Ac anti TPO	35 ans si Ac+ 34 ans si Ac-	Patientes éligibles à un premier cycle d'ICSI, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (> 34 UI/mL) et dosage TSH entre 0.5 et 2.5 mUI/L	Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour: le taux de grossesses (43.8% (Ac+) vs 47.5% (Ac-), p=0.55), le taux de fausses couches (6%(Ac+) vs 12.4%(Ac-), p=0.29) et le taux de naissances vivantes (30.4% (Ac+) vs 34.1% (Ac-), p=0.55).	STROBE : 81.8% soit 18/ 22 (items manquants: 1, 10, 13, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion
REF 67	Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. - Unuane	Etude de cohorte rétrospective	Belgique	Janvier 2010 à Décembre 2014, publiée en 2017	Analyser l'effet de la présence d'Ac anti TPO sur le taux de naissances vivantes après une IUI chez des patientes en euthyroïdie	187 patientes Ac TPO+ et 2956 patientes TPO - contrôle	Différence significative : 33.83 +/- 4.57 ans vs 32.34 +/- 4.96 ans	Patientes éligibles à une IUI: infertilité inexplicée, infertilité d'origine masculine ou féminine liée à une pathologie cervicale.	TSH (normale entre 0.01 et 5 mUI/L), T4L, Ac anti TPO (+ si > 34kUI/L)	Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de naissances vivantes (10.2% vs 9.8% dans le groupe contrôle, p=0.89), de taux de grossesse (11.8% vs 12.0% p=0.93) et en terme de fausses couches (1.6% vs 2.1%, p=0.62). Soit des OR à 1.04 IC95 (0.63-1.69), 0.98 IC95(0.62-1.55) et 0.74 IC95(0.23-2.39). En analyse de sous-groupe, ces indicateurs n'étaient pas significatifs en fonction du taux de TSH.	STROBE : 95.4% soit 21/ 22 (items manquants: 10) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et biais de confusion
REF 38	Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. - Mintziori	Etude de cohorte rétrospective	Grèce	Janvier 2006 - Décembre 2010, Publiée en 2014	Evaluer l'association entre la concentration de TSH et la présence d'auto-immunité thyroïdienne avec le taux de naissances vivantes chez les femmes avec une TSH dans la norme (0.5 - 4.5 mUI/L) ayant recours à une FIV.	158 femmes en euthyroïdie: 120 avec TSH < 2.5 mUI/ML et 38 avec TSH > 2.5 mUI/L. Dont 82 femmes avec dosage d'Ac: 15 Ac + et 67 Ac -.	37 +/- 7 ans	Patientes éligibles à un cycle de FIV, toutes causes incluses	Dosage un mois avant cycle: TSH +/- Ac anti TPO et TG (à partir de 2009, soit 82)	Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux de grossesses (38.3% si TSH <2.5 mUI/L vs 36.8%, p=0.869), de taux de fausses couches (4.2% si TSH <2.5mUI/L vs 0%, p=0.201) ou de naissances vivantes (34.2% vs 36.8%, p=0.763).	STROBE : 86.4% soit 19 / 22 (items manquants: 7, 10, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de détection.

REF 68	The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcomes following ICSI and embryo transfer in women with normal thyrotropin levels. - Lukaszuk	Etude de cohorte rétrospective	Pologne	Avril 2010 - Avril 2012. Publié en 2015	Investiguer l'impact de la présence d'anticorps antithyroperoxydase sur les résultats d'ICSI.	665 femmes: 114 femmes avec Ac anti TPO+ et 551 femmes sans Ac anti TPO	35 ans si Ac+ 34 ans si Ac-	Patientes éligibles à un premier cycle d'ICSI, toutes causes incluses	Dosage Ac anti TPO (> 34 UI/mL) et dosage TSH entre 0.5 et 2.5 mUI/L	Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour: le taux de grossesses (43.8% (Ac+) vs 47.5% (Ac-), p=0.55), le taux de fausses couches (6%(Ac+) vs 12.4%(Ac-), p=0.29) et le taux de naissances vivantes (30.4% (Ac+) vs 34.1% (Ac-), p=0.55).	STROBE : 81.8% soit 18/ 22 (items manquants: 1, 10, 13, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion
REF 69	The role of free triiodothyronine in pathogenesis of infertility in levothyroxine-treated women with thyroid autoimmunity – a preliminary observational study - Sowinski	Etude cas témoins rétrospective	Pologne	2014	Evaluer l'intérêt d'un dosage de la T3L dans un bilan d'infertilité lors que la TSH est normale chez des femmes traitées pour une thyroïdite d'Hashimoto.	21 femmes infertiles d'étiologie inconnue avec thyroïdite d'Hashimoto traitée (cas) versus 15 témoins fertiles avec thyroïdite d'Hashimoto traitée, sélectionnées au hasard	Groupe cas: 31 ans +/- 4 ans; Groupe témoins: 30+/- 4 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois. Uniquement infertilité inexpliquée	Dosages de TSH, de T3L et d'Ac anti TPO (> 34 UI/mL)	Pas de différence significative pour les Ac anti TPO: 100% dans les 2 groupes, 149 UI/mL +/-6.58 dans le groupe cas et 318UI/mL +/- 432 dans le groupe témoins, p=0.2078.	STROBE : 59.1% soit 13 / 22 (items manquants: 5, 6, 7, 10,11, 12, 13, 14, 22) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et incertain pour les biais de sélection, suivi et détection.
REF 39	Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility - Abalovich	Etude de cohorte rétrospective	Argentine	2007	Déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique et des anticorps antithyroïdiens dans un groupe de femmes infertiles, et déterminer le taux de grossesse après traitement par L thyroxine.	399 femmes (244 femmes avec infertilité de causes multiples, dont 34 avec hypothyroïdie subclinique, et 155 femmes pour le groupe contrôle, dont 6 avec hypothyroïdie subclinique)	30,82+/- 4,52 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis un an; infertilité d'origine masculine exclue	Femmes avec TSH>4,22m UI/L (étiqueté grade 2) ou avec TSH entre 2,0 et 4,22 mais avec un test à la TRH suivi d'une TSH > 26,6mUI/L (hypothyroïdie subclinique étiquetée grade1). T4L normale	Il n'y avait pas de différence significative en termes de présence d'anticorps antithyroïdiens: 26.6% (I) vs 14.5% 5C), p inconnu.	STROBE : 72.7% soit 16 / 22 (items manquants: 5, 9, 10, 13, 14, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour les biais de sélection, détection et information, incertain pour le biais de suivi
REF 52	Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women - Aimee Seungdamrong	Etude de cohorte rétrospective	USA - multicentrique	Protocole AMIGOS: non précisé, fin en 2011; Protocole PPCOS II: non précisé, fin en 2011	Analyser la relation entre la présence d'anticorps antithyroïdiens anti TPO et l'hypothyroïdie frustre, et le taux de grossesse/concepton, le taux de fausses couches, et le taux de naissance.	1468 issues de deux grands essais AMIGOS (900) et PPCOS II (750), 1429 pour analyse Ac antithyroïdiens	30,5+/- 4,5 ans	Patientes consultant en centre de PMA. Temps déclaré de tentatives : 37,8 mois +/- 31.7	Utilisation de deux cohortes de grands essais	Pas de différence significative entre le groupe avec présence d'anticorps anti TPO et celui sans anticorps, pour les taux de grossesses (28.8% versus 23.6% respectivement, p=0.15, OR 0.72 IC95(0.46 – 1.13)). Mais il y avait une différence significative pour les taux de naissances (25.4% versus 17.1% respectivement, p=0.03, OR 2.17 IC95 (1.12 – 4.22)) et les taux de fausses couches (25% versus 43.9% respectivement, p=0,02, OR 0,58 IC95 (0,35-0,96)).	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 (items manquants: 1, 5, 6, 10,22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour les biais de suivi, d'information et d'attrition, incertain pour le biais de détection.

REF 70	Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? - Unuane	Etude transversale et étude de cohorte prospective	Belgique	2011, publiée en 2013	Déterminer la prévalence des femmes présentant des anticorps anti thyroïdiens parmi une population de femmes infertiles, et la comparer à une population de femmes fertiles	992 femmes dépistées, 163 présentaient des anticorps antithyroïdiens puis 909 femmes restantes pour l'étude de cohorte et 458 femmes "contrôle"	32.5 +/- 5.6 ans	Patientes se présentant au centre d'AMP et éligible à une technique d'AMP, hors infertilité d'origine masculine	Recherches d'Ac anti TPO (positif si > 34 kIU/L), Ac anti TG (Positif si > 115 IU/mL), TSH	16% des femmes se présentant au centre durant la période suivi (6 mois) présentaient des Ac anti thyroïdiens: 4% des Ac anti TPO, 5% des Ac anti TG et 8% les deux. Augmentation significative de la prévalence d'auto-immunité antithyroïdienne dans le groupe de 451 femmes infertiles : 19% vs 13% (contrôle), p=0.047. En analyse stratifiée selon la présence d'anticorps, le taux moyen de TSH était significativement plus élevé dans le groupe de patientes présentant des anticorps (1.83+/- 1.44mUI/Versus 1.47+/- 0.94 mU/L p<0.001).	STROBE : 90.9 % soit 20 / 22 (items manquants: 1, 10) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et incertain pour le biais de suivi.
REF 36	Échecs répétés de fécondation in vitro : anomalies retrouvées sur le bilan diagnostique - Lambert	Etude transversale rétrospective	France	Janvier 2008 - Janvier 2012, publiée en 2016	Etudier la proportion d'anomalies retrouvées sur des bilans effectués dans le centre de recherche (CHU Bordeaux).	205 couples infertiles	35+/-5 ans	Echec d'implantation: absence de résultat conceptionnel après 3 tentatives de FIV ou transfert d'au moins 10 embryons; infertilité toutes causes confondues	Bilan biologique complet (dont TSH, anticorps anti thyroïdiens) chez les couples ayant au moins 2 échecs de FIV/ ICSI	11.5 % des femmes avaient des Ac anti TPO et 8.3 % des Ac anti TG (données connues pour 96 patientes). Pour 156 patientes, 3.2% avait une TSH <0.5 mU/L, 86.5% une TSH entre 0.5 et 2.5 mU/L, 6.4% entre 2.5 et 4 mU/L, et 3.8 % avaient une TSH supérieure à 4 mU/L.	STROBE : 86.3% soit 19/ 22 (items manquants: 8, 10, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de sélection et de confusion
REF 71	High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis - Quintino-Moro	Etude transversale rétrospective	Brésil	2014	Déterminer la prévalence de l'infertilité chez les maladies ayant une maladie de Basedow ou une thyroïdite d'Hashimoto	193 femmes avec maladie de Basedow (MB) et 66 avec une thyroïdite d'Hashimoto (TH)	44.3+/- 9.4 ans (MB) et 44.7+/-10.4 ans (TH)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois. Toutes causes incluses	Questionnaire d'évaluation reprenant les antécédents obstétricaux et endocriniens	Il n'y a pas de différence en terme de présence d'anticorps anti TPO ou anti TG dans le groupe fertile versus infertile, pour chaque maladie. P non connus.	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 (items manquants: 8, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais d'information

Tableau 3. Essais sélectionnés étudiant l'auto-immunité thyroïdienne

Fiches de lecture des articles traitant de l'auto-immunité anti-thyroïdienne (Tableau 3) :

- **« Effect of L-thyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer : A Randomized Clinical Trial. » (53)**

Cet essai thérapeutique randomisé ouvert chinois très récent de 2017 publié dans le JAMA a inclus 600 femmes dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de la L-thyroxine au cours d'un cycle de FIV/ICSI lors de la présence d'anticorps anti TPO et anti Tg chez des femmes infertiles en euthyroïdie avec une TSH comprise entre 0.50 et 4.78 mUI/L. Les critères d'évaluation étaient le taux de fausses couches, le taux de grossesses et le taux de naissances vivantes par groupe. L'objectif thérapeutique était de maintenir une TSH inférieure à 2.5mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de fausses couches du groupe interventionnel (10.3%) et celui du groupe contrôle (10.6%) : DR -0.34% IC95 (-8.65% - 8.12%). Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les taux de grossesses obtenues : 35.7% vs 37.7%, DR - 2.00% (IC 95 -ç.65% - 5.69%). Les taux de naissances vivantes étaient similaires : 31.0% vs 32.3%, DR -0.67% (IC 95 - 8.09% - 6.67%). Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de suivi car l'étude n'est pas en double aveugle.

Cet essai thérapeutique de haut niveau de preuve ne montre pas d'intérêt à un traitement substitutif par L-thyroxine en cas de présence d'anticorps anti TPO chez des femmes en euthyroïdie (TSH comprise entre 0.50 et 4.78 mUI/L) bénéficiant d'une FIV /ICSI.

- **« L-thyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies : a prospective study. »(54)**

Cet essai thérapeutique randomisé prospectif en simple aveugle avait pour objectif de déterminer si les moins bons résultats de FIV chez les femmes porteuses d'anticorps anti TPO sont dues à une la présence d'une dysthyroïdie et si un traitement par L-thyroxine pourrait améliorer ces résultats. Le recrutement a duré de Janvier 1999 à Janvier 2003. L'analyse semble porter sur les résultats de 72 patientes avec des anticorps anti TPO, 36 recevant de la L-thyroxine affectées au groupe A et 36 sans traitement affectées au groupe B, et 412 femmes sans auto-immunité dans le groupe contrôle C. Elles avaient un dosage de TSH compris entre 0.27 et 4.2 mUI/L. Selon le protocole du groupe traité, la dose quotidienne de L-thyroxine était de 1mg/kg un mois avant le cycle de FIV et les patientes du groupe B recevant un placebo. Il n'y avait apparemment pas de différence en termes de taux de grossesse entre les groupes (56% dans le groupe A versus 49% dans le groupe B versus 55% dans le groupe C) mais il y avait une augmentation du taux de fausses couches entre les groupes A+ B et le groupe C : 52% vs 26% soit RR= 2.01 IC95 [1.13 - 3.56]. Ce risque était majoré entre le groupe B et le groupe C : RR 1.89 IC 95 [1.2 - 3.2]. Il n'y avait pas de différence entre le groupe A et le groupe C. Les taux de naissances étaient de 67% pour le groupe A, 48% pour le groupe B et 74% pour le groupe C, ces résultats sont présentés comme non statistiquement différents mais il n'y a pas degré de significativité. Il semble y avoir un biais d'attrition élevé car le diagramme de flux montre des effectifs différents : 576 femmes dans le groupe C, 43 femmes dans le groupe A et 43 femmes dans le groupe

B. Ces différences ne sont pas expliquées, ce qui est perturbant, car c'est dans cette figure que les résultats sont représentés. Il y a également un biais de suivi élevé car l'étude n'est pas en double aveugle.

Cette étude de bon niveau de preuve, mais avec d'importantes lacunes méthodologiques empêchant une bonne interprétation des résultats, ne montre pas d'avantage au traitement par L-thyroxine en cas de présence d'Anticorps anti TPO chez les femmes infertiles bénéficiant d'une FIV.

➤ « **Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcomes in antiphospholipid antibody negative euthyroid women** » (55)

Cette étude de cohorte prospective turque publiée en 2013 avait pour but d'évaluer l'effet de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les résultats d'une ICSI, chez des femmes ayant une TSH normale inférieure à 2.5 mUI/L et sans anticorps anti phospholipides. 253 femmes ont été incluses et réparties en deux groupes en fonction de leur statut auto-immunitaire : 219 n'avaient pas anticorps anti thyroïdiens - et 34 en avaient (dont 26 avec des anticorps anti TPO et anti thyroglobuline, 8 avec seulement des anticorps anti TPO). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesse (40.6% en l'absence d'anticorps versus 35.3%), pour le taux de fausses couches (respectivement 9.0% versus 8.3%) et le taux de naissances (respectivement 37.0 % versus 32.4%). Le degré de significativité n'était pas connu. Le risque de biais est estimé faible.

Cette étude prospective de bon niveau de preuve ne retrouve pas de différence significative sur les résultats de cycle d'ICSI lors de la présence d'anticorps anti thyroïdiens, chez une population avec une TSH inférieure à 2.5 mUI/L, hors infertilité d'origine masculine.

➤ « **Assisted reproduction and thyroid autoimmunity : an unfortunate combination ?** » (56)

Cette étude de cohorte prospective de 2003 avait pour objectif de déterminer si la présence d'anticorps anti-thyroïdiens mesurés avant un premier cycle de FIV influence le taux de grossesse et le taux de fausses couches au décours. 234 femmes bénéficiant d'un premier cycle de FIV ont été recrutées : 32 femmes (14%) présentaient des anticorps anti thyroperoxydase. Il n'y avait pas de différence significative de taux de grossesses entre le groupe avec anticorps anti TPO et celui sans, soit respectivement 53% versus 43%, OR 0.67 IC95 (0.32 – 1.41), p = 0.29. Cependant, en analyse de sous-groupe en comptant uniquement les femmes enceintes, il y avait une augmentation significative des fausses couches dans le groupe avec auto-immunité (53% versus 23%, OR 3.77 IC95 (1.29 – 11.05) p = 0.016), et une diminution significative du taux de naissances (47% versus 77%, OR 0.23, IC95 (0.09 – 0.78), p = 0.016). Mais ces résultats sont à prendre avec précaution, car en analyse première, 9 femmes soit 28% des femmes avec auto-immunité ont eu une fausse couche versus 10% dans le groupe contrôle, et ce résultat n'a pas été analysé. Idem pour le taux de naissances vivantes : 8 femmes soit 25% versus 33% respectivement, ce qui est très différent des pourcentages en analyse de sous-groupe

(en ne prenant que les femmes enceintes et non pas toute la population de départ). Le risque de biais est estimé faible malgré quelques faiblesses méthodologiques.

Au total, cette étude prospective montre qu'il n'y avait pas de diminution significative du taux de grossesses en cas d'anticorps anti TPO, mais probablement une augmentation du nombre de fausses couches et une diminution du taux de naissances après un cycle de FIV.

- « **In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results ?** » (57)

Cet essai thérapeutique randomisé en ouvert italien publié en 2015 avait pour but de vérifier si un traitement par prednisolone seul peut influencer les résultats de FIV chez les femmes avec auto-immunité anti thyroïdienne. Sur les 194 femmes incluses de janvier 2011 à avril 2012, il y avait 60 femmes avec un dosage de TSH normal inférieure à 2.5 mUI/L présentant des anticorps anti thyroïdiens : 30 femmes ont reçu de la Prednisolone à 5mg/jour et 30 étaient témoins. Les autres étaient des témoins sans anticorps. Dans le groupe avec auto-immunité traitée par cortisone, on observe une augmentation significative du taux de grossesses (60% versus 30%, $p = 0.02$) et du taux de naissances vivantes (46.6% vs 20%, $p = 0.05$), en comparaison avec le groupe non traité. De même, en comparaison avec le groupe contrôle, il y avait une augmentation significative du taux de grossesses (30% vs 50.7%, $p = 0.0001$) et du taux de naissances vivantes (20% vs 40.3% $p = 0.04$). Le taux de fausses couches était plus élevé dans le groupe non traité avec 10% vs 3.3%, de façon non significative, $p = 0.60$. Le risque de biais est estimé élevé est le biais de sélection (technique de randomisation non décrite) et le biais de suivi (pas de protocole) et incertain pour le biais de détection (critères de jugement principal non précisés).

Cet essai thérapeutique avec de nombreuses biais, montre un avantage significatif à l'administration de corticothérapie chez les femmes avec une auto-immunité (présence d'anticorps anti-thyroglobuline ou anti peroxydase) traitées par FIV.

- « **The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion** » (58)

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective espagnole publiée en 2008 recherchant un lien de cause-à-effet entre la présence d'anticorps antithyroperoxydase et/ou anticorps anti-thyroglobuline et les situations pathologiques suivantes : infertilité clinique inexplicée, l'infertilité lors d'échecs d'implantation embryonnaire lors d'une FIV ou d'une insémination intra utérine, et les fausses couches à répétition. Quatre groupes ont été constitués : un groupe de 31 femmes infertiles avec échec d'implantation lors d'une insémination intra-utérine (4,0 +/- 1.8 insémination intra utérines) sans pathologies décelées ; un groupe de 26 femmes avec échec d'implantation d'embryon lors de 3,9 +/- 1.1 FIV, sans pathologies décelées ; un groupe de 30 femmes avec antécédent d'au moins deux fausses couches de suite, sans pathologies décelées ; et enfin un groupe contrôle de 38 femmes donneuses d'ovocytes.

En comparant l'ensemble des groupes (1, 2, 3) versus le groupe contrôle, il n'y avait de différence significative de la prévalence d'anticorps anti TPO et/ou d'anticorps anti

TG :29.0% (groupe 1) vs 23.1% (groupe 2) vs 0% (groupe 3) vs 12.5% (contrôle) pour les anticorps anti TPO, p non connu, et pour les anticorps anti TG : 8% (groupe 1) vs 7.7% (groupe 2) vs 3.6% (groupe 3) vs 9.4%, p non connu. On notera une différence significative de l'âge des femmes composant le groupe contrôle : 26.5 +/- 3.8 ans, alors que les âges des autres groupes sont 32.4 +/- 2.4 ans dans le groupe avec infertilité inexplicée, 34.2 +/- 2.4 ans dans le groupe avec échec d'implantation et 34.0 +/- 3.6 ans dans le groupe avec des fausses couches à répétition. En termes de biais, le risque de biais était estimé élevé pour le biais de suivi, car les 4 groupes n'ont pas eu les mêmes techniques de PMA ou n'ont pas eu le même suivi notamment pour le groupe contrôle.

Selon cette étude de cohorte prospective, malgré la présence de biais, la présence d'Ac anti thyroïdiens pourrait être un facteur de risque d'infertilité. Les auteurs ne retrouvent pas une augmentation significative de la prévalence des anticorps anti thyroïdiens (antithyroperoxydase et anti-thyroglobuline) dans trois populations de femmes infertiles en analyse individuelle mais uniquement en analyse globale, soit par absence de conception spontanée, soit par échec d'AMP soit par la survenue de fausses couches à répétition.

➤ **« Female infertility related to thyroid autoimmunity : the ovarian follicle hypothesis » (59)**

Cette étude de cohorte italienne publiée en 2011 a inclus de façon prospective 31 patientes en euthyroïdie (pas de définition) éligibles à une ICSI de janvier 2009 à janvier 2010 : 14 patientes présentaient une auto-immunité antithyroïdienne (anti TPO et anti TG) et 17 cas contrôle. L'objectif de cette étude était de vérifier si les anticorps anti thyroïdiens sont présents dans le milieu folliculaire des femmes infertiles en euthyroïdie (normes non connues) avec une auto-immunité anti thyroïdienne, et de comparer le taux de fécondation, le taux d'embryons de grade A, le taux de grossesse et le taux de fausses couches entre les ayant une auto-immunité et les cas contrôle. Pour les statistiques qui nous intéressent, il n'y avait pas de différences significatives pour le taux de grossesses (29% pour les patientes ayant des anticorps versus 43%, p inconnu) ou le taux de fausses couches (respectivement 40% versus 17%, p inconnu). Malgré une inclusion prospective, le risque de biais de sélection (norme TSH non connue) et de biais de suivi (données manquantes) sont incertains. On note que les effectifs sont faibles.

Cette étude de bon niveau de preuve ne montre pas d'effet délétère à la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur le taux de grossesse et le taux de fausses couches chez les patientes en euthyroïdie (normes non connues) ayant recours à une ICSI.

➤ **« The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome » (60)**

Cette étude de cohorte prospective turque publiée en 2008 avait pour objectif d'évaluer les effets des anticorps anti-thyroïdiens sur les paramètres embryologiques, les résultats de FIV et le volume endométrial. 69 femmes ont été incluses pour constituer trois groupes : Groupe 1 composé de 31 avec un dosage négatif d'anticorps, Groupe 2 composé de 23 femmes ayant des anticorps anti TPO ou TG, Groupe 3 composé de

15 femmes ayant des anticorps anti TPO ou TG ET avec un traitement par L-Thyroxine (pas de protocole). Il y avait une baisse significative du taux de grossesses dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe contrôle : 41.9% (1) versus 20.4% (2) versus 13.3% (3), $p = 0.021$. En analyse de sous-groupe, seule la comparaison entre le groupe 1 et le groupe 3 individuellement est statistiquement significative, pas le groupe 2 seul, $p = 0.006$. Il n'y avait de différence significative entre les taux de fausses couches : chiffres non connus, $p = 0.027$. Le risque de biais était élevé pour le biais de suivi (absence de protocole pour l'administration de L-Thyroxine, doses administrées non connues) et le biais de sélection (anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase traités indifféremment). A noter aussi le fait que les effectifs sont faibles et non appariés, ce qui constitue un biais de confusion.

Cette étude prospective avec plusieurs limites méthodologiques retrouve une baisse du taux de grossesse dans le groupe avec une auto-immunité et un traitement substitutif après un premier cycle de FIV chez une population avec une infertilité indéterminée.

➤ **« Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction ? » (61)**

Cette étude de cohorte prospective turque publiée en 2015 avait pour objectif d'analyser le rôle de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les résultats de cycles d'ICSI dans une population de femmes en euthyroïdie (norme inconnue). Les auteurs ont analysé les résultats de 31 femmes avec des anticorps anti thyroïdiens (soit 32 cycles) et 121 femmes sans auto-immunité (soit 126 cycles). Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de grossesses des deux groupes (21.9% en cas d'anticorps anti thyroïdiens versus 20.6% en l'absence d'anticorps, OR 1.077 IC95 (0.42 – 2.764) $p = 1$) ni entre les taux de fausses couches (28.6% versus 26.9% respectivement, OR 1.086, IC95 (0.17- 6.938), $p = 1$). On note comme facteur de confusion l'absence de précision concernant de type d'anticorps présent (anticorps anti TPO ou anti Tg). Le risque de biais de suivi est élevé car plusieurs cycles ont été analysés par patiente, ce qui fausse le nombre d'évènements, et le risque de biais de sélection est élevé car les normes de TSH ne sont pas connues.

Cette étude de cohorte prospective est d'un niveau de preuve correct mais avec un risque de biais élevé, ne montre pas d'effet délétère des anticorps anti thyroïdiens sur les résultats d'ICSI.

➤ **« Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility » (41)**

Cette étude cas-témoins prospective de 2013 réalisée en Turquie a été décrite plus haut. Il n'y avait pas de différence en termes de prévalence d'anticorps anti thyroïdiens (anti TG et anti TPO) entre les deux groupes et le groupe contrôle (chiffres non connus, significativité non connue).

Au total, cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas de lien de causalité entre la présence d'anticorps anti thyroïdiens et l'infertilité non expliquée.

➤ « **Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women** » (29)

Cette étude est résumée plus haut. Concernant la présence d'anticorps anti thyroïdiens, les auteurs notent une augmentation de la prévalence d'anticorps anti TPO chez les patientes infertiles mais elle n'est pas significative (14% versus 8% chez les témoins, $p = 0.31$), le risque relatif d'infertilité lors de la présence d'anticorps anti thyroïdiens chez la femme est de 1.68 IC95 [0,78-3,75]. Dans une analyse de sous-groupe, les couples infertiles dont l'étiologie était reconnue féminine (hors maladies thyroïdiennes), il y avait une différence significative en termes de prévalence d'anticorps anti TPO (18% vs 8% $p = 0.024$). Le RR d'infertilité du couple est augmenté en cas de présence d'anticorps anti TPO chez la femme. Le risque de biais est estimé à faible.

Cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas d'augmentation de la prévalence de la présence d'anticorps anti TPO chez les femmes infertiles.

➤ « **The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study** » (42)

Cette étude cas-témoins américaine de 2015 décrite plus haut avait pour objectif d'investiguer les effets de la fonction thyroïdienne et de la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur la qualité des embryons chez des patients traitées par FIV, avec une réserve ovarienne basse (AMH basse pour l'âge et/ou FSH augmentée pour l'âge).

Les embryons de mauvaise qualité semblaient être liés à la présence d'Ac anti thyroïdiens mais ce n'était pas strictement significatif ($p = 0.052$, taux dans chaque groupe non connus). L'auto-immunité anti thyroïdienne était présente chez 17 patientes (17.3%), et était significativement plus présente dans le groupe TSH > 2.5 mUI/L ($p = 0.015$, et $p = 0.003$ pour l'anticorps anti TPO seul, nombres de femmes par groupe inconnus). En analyse multi variée sur l'âge et la quantité d'oocytes, la présence d'anticorps anti TPO influençait sur la qualité des embryons ($p = 0.045$). Les taux de grossesses ne sont pas connus, or c'est qui a le plus de valeur clinique. Les limites de cette étude ont été décrites plus haut.

Cet essai clinique de faible validité scientifique montre un léger désavantage à la présence d'anticorps anti TPO sur la qualité embryonnaire chez des femmes en euthyroïdie (avec une TSH comprise entre 0.45 et 4.5 mUI/L) avec réserve ovarienne basse lors d'un cycle de FIV, sans information sur les taux de grossesses au décours.

➤ « **Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies : The role of autoimmunity and thyroid function** » (62)

Il s'agit d'une étude italienne cas-témoins rétrospective incluant 416 femmes se présentant dans un centre d'AMP et éligibles à une FIV, la présence d'anticorps anti TPO a été retrouvée chez 42 femmes (10.1%). L'objectif était d'étudier le taux de réussite de la FIV, le taux de fausses couches et le taux de grossesses menées à terme en fonction du statut d'auto-immunité. Il n'y a pas eu de différence significative de survenue de grossesses en cas de présence d'anticorps anti TPO : 50% dans le

groupe « avec anticorps anti TPO » versus 62.6% (significativité non précisée). Dans une analyse de sous-groupe, une différence significative a été retrouvée entre la TSH moyenne des femmes ayant réussi à concevoir et mener une grossesse à terme, et celles ayant eu une fausse couche ou un échec de FIV, dans le groupe Ac + : TSH 1.6 mUI/L versus 2.8 mUI/L. A noter, 50% la population sélectionnée avait une origine masculine comme étiologie retrouvée à leur infertilité et seulement 13% était d'origine idiopathique. Il existe un risque incertain de biais de suivi car le nombre de cycle de FIV n'est pas clairement expliqué, ni les critères d'admission en AMP. Le degré de significativité n'étant pas précisé, cela peut représenter un biais de confusion.

En conclusion, cette étude de faible niveau de preuve ne retrouve pas d'argument en faveur d'un aspect péjoratif lié à la présence d'anticorps anti TPO chez les femmes infertiles bénéficiant d'une FIV.

➤ **« Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer » (63)**

Cette étude cohorte rétrospective réalisée en Chine avait pour objectif d'investiguer l'impact de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les résultats de FIV/ ICSI et le transfert embryonnaire. Sur une période d'août 2009 à août 2010, 90 femmes infertiles avec présence d'Anticorps anti thyroperoxydase et/ou anti thyroglobuline soit 156 cycles, ont été recrutées ainsi que 676 femmes infertiles ne présentant pas d'auto-immunité anti thyroïdienne constituant le groupe contrôle (soit 1062 cycles). Dans le groupe avec présence d'anticorps anti thyroïdiens, les résultats montrent une diminution significative du taux de fécondation (64.3% versus 74.6% $p < 0.001$), du taux d'implantation 17.8% versus 27.1% $p < 0.001$), du taux de grossesse (33.3% vs 46.7% $p = 0.002$) et une augmentation significative du taux de fausses couches en cas de présence d'anticorps anti thyroïdiens (26.9% vs 11.8% $p = 0.002$). Le risque de biais est faible mais il existe un facteur de confusion important : le dosage de TSH n'a pas été pris en compte dans la sélection des participantes, or une TSH augmentée peut être associée à la présence d'anticorps, ce qui pourrait expliquer de moins bons résultats dans le groupe de patiente avec anticorps.

Cette étude de faible niveau de preuve scientifique retrouve des effets délétères sur les résultats de FIV / ICSI en cas de présence d'anticorps anti thyroïdiens.

➤ **« A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of L-thyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments » (64)**

Cette étude de cohorte rétrospective italienne publiée en 2009 avait pour but d'étudier l'efficacité d'un traitement adjuvant (Acide salicylique, L-thyroxine, prednisolone) chez les patientes infertiles porteuses d'anticorps anti thyroïdiens afin d'améliorer les résultats de FIV. Sur les 3034 femmes infertiles en euthyroïdie (normes non précisées) se présentant au centre de FIV de février 2004 à mai 2008, 319 présentait une auto-immunité thyroïdienne (10.5%). Les analyses ont été réalisées chez 129 femmes en euthyroïdie (normes non précisées) avec présence d'anticorps (anti TPO et/ou Tg) divisées en 3 groupes : groupe A si absence de traitement adjuvant (38 femmes), groupe B si le traitement adjuvant était de la L-thyroxine 50 µg/l (55 femmes) et groupe

C si le traitement était une bithérapie par prednisolone 10mg/j et acide salicylique 100mg/j (36 femmes). 200 femmes en euthyroïdie sans auto-immunité composaient le groupe contrôle ou groupe D. Les quatre groupes avaient une TSH médiane similaire. On observait une diminution significative du taux d'implantation dans le groupe A (4.7% versus 14.4% (groupe B) $p < 0.01$ vs 17.7% (groupe C) $p < 0.01$) et du taux de grossesse par cycle (7.7% (groupe A) vs 19.6% (groupe B) $p < 0.01$ vs 31.8% (groupe C) $p < 0.001$) par rapport aux deux groupes avec traitement adjuvant. Le groupe C avait un taux significativement supérieur ($p < 0.01$) d'implantation et de grossesse par cycle par rapport aux groupes A et B. En parallèle, y avait une augmentation significative des résultats de FIV dans le groupe contrôle par rapport aux 3 groupes avec auto-immunité : un meilleur taux d'implantation (19.0% $p < 0.01$), un meilleur taux de grossesse par cycle (33.0% $p < 0.01$), et un taux de fausses couches plus bas (12.0% $p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de fausses couches chez les patientes des groupes A/B/C quel que soit le traitement adjuvant : 25% (A), 27.3% (B), 28.5% (C). Le risque de biais est estimé à incertain pour le biais de sélection car le nombre d'individus à chaque étape ou analyse n'est pas clairement expliqué ni les normes de TSH, ainsi que pour le biais de détection car la répartition des anticorps anti TPO et anti TG par groupe n'est pas connue. Il existe un facteur de confusion : le nombre de cycles par participante semble très variable et non connu (52 cycles pour le groupe A, 55 pour le groupe B, 36 pour le groupe C, 200 pour le groupe D) ce qui induit un biais, même si à priori les résultats ne devraient pas changer de significativité dans ce cas-là.

Cette étude de faible niveau de preuve scientifique montre un effet délétère de la présence d'anticorps anti thyroïdiens chez les femmes infertiles avec euthyroïdie (absence de normes) bénéficiant d'une FIV. Les résultats des groupes avec traitement adjuvant (L-thyroxine, acide salicylique, prednisolone) sont également prometteurs.

- « **Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism.** » (28)

Cette étude chinoise publiée en 2013 a été décrite plus haut. Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de taux de grossesses, de taux de fausses couches et de naissances vivantes.

Cette étude rétrospective ne montre pas d'effet délétère des anticorps anti thyroïdiens sur les résultats de FIV.

- « **Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients.** » (65)

Cette étude cohorte rétrospective belge de 2016 avait pour but d'estimer la probabilité d'obtenir une grossesse menée à terme en fonction du nombre de cycles réalisés chez des patientes avec des anticorps anti thyroïdiens versus celles sans anticorps. Pour se faire, les auteurs ont souhaité calculer le taux cumulé de grossesses menées à terme suite à 6 cycles de ICSI. Ils ont inclus 333 patientes avec anticorps anti TPO soit 802 cycles (Groupe 1) et 2019 dans le groupe contrôle soit 3937 cycles (Groupe 2). Les dosages de TSH étaient normaux (0.01 – 5.0 mUI/L) et similaires dans les deux groupes. Le taux cumulé de naissances vivantes était de 47% dans les deux groupes,

il n'y avait pas de différence significative. De même pour les taux de fausses couches cumulées : 18% dans le groupe 1 et 13.4% dans le groupe 2 (significativité non précisé). Le risque de biais est estimé à faible.

Cette étude de faible niveau de preuve ne montre pas de différence de taux cumulé de grossesses ou de fausses couches chez des femmes en euthyroïdie (TSH comprise entre 0.01 et 5.0 mUI/L) avec un dosage d'anticorps anti TPO positif ayant recours à une ICSI (analyse sur 6 cycles).

➤ **« Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women. » (66)**

Cette étude de cohorte rétrospective allemande a été publiée en 2014 et a analysé les données de 835 femmes ayant eu recours à une ICSI de 1997 à 2006, pour étudier l'effet naturel de l'auto-immunité thyroïdienne sur la fertilité des femmes bénéficiant d'AMP pour une infertilité d'origine masculine. Au total, sur les 835 femmes en euthyroïdie (TSH entre 0.3 et 3.0 mUI/L) incluses : 110 femmes avaient une auto-immunité thyroïdienne (présence des Anticorps anti Thyroperoxydase et/ou Thyroglobuline). Il n'y avait pas de différence significative entre les femmes avec et sans auto-immunité thyroïdienne pour le taux de grossesses (40.9% vs 41.5%, OR 1.00 IC95 0.66 - 1.52), le taux de fausses couches (11.1% vs 5.5%, OR 0.46 IC95 0.11-1.96) et le taux de naissances vivantes (95.6% vs 90.4% OR 1.10 IC95 0.72-1.66). Le risque de biais est estimé incertain pour le biais de sélection (dates de recrutement non connues et absence d'objectif dans l'étude). Il existe également plusieurs facteurs de confusion : les normes de la TSH sont relativement basses (inférieure à 3.0mUI/L) et les données sont anciennes ce qui impliquent probablement des techniques d'AMP moins efficaces que celles actuelles.

Au total, cette étude de faible niveau de preuve scientifique ne retrouve pas d'effet délétère de la présence d'anticorps anti thyroïdiens sur la fertilité des femmes en euthyroïdie (TSH entre 0.3 et 3.0 mUI/L) ayant recours à l'ICSI.

➤ **« The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome – a retrospective analysis » (47)**

Cette étude de cohorte rétrospective autrichienne de 2014 avait pour objectif d'évaluer le lien d'association entre le taux d'Ac anti TPO, le taux d'Ac anti TG, le dosage de TSH et les résultats obstétricaux suite à une insémination intra utérine. Les dossiers de 540 femmes ont été rétrospectivement analysés en fonction des résultats à la suite d'une insémination intra-utérine : 37 ayant obtenues une grossesse (groupe 1) et 503 non enceintes (groupe 2). Les facteurs de mauvais pronostique étaient : l'âge (30 ans (groupe 1) versus 34 ans (groupe 2), OR 0.92 IC95 (0.87 – 0.98), p = 0.015), la présence d'anticorps anti TPO (OR 0.07 IC95 (0.05 – 0.10), p = 0.015), la présence d'anticorps anti thyroglobuline (OR 0.22 IC95 (0.05 – 0.91), p = 0.037) et une infertilité d'origine masculine (OR 0.47 IC95 (0.23 – 0.95), p = 0.034). Un facteur de bon pronostique serait le dosage de TSH supérieure à 2.5 mUI/L en cas de traitement par L-Thyroxine (OR 6.94 IC95 (3.60 – 13.40), p<0.001). Il existe un facteur de confusion important entre les deux groupes : l'âge était statistiquement plus élevé dans le groupe

de femmes n'ayant pas obtenu de grossesse après une insémination intra utérine. De plus, les groupes n'étaient pas appariés. Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de sélection (certaines patientes avaient un traitement L-thyroxine mais doses non connues, pas de protocole) et inconnu pour le biais de suivi (nombre de cycle d'insémination intra utérine inconnu).

Cette étude faible niveau de preuve et avec de nombreuses limites méthodologiques montre que la présence d'auto-immunité anti thyroïdienne, l'âge et une infertilité d'origine masculine sont des facteurs de mauvais pronostic suite à une insémination intra utérine.

➤ **« Thyroid Function in Infertile Patients Undergoing Assisted Reproduction »(50)**

Cette étude rétrospective décrite plus haut a montré que sur 89 cycles d'AMP analysés, 18 cycles étaient réalisés en présence d'anticorps anti TPO et 71 cycles sans auto-immunité, les taux de grossesses étaient strictement différents : respectivement dans chaque groupe 0% versus 23.9%, $p = 0.021$. Les limites de cette étude ont été décrites plus haut.

Cette étude de faible validité scientifique montre une action délétère de la présence d'anticorps anti TPO sur les résultats d'AMP.

➤ **« Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. » (67)**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective belge publiée en 2017 étudiant l'effet de la présence d'anticorps anti TPO sur le taux de naissances vivantes après une insémination intra-utérine chez des patientes en euthyroïdie (TSH entre 0.01 et 5.0 mUI/L). L'analyse a été portée sur une large cohorte de 187 patientes porteuses d'anticorps anti-TPO et 2956 patientes constituant le groupe contrôle, recrutées de janvier 2010 à décembre 2014. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de naissances vivantes (10.2% vs 9.8% dans le groupe contrôle, $p = 0.89$), de taux de grossesses (11.8% vs 12.0% $p = 0.93$) et en termes de fausses couches (1.6% vs 2.1%, $p = 0.62$). Soit des OR respectivement à 1.04 IC95 (0.63-1.69), 0.98 IC95(0.62-1.55) et 0.74 IC95(0.23-2.39). En analyse de sous-groupe, ces indicateurs n'étaient pas significatifs en fonction du taux de TSH. A noter, une différence significative de l'âge médian du groupe contrôle et du groupe cas : 33.5 ans dans le groupe avec auto-immunité et 34.5 ans dans le groupe contrôle. Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de sélection car le dosage de TSH n'était pas réalisé dans les mêmes délais pour toutes les patientes (de 1 à 6 mois avant le début du cycle de FIV). Cette étude est rétrospective mais a inclus de larges effectifs, et a une méthodologie correcte.

Ces résultats ne montrent pas d'effets délétères liés à la présence d'anticorps anti TPO chez des patientes infertiles bénéficiant d'insémination intra utérine.

- « **Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range** » (38)

Décrite plus haut, cette étude cohorte rétrospective grecque a inclus 82 femmes : 15 étaient porteuses de l'un et/ou de l'autre et 67 n'avaient pas d'auto-immunité thyroïdienne. En analyse de sous-groupe en fonction de la présence d'Anticorps, pas de différence significative pour le taux de grossesses (33.3% pour le groupe avec auto-immunité versus 37.3% le groupe sans auto-immunité, $p = 0.772$, le taux de fausses couches (6.7% versus 3.0% respectivement $p = 0.492$) et le taux de naissances vivantes (26.7% versus 34.3 % respectivement $p = 0.568$).

Cette étude rétrospective, en analyse de sous-groupes, ne retrouve pas de différence dans les résultats de FIV chez des femmes en euthyroïdie (TSH comprise entre 0.5 – 4.5 mUI/L) en fonction de la présence d'anticorps anti thyroïdiens.

- « **The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcomes following ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels** » (68)

Cette récente étude de cohorte rétrospective polonaise avait pour but d'investiguer l'impact de la présence d'anticorps antithyroperoxydase sur les résultats d'ICSI. 665 femmes ayant eu un premier cycle de ICSI ont été recrutées rétrospectivement : 114 femmes ayant des anticorps anti TPO et 551 femmes sans anticorps anti TPO. Elles avaient toutes un dosage de TSH compris entre 0.5 et 2.5 mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour : le taux de grossesses (43.8% (Ac+) vs 47.5% (Ac-), $p = 0.55$), le taux de fausses couches (6%(Ac+) vs 12.4%(Ac-), $p = 0.29$) et le taux de naissances vivantes (30.4% (Ac+) vs 34.1% (Ac-), $p = 0.55$). Le risque de biais est estimé élevé pour le biais de confusion car il n'y pas d'appariement entre les groupes.

Cette étude de faible niveau de preuve n'a pas montré de différence significative entre les femmes avec des anticorps anti TPO et celles sans, pour les résultats d'un premier cycle d'ICSI chez des patientes avec un dosage de TSH compris entre 0.5 et 2.5 mUI/L.

- « **The role of free triiodothyronine in pathogenesis of infertility in L-thyroxine-treated women with thyroid autoimmunity – a preliminary observational study** » (69)

Cette étude cas-témoin décrite plus haut, analysait la TSH chez des femmes infertiles et fertiles avec antécédent de thyroïdite auto immune d'Hashimoto traitée. Il n'y avait pas de différence significative pour les Ac anti TPO : 100% dans les 2 groupes, 149 UI/mL +/-6.58 dans le groupe cas et 318UI/mL +/- 432 dans le groupe témoins, $p = 0.2078$.

D'après cette étude de faible validité scientifique, le taux d'anticorps anti TPO n'avait pas de lien avec la capacité à concevoir en cas de thyroïdite auto immune traitée.

➤ « **Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility** » (39)

Cette étude cas-témoins rétrospective Argentine de 2007 cherchant à déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique et de l'auto-immunité thyroïdienne dans une population féminine infertile. Décrite plus haut, les résultats ne montrent pas de différence significative en termes de présence d'anticorps anti-thyroïdiens, en sachant que le dosage d'anticorps anti thyroperoxydase n'a pu être récupérée que chez 69 femmes du groupe témoin : 26.6% versus 14.5%, p non connu.

En tenant compte des limites de cette étude, les résultats ne montrent pas de lien de causalité entre la présence d'anticorps anti TPO et l'infertilité féminine (causes masculine exclue).

➤ « **Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women** » (52)

Cette étude épidémiologique américaine publiée en 2017 est décrite plus haut. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre le groupe avec présence d'anticorps anti TPO et celui sans anticorps, pour les taux de grossesses (28.8% versus 23.6% respectivement, $p = 0.15$, OR 0.72 IC95(0.46 – 1.13)). Mais il y avait une différence significative pour les taux de naissances (25.4% versus 17.1% respectivement, $p = 0.03$, OR 2.17 IC95 (1.12 – 4.22)) et les taux de fausses couches (25.3 % versus 43.9% respectivement, $p = 0,02$, OR 0,58 IC95 (0,35-0,96)).

Cette étude ne montre pas d'effet délétère de la présence d'anticorps anti TPO sur le taux de grossesses mais il existe une diminution significative du taux de naissances et une augmentation significative du taux de fausses couches, dans cette large population issue de deux essais comparatifs contrôlés séparés.

➤ « **Thyroglobulin autoantibodies : is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment ?** » (70)

Cette étude de cohorte prospective couplée à une étude transversale avait pour objectif d'évaluer la prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne (présence d'anticorps anti-thyroperoxydase et/ou anti-thyroglobuline chez des femmes infertiles et de rechercher un lien de causalité. Un recrutement de 992 femmes a été réalisé sur une période 6 mois en 2011. Sur ces 992 femmes, 16% des femmes présentaient des anticorps anti thyroïdiens : 4% des anticorps anti thyroperoxydase, 5% des anticorps anti-thyroglobuline et 8% les deux. Un groupe contrôle a été constitué avec les femmes avec une infertilité d'origine masculine et celles venant pour d'autres raisons (don ovocyte, couple de même sexe) soit 458 femmes considérées fertiles en enlevant les perdus de vue. En comparant avec le groupe témoin, il y avait une augmentation significative de la prévalence d'auto-immunité antithyroïdienne dans le groupe de 451 femmes infertiles : 19% versus 13%, $p = 0.047$. En analyse stratifiée selon la présence d'anticorps, le taux moyen de TSH était significativement plus élevé dans le groupe de

patientes présentant des anticorps (1.83+/- 1.44mUI/L versus 1.47+/- 0.94 mUI/L $p<0.001$). Le principal facteur de confusion est le fait que le groupe contrôle est constituée de femmes dont la fertilité n'est pas « prouvée » (pas d'antécédent de grossesses), et les femmes avec infertilité masculine sont incluses dans le groupe témoin, alors qu'elles sont plutôt considérées comme infertiles habituellement dans les études similaires. Le risque de biais est estimé à élevé pour le biais de sélection pour cette raison, et incertain pour le biais de suivi car la période et les modalités de suivi ne sont pas précisées.

Au total, cette étude montre une augmentation de la prévalence de l'auto-immunité antithyroïdienne en population infertile féminine, en comparant avec des femmes ne réussissant pas à concevoir à cause d'une infertilité masculine a priori.

➤ **« Échecs répétés de fécondation in vitro : anomalies retrouvées sur le bilan diagnostique » (36)**

Cette étude descriptive rétrospective décrit plus haut, a analysé une population de femmes infertiles : 11.5 % des femmes avaient des anticorps anti TPO et 8.3 % avaient des anticorps anti-thyroglobuline (données connues pour 96 patientes sur 200). Pour rappel, les femmes avec antécédent de maladie auto-immune ont été exclues, ce qui peut expliquer une prévalence assez basse.

Cette étude permet de connaître la prévalence de l'auto-immunité de cette population de femmes en échec d'implantation, donc une population infertile particulière, malgré des faibles effectifs.

➤ **« High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis »(71)**

Cette étude brésilienne de 2014 est une étude transversale rétrospective. Grâce à un questionnaire, 193 femmes atteintes de la maladie de Basedow et 66 femmes atteintes de la maladie d'Hashimoto ont été interrogées et ont annoncé avoir eu une période d'infertilité (minimum 12 mois de rapports sexuels non protégés sans grossesse) ou non. Concernant le taux d'anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti-Tg) reportée dans leur dossier médical, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes « sans infertilité » et « avec infertilité » pour chaque maladie. Pour les femmes atteintes de maladie de Basedow, 87.9% des femmes infertiles versus 84.7% avaient des Ac anti TPO, et 61.6% versus 58.1% respectivement avaient des Ac anti-Tg. Pour les patientes atteintes d'une thyroïdite d'Hashimoto, 90.0% pour les femmes infertiles versus 94.3% avaient des Ac anti TPO, et respectivement 87.1% versus 82.8% avaient des anticorps anti-Tg. Le degré de significativité n'est pas connu. Il s'agit d'une analyse de sous-groupe. Le risque de biais d'information est élevé dans cette étude (biais de mémorisation) et le risque de détection était incertain car des données sont manquantes. Le degré de significativité n'étant pas précisé, cela peut représenter un biais de confusion

Dans cette étude, dans une analyse de sous-groupe, le taux d'anticorps thyroïdiens n'est pas un facteur de risque d'infertilité chez les patientes atteintes de la maladie de Basedow ou d'Hashimoto.

c. Hypothyroïdie

Réf	Titre	Type étude	Pays	Durée	Objectif étude	Nombre patientes	Âge médian	Définition infertilité	Méthodes	Résultat	Qualité méthodologique
REF 30	Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. - Verma	Etude transversale prospective	Inde	Février 2007 - Mars 2010. Publié en 2012	Etudier la prévalence de l'hypothyroïdie dans une population de femmes avec infertilité non expliquée, et étudier l'effet d'une supplémentation hormonale sur le taux de grossesse	394 femmes avec une infertilité d'origine inconnue	20 à 40 ans	Femmes se présentant au centre d'AMP. Infertilité d'origine inconnue	Dosage TSH, PRL	94 soit 23.86% des patientes présentaient un dosage de TSH supérieur à 4.2 mU/L, dont 59 (62.7%) avec une TSH entre 4 et 6 mU/L et 35 (37.3%) au-delà de 6. Après traitement par L-Thyroxine, 72 d'entre-elles (76.6%) ont obtenu une grossesse.	STROBE : 54.5 % soit 12 / 22 (items manquants: 1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain pour les biais de suivi, de détection et de sélection.
REF 32	In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism - Busnelli	Essai thérapeutique non randomisé prospectif	Italie	Janvier 2009 - Décembre 2011. Publiée en 2013	Evaluer les chances de grossesse chez les patientes avec hypothyroïdie traitée, bénéficiant d'une FIV ou ICSI	137 femmes dans le groupe interventionnel et 274 dans le groupe contrôle	35.0 +/-3.3 et 34.9+/- 3.5 ans dans le groupe contrôle	Patientes éligibles à une FIV ou ICSI, toutes causes incluses.	Administration de L-Thyroxine afin d'obtenir une TSH inférieure à 2.5 mU/L le mois du cycle de FIV ou ICSI	Le taux de grossesse était similaire dans les deux groupes avec un taux de 36% dans le groupe interventionnel versus 34% (p=0.93), ainsi que le taux de fausses couches avec respectivement 16% versus 22% (p=0.51).	CONSORT : 60% soit 15 / 25 (items manquants: 1, 8, 9, 11, 10, 23, 25, 24, 13, 15) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevés pour les biais de confusion, de sélection, de suivi et d'attrition
REF 44	In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction. - Scoccia	Etude de cohorte rétrospective	USA	Janvier 2003 - Décembre 2007. Publiée en 2012	Comparer les résultats de cycles de FIV chez les femmes avec hypothyroïdie traitée (objectif TSH normale entre 0.35 - 4.0mU/L) et chez les femmes en euthyroïdie	240 femmes dont 21 avec hypothyroïdie traitée et 219 avec euthyroïdie	33+/-3 ans chez les femmes en hypothyroïdie traitée et 32+/- 4ans dans le groupe témoin	Patientes éligibles à une FIV. Toutes causes incluses.	Dosage TSH avant le cycle de FIV	Les résultats d'un cycle de FIV étaient meilleurs dans le groupe témoin que dans le groupe traité: on observe une diminution du taux de grossesse chez les femmes traitées (14.3% versus 46.6% p=0.004) et un taux de grossesses menées à terme moindre (14.3% versus 37.3% p=0.035). On observe par contre une absence de fausses couches dans le groupe traité (0% versus 19.6% p<0.001). La TSH des femmes traitées pour hypothyroïdie était plus significativement élevée que dans le groupe contrôle (2.5mU/L +/- 1.3 versus 1.8 +/- 0.9 mU/L) p= 0.021), mais restait dans la normale.	STROBE : 77.3 % soit 17 / 22 (items manquants: 7, 9, 10, 12, 13) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion, incertain pour les biais de suivi et de détection

Suite page suivante

REF 69	The role of free triiodothyronine in pathogenesis of infertility in levothyroxine-treated women with thyroid autoimmunity – a preliminary observational study - Sowinski	Etude cas témoins rétrospective	Pologne	2014	Evaluer l'intérêt d'un dosage de la T3L dans un bilan d'infertilité lors que la TSH est normale chez des femmes traitées pour une thyroïdite d'Hashimoto.	21 femmes infertiles d'étiologie inconnue avec thyroïdite d'Hashimoto traitée (cas) versus 15 témoins fertiles avec thyroïdite d'Hashimoto traitée, sélectionnées au hasard	Groupe cas: 31 ans +/- 4 ans; Groupe témoins: 30+/- 4 ans	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois. Uniquement infertilité inexpliquée	Dosages de TSH, de T3L et d'Ac anti TPO (> 34 UI/mL)	Pas de différence significative pour les Ac anti TPO: 100% dans les 2 groupes, 149 UI/mL +/-6.58 dans le groupe cas et 318UI/mL +/- 432 dans le groupe témoins, p=0.2078.	STROBE : 59.1% soit 13 / 22 (items manquants: 5, 6, 7, 10,11, 12, 13, 14, 22) HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais de confusion et incertain pour les biais de sélection, suivi et détection.
REF 71	High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis - Quintino-Moro	Etude transversale rétrospective	Brésil	2014	Déterminer la prévalence de l'infertilité chez les maladies ayant une maladie de Basedow ou une thyroïdite d'Hashimoto	193 femmes avec maladie de Basedow (MB) et 66 avec une thyroïdite d'Hashimoto (TH)	44.3+/- 9.4 ans (MB) et 44.7+/-10.4 ans (TH)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés puis 12 mois. Toutes causes incluses	Questionnaire d'évaluation reprenant les antécédents obstétricaux et endocriniens	La prévalence d'antécédent d'infertilité est de 53% pour les femmes incluses ayant une maladie de Basedow (hyperthyroïdie) et 47.0% pour celles ayant une thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie). Il n'y a pas de différences significative en terme de nombre d'enfants entre les femmes avec antécédent d'infertilité et celles sans infertilité: 2.4 versus 2.4 pour celles avec maladie de Basedow, 2.26 versus 2.9 pour celles avec maladie d'Hashimoto (analyse de sous groupe). Il n'y a pas de différence en terme de présence d'anticorps anti TPO ou anti TG dans le groupe fertile versus infertile, pour chaque maladie. P non connus.	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 (items manquants: 8, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais d'information

Tableau 4. Essais sélectionnés étudiant l'hypothyroïdie vraie

➤ **« Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. » (30)**

Comme vu plus haut, 94 des 394 patientes incluses soit 23.86% des patientes présentaient un dosage de TSH supérieur à 4.2 mUI/L, dont 59 (62.7%) avec une TSH entre 4 et 6 mUI/L) et 35 (37.3%) au-delà de 6. Après traitement par L-Thyroxine, 72 d'entre-elles (76.6%) ont obtenu une grossesse.

Malgré des lacunes méthodologiques citées ci-dessus, cette étude transversale de faible grade montre une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie sur un échantillons de femmes présentant une infertilité d'étiologie inconnue et un probable avantage à un traitement par L-thyroxine.

➤ **« In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism » (32)**

Cet essai thérapeutique Italien prospectif non randomisé est décrit en détails ci-dessus. Cet essai thérapeutique de faible niveau de preuve (car non randomisé) ne montre pas de différence de résultats entre un groupe de femmes euthyroïdies et un groupe de femmes en hypothyroïdie (vraie ou frustrée) traitée par L-thyroxine afin d'obtenir une TSH inférieure à 2.5mUI/L. Il y aurait donc peut-être un intérêt à mettre en place un seuil de 2.5 mUI/L.

➤ **« In vitro fertilization pregnancy rates in L-thyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction » (44)**

Cette étude de cohorte rétrospective est expliquée plus haut. Cette étude ne montre pas d'avantage suffisant au traitement d'une hypothyroïdie avec un objectif de TSH inférieure à 4.0 mUI/L dans une population de femmes souhaitant bénéficier d'une FIV. A noter que cette étude présente plusieurs limitations.

➤ **« The role of free triiodothyronine in pathogenesis of infertility in L-thyroxine-treated women with thyroid autoimmunity – a preliminary observational study » (69)**

Cette étude cas-témoins rétrospective polonaise de 2014 avait pour objectif d'évaluer le dosage de la T3L chez les patientes infertiles traitées pour une hypothyroïdie d'origine auto-immune avec TSH normale. Ont été incluses 21 femmes infertiles d'étiologie inconnue avec thyroïdite d'Hashimoto traitée pour le groupe « cas » et 15 « témoins » fertiles avec thyroïdite d'Hashimoto traitée, sélectionnées au hasard. Les résultats obtenus montrent une TSH significativement plus élevée chez les patientes infertiles : 1.96 +/- 0.84 µU/mL contre 0.52 +/- 0.38mUI/L dans le groupe témoin ($p < 0.0001$). Il y a également une T3 L significativement plus basse dans le groupe cas, respectivement : 4.07 pmol/L +/- 0.78pmol/L et 5.07 pmol/L +/- 0.68 ($p < 0.0003$). La supplémentation pré-interventionnelle était significativement plus faible dans le groupe cas que dans le groupe témoins ($p = 0.0144$, 87µg/j +/- 41 vs 124 +/- 45µg/j). Après augmentation de la supplémentation en L-thyroxine dans le groupe cas de 87µg +/- 41 à 126µg +/- 40 (différence statistiquement significative avec $p < 0.0001$), la TSH et la T3L sont similaires dans les deux groupes ($p = 0.5638$ pour la TSH, $p = 0.9106$ pour la T3L), et significativement différents des premiers dosages ($p = 0.0001$) avec une TSH à 0.60µU/mL +/- 0.45 et T3 L à 5.12 pmol/L +/- 0.77pmol/L. Les 21 femmes du

groupe cas ont réussi à concevoir dans les 3 mois. Il n'y a pas de calcul statistique évaluant la significativité de l'augmentation de la fertilité. De nombreuses données sont manquantes, ce qui induit des risques de biais incertains pour le biais de suivi, le biais de sélection (origine inconnue des témoins, pas de données démographiques) et le biais de détection. Plusieurs facteurs de confusion existent comme l'absence d'appariement entre le groupe témoin et le groupe cas et le fait que les deux groupes ne sont pas similaires en âge avec un groupe témoin plus jeune.

Cette étude de faible validité scientifique avec de nombreux biais fait suspecter un probable lien entre la supplémentation en L-Thyroxine chez les femmes avec thyroïdite auto-immune, et la capacité à concevoir.

➤ « **High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis** » (71)

Décrite plus haut, cette étude a souhaité déterminer la fréquence de l'infertilité chez les patientes avec une thyroïdite d'Hashimoto. Sur les 66 femmes incluses, 31 soit 47% ont présenté une période d'infertilité dans leur vie. Cette prévalence apparaît augmentée par rapport à la population générale (15%). Il n'y a pas de différences significatives en termes de nombre d'enfants entre les femmes avec antécédent d'infertilité et celles sans infertilité : 2.26 versus 2.9 (p non connu) pour celles avec maladie d'Hashimoto (analyse de sous-groupe). De plus, aucune patiente n'a eu recours à l'Assistance Médicale à la Procréation. Les biais de cette étude sont décrits plus haut. On ne connaît pas non plus l'historique de traitement, la date chronologique de cette période d'infertilité.

Au total, cette étude montre une augmentation de la prévalence d'infertilité sans différence en termes de naissance chez les patientes avec une thyroïdite d'Hashimoto.

d. Hyperthyroïdie

Réf	Titre	Type étude	Pays	Durée	Objectif étude	Nombre patientes	Âge médian	Définition infertilité	Méthodes	Résultat	Qualité méthodologique
REF 71	High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis - Quintino-Moro	Etude transversale rétrospective	Brésil	2014	Déterminer la prévalence de l'infertilité chez les maladies ayant une maladie de Basedow ou une thyroïdite d'Hashimoto	193 femmes avec maladie de Basedow (MB) et 66 avec une thyroïdite d'Hashimoto (TH)	44.3+/- 9.4 ans (MB) et 44.7+/-10.4 ans (TH)	Absence de grossesse malgré des rapports non protégés depuis 12 mois. Toutes causes incluses	Questionnaire d'évaluation reprennant les antécédents obstétricaux et endocriniens	La prévalence d'antécédent d'infertilité est de 53% pour les femmes incluses ayant une maladie de Basedow (hyperthyroïdie). Il n'y a pas de différences significative en terme de nombre d'enfants entre les femmes avec antécédent d'infertilité et celles sans infertilité: 2.4 versus 2.4 pour celles avec maladie de Basedow, 2.26 versus 2.9 pour celles avec maladie d'Hashimoto (analyse de sous groupe). Il n'y a pas de différence en terme de présence d'anticorps anti TPO ou anti TG dans le groupe fertile versus infertile, pour chaque maladie. P non connus.	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 (items manquants: 8, 22) HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé pour le biais d'information

Tableau 5. Essais sélectionnés étudiant l'hyperthyroïdie

➤ **« High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis »**(71)

Décrite plus haut. Il y avait 193 femmes incluses dans le groupe « Maladie de Basedow ». 101 femmes ont déclaré avoir eu une période d'infertilité soit 52.3%. Il n'y a pas de différence significative en termes de nombre d'enfants nés à terme entre les femmes avec antécédent d'infertilité et celles sans infertilité : 2.4 versus 2.4 pour celles avec maladie de Basedow (analyse de sous-groupe, p non connu). De plus, aucune patiente n'a eu recours à l'Assistance Médicale à la Procréation. Les biais de cette étude ont été cités plus haut.

Au total, cette étude montre une augmentation de la prévalence d'infertilité sans différence en termes de naissance chez les patientes avec une maladie de Basedow.

e. Etudes non éligibles après évaluation en intégralité

- **« Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth » (72)**

Cette étude de cohorte américaine récente publiée en 2016 consistait à suivre une cohorte de 1228 femmes avec antécédents de fausses couches (une ou deux), mais avec des cycles menstruels réguliers, sans antécédent d'infertilité ou pathologies gynécologiques ou systémiques. Il s'agit d'une cohorte prévue initialement pour une autre étude (EAGeR - effet de l'aspirine pour prévention des fausses couches à répétition). Les femmes présentant une hypothyroïdie (T4 L basse < 0.7 ng/dL) ou une hyperthyroïdie (T4 L élevée > 1.85 ng/dL) étaient exclues. De par les critères d'inclusion, cette étude n'est pas éligible car notre revue documentaire s'intéresse à la pertinence d'un bilan thyroïdien chez les femmes infertiles, soit avec une année sans grossesse malgré des rapports sexuels réguliers. Notre revue ne concerne pas la recherche d'un intérêt à réaliser un bilan thyroïdien en population générale.

Les résultats de cette étude sont néanmoins intéressants. Le nombre de patientes ayant obtenu une grossesse n'était pas significativement différent lorsque la TSH était inférieure ou supérieure à 2,5mIU/L ($p = 0.25$). Il n'y a pas de risque augmenté d'avoir une fausse couche lors de la présence d'anticorps anti thyroïdiens, entre les femmes ayant une concentration supérieure à 2,5mIU/L et celle ayant une concentration inférieure (RR 0.82 (IC95 0.41 - 1.65)). Il n'y avait pas de différence significative en terme de Temps pour Concevoir (TTP) entre les patientes avec une TSH supérieure à 2,5mIU/L et inférieures à 2.5mIU/L (Fecundability Odds Ratio 1,09 95% IC 0.90 - 1.03). De même pour les femmes présentant des anticorps anti thyroïdiens (FOR 1.11 IC 95% 0.88 - 1.40). Cette étude conclue que l'hypothyroïdie frustrée (TSH > 2.5mIU/L et T4 L normale) n'est pas un facteur de risque d'infertilité, dans une population saine, avec un suivi de 6 mois (inférieure à la définition OMS de l'infertilité qui est 12 mois).

- **« Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study » (73)**

C'est une étude de cohorte rétrospective danoise récente (2015) analysant les données d'une étude observationnelle de grande ampleur dans une ville du Danemark, afin de rechercher un lien entre l'âge du premier enfant et des anomalies biologiques comme un taux élevé de TSH et la présence d'anticorps antithyroïdien. Nous avons éliminé cette étude. En effet une grossesse tardive du premier enfant ou une infertilité féminine ne peut être assimilée à une infertilité féminine car de nombreux biais dans ce cadre existent et que cela ne correspond pas à la définition.

- **« Autoantibodies and Prediction of Reproductive Failure » (74)**

Cette étude de cohorte israélienne avait pour objectif de déterminer quels anticorps seraient des facteurs de risque d'infertilité et de fausses couches à répétition. Cette étude est éliminée car la présence d'anticorps anti TPO n'a pas été recherchée dans

le groupe « infertilité », uniquement dans le groupe avec fausses couches à répétition et comme précisé dans notre protocole, ce sujet est exclu de notre recherche.

- « **The usefulness of a thyrotropin-releasing hormone stimulation test in subfertile female patients** » (75)

Cette étude transversale avait pour objectif d'étudier un test diagnostique, le test à la TRH et d'étudier sa sensibilité et sa spécificité. Cela ne répond pas aux objectifs de cette revue.

- « **Effect of L-thyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease** » (76)

Cet essai thérapeutique prospectif randomisé en simple aveugle iranien très récent de 2017 a été conçu en deux volets : un volet « étude de cohorte » et un volet « essai thérapeutique ». L'objectif était de déterminer si les femmes enceintes avec présence d'Ac anti TPO étaient à risque de complications obstétricales, dont les fausses couches. La méthodologie ne correspond pas tout à fait à notre objet de recherche car il n'est pas question d'infertilité ou de fausses couches à répétition ici. Il n'y a aucune patiente avec antécédent d'infertilité incluse dans l'étude. Cette étude a une très forte qualité méthodologique de façon générale, mais concernant les fausses couches spontanées, les résultats sont à prendre avec précaution car l'âge gestationnel moyen lors de la première visite était de 10 SA, ce qui induit un biais.

- « **Étude de la fonction thyroïdienne chez les femmes infertiles au cours de la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV** » (77)

Cette étude de cohorte prospective française publiée en 2016 avait pour objectif d'analyser les variations de la fonction thyroïdienne lors de la stimulation ovarienne au cours d'un cycle de FIV. L'intérêt étant de savoir si une hypothyroïdie a un impact négatif sur le déroulement. La fonction thyroïdienne (TSH, T4 L) de 50 femmes pour 53 cycles de FIV / ICSI a été analysée de mars 2013 à août 2013. Les critères d'exclusions ne sont pas précisés. Le taux de TSH pré thérapeutique était en moyenne de 1.55mUI/L. Sept patientes (14% des cycles) présentaient une TSH initiale supérieure à 2.5mUI/L. Dans ce sous-groupe, la variation de TSH et T4L ne sont pas significativement différente (degré de significativité non précisé). Il n'y a pas de différence sur le nombre d'embryon obtenu ($p = 0.681$) entre ce groupe et celui des patientes avec une TSH inférieure à 2.5mUI/L mais le nombre de grossesses total n'est pas connu. Malheureusement les dosages de TSH n'ont pas pu être réalisés à tous les temps (dosage pré thérapeutique puis J5-J6 après stimulation ovarienne par gonadotrophines, puis J7-J8, puis J9-J10 puis J11-12), avec seulement un effectif de seulement 12 patientes pour le dernier dosage, ce qui rend les résultats moins significatifs.

Cette étude ne répond pas à notre sujet de recherche.

- « **What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity ?** »(42)

Cette étude de cohorte rétrospective avait pour objectif d'étudier si la fonction thyroïdienne a un effet sur le développement folliculaire et la concentration en AMH,

reflets de la réserve ovarienne. Aucun paramètre clinique d'infertilité n'était évalué. Cette étude ne répond pas à notre question de recherche.

➤ « **L-thyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF** » (78)

Cette étude de cohorte prospective de 2007 a pour objectif d'examiner si le traitement de l'infertilité altère les dosages de TSH chez les patientes avec hypothyroïdie traitée, et si ces patientes nécessitent un traitement substitutif supplémentaire en début de grossesse, en comparaison avec les femmes qui conçoivent spontanément. Les 18 femmes incluses ont toutes réussi à concevoir. Cette étude ne répond pas à notre objet de recherche. En effet il n'est pas question de voir si les femmes avec hypothyroïdie traitées ont de moindres chances de concevoir en fonction de la dose, mais de connaître la concentration de TSH en fonction de la technique de stimulation.

➤ « **The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive.** » (79)

Cette étude de cohorte prospective avait pour objectif de déterminer si le traitement de l'infertilité altère les dosages de TSH chez les patientes avec hypothyroïdie traitée, et si ces patientes nécessitent un traitement substitutif supplémentaire en début de grossesse, en comparaison avec les femmes qui conçoivent spontanément. Seules les femmes ayant eu une grossesse ont été incluses dans l'analyse. Ce sont les taux de TSH et les dosages de traitement substitutif qui sont étudiés dans cette étude. Elle ne répond donc pas à notre question de recherche.

3) Synthèse

Nous avons donc réalisé une synthèse narrative conformément au protocole PRISMA, en sélectionnant les études de meilleure qualité et avec un risque de biais moindre (estimé faible ou incertain si possible).

a. Hypothyroïdie subclinique

28 études portaient sur l'hypothyroïdie subclinique en situation d'infertilité :

- 2 essais thérapeutiques randomisés et 1 essai thérapeutique non randomisé
- 8 études prospectives (3 études de cohortes, 2 études cas-témoin, 3 études transversales)
- 17 études rétrospectives (14 études de cohortes, 1 étude cas-témoins, 2 études transversales)

Six études décrivaient la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique en population infertile, avec des définitions différentes. Trois études avaient pour objectif de dépister une hypothyroïdie subclinique définie par un test au TRH positif (33,34,39) mais ce test diagnostique est peu utilisé en pratique courante. Ces études ont donc une faible pertinence clinique. De plus, ces études présentaient des biais de sélection importants. Une étude, l'étude Arojoki (40) utilisait une définition de l'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 5.5 mUI/L, T4L non dosée) trop éloignée de celles utilisées par la majorité des auteurs. Les deux études restantes (30,36) retrouvaient des prévalences très différentes. L'étude indienne Verma(30) est une étude transversale prospective dépistant les femmes ayant un dosage de TSH supérieur à 4.2 mUI/L, sans doser la T4 L, dans une population de femmes avec une infertilité d'origine inconnue : la prévalence était de 23.86%. L'étude française Lambert (36) analysait une population de 156 femmes en échec d'implantation après 3 FIV, 3.8% des patientes avaient une TSH supérieure à 4mUI/L avec T4L normale.

Les résultats de ces six études ne nous permettent pas d'obtenir avec précision une prévalence de l'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.0 et 10 mUI/L et T4 L normale) en cas d'infertilité féminine toutes causes incluses. En l'état actuel des connaissances, on peut estimer que la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.0mUI/L et 10mUI/L, T4L non dosée ou normale) est estimée à 3.8% à 23.6%.

L'étude de cohorte rétrospective chinoise Chai (28) de bonne qualité méthodologique n'avait pas pour objectif premier de déterminer la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique (définie ici par une TSH comprise entre 2.5 mUI/L et 10mUI/L, T4 L normale) mais les résultats montrent une prévalence de 18.7% (125 sur 636 femmes avec tout type d'infertilité), ce qui conforte qu'il existe une prévalence plutôt proche de celle de l'étude Verma(30) cf. Tableau 6.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	2013	Sur 625 femmes avec tout type d'infertilité: 18.7% avaient une hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 2.5 mUI/L et T4 L normale).	STROBE : 86.4% HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 30	Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. - Verma	Etude transversale prospective	2012	94 soit 23.86% des patientes présentaient un dosage de TSH supérieur à 4.2 mUI/L, dont 59 (62.7%) avec une TSH entre 4 et 6 mUI/L) et 35 (37.3%) avec une TSH au-delà de 6mUI/L.	STROBE : 54.5 % HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain
REF 36	Échecs répétés de fécondation in vitro : anomalies retrouvées sur le bilan diagnostique - Lambert	Etude transversale rétrospective	2016	Pour 156 patientes, 3.2% avait une TSH <0.5 mUI/L, 86.5% une TSH entre 0.5 et 2.5 mUI/L, 6.4% entre 2.5 et 4 mUI/L, et 3.8 % avaient une TSH supérieure à 4 mUI/L.	STROBE : 86.3% HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé

Tableau 6. Etude la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique

Douze études avaient pour objectif de rechercher l'existence d'un lien statistique entre l'hypothyroïdie subclinique et l'infertilité(28,29,31,37–39,41,43, 47,48,50–52). Seules deux études(29,50) sur les douze ont conclu qu'il y avait un lien de causalité, l'étude Fumarola(50) étant une étude de cohorte rétrospective avec un risque de biais élevé. Nous avons décidé de synthétiser les résultats des études ayant la meilleure validité scientifique, malgré des définitions différentes de l'hypothyroïdie subclinique. Les études prospectives de cette sélection présentaient d'importantes failles méthodologiques ou avaient des risques de biais importants. Deux études se distinguent par leurs méthodologies plus robustes : l'étude cas témoins prospective Poppe (29) et l'étude de cohorte rétrospective de bonne qualité Chai(28).

L'étude Poppe évoque un lien statistique entre le dosage de la TSH et l'infertilité. Il s'agit d'une étude cas-témoins publiée en 2002, citée par l'immense majorité des études répertoriées dans cette revue comme l'une des premières études ayant soumis l'hypothèse d'un lien entre le dosage de TSH et l'infertilité féminine. Les auteurs ont inclus une population de 438 femmes infertiles, toutes causes incluses. La TSH médiane était significativement plus élevée chez les patientes infertiles que chez les cas contrôle (1.3 mIU/L vs 1.1 mIU/L, $p = 0.006$), avec des dosages de T4L similaires, ainsi les auteurs ont conclu qu'il y avait un lien de causalité. On note que la TSH reste dans la normale (0.27 - 4.2 mUI/L pour l'étude), ce qui ne confirme pas l'hypothèse d'un lien entre l'infertilité et l'hypothyroïdie subclinique définie classiquement par une TSH supérieure à 4.5 mUI/L ou 2.5 mUI/L selon certains auteurs. L'étude Chai(28) est une étude rétrospective de bonne qualité avec l'hypothyroïdie subclinique définie comme une TSH supérieure à 2.5mUI/L et une T4L normale. Les auteurs ne retrouvent pas de lien de causalité entre l'hypothyroïdie subclinique et les résultats d'une FIV

(taux de grossesses, taux de fausses couches, taux de naissances vivantes) car il n'avait pas de différences entre le groupe cas et le groupe témoin cf. Tableau 7.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	2013	627 patientes: 122 patientes Ac+ (89 euthyroïdie et 33 avec hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes Ac - (419 euthyroïdie et 86 hypothyroïdie subclinique). Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de: taux de grossesses (44.9% si Ac+ euthyroïdie, 42.4% si AC + hypothyroïdie sub, 45.8% si Ac - euthyroïdie, et 41.9% si Ac - hypothyroïdie sub), de taux de fausses couches (20.0% vs 14.3% vs 19.3% vs 8.3%) et de naissances vivantes (32.6% vs 33.3% vs 36.0% vs 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus.	STROBE : 86.4% HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 29	Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women - Poppe	Etude cas-témoins prospective	2002	438 femmes infertiles et 100 femmes "saines" appariées selon l'âge. La TSH médiane était significativement plus élevée chez les patientes infertiles (1.3 mIU/L vs 1.1 mIU/L, p=0.006). Pas de différence significative pour la T4 libre (12 ng/L vs 11 ng/L p>0.05).	STROBE : 81,8% HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible

Tableau 7. Etude du lien de causalité entre hypothyroïdie subclinique et infertilité

En l'absence d'étude de cohorte prospective de bonne qualité récente, il n'y a pas actuellement d'argument en faveur d'un lien statistique entre l'hypothyroïdie subclinique et l'infertilité (TSH comprise entre 4.5 et 10 mUI/L, T4L normale).

En l'absence d'étude de cohorte prospective de bonne qualité récente, il n'y a pas actuellement d'argument en faveur d'un lien statistique entre un dosage de TSH comprise entre 2.5 mUI/L et 10 mUI/L avec une T4L normale (autre définition de l'hypothyroïdie subclinique employée par certaines études), et l'infertilité.

Six études avaient pour objectif d'analyser l'existence d'un lien de causalité entre une TSH normale comprise entre de 2.5 mUI/L et 4.5 mUI/L et l'infertilité(35,37,38,42,49). Aucune d'entre elle ne retrouvait de différences en termes de taux de grossesses, de taux de fausses couches ou de taux de naissances entre une population infertile avec une TSH normale inférieure à 2.5 mUI/L et une population infertile avec un dosage normal de TSH supérieure à 2.5 mUI/L. Nous n'avons pas analysé les résultats de l'étude (52) ni de l'étude (49) car elles ont de nombreuses failles méthodologiques en plus d'un risque de biais élevé. Nous avons analysé les résultats des quatre études de cohortes rétrospectives avec de bonnes méthodologies mais qui présentaient des risques de biais élevés (35,37,38) sauf l'étude américaine Weghofer(42) dont le risque de biais était estimé faible mais qui présente quelques limites. Cette dernière est une étude cas-témoins avec comme objectif d'investiguer les effets de la fonction thyroïdienne sur la qualité des embryons chez des patients traitées par FIV, avec une réserve ovarienne basse : un premier groupe de 77 femmes ayant un dosage de TSH normal inférieur à 2.5 mUI/L et 21 femmes ayant un dosage de TSH normal supérieur à 2.5 mUI/L. Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de grossesses : 22.2% et 15.0%, p inconnu, respectivement. La qualité des embryons n'était pas significativement différente entre les deux groupes : 46.1% vs 50.5% (p inconnu). On note les faibles effectifs de cette étude et un facteur de

confusion : il y avait significativement plus de femmes avec des anticorps anti TPO dans le groupe avec une TSH normale supérieure à 2.5 mUI/L (le nombre de femmes par groupe n'est pas précisé). Les taux de naissances vivantes par groupe ne sont pas connus.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 35	Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. - Karmon	Etude de cohorte rétrospective	2015	1477 femmes en euthyroïdie (soit 4064 cycles) ayant eu une insémination intra utérine: 993 avec TSH 0.4 - 1.36 mUI/L, 991 avec TSH 1.37 - 1.86 mUI/L, 1029 avec TSH 1.87 - 2.49 mUI/L et 1051 avec TSH 2.5 - 4.99 mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de grossesse par cycle pour chacun des 4 groupes (OR 0.79 IC95 (0.60 - 1.05) pour gpe 2, OR 0.88 IC95(0.67 - 1.15) pour gpe 3 et OR 0.90 IC95(0.69 - 1.19) pour gpe 4, avec le gpe 1 comme référence), ni entre le taux de naissances vivantes (OR 0.87 IC 95(0.63 - 1.19) pour gpe 2, OR 0.90 IC95(0.66 - 1.22) pour gpe 3, et OR 1.12 IC95(0.83 - 1.5) pour gpe 4, avec gpe 1 comme référence). Dans les femmes enceintes du groupe 4, le risque de fausses couches était significativement plus faible que dans les autres groupes: OR 0.32 IC95(0.16 - 0.65).	STROBE : 81.8% soit 18/ 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé
REF 37	Subclinical Hypothyroidism and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. - Coelho	Etude de cohorte rétrospective	2016	Patientes ayant eu un premier cycle de FIV réparties dans 3 groupes selon le dosage de TSH: 455 avec TSH < 2.5mUI/L (1), 162 avec une TSH 2.5-4.0 mUI/L (2), et 33 femmes avec une TSH 4.0-10.0 (3). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes en termes de grossesses (24.4% (1) vs 25.9% (2) vs 24.2% (3) p=0.93), de fausses couches (17.1% (1) vs 14.3% (2) vs 12.5%(3) p=0.93) et de naissances vivantes (20.2% (1) vs 22.2% (2) vs (21.2% (3) p= 0.86).	STROBE : 100% soit 22 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé
REF 38	Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. - Mintziori	Etude de cohorte rétrospective	2014	158 femmes en euthyroïdie ayant eu un 1er cycle de FIV: 120 avec TSH < 2.5 mUI/ML et 38 avec TSH > 2.5 mUI/L. Dont 82 femmes avec dosage d'Ac: 15 Ac + et 67 Ac -. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux de grossesses (38.3% si TSH <2.5 mUI/L vs 36.8%, p=0.869), de taux de fausses couches (4.2% si TSH <2.5mUI/L vs 0%, p=0.201) ou de naissances vivantes (34.2% vs 36.8%, p=0.763).	STROBE : 86.4% soit 19 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé
REF 42	The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. - Weghofer	Etude cas-témoins rétrospective	2015	98 femmes soit 431 embryons: 77 dans le groupe avec une TSH Nale < 2.5 mUI/L et 21 dans le groupe avec une TSH > 2.5 mUI/L. Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de grossesses: 22.2% (TSH <2.5mUI/L) et 15.0% (TSH > 2.5mUI/L), p inconnu. La qualité des embryons n'était pas significativement différente entre les deux groupes: 46.1% vs 50.5% (p inconnu).	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible

Tableau 8. Etude du seuil de TSH à 2.5 mUI/L lorsque la TSH mesurée est dans les limites de la normale (0.5 – 4.5 mUI/L)

Les trois études de cohortes rétrospectives(35,37,38) n'ont pas retrouvé de différence en termes de taux de naissances vivantes après un cycle de FIV, pour une TSH normale (0.5 – 4.0 mUI/L) qu'elle soit inférieure ou supérieure à 2.5 mUI/L, valeur seuil souvent proposée dans les essais thérapeutiques. Le facteur de confusion principal à rechercher est la présence d'anticorps anti thyroïdiens, or ils ont été partiellement dosés dans l'étude (38)(seule une partie des participantes en ont bénéficié) et ils n'ont pas été dosés du tout dans les études Coelho(37) et Karmon(35). Le risque de biais de confusion est incertain concernant l'auto-immunité anti thyroïdienne.

Chacune de ces trois études avait un risque de biais élevé : toutes les patientes de l'étude Coelho (37) n'ont pas eu les mêmes prélèvements (T4L non dosé) ni dans les mêmes délais (jusqu'à 12 mois avant), les dates d'inclusion de l'étude ne sont pas précisées dans l'étude Karmon (35) et les techniques pour les mesures réalisées ne sont pas précisées dans l'étude Mintziori(38).

Ces résultats d'études rétrospectives de faible niveau de preuve ne montrent pas d'effet délétère d'une TSH comprise entre 2.5 mUI/L et 4.5 mUI/L sur les résultats de FIV.

Huit études avaient pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement par L-Thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique(25–27,39,44,45,78). Sur les sept études, cinq retrouvaient un intérêt à un traitement par L-thyroxine et deux n'en mettaient pas en évidence. Nous avons sélectionné les études avec la meilleure validité scientifique, les études prospectives et les essais thérapeutiques randomisés(25–27).

Les essais thérapeutiques randomisés coréen Kim(26) et Rahman(27) montrent un avantage significatif à l'administration de L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.5mUI/L avec une T4L normale) avant un cycle de FIV/ICSI, en comparant les résultats de FIV entre un groupe recevant un traitement par L-Thyroxine et un groupe non traité. Seules les femmes avec hypothyroïdie subclinique étaient incluses au début de ces deux études alors que l'étude de cohorte prospective Cai(25) incluait des femmes ayant une TSH comprise entre 4.2 mUI/L et 20 mUI/L (T4L normale) d'un côté et un groupe témoin avec une TSH normale inférieure à 4.2 mUI/L de l'autre. Cette étude ne montre pas de différence significative de résultats de FIV entre une population avec hypothyroïdie subclinique traitée et une population contrôle, ce qui suggère une efficacité du traitement mais il manque un groupe de femmes avec une TSH comprise entre 4.2 mUI/L et 20 mUI/L non traitée. Dans les trois études, l'objectif de TSH en cas de traitement était compris entre 0.5 et 4.5 mUI/L (4.2 mUI/L pour l'étude Cai). Ces trois résultats semblent valider l'hypothèse qu'un traitement par L-Thyroxine avec un objectif de TSH normale inférieurs à 4.5 mUI/L est bénéfique en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.2 ou 4.5 mUI/L selon les études), mais leurs limites sont à prendre en compte.

On observe une forte hétérogénéité entre les trois études. D'abord, les protocoles sont différents : administration de 50µg de L-thyroxine par jour pour l'étude coréenne Kim(26) sans objectif de TSH pré-FIV, 50 à 100µg par jour pour un objectif de TSH normale inférieure à 4.2 mUI/L pour l'étude Rahman(27) ou l'administration quotidienne de L-Thyroxine adaptée en fonction de la TSH (objectif TSH inférieure à

4.2 mUI/L, posologie non connue) pour l'étude Cai(28). Ensuite, la méthodologie est différente pour chacune des études : l'étude coréenne Kim(26) est un essai randomisé en ouvert, l'étude égyptienne(27) est un essai randomisé en simple aveugle et la dernière est une étude de cohorte prospective. Puis, les populations incluses sont différentes : les deux études Kim(26) et Rahman(27) ont exclu les patientes avec une infertilité d'origine ovarienne, l'étude chinoise (25) acceptait toutes les causes d'infertilité ; et les patientes sont plus jeunes dans les études Cai(25) et Rahman(27) (âge médian autour de 30 ans, alors qu'il est de 36 ans dans l'étude coréenne (26)). Concernant l'auto-immunité antithyroïdienne, les anticorps anti TPO n'étaient pas dosés dans l'étude Rahman(27), partiellement dosés dans l'étude Cai(25) et présents de façon similaires dans les deux populations de l'étude Kim(26). Et enfin, les effectifs sont différents : ils sont multipliés par 4 dans l'étude de cohorte chinoise Cai(25): 376 versus 75 (27) et 64 (26). Toutes ces caractéristiques sont regroupées dans le Tableau 9. On note également qu'en plus d'avoir des effectifs peu nombreux, l'étude Kim (26) montre un taux élevé de fausses couches dans le groupe non traité (33%, 4 sur 12) alors qu'il est de 0% (0 sur 17) dans le groupe traité, ce qui semble peu généralisable. De plus, cette étude possède un facteur de confusion sur les taux de fausses couches et les taux de naissances vivantes car les deux groupes ont reçu de la L-thyroxine pour un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L au cours de la grossesse. Toutes ces différences de protocole diminuent la pertinence clinique des résultats.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 25	Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. - Cai	Etude de cohorte prospective	2017	L'étude a été menée avec 176 patientes porteuses d'une hypothyroïdie subclinique (TSH > 4.2 mUI/L) et 200 patientes témoins, en euthyroïdie avant la réalisation de leur premier cycle de FIV/ICSI. Dans le groupe interventionnel, la L-Thyroxine était administrée afin d'obtenir une TSH normale soit 0.2mUI/L – 4.2mUI/L, un mois avant le cycle de FIV/ICSI (dose non précisée). Aucune différence significative n'a été observée. Les taux de grossesses étaient de 44.31% pour le groupe traité et 38.36% pour le groupe contrôle (p=0.251). Les taux de fausses couches étaient respectivement de 10.3% versus 10.37% (p=0.39). Chez les femmes traitées, 64.8% avaient une TSH inférieure à 2.5mUI/L, aucune différence significative n'a été observée avec les femmes traitées ayant une TSH supérieure à 2.5mUI/L: ni pour le taux de grossesses, 43.9% vs 38.7% p=0.436; ni pour le taux de fausses couches, 7.4% vs 16.7% p=0.379.	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible
REF 26	Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection - Chung-Hoon Kim	Essai contrôlé randomisé ouvert	2011	64 femmes avec hypothyroïdie subclinique (TSH > 4.5 mUI/L) ont été incluses, ont suivi le même protocole de FIV/ ICSI et réparties en deux groupes équivalents : un groupe recevant un traitement par Levothyroxine à la dose de 50µg durant le cycle de FIV ou ICSI, et un groupe contrôle. Dans les deux groupes, après un transfert embryonnaire réussi à J3, un traitement par Levothyroxine était maintenu ou instauré pour atteindre un objectif de TSH inférieure à 2.5mUI/L. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de grossesse (53.1% si traité versus 37.5% non traité). Le taux de fausses couches avant 20 SA était significativement plus bas dans le groupe traité (0% versus 33.33% p=0.021) et le taux de grossesses menées à terme était significativement plus élevé dans le groupe traité (53.1% versus 25.0% p=0.039).	CONSORT : 72% soit 18/ 25 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé
REF 27	Improved in Vitro Fertilization Outcomes After Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Infertile Women - Ahsraf Hany Abdel Rahman	Essai contrôlé randomisé simple aveugle	2010	75 femmes infertiles avec hypothyroïdie subclinique (TSH > 4.5) ont été incluses et ont suivi le même protocole de FIV/ICSI : 35 ont reçu une thérapie substitutive de 50 à 100µg/jour pour un objectif de TSH entre 0.27 et 4.2 mUI/L quotidiennement lors d'un cycle de FIV ou ICSI et 35 composaient le groupe contrôle. Diminution significative du taux de fausses couches dans le groupe interventionnel (9% versus 13% p=0.031), amélioration significative du taux de grossesses (35% versus 10%, p=0.021) et augmentation du nombre de grossesses menées à termes (26% versus 3% p=0.017)	CONSORT : 64% soit 16/ 25 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé

Tableau 9. Intérêt d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique

Les trois meilleures études en termes de niveau de preuve de notre sélection suggèrent un avantage à l'administration d'un traitement par L-Thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.2 ou 4.5 mUI/L) avec un objectif de

TSH normale inférieure à 4.2 ou 4.5 mUI/L car il y aurait un effet bénéfique sur les résultats de FIV. Face à la présence de biais de ces études et en l'absence d'essai contrôlé randomisé en double aveugle en Intention de Traiter, on peut résumer qu'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.5 mUI/L et 10 mUI/L, T4L normale) est possible lors d'un protocole de FIV, avec pour objectif un dosage de TSH normale inférieure à 4.5 mUI/L.

Et enfin, une étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'un dosage de la T3L dans le dépistage et traitement de l'hypothyroïdie subclinique (69) mais elle présentait de nombreux biais et ne permettait pas de justifier ce dosage lors d'un bilan type d'infertilité féminine.

Au total,

- **L'hypothyroïdie subclinique est une pathologie relativement fréquente selon les études (3.8% à 23.86%).**
- **Le lien de causalité entre l'hypothyroïdie subclinique et l'infertilité ne peut être confirmé ou infirmé, en l'état actuel des connaissances.**
- **En cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.5 et 10 mUI/L, T4L normale), un traitement par L-Thyroxine avec un objectif de TSH inférieure à 4.5 mUI/L peut se justifier, en cohérence avec les résultats de trois études de bon niveau de preuve mais avec des limites méthodologiques et des protocoles différents. GRADE : Faible niveau de preuve.**
- **Lorsque la TSH est comprise entre 2.5 et 4.5 mUI/L, il n'y a pas de différence significative de résultats de FIV par rapport à une population ayant un dosage de TSH normale inférieure à 2.5 mUI/L, lorsque le statut auto-immun n'est pas connu. GRADE : Faible niveau de preuve.**
- **L'intérêt d'un dosage par la T3L n'est pas prouvé en l'état actuel des connaissances.**

b. Auto-immunité anti thyroïdienne

26 études portaient sur l'auto-immunité anti thyroïdienne et l'infertilité féminine :

- 1 essai contrôlé randomisé en aveugle et 2 essais randomisés en ouvert
- 8 études prospectives (6 études de cohorte, 2 études cas-témoins)
- 15 études rétrospectives (11 études de cohorte, 3 études cas-témoins, 1 étude transversale)

Sept études ont étudié la prévalence de la présence d'anticorps anti thyroïdiens en population de femmes infertiles (29,36,41,42,58,70,71). Nous avons analysé les trois études de meilleure validité scientifique et répondant à notre question de recherche(29,42,70). L'étude cas témoins prospective de Poppe(29) retrouvait une prévalence d'anticorps anti TPO à 14% chez 438 femmes infertiles. L'étude cas témoins rétrospective(70) retrouvait une prévalence de 17.3% de présence d'anticorps anti TPO dans une population de femmes avec réserve ovarienne basse. L'étude(70) retrouvait une prévalence plus élevée d'auto-immunité anti thyroïdienne parmi une population de femmes infertiles, mais les anticorps anti TPO et anti Tg étaient recherchés de façon conjointe: 19% pour les deux, 12% pour les anticorps anti TPO seuls.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 29	Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women - Poppe	Etude cas-témoins prospective	2002	La prévalence d'Ac anti TPO chez les patientes infertiles était de 14% chez 438 femmes infertiles, toutes causes incluses	STROBE : 81,8% soit 18 / 22 HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 42	The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. - Weghofer	Etude cas-témoins	2015	L'auto-immunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO) était présente chez 17 patientes (17.3%) sur 98 femmes avec des femmes en euthyroïdie avec réserve ovarienne basse lors d'un cycle de FIV,	STROBE : 77.3% soit 17/ 22 HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 70	Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? - Unuane	Etude transversale et étude de cohorte prospective	2013	Prévalence d'auto-immunité antithyroïdienne dans le groupe de 451 femmes infertiles (toutes causes) en euthyroïdie : 19% .(dans 8% des cas, présence d'Ac anti TPO et anti TG, 5% uniquement Ac anti TG et 4% uniquement anti TPO).	STROBE : 90.9 % soit 20 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: incertain

Tableau 10. Prévalence de l'auto-immunité anti thyroïdienne

Vingt-six études ont recherché un lien de causalité entre la présence d'anticorps anti thyroïdiens et l'infertilité féminine(28,29,33,38,39,41,42,47,50,54–56,58–70). Nous avons analysé les résultats des douze études avec la meilleure validité scientifique (cf. Tableau 11): sept études prospectives(29,55,56,58,59,61,70), quatre études rétrospectives robustes(28,62,65,68) et un essai contrôlé randomisé(54). La majorité des études de qualité correcte (7 sur 12) ne retrouvaient pas de lien de causalité entre les anticorps anti thyroïdiens et l'infertilité. Concernant la prévalence

des anticorps anti thyroïdiens, l'étude cas-témoins prospective Poppe(29) ne retrouve pas de différence de présence d'anticorps anti TPO entre un groupe de 438 femmes infertiles (toutes étiologies) et un groupe de 100 femmes contrôle appairées sur l'âge, alors que les résultats de l'étude transversale prospective Unuane(70) montrent des prévalences significativement différentes d'anticorps anti thyroïdiens (anticorps anti TPO et anticorps anti Tg) entre un groupe de 458 femmes fertiles et un groupe de 451 femmes infertiles : respectivement 13% versus 19%, $p = 0.047$. Cependant, on note un biais de confusion important dans cette étude : les femmes composant le groupe contrôle étaient significativement plus jeune (2.5 ans en moyenne). On peut aussi expliquer la différence de résultats entre ces deux études par le fait que les anticorps anti thyroglobuline ont été recherchés dans la deuxième et non pas dans la première. Au total, selon les résultats de la première étude qui est l'étude avec la meilleure validité de notre sélection, il n'y a pas d'argument en faveur d'une augmentation de la prévalence d'anticorps anti thyroïdiens anti TPO en cas d'infertilité.

D'autre part, concernant les taux de grossesses, de fausses couches et de naissances après un cycle de FIV, une seule étude de bonne qualité de notre sélection retrouve une différence significative en cas de présence d'anticorps anti-thyroïdiens: l'essai comparatif randomisé Negro(54). Cet essai thérapeutique randomisé prospectif en simple aveugle de 2005 a analysé les résultats de trois groupes de femmes en euthyroïdie (TSH entre 0.27 et 4.2 mUI/L) ayant recours à une FIV : 412 femmes constituant le groupe contrôle sans auto-immunité antithyroïdienne (groupe C) et 72 patientes ayant des anticorps anti TPO. Ces 72 femmes étaient réparties en deux groupes : 36 recevant de la Lévothyroxine (groupe A) et 36 sans traitement (groupe B). Les résultats montrent une augmentation significative du nombre de fausses couches : 52% dans le groupe B versus 26% dans le groupe contrôle. Mais en l'absence de différence significative des taux de grossesse et des taux de naissances vivantes entre les deux groupes, ces résultats ne sont pas probants. De plus cette étude présente un biais d'attrition important avec des effectifs différents dans chaque analyse.

Sur les six études restantes, aucune ne trouvait de diminution significative du taux de naissances vivantes, du taux de grossesses ou du taux de fausses couches après une FIV, les deux anticorps confondus (anticorps TPO avec ou sans les anticorps anti Tg) cf. tableau11. On peut expliquer ces différences par les faibles effectifs de chaque groupe de l'essai contrôlé Negro(54) et ses limites méthodologiques. Parmi les études de meilleur niveau de preuve, l'étude de cohorte rétrospective Chai(28) présentée plus haut ne montre pas de différence significative en termes de taux de grossesses, de taux de fausses couches ou de taux de naissance entre 89 femmes avec des anticorps anti TPO et 419 sans anticorps anti TPO après un cycle de FIV, lorsque la TSH est inférieure à 2.5 mUI/L mais aussi lorsque la TSH est supérieure à 2.5 mUI/L (33 femmes avec anticorps anti TPO versus 86 femmes respectivement). Une autre étude, l'étude de cohorte prospective Poppe (56) montrait qu'il n'y avait pas de différence de taux de grossesses, de taux de fausses couches ou de taux de naissances vivantes entre un groupe de 32 femmes avec des anticorps anti TPO versus 202, avec un dosage de TSH compris entre 0.27 mUI/L et 4.2 mUI/L.

Il y a finalement peu d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre la présence d'anticorps anti TPO et l'infertilité, seulement 4 études sur 12 ont analysé la présence d'anticorps anti Tg. Il apparaît d'après notre recherche que la présence d'anticorps anti TPO n'est pas délétère pour la réalisation d'une FIV.

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 29	Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women - Poppe	Etude cas-témoins prospective	2002	La prévalence d'Ac anti TPO chez les patientes infertiles était de 14% chez 438 femmes infertiles, toutes causes incluses.	STROBE : 81,8% HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: faible
REF 70	Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? - Unuane	Etude transversale et étude de cohorte prospective	2013	16% des femmes se présentant au centre durant la période suivie (6 mois) présentaient des Ac anti thyroïdiens: 4% des Ac anti TPO, 5% des Ac anti TG et 8% les deux. Augmentation significative de la prévalence d'auto-immunité antithyroïdienne dans le groupe de 451 femmes infertiles : 19% vs 13% (contrôle), p=0.047.	STROBE : 90.9 % soit 20 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé
REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	2013	627 patientes: 122 patientes Ac+ (89 euthyroïdie et 33 avec hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes Ac - (419 euthyroïdie et 86 hypothyroïdie subclinique). Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de: taux de grossesses (44.9% si Ac+ euthyroïdie, 42.4% si AC + hypothyroïdie sub, 45.8% si Ac - euthyroïdie, et 41.9% si Ac - hypothyroïdie sub), de taux de fausses couches (20.0% vs 14.3% vs 19.3% vs 8.3%) et de naissances vivantes (32.6% vs 33.3% vs 36.0% vs 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus.	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 54	Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. - Negro	Essai clinique prospectif randomisé simple aveugle	2005	72 patientes avec Ac anti TPO + en euthyroïdie: 36 recevant de la Lévothyroxine (groupe A) et 36 sans traitement (groupe B). 412 femmes Ac TPO - en euthyroïdie dans le groupe contrôle (groupe C). Protocole: L-Thyroxine 1mg/kg sans objectif de TSH. Il n'y avait pas de différence en terme de taux de grossesse entre les groupes (56% (A) vs 49% (B) vs 55% (C)) mais il y avait une augmentation du taux de fausse couche entre les groupes A+ B et le groupe C: 52% vs 26% soit RR= 2.01 IC95 [1.13 - 3.56]. Ce risque était majoré entre le groupe B et le groupe C: RR 1.89 IC 95 [1.2 - 3.2]. Il n'y avait pas de différence entre le groupe A et le groupe C. Les taux de naissances étaient de 67% pour le groupe A, 48% pour le groupe B et 74% pour le groupe C, ces résultats sont présentés comme statistiquement différents mais il n'y a pas degré de significativité.	CONSORT : 52 % soit 13/ 25 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais élevé
REF 55	Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcomes in antiphospholipid antibody negative euthyroid women - Karacan	Etude de cohorte prospective	2013	253 femmes éligibles à un premier cycle d'ICSI hors infertilité masculine: 219 étaient Ac - et 34 Ac + (dont 26 avec Ac anti TPO et Ac anti TG +, 8 avec seulement Ac anti TPO+) Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de grossesse (40.6% si AC - vs 35.3% si AC +), pour le taux de fausses couches(9.0% vs 8.3%) et le taux de naissances (37.0 % vs 32.4%). P non connu.	STROBE : 72.7 % soit 16/ 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible
REF 56	Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: a unfortunate combination? - Poppe	Etude de cohorte prospective	2003	234 femmes éligibles à un premier cycle d'ICSI: 32 femmes avec des anticorps anti TPO, 202 sans anticorps anti TPO. Il n'y avait pas de différence significative de taux de grossesses entre le groupe avec anticorps anti TPO et celui sans, soit respectivement 53% versus 43%, OR 0.67 IC95 (0.32 – 1 .41), p=0.29, ni pour le taux de fausses couches (28% versus 10%, p non connu), ni pour le taux de naissances: 25% versus 33.2% respectivement (significativité non connue).	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: faible

REF 58	The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion - Bellver	Etude de cohorte prospective	2008	3 groupes de femmes infertilité sans étiologie retrouvée : - groupe de 31 femmes multiples échecs d'implantation lors d'une IUI; - groupe de 26 femmes avec échec d'implantation d'embryon lors de 3,9 +/- 1.1 FIV; - groupe de 30 femmes avec antécédent d'au moins deux fausses couches de suite. Et un groupe contrôle de 38 donneuses d'ovocytes En comparant l'ensemble des groupes (1, 2, 3) versus le groupe contrôle, il n'y avait pas de différence significative de la prévalence Ac anti TPO et/ou Ac anti TG: 29.0% (1) vs 23.1% (2) vs 0% (3) vs 12.5% (contrôle) pour les anticorps anti TPO, p non connu; et pour les anticorps anti TG : 8% (1) vs 7.7% (2) vs 3.6% (3) vs 9.4%, p non connu.	STROBE : 81.8% soit 18 / 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé
REF 59	Female infertility related to thyroid autoimmunity : the ovarian follicle hypothesis - Monteleone	Etude de cohorte prospective	2011	31 patientes: 14 avec auto immunité antithyroïdienne et 17 cas contrôle éligibles à une FIV-ICSI, hors endométriose. Pas de différences significatives pour le taux de grossesses (29% si Ac + vs 43%, p inconnu) ou le taux de fausses couches (40% vs 17%, p inconnu).	STROBE : 63.6% soit 14/ 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: incertain
REF 61	Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? - Sakar	Etude de cohorte prospective	2015	31 femmes avec des anticorps anti thyroïdiens (soit 32 cycles) et 121 femmes sans auto immunité (soit 126 cycles) Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de grossesses des deux groupes (21.9% en cas d'anticorps anti thyroïdiens versus 20.6% en l'absence d'anticorps, OR 1.077 IC95 (0.42 – 2.764) p=1) ni entre les taux de fausses couches (28.6% versus 26.9% respectivement, OR 1.086, IC95 (0.17- 6.938), p=1).	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais: élevé
REF 62	Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function - Negro	Etude cas-témoins	2007	416 femmes éligibles à un cycle de FIV dont 42 avec présence d'Anticorps anti TPO (10.1%). Il n'y a pas eu de différence significative de survenue de grossesses en cas de présence d'anticorps anti TPO: 50% dans le groupe Ac+ versus 62.6% (significativité non précisée).	STROBE : 68.2% soit 15 / 22 HAS: Niveau 3 Grade C Risque de biais: biais de suivi incertain
REF 68	The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcomes following ICSI and embryo transfer in women with normal thyrotropine levels. - Lukaszuk	Etude de cohorte rétrospective	2015	665 femmes: 114 femmes avec Ac anti TPO+ et 551 femmes sans Ac anti TPO. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour: le taux de grossesses (43.8% (Ac+) vs 47.5% (Ac-), p=0.55), le taux de fausses couches (6%(Ac+) vs 12.4%(Ac-), p=0.29) et le taux de naissances vivantes (30.4% (Ac+) vs 34.1% (Ac-), p=0.55).	STROBE : 81.8% soit 18/ 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: élevé
REF 69	Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. - Unuane	Etude de cohorte rétrospective	2016	333 patientes avec Ac anti TPO soit 802 cycles(Gpe 1) et 2019 dans le groupe contrôle soit 3937 cycles(Gpe 2), toutes éligibles à un 1er cycle d'ISCI. Le taux cumulé de naissances vivantes était de 47% dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative. De même pour les taux de fausses couches cumulées: 18% dans le groupe 1 et 13.4% dans le groupe 2 (significativité non précisé).	STROBE : 86.3% soit 19 / 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible
REF 28	Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. - Chai	Etude de cohorte rétrospective	2013	627 patientes: 122 patientes Ac+ (89 euthyroïdie et 33 avec hypothyroïdie subclinique) et 505 patientes Ac - (419 euthyroïdie et 86 hypothyroïdie subclinique). Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes en termes de: taux de grossesses (44.9% si Ac+ euthyroïdie, 42.4% si AC + hypothyroïdie sub, 45.8% si Ac - euthyroïdie, et 41.9% si Ac - hypothyroïdie sub), de taux de fausses couches (20.0% vs 14.3% vs 19.3% vs 8.3%) et de naissances vivantes (32.6% vs 33.3% vs 36.0% vs 36.0%). Les degrés de significativité ne sont pas connus.	STROBE : 86.4% soit 19/ 22 HAS: Niveau 4 Grade C Risque de biais: faible

Tableau 11. Lien de causalité entre la présence d'anticorps anti thyroïdiens et l'infertilité

Trois études ont évalué l'efficacité d'un traitement par L-thyroxine(53,54,64).

L'étude Revelli(64) n'a pas été analysée car il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de faible validité scientifique contrairement aux essais Negro(54) et Wang(53). Ces deux essais contrôlés randomisés en ouvert(53) et en simple aveugle(54) n'ont pas montré d'intérêt à l'administration de L-thyroxine lors d'un cycle de FIV.

Comme expliqué plus haut, l'essai thérapeutique randomisé en simple aveugle Negro de 2005 a analysé les résultats de trois groupes de femmes en euthyroïdie (TSH entre 0.27 et 4.2 mUI/L) ayant recours à une FIV : le groupe A composé de femmes ayant des anticorps anti TPO et recevant de la L-Thyroxine, le groupe B composé de femmes ayant des anticorps TPO mais ne recevant pas de traitement, et le groupe C, le groupe contrôle. Les résultats montrent une augmentation significative du nombre de fausses couches entre les groupes A et B par rapport au groupe C sans différence entre le groupe traité A et non traité B. Le traitement par L-thyroxine n'a pas permis de diminuer ce taux de fausses couches. Il n'y avait pas de différence entre les taux de naissances vivantes des deux groupes, ni entre les trois groupes (groupe contrôle inclus). Les résultats ne montrent pas d'effet bénéfique à l'introduction de L-Thyroxine en cas de présence d'anticorps anti TPO avant un cycle de FIV. Cette étude présente un risque très élevé de biais avec de nombreuses failles méthodologiques, et ne suffirait pas à elle seule à confirmer cette hypothèse même s'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en simple aveugle.

En revanche, l'essai contrôlé randomisé chinois récent Wang (53) est très robuste, avec comme seul défaut le fait qu'il s'agisse d'un essai en ouvert. Sur les 595 femmes incluses ayant un dosage de TSH entre 0.5 et 4.78 mUI/L ayant des anticorps anti TPO ou anti Tg : 282 femmes ont reçu de la L-Thyroxine avec un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L, 285 n'ont pas reçu de traitement. Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux de grossesses obtenues : 35.7% vs 37.7%, DR - 2.00% (IC 95 -ç.65% - 5.69%). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de fausses couches du groupe interventionnel (10.3%) et celui du groupe contrôle (10.6%) : DR -0.34% IC95 (-8.65% - 8.12%). Les taux de naissances vivantes étaient similaires : 31.0% vs 32.3%, DR -0.67% (IC 95 - 8.09% - 6.67%). Du fait des résultats en faveur d'une absence d'efficacité du traitement, un schéma en ouvert induit un biais plus modéré ce qui ne diminue que peu la validité des résultats.

Ces résultats appuyés par des études de très bons niveaux de preuves nous permettent d'affirmer qu'il n'y a pas d'intérêt à mettre en place un traitement par L-Thyroxine avant un cycle de FIV chez les femmes ayant un dosage de TSH normal (0.5 et 4.5 mUI/L) et présence d'anticorps anti-thyroïdiens (anti TPO).

REF	Titre et auteur	Type d'étude	Date	Résultats	Qualité
REF 26	Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. - Negro	Essai clinique prospectif randomisé simple aveugle	2005	72 patientes avec Ac anti TPO + en euthyroïdie: 36 recevant de la Lévothyroxine (groupe A) et 36 sans traitement (groupe B). 412 femmes Ac TPO - en euthyroïdie dans le groupe contrôle (groupe C). Protocole: L-Thyroxine 1mg/kg sans objectif de TSH. - Il n'y avait pas de différence en terme de taux de grossesse entre les groupes (56% (A) vs 49% (B) vs 55% (C)) mais il y avait une augmentation du taux de fausse couche entre les groupes A+ B et le groupe C: 52% vs 26% soit RR= 2.01 IC95 [1.13 - 3.56]. Ce risque était majoré entre le groupe B et le groupe C: RR 1.89 IC 95 [1.2 - 3.2]. Il n'y avait pas de différence entre le groupe A et le groupe C. Les taux de naissances étaient de 67% pour le groupe A, 48% pour le groupe B et 74% pour le groupe C, ces résultats sont présentés comme statistiquement différents mais il n'y a pas de degré de significativité.	CONSORT :52 % soit 13/ 25 HAS: Niveau 2 Grade B Risque de biais élevé pour le biais d'attrition et le biais de suivi
REF 53	Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. - Wang	Essai clinique randomisé prospectif ouvert	2017	565 femmes en euthyroïdie ayant bénéficié d'un premier cycle FIV, toutes causes d'infertilité incluses. Protocole pour le groupe traité (282 femmes): traitement par Levothyroxine pour atteindre un objectif de TSH inférieur à 2.5mUI/L. - Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de fausses couches du groupe interventionnel (10.3%) et celui du groupe contrôle (10.6%): DR -0.34% IC95 (-8.65% - 8.12%). Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant taux de grossesses obtenues: 35.7% vs 37.7%, DR -2.00% (IC 95 -ç.65% - 5.69%). Les taux de naissances vivantes étaient similaires: 31.% vs 32.3%, DR -0.67% (IC 95 - 8.09% - 6.67%).	STROBE : 90.9% soit 20/ 22 HAS: Niveau 1 Grade A R+A1:F3is que de biais: élevé pour suivi

Tableau 12. Efficacité d'un traitement par Lévothyroxine en cas d'auto-immunité

Et enfin, une étude italienne publiée en 2015 a étudié l'intérêt d'un traitement par corticoïdes(57) : traitement par Prednisolone 5mg/jour. Cet essai clinique randomisé ouvert montre un avantage significatif à l'administration de corticothérapie chez 194 femmes avec une auto-immunité (présence d'anticorps anti-thyroglobuline ou anti peroxydase) traitées par FIV. Cependant cet essai présente de nombreux biais : la réalisation de l'essai n'est pas claire (technique de randomisation non décrite), il n'y avait pas de protocole de traitement ni de suivi ni de détection des résultats. Cet essai semble donner des pistes pour la prise en charge thérapeutique de l'auto-immunité anti thyroïdienne en cas d'infertilité, et il faudrait d'autres d'essais randomisés robustes pour confirmer cette hypothèse.

Au total,

- **L'auto-immunité anti thyroïdienne (anticorps anti thyroperoxydase seuls ou associés aux anticorps anti thyroglobuline) est une pathologie relativement fréquente selon les études : 14% à 19%.**
- **L'auto-immunité anti thyroïdienne (anticorps anti TPO et/ou anticorps anti TG) n'est pas un facteur de risque d'infertilité féminine. GRADE : Niveau de preuve intermédiaire.**
- **Il n'y a pas d'intérêt à mettre en place un traitement substitutif par L-thyroxine avec un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L en cas d'auto-immunité anti thyroïdienne (anticorps anti TPO) chez des patientes en euthyroïdie (TSH normale inférieure à 4.5 mUI/L) dans le cadre d'une FIV. GRADE : Fort niveau de preuve.**
- **L'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en infertilité en cas de présence d'anticorps anti thyroïdiens (anticorps anti TPO et/ou anticorps anti TG) n'est pas prouvé en l'état actuel des connaissances.**

c. Hypothyroïdie vraie

5 études portaient sur l'hypothyroïdie vraie (TSH supérieure à 10 mUI/L et T4L basse) en situation d'infertilité :

- Un essai thérapeutique non randomisé prospectif et une étude de cohorte rétrospective analysaient l'efficacité du traitement substitutif
- Deux études transversales ont analysé la prévalence de l'infertilité
- Une étude cas-témoins rétrospective étudiait l'intérêt d'un dosage de T3L.

Les deux premières (32,44) montrent des résultats différents quant à l'intérêt d'un traitement substitutif par L-thyroxine avant de réaliser un cycle de FIV. L'essai thérapeutique non randomisé de Busnelli(32) suggère l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine avec un dosage cible de TSH inférieur à 2.5mUI/L devant l'absence de différence significative des taux de grossesses et de taux de fausses couches entre le groupe traité et le groupe contrôle. Cependant, cette étude ayant de multiples failles méthodologiques, ses résultats ne peuvent être généralisés. Les résultats de l'étude de cohorte rétrospective Scozzia(44) n'ont pas mis en évidence l'efficacité d'un traitement substitutif avec un dosage cible de TSH inférieur à 4.0 mUI/L sur les résultats d'un cycle de FIV. Malheureusement cette étude est de faible niveau de preuve et on note la présence d'un facteur de confusion important : les deux groupes avaient des dosages de TSH significativement différents, malgré le traitement mis en place, avec une TSH plus élevée dans le groupe traité. Les résultats étant peu exploitables, nous ne pouvons donner de conclusions.

Concernant les études de prévalence, l'étude Quintino-Moro(71) a estimé la prévalence de l'infertilité chez les femmes ayant une thyroïdite d'Hashimoto à 47.0%, mais ce chiffre est à prendre avec précaution car il s'agit de réponses par questionnaire, ce qui induit un biais d'information (défaut de mémorisation par les

patientes), et que la période d'infertilité n'est pas précisée. L'étude Verma(30) annonce une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie chez les femmes infertiles avec une proportion de 23.86% des femmes avec une TSH supérieure à 4.2 mUI/L. A noter que la T4L n'était pas dosée.

L'étude cas témoins rétrospective(69) étudiant l'intérêt d'un dosage de T3L en cas d'infertilité, est de faible qualité méthodologique avec de nombreux biais et de faible niveau de preuve, ses résultats sont difficilement exploitables.

Au total,

- **Les résultats semblent tendre vers une augmentation de la prévalence de l'infertilité en cas d'hypothyroïdie vraie, mais ces études sont de faible validité scientifique.**
- **On ne peut se prononcer sur l'association de l'hypothyroïdie vraie et le risque d'échec de FIV, ni sur l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine, car les résultats des études présentées ne sont pas assez robustes.**

d. Hyperthyroïdie

Une seule étude traitait de l'hyperthyroïdie à l'issue de notre recherche : une étude transversale rétrospective.

L'étude Quintino-Moro(71) a estimé la prévalence de l'infertilité chez les femmes ayant eu une maladie de Basedow à 53%. Ces résultats sont discutables car il s'agit d'une étude rétrospective par questionnaire et que la durée n'est pas précisée.

Au total, notre recherche n'a pas permis de trouver d'association entre l'hyperthyroïdie et l'infertilité, en présence d'une seule étude rétrospective de faible validité.

DISCUSSION

Notre revue de la littérature met en évidence que les maladies thyroïdiennes sont des pathologies fréquentes en cas d'infertilité féminine, mais que le lien de causalité entre l'hypothyroïdie subclinique, ou l'auto-immunité antithyroïdienne, et l'infertilité féminine n'a pas été mis en évidence de façon robuste. De même, le traitement par L-thyroxine reste controversé dans ces deux situations. Il n'a pas été prouvé que le traitement substitutif par L-thyroxine apporte un bénéfice, ou au contraire soit délétère, en cas d'hypothyroïdie subclinique ou en cas d'auto-immunité anti thyroïdienne.

1) Etudes analysées

Cette sélection d'études publiées de 2000 à 2017 est largement dominée par l'étude de l'auto-immunité antithyroïdienne et de l'hypothyroïdie subclinique. Seules cinq études portaient sur l'hypothyroïdie de façon plus générale, dont l'hypothyroïdie vraie, et une seule étude traitait de l'hyperthyroïdie. D'ailleurs, la Collaboration Cochrane a publié une ébauche de méta-analyse sur le lien entre l'hyperthyroïdie et l'infertilité féminine(80) mais n'a trouvé aucune étude de qualité suffisante publiée de 1973 à 2013. On peut probablement expliquer cette lacune par le fait qu'il s'agit d'une pathologie plus rare et qu'il est souvent décidé d'initier un traitement curatif de l'hyperthyroïdie avant d'envisager une grossesse. Si on a trouvé quelques études supplémentaires traitant de l'hypothyroïdie vraie traitée, il est généralement admis qu'un traitement doit de toutes façons être mis en place, la valeur cible de la TSH reste controversée comme nous l'avons vu plus haut. Également, on remarque qu'aucune étude inclue n'a sélectionné ses patientes en fonction du type d'infertilité primaire ou secondaire. Cette notion qui doit être recherchée lors du premier entretien en soins primaires selon le CNGOF et la SFE(5,81) ne semble pas avoir d'impact selon les auteurs. Notons également que peu d'études analysaient l'infertilité en dehors de l'AMP : 13 sur 47. Aucune étude n'étudiait l'infertilité dans le cadre des soins primaires, il s'agissait toujours de prise en charge dans ces centres référents.

Cette revue a permis d'analyser la qualité des études publiées depuis 2000 à 2017 sur le sujet des maladies thyroïdiennes et de l'infertilité, et de se rendre compte des limites fréquemment rencontrées. De façon générale, il y a peu d'études de cohorte prospectives (13 sur 47) et d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés (6 sur 47) dont aucun n'est en double aveugle. L'évaluation qualitative des études (grille CONSORT et STROBE) a permis de mettre en évidence les limites méthodologiques fréquemment retrouvées : item 10 de STROBE (calcul a priori du nombre de cas à inclure), item 13 de STROBE (réalisation d'un diagramme de flux ou report du nombre d'individus à chaque étape), item 19 de STROBE (discuter les limites de l'études), item 22 de STROBE (source de financement), items 11 et 19 de CONSORT (essai en aveugle) et item 25 de CONSORT (sources de financement). On note aussi l'absence d'appariement dans la majorité des études cas-témoins, ce qui augmente le risque de biais de sélection. On peut remarquer que les articles inclus ne mentionnent jamais les effets secondaires possibles de la L-thyroxine, ce qui est plutôt inhabituel surtout pour des essais thérapeutiques. On peut probablement expliquer cela par les faibles posologies administrées ainsi que l'objectif de TSH devant rester dans la normale.

Mais même si on suppose qu'une recherche des effets secondaires viendrait confirmer cette hypothèse, relayée dans les recommandations de sociétés savantes, ces informations restent majeures pour déterminer la balance bénéfices-risques de la L-thyroxine. Or elles ne sont jamais recherchées. Les traitements proposés étaient très largement dominés par la L-thyroxine. L'intérêt de la corticothérapie a été suggéré dans deux études(57,64) mais ces études présentaient de fortes limites méthodologiques.

Cette évaluation qualitative, ainsi que l'estimation du risque de biais, nous a permis de réaliser une synthèse narrative plus robuste. En effet, selon la Collaboration Cochrane et le collectif PRISMA, une synthèse narrative peut avoir autant de poids qu'une méta-analyse. Selon les protocoles proposés(14,15,82), il est recommandé de ne sélectionner que les études de bonne validité interne et externe. De façon générale, concernant l'étude de la prévalence, toutes les études présentées de façon quasi-obligatoire un biais de sélection. Lorsque la maladie est dépistée pour en évaluer la prévalence, le fait de la dépister augmente artificiellement cette prévalence: il s'agit de la notion de biais d'avance au diagnostic(83). Cette population bénéficiera d'un meilleur dépistage de cette maladie, par rapport à la population générale. Si la prévalence d'hypothyroïdie subclinique semble plus élevée en population de femmes infertiles qu'en population générale, c'est probablement aussi parce qu'elle est augmentée artificiellement par le dépistage.

2) Comparaison avec d'autres méta analyses et revues de la littérature

Afin de comparer nos résultats, nous avons également recherché et analysé les méta-analyses et revues de la littératures parues à partir de 2010. L'analyse approfondie est disponible en ANNEXE N° 4. Trois méta-analyses de bonne qualité ont notamment étudié le lien de causalité entre l'auto-immunité anti thyroïdienne et l'infertilité(84–86). Les deux premières ont retrouvé un lien de causalité avec notamment une augmentation du taux de fausses couches après une FIV et une diminution significative du taux de naissances vivantes. Cependant, ces revues ont inclus des études anciennes (avant 2000), dont certaines avec une population non infertile (ce qui n'est pas notre objet de recherche) ou avec une forte hétérogénéité, ce qui rend les résultats non valides (selon la Collaboration Cochrane(14)), une hétérogénéité supérieure à 60% est trop élevée pour les résultats soit interprétables. Ensuite, les résultats de la revue de la littérature Busnelli(84), publiée en 2016 montraient que la présence d'anticorps anti-thyroïdiens est liée à un moindre taux de naissances vivantes suite à une FIV : OR 0.65 IC 95 (0.49 - 0.87) $p = 0.004$, avec une hétérogénéité à 66%, suite à l'analyse de neuf études. L'analyse de douze études retrouvaient un taux de grossesse non différent mais une augmentation du taux de fausses couches en cas d'anticorps anti thyroïdiens OR 1.44 IC95 (1.06 - 1.95), $p = 0.02$, hétérogénéité modérée à 30%. Cette méta analyse n'a pas évalué le risque de biais des études incluses et la méthodologie des études a été évaluée par une grille plus indulgente que la grille STROBE (8 items au lieu de 22), les études ont toutes été évaluées comme de bonne qualité, contrairement à notre analyse avec la grille STROBE sur ces mêmes études(28,38,47,54,56,57,62,66) qui retrouvaient des

validités très variables d'une étude à l'autre. De plus, seule une étude sur les neuf trouvait une différence significative entre les taux de naissances des deux populations (étude Negro(54), décrite plus haut) en les analysant individuellement. Les OR ont été recalculés par les auteurs de la méta-analyse Busnelli(84), en regroupant les effectifs et les événements. Le résultat est différent des résultats des études prises séparément. Ce phénomène est appelé Paradoxe de Simpson(83): on ne peut rassembler tous les patients des études afin d'en tirer un RR global car sinon on risque de fausser les résultats, il faut regrouper les estimations des effets traitements calculés séparément. On ne peut donc se fier aux résultats de cette méta-analyse. Parallèlement, la revue Van Den Boogaard(85) retrouvait une augmentation significative du risque de fausse couche spontanée en cas de présence d'anticorps anti thyroïdiens hors FIV (13 études, OR 3.7, IC 95 (1.8 -7.6), $I^2=87\%$) mais cette forte hétérogénéité (I^2 largement supérieure à 60%) traduit des populations et des protocoles très différents, ne nous permettant pas de conclure. La méta analyse montre également qu'il n'y a pas d'augmentation significative du taux de fausse couche spontanée suite à une FIV (5 études, OR 1.6, IC 95 (0.76 - 3.5), I^2 non connu), ce qui est cohérent avec nos résultats. Et la troisième, la Revue Toulis(86), retrouve une absence de différence en termes de taux de naissances vivantes à la suite d'un cycle de FIV en fonction de la présence d'anticorps anti thyroïdiens (4 études, RR 0.83 IC95 (0.49 – 1.398) $p = 0.477$ $I^2= 55.6\%$).

Deux autres méta-analyses ont investigué l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique(87) et d'auto-immunité antithyroïdienne(12). La première retrouvait une efficacité thérapeutique, contrairement à la seconde. La méta-analyse Velkeniers(87) publiée en 2012 souhaitait évaluer l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique associée à une auto-immunité anti thyroïdienne dans le cadre d'une AMP. Trois études ont été retenues, déjà citées plus hauts, dont deux qui étudiaient une population de femmes avec hypothyroïdie subclinique(26,27) et une qui étudiait une population de femmes avec présence d'anticorps anti TPO(54). Le traitement substitutif n'a pas entraîné d'augmentation significative du taux de grossesses (RR= 1.75, IC95 (0.90 – 3.38), $p = 0.098$, $I^2=82\%$) mais a permis une diminution significative du taux de fausses couches (RR 0.45, IC95 (0.24 – 0.82), $p = 0.010$, $I^2=26\%$) et une augmentation significative du taux de naissances vivantes (RR 2.76, IC95 (1.20 – 6.44), $p = 0.018$, $I^2=70\%$). Le nombre de sujet à traiter est estimé à 3 pour le taux de naissances vivantes. On note une forte hétérogénéité des résultats entre les études ($I^2 > 60\%$) pour le taux de naissances et le taux de grossesse, ce qui compromet les résultats. Les populations sont jugées similaires alors que la population de l'étude Negro(54) exclut l'infertilité d'origine masculine, celle de Kim(26) exclut les dysfonctions ovariennes et celle de Rahman(27) comprend toutes les causes d'infertilité. De même, les patientes avaient une hypothyroïdie subclinique dans deux études(26,27), mais n'en ont pas dans l'étude Negro(54) tandis qu'elles présentaient en revanche des anticorps anti TPO. Les protocoles d'administration de la L-thyroxine étaient différents dans chaque étude. Les normes de TSH étaient différentes dans chaque étude. Ces éléments peuvent expliquer l'hétérogénéité des résultats, car les études sont finalement peu comparables. De plus, ces trois études ont plusieurs limites décrites plus haut, qui ne sont pas mises en avant dans cette revue(87). La qualité des études est analysée par

deux grilles (Haddad et Di Pedro) qui sont moins exigeantes : 11 items versus 25 pour la grille CONSORT. Le risque de biais de chaque étude est peu discuté. Ces résultats sont à interpréter avec précaution, car non valides selon la Collaboration Cochrane (à partir de I^2 supérieure à 60%). A l'opposé, la revue Vissenberg(12) publiée en 2012 ne retrouve pas d'avantage à un traitement substitutif. Concernant l'auto-immunité anti thyroïdienne, trois études sont analysées pour étudier l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en pré partum (deux que nous avons déjà décrites(54,64)) et en per partum. Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de fausses couches entre le groupe traité et le groupe non traité : RR 0.58 IC95(0.32 – 1.06), $I^2=0\%$, malgré les résultats de l'étude REF 26 pris séparément qui montraient une amélioration sous traitement. On note une faible hétérogénéité malgré des populations étudiées très différentes. Cette revue est de bonne qualité méthodologique, mais on note l'absence d'analyse de qualité des études, et l'absence de recherche de biais.

On observe donc des résultats différents entre notre synthèse et certaines méta-analyses parues de 2010 à 2017. Ces résultats de méta-analyses sont souvent accompagnés d'un rapport élevé d'hétérogénéité. Parce que les protocoles, les populations incluses et les types d'études étaient différents, nous avons choisi de décrire les études, leurs résultats, leurs applicabilités et leurs limites afin de réaliser une synthèse narrative plutôt qu'une méta-analyse. Nous nous sommes aidés de plusieurs protocoles(82) afin d'assurer autant que possible une bonne qualité de nos résultats. D'autres méta-analyses pourront être réalisées si des études de bonne validité externe avec des protocoles et des populations similaires sont réalisées afin d'obtenir des résultats plus robustes.

3) Limites

Notre revue de la littérature présente quelques limites. Concernant notre protocole de recherche, nous n'avons pas inclus les fausses couches à répétition, comme expliqué dans l'introduction. S'agissant d'une entité à part, nous avons fait le choix de différencier l'infertilité et les fausses couches à répétition dans notre recherche. Cela peut être vu comme une limite car l'infertilité et les fausses couches à répétition restent des pathologies avec les mêmes répercussions pour les patients.

De plus, notre stratégie de recherche dans les différentes bases données était imparfaite car nous avons choisi d'utiliser les termes MeSH, mais le terme « Anticorps anti thyroïdien » n'existe pas. Le terme « auto-immunité » est plus large mais inexact. C'est probablement pour cette raison que onze articles supplémentaires ont dû être inclus en se basant sur la bibliographie des articles et des méta-analyses, car nous ne les avons pas trouvés sur les bases documentaires lors de notre recherche. Cette recherche devait être la plus exhaustive possible, grâce à une recherche approfondie des moteurs de recherches mais aussi en lisant scrupuleusement les bibliographies de chaque étude. Cependant, il est impossible d'exclure un oubli fortuit.

Si nous analysons notre propre travail avec la grille PRISMA, il nous manque un item: nous n'avons pas indiqué les raisons d'exclusions sur le diagramme de flux car cela prendrait trop d'espace et rendrait la figure moins visible. On peut également noter que la sélection des études à partir des recherches sur bases de données a été réalisée

par une seule personne, ce qui est théoriquement un risque de biais de sélection (études oubliées) mais il est diminué par la lecture de la bibliographie des études sélectionnées, ce qui nous a permis de rajouter 8 études à l'analyse. De plus, les études publiées dans une autre langue que le français et l'anglais n'ont pas pu être analysées, ce qui peut représenter une limite à notre revue systématique de la littérature.

4) Comparaison avec les recommandations actuelles

Nous allons essentiellement comparer nos résultats avec les recommandations américaines de l'American Thyroid Society publiées en 2017(13) car ce sont les plus complètes, les plus récentes et les plus applicables à la prise en charge de l'infertilité. Nos résultats sont relativement différents. Selon ces recommandations, l'hypothyroïdie est une maladie entraînant des irrégularités du cycle menstruel donc pouvant entraîner une infertilité, de même pour l'hyperthyroïdie. Un dosage de la TSH doit être réalisé lors du bilan d'infertilité (recommandation faible) pour détecter une hypothyroïdie vraie ou une maladie de Basedow qui doit être traitée avant le début de la prise en charge pour infertilité. Pour l'ATA, en dehors du circuit spécifique de l'AMP, un traitement doit être discuté si une hypothyroïdie frustrée est découverte (TSH supérieure à la normale, T4 L normale), en l'absence d'anticorps anti thyroïdiens (recommandation faible) afin de diminuer l'éventuelle progression vers une hypothyroïdie vraie : la posologie quotidienne recommandée est de 25-50µg par jour. En revanche, il est recommandé (recommandation forte) de débiter un traitement par L-thyroxine en cas de FIV ou d'ICSI avec un objectif de TSH inférieure à 2.5 mUI/L. Les études citées(26–30,33,39,40,42,43,45,50,54) sont des études de validité variables et montrant des résultats différents, comme nous avons pu l'analyser dans notre recherche.

Les recommandations de l'ATA précisent que l'auto-immunité thyroïdienne est associée à une augmentation du risque de fausses couches, même si le lien de causalité n'est pas prouvé. Les auteurs précisent qu'il est possible d'administrer 25-50µg par jour de L-thyroxine en cas d'antécédent de fausse couche chez les patientes infertiles porteuses d'anticorps anti TPO, mais seulement dans le cadre de la PMA (recommandation faible). Les auteurs précisent que le niveau de preuve est faible et qu'il n'y a pas suffisamment d'études validant cette hypothèse mais en l'absence d'effets indésirables liés au traitement, il y aurait un probable avantage à mettre en place un traitement sans risques. Selon les auteurs, il n'y a pas d'intérêt à administrer un traitement en cas de présence isolée d'anticorps anti thyroïdiens hors PMA et hors antécédent de fausses couches. Les études justifiant cette recommandation(29,54,57,59,64) ont été analysées plus haut comme ne montrant pas d'avantage à l'administration de L-thyroxine en cas d'anticorps anti thyroïdiens.

La société savante américaine préconise de rechercher les anticorps anti-thyroïdiens de façon systématique en cas d'infertilité, quelque soit le dosage de TSH. Si la recherche d'anticorps est positive, lorsque le dosage de TSH supérieur à 2.5 mUI/L, les auteurs recommandent d'initier un traitement par L-thyroxine pour un objectif de TSH inférieure à 2,5mUI/mL (recommandation faible). De même, si la TSH est supérieure à 4.5 mUI/L et que des anticorps anti-thyroïdiens sont retrouvés, un

traitement par L-Thyroxine avec un objectif de TSH inférieur à 2.5 mUI/L est fortement recommandé dont l'objectif est de diminuer le risque de fausses couches et de complications obstétricales. Les études correspondantes(26–30,33,39,40,42,43,45, 50,54) sont citées comme démontrant un effet dose-dépendant de la concentration en TSH, ce qui s'éloigne de nos résultats. Les études citées sont de qualité très variable, et ont des résultats différents.

Au total, les résultats de notre synthèse narrative ne rejoignent pas totalement les conclusions des auteurs de l'ATA. D'autres études avec de larges cohortes ou des essais contrôlés randomisés de forte puissance, devront être réalisées afin de confirmer ou infirmer ces hypothèses de façon plus certaine.

5) Dépistage des maladies thyroïdiennes

Notre recherche avait pour objectif de déterminer l'intérêt d'un dépistage des maladies thyroïdiennes. Un dépistage par le dosage de TSH de façon systématique est préconisé par l'ATA en cas d'infertilité. Selon l'OMS, un dépistage doit répondre à dix critères(88,89). Il doit s'agir d'une pathologie fréquente, il doit exister un traitement dont l'efficacité est démontrée. Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement. Il est nécessaire que la maladie soit décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique, que son histoire naturelle soit bien connue, qu'il existe un examen de dépistage efficace, que l'épreuve utilisée soit acceptable pour la population. Enfin il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis, qu'il y ait une continuité des soins et que le coût de la recherche des cas ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux. Le principal obstacle à la réalisation d'un dépistage de l'hypothyroïdie subclinique et des anticorps anti thyroïdiens est l'absence de traitement dont l'efficacité est démontrée. Le dosage de TSH se justifie par la recherche d'une hypothyroïdie vraie ou d'une hyperthyroïdie, mais nous n'avons pas d'arguments suffisants pour la recherche d'anticorps anti thyroïdiens de façon systématique chez des patientes consultant pour une infertilité car il n'y a pas de traitement efficace de façon certaine ni d'objectif thérapeutique faisant l'unanimité. Nous n'avons pas analysé le coût d'un éventuel dépistage. Les résultats de notre recherche ne permettent pas de justifier le dépistage systématique de l'auto-immunité anti thyroïdienne (recherche d'anticorps anti TPO et anti TG). Cependant, le dosage de la TSH semble raisonnable afin de rechercher une hypothyroïdie vraie ou une hyperthyroïdie.

6) Actualisation de janvier 2018 à février 2019

En 2018, de nouvelles études sur le sujet ont été publiées, principalement des études rétrospectives de faible niveau de preuve (90–95) mais avec des résultats en accord avec notre synthèse. On notera la publication de deux méta-analyses (96,97) qui viennent compléter notre sélection. Une méta analyse belge publiée en mars 2018 a investigué l'effet de l'auto-immunité anti thyroïdienne sur les taux de grossesses, fausses couches et naissances vivantes après une ICSI. Quatre études étaient analysées(33,55,66,68). Le protocole était robuste et suivait les recommandations PRISMA. Les auteurs ne trouvaient pas de différence significative entre les groupes avec auto-immunité et ceux sans pour : le taux de grossesses (OR 0.91, IC95 (0.70-

1.18), I^2 0%), le taux de fausses couches (OR 0.95 IC95 (0.48-1.87), I^2 16%) et le taux de naissances vivantes (OR 1.12 IC95 (0.62-2.03), I^2 22%). Ces résultats sont concordants avec nos conclusions, même si la méta-analyse s'est portée uniquement sur les patientes ayant une ICSI. Une autre méta-analyse est parue en 2018 (97) et avait pour objectif de recherche d'évaluer l'état des connaissances actuelles sur l'intérêt d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique et/ou d'auto-immunité anti thyroïdienne. Quatre essais contrôlés randomisés étaient inclus(26,27,53,54). Il n'y avait pas de différence significative pour les taux de grossesses (RR = 1.46, IC95(0.86–2.48), I^2 = 86%), ni pour les taux de naissances vivantes (RR 2.05, IC95 (0.96–4.36), I^2 = 84%) mais il existe une diminution du risque de fausses couches dans le groupe recevant de la L-thyroxine en présence d'anticorps anti thyroïdiens (RR 0.51, IC95(0.32–0.82), I^2 = 15%). Seul le dernier résultat présente une faible hétérogénéité, mais est en contradiction avec l'absence de modifications du taux de naissances vivantes malgré l'administration de L-thyroxine. Nous avons commenté la qualité des essais utilisés plus haut, les essais(26,27,54) présentent des risques de biais importants. De plus, il s'agit de quatre populations différentes, les études(53,54) avaient inclus des femmes présentant une auto-immunité antithyroïdienne alors que les études(26,27) portaient sur l'hypothyroïdie subclinique. Ces éléments sont à prendre en considération pour interpréter les résultats. De façon plus générale, les résultats contradictoires de ces deux méta-analyses publiées en 2018 confirment la controverse sur le sujet et l'absence de preuves fiables en faveur d'un traitement par L-thyroxine.

7) Conclusion

En l'état actuel des connaissances, on peut estimer que la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.0mUI/L et T4L non dosée ou normale) est estimée à 3.8% à 23.6% dans une population de femmes infertiles. Cette prévalence montre qu'il s'agit d'une situation fréquente. Cependant, en l'absence d'étude de cohorte prospective de bonne qualité récente, il n'y a actuellement pas d'argument en faveur d'un lien statistique entre l'hypothyroïdie subclinique quel que soit sa définition (TSH comprise entre à 4.5 et 10mUI/L ou 2.5 mUI/L, et T4L normale) et l'infertilité dans le cadre de l'AMP et hors AMP. Si on prend un seuil à 2.5 mUI/L, il n'y a pas non plus de causalité. En parallèle, il n'y a pas d'argument en faveur d'une augmentation de la prévalence d'anticorps anti thyroïdiens anti TPO en cas d'infertilité. De plus, la majorité des études et celles de meilleur niveau de preuve permettent d'affirmer qu'il n'existe pas de lien de causalité entre la présence d'anticorps anti TPO et l'infertilité, en l'état actuel des connaissances. Concernant l'hypothyroïdie vraie et l'hyperthyroïdie, les résultats de notre recherche ne nous ont pas permis d'élucider leurs liens de causalité avec l'infertilité féminine. Cependant, il est admis que ces pathologies doivent être traitées avant d'initier une prise en charge de l'infertilité, car il s'agit de pathologies graves.

Ces premiers résultats nous permettent de proposer un dosage systématique de la TSH lors du bilan d'infertilité féminine, afin de rechercher une hypothyroïdie vraie ou une hyperthyroïdie. Les résultats de notre recherche ne permettent pas de justifier le

dépistage systématique de l'auto-immunité anti thyroïdienne (recherche d'anticorps anti TPO et anti TG).

Concernant l'intérêt d'un traitement par L-Thyroxine, nos résultats sont de faible niveau de preuve. En cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.5 et 10 mUI/L, T4L normale), un traitement par L-Thyroxine avec un objectif de TSH inférieure à 4.5 mUI/L peut se justifier dans le cadre de la PMA, en cohérence avec les résultats de trois études de bon niveau de preuve mais avec des limites méthodologiques et des protocoles différents.

Nos résultats, appuyés par des études de très bons niveaux de preuves, nous permettent d'affirmer qu'il n'y a pas d'intérêt à mettre en place un traitement par L-Thyroxine avant un cycle de FIV chez les femmes ayant un dosage de TSH normal (0.5 et 4.5 mUI/L) et présence d'anticorps anti-thyroïdiens (anti TPO et/ou anti Tg).

De nombreuses études ont publiées sur le sujet des maladies thyroïdiennes mais leur qualité est insuffisante. D'autres études devront être réalisées pour mieux répondre à cette problématique : des études cohortes prospectives de bonne qualité pour évaluer le lien de causalité de l'hypothyroïdie subclinique sur l'infertilité féminine et des essais thérapeutiques comparatifs randomisés en aveugle afin d'évaluer la balance bénéfices-risques d'un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique ou d'auto-immunité anti thyroïdienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | Infertility definitions and terminology [Internet]. WHO. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
2. Slama R, Hansen O, Bohet A, Ducot B, Eijkemans M, Bottagisi S, et al. L'Observatoire épidémiologique de la Fertilité en France: Un Outil de Description de la Fertilité de la Population Générale et de sa Sensibilité aux Facteurs Environnementaux. 2009;
3. La fertilité des couples en France / Version française / BEH n°7-8-9/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-7-8-9-2012/Version-francaise/La-fertilite-des-couples-en-France>
4. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1991;6(6):811-6.
5. Stérilité du couple : conduite de la première consultation [Internet]. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-13.html>
6. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. Standardisation de la terminologie des pertes de grossesse : consensus d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). /data/revues/03682315/v43i10/S0368231514002361/ [Internet]. 2 déc 2014 [cité 29 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/942049>
7. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge - EM|consulte [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/942053>
8. Hercberg S. [The SU.VI.MAX study, a randomized, placebo-controlled trial on the effects of antioxidant vitamins and minerals on health]. *Ann Pharm Fr*. nov 2006;64(6):397-401.
9. L'ANSM publie un état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-l-utilisation-de-la-levothyroxine-en-France-Point-d-Information>
10. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review | Human Reproduction Update | Oxford Academic [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/humupd/article/17/5/605/761372>
11. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic re... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327883>

12. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 1 juill 2012;18(4):360-73.
13. 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*. 6 janv 2017;27(3):315-89.
14. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training [Internet]. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://training.cochrane.org/handbook>
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
16. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 1 janv 2015;15(157):39-44.
17. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/base-de-donnees-bibliographiques>
18. LiSSa : Littérature Scientifique en Santé [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lissa.fr/dc/#env=lissa>
19. CISMef. HeTOP [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hetop.eu/hetop/>
20. Le MeSH bilingue anglais - français [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>
21. Medical Subject Headings - Home Page [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>
22. Haute Autorité de Santé - Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux
23. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés - ScienceDirect [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012314004306>
24. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles - ScienceDirect [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012314004318>
25. Cai Y, Zhong L, Guan J, Guo R, Niu B, Ma Y, et al. Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 25 mai 2017;15(1):39.
26. Kim C-H, Ahn J-W, Kang SP, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. avr 2011;95(5):1650-4.

27. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AAE. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. oct 2010;16(5):792-7.
28. 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.
29. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women. *Thyroid*. 1 nov 2002;12(11):997-1001.
30. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res*. janv 2012;2(1):17-9.
31. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2003;18(4):707-14.
32. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Leonardi M, Ragni G, Fedele L. In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. oct 2013;23(10):1319-25.
33. Lee Y-J, Kim C-H, Kwack J-Y, Ahn J-W, Kim S-H, Chae H-D, et al. Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L. *Obstet Gynecol Sci*. nov 2014;57(6):507-12.
34. Eldar-Geva T, Shoham M, Rösler A, Margalioth EJ, Livne K, Meirow D. Subclinical hypothyroidism in infertile women: the importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. juin 2007;23(6):332-7.
35. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. *Fertil Steril*. janv 2015;103(1):258-263.e1.
36. Lambert M, Hocké C, Jimenez C, Frantz S, Papaxanthos A, Creux H. [Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment]. *Gynecol Obstet Fertil*. oct 2016;44(10):565-71.
37. 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.
38. Mintziori G, Goulis DG, Gialamas E, Dosopoulos K, Zouzoulas D, Gitas G, et al. Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(2):84-8.
39. 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.

40. 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.
41. Duran B, Ozlü T, Koç O, Eşitken C, Topçuoğlu A. Relationship of thyroid hormone levels and thyroid autoantibodies with early pregnancy loss and infertility. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. nov 2013;33(8):862-4.
42. 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.
43. 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.
44. Scoccia B, Demir H, Kang Y, Fierro MA, Winston NJ. In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. juin 2012;22(6):631-6.
45. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J*. 2015;62(1):87-92.
46. Green KA, Werner MD, Fransiak 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.
47. Jatzko B, Vytiska-Bistorfer E, Pawlik A, Promberger R, Mayerhofer K, Ott J. The impact of thyroid function on intrauterine insemination outcome--a retrospective analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 5 avr 2014;12:28.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 30 juin 2011;95(8):2634-7.
52. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril [Internet]*. 25 oct 2017 [cité 1 nov 2017];0(0). Disponible sur: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)31748-X/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)31748-X/fulltext)

53. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 2017;318(22):2190-8.
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. 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.
56. Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2003;88(9):4149-52.
57. Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Mencacci C, Greco E. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results? *J Obstet Gynaecol Res*. mai 2015;41(5):722-8.
58. Bellver J, Soares SR, Álvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 1 févr 2008;23(2):278-84.
59. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. août 2011;66(2):108-14.
60. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. nov 2008;24(11):649-55.
61. Sakar MN, Unal A, Atay AE, Zebitay AG, Verit FF, Demir S, et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? *J Obstet Gynaecol*. 17 févr 2016;36(2):213-7.
62. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*. janv 2007;30(1):3-8.
63. 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.
64. 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, acetylsalicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 27 nov 2009;7:137.
65. Unuane D, Velkeniers B, Deridder S, Bravenboer B, Tournaye H, De Brucker M. Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2016;106(1):144-50.

66. 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.
67. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, Drakopoulos P, Tournaye H, Parra J, et al. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2017;32(4):915-22.
68. 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.
69. Sowiński J, Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Ruchała M. The role of free triiodothyronine in pathogenesis of infertility in levothyroxine-treated women with thyroid autoimmunity - a preliminary observational study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* févr 2015;31(2):116-8.
70. 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 Off J Am Thyroid Assoc.* août 2013;23(8):1022-8.
71. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, Machado H da C, Fernandes A. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:982705.
72. 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.* 1 juin 2016;101(6):2358-65.
73. Feldthusen A-D, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy [Internet].* 2015;2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553340/>
74. Shoenfeld Y, Carp HJA, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J, et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* déc 2006;56(5-6):337-44.
75. Ludwig M, Banz C, Katalinic A, Jacobeit JW, Epe M, Von Zur Mühlen A, et al. The usefulness of a thyrotropin-releasing hormone stimulation test in subfertile female patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 2007;23(4):226-30.
76. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid autoantibodies and the effect on pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2016;36(1):3-9.
77. Alnot-Burette J, Nakib I, Lipere A, Delemer B, Graesslin O. [Thyroid function for infertile women during ovarian hyperstimulation as part of IVF]. *Gynecol Obstet Fertil.* mars 2016;44(3):156-62.
78. Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, Faulisi S, Fugazzola L, Fedele L, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):417-24.

79. Davis LB, Lathi RB, Dahan MH. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* août 2007;17(8):773-7.
80. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2013 [cité 31 janv 2019];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008633.pub3/abstract>
81. SFEndocrino [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/804/poly2016-item-37-ndash-ue-2-sterilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation>
82. (PDF) Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/233866356_Guidance_on_the_conduct_of_narrative_synthesis_in_systematic_reviews_A_product_from_the_ESRC_Methods_Programme
83. Initiation à la recherche 2e édition - Paul Frappé [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/initiation-a-la-recherche-9782919616275.html>
84. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):775-90.
85. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* oct 2011;17(5):605-19.
86. 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.
87. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update.* juin 2013;19(3):251-8.
88. WHO | Screening [Internet]. WHO. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>
89. Haute Autorité de Santé - Dépistage et prévention [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410171/fr/depistage-et-prevention
90. Tuncay G, Karaer A, İnci Coşkun E, Baloğlu D, Tecellioğlu AN. The impact of thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women on intrauterine insemination outcome. *BMC Womens Health.* 20 2018;18(1):51.
91. Osuka S, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nakamura T, Murase T, et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* juill 2018;50(7):537-42.
92. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, Ragazzi E, Dessole F, Armanini D, et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* sept 2018;34(9):752-5.

93. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2018;28(10):1349-58.
94. 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.* déc 2018;34(12):1053-8.
95. Oiwa A, Minemura K, Nishio S-I, Yamazaki M, Komatsu M. Implications of thyroid autoimmunity in infertile women with subclinical hypothyroidism in the absence of both goiter and anti-thyroid antibodies: lessons from three cases. *Endocr J.* 18 déc 2018;
96. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid Autoimmunity and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2018;103(5):1755-66.
97. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 24 sept 2018;16(1):92.
98. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):977-87.
99. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest.* août 2016;39(8):849-53.
100. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* janv 2013;29(1):36-41.
101. Mintziori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):191-7.

ANNEXES

1) Annexe 1 : Grille PRISMA traduite en français

TITRE	
Titre	1 Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RÉSUMÉ	
Résumé structuré	2 Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION	
Contexte	3 Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectifs	4 Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS ^a).
MÉTHODE	
Protocole et enregistrement	5 Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
Critères d'éligibilité	6 Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7 Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8 Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9 Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10 Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11 Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune des études	12 Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13 Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14 Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15 Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16 Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .

RÉSULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

Figure 6. Traduction française des lignes directrices PRISMA

2) Annexe 2 : Grille CONSORT traduite en français

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RÉSUMÉ			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i>)	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
MÉTHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
RÉSULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	

Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir ' <i>CONSORT for harms</i> ')

DISCUSSION

Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs

Figure 7 Traduction française des lignes directrices CONSORT

3) Annexe 3 : Grille STROBE traduite en français

Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Données obtenues	15*	<i>Etude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Etude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Etude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

Figure 8. Traduction française des lignes directrices STROBE

4) Annexe 5 : Analyse des méta-analyses et revues de la littérature publiées de Janvier 2010 à Décembre 2017 (12,84–87,98–101)

REF	Titre	Sujet	Année	Type	Nbre d'études analysées	Méthologie	Période analysée	Conclusion	Qualité méthodologique	Population
REF 12	Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review - Vissenberg	Hypothyroïdie subclinique (définition selon les études); Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO); Hyperthyroïdie ; Hypothyroïdie vraie	2012	Méta-analyse	22 études	Taux de fausses couches, taux de grossesses	1975 - Décembre 2011	La méta analyse de 3 études ne retrouvait pas de différence significative en termes de taux de fausses couches entre le groupe traité par Levothyroxine en cas d'auto immunité et le groupe non traité : RR 0.58 IC95(0.32 – 1.06), I²=0% . Une seule étude citée concernant l'hypothyroïdie sub clinique et l'infertilité: pas de différence significative entre le groupe traité et celui non traité en termes de taux de grossesses ou de taux de fausses couches.	Méthodologie: recherche sur bases de données PRISMA = 85.2% (soit 23/27, items manquants: 5, 12, 15, 19)	AMP
REF 84	The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. - Busnelli	Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO; Ac anti TG)	2016	Méta-analyse	12 (6 études de cohorte prospectives, 6 études de cohorte rétrospectives) soit 4876 femmes	Taux de grossesses obtenues après une FIV ou ICSI, taux de fausses couches, taux de naissances vivantes	Janvier 1990 - Novembre 2015	9 études sur 12 ont calculé le taux de naissances vivantes: il était significativement plus bas en cas d'autoimmunité anti thyroïdienne OR 0.65 IC 95 (0.49 - 0.87) p=0.004, avec une hétérogénéité modérée à 66%. 12/12 étudiaient le taux de grossesses obtenues: pas de différence significative OR 0.90 IC95 (0.77 - 1.06), p=0.22, faible hétérogénéité 7%. 12/12 études étudiaient le taux de fausses couches: augmentation significative en cas d'autoimmunité anti thyroïdienne après méta analyse, OR 1.44 IC95 (1.06 - 1.95), p=0.02, hétérogénéité modérée à 30%.	Méthodologie: PRISMA 2009 PRISMA= 92.6% (soit 25/27, items manquants: 15, 22).	AMP
REF 85	Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. - Van Den Boogard	Hypothyroïdie subclinique (définition selon les études); Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO, Ac anti TG)	2011	Méta-analyse	43 articles: 4 sur l'hypothyroïdie vraie, 5 sur l'hypothyroïdie subclinique, 36 sur l'auto immunité antithyroïdienne	Taux de fausses couches, taux de grossesses	1975 - mai 2010	L'auto-immunité anti thyroïdienne serait un facteur de risque d'infertilité inexpliquée (4 études, OR 1.5, IC95 (1.1 -2.0), I²= 0%). Il n'y a pas d'association entre le taux de grossesse après une FIV et la présence d'anticorps antithyroïdiens (7 études, OR 0.67, IC95 (0.36 - 1.4)). Il y a une augmentation significative du risque de fausse couche spontanée en cas de présence d'Ac anti thyroïdiens hors FIV (13 études, OR 3.7, IC 95 (1.8 -7.6), I²=87%). Il n'y a pas d'augmentation significative du taux de fausse couche spontanée suite à une FIV (5 études, OR 1.6, IC 95 (0.76 - 3.5). L'auto immunité anti thyroïdienne serait un facteur de risque de fausses couches à répétition (8 études, OR 2.3, IC95 (1.5 - 3.5), I² 41%).	Méthodologie: recherche sur bases de données PRISMA = 92.6% (soit 25/27, items manquants: 11, 15)	Mixte

REF 86	Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. - Toulis	Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO; Ac anti TG)	2010	Méta-analyse	4 études prospectives pour la méta analyse et 6 autres autres pour la revue de littérature	Taux de fausses couches, taux de grossesses, taux d'accouchement	? - Juin 2009	Augmentation significative du risque de fausses couches en cas d'auto-immunité anti thyroïdienne RR 1.99, IC95 (1.42 – 2.79), p<0.001, I² 0.0% ; Absence de différence pour le taux de grossesse après un cycle de FIV RR 1.11 IC95 (0.80 – 1.53), p=0.0504, I² = 54.1%. Pas de différence en termes de taux d'accouchement : RR 0.83 IC95 (0.49 – 1.398) p=0.477 I²= 55.6%.	Méthodologie: recherche sur bases de données PRISMA = 81.5% (soit 22/27, items manquants: 5, 12, 15, 19, 22)	AMP
REF 87	Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. - Velkeniers	Hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.0 ou 4.5 mUI/L); Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO)	2013	Méta-analyse	3 essais thérapeutiques randomisés	Naissances vivantes, taux de grossesses, taux de fausses couches	? - avril 2012	Le traitement substitutif a permis une augmentation significative du taux de naissances vivantes (RR 2.76, IC95 (1.20 – 6.44), p=0.018, I²=70%), une diminution significative du taux de fausses couches (RR 0.45, IC95 (0.24 – 0.82), p=0.010, I²=26%) mais n'a pas entraîné d'augmentation significative du taux de grossesses (RR= 1.75, IC95 (0.90 – 3.38), p=0.098, I²=82%)	Méthodologie: recherche sur bases de données PRISMA = 92.6% (soit 25/27, items manquants: 19, 22)	AMP
REF 99	Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women achieving fertility - Medenica	Autoimmunité anti thyroïdienne; hypothyroïdie vraie; hypothyroïdie subclinique	2015	Revue systématique	?	Pas de protocole	1990 - 2014	L'hypothyroïdie subclinique est un facteur de risque de fausses couches précoces et tardives, il faut initier un traitement substitutif en cas d'infertilité, il s'agit d'un facteur de risque d'échec de FIV malgré le traitement. L'autoimmunité antithyroïdienne est un facteur de fausses couches précoces et tardives, le traitement substitutif est controversé dans cette situation.	Méthodologie: recherche sur bases de données PRISMA = 14.8% (soit 4/27, items manquants: 1, 5 à 25, 27)	AMP
REF 100	Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. - Mintziori	Hyperthyroïdie	2016	Revue systématique	?	Pas de protocole	1952 - 2015	L'hyperthyroïdie peut être un facteur de risque d'infertilité féminine. Il est recommandé de traiter l'hyperthyroïdie en préconceptionnel, afin d'obtenir une TSH normale.	PRISMA = 11.1% (soit 3/27, items manquants: 1, 2, 5 à 25, 27)	Mixte

REF 101	Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity - Artini	Autoimmunité anti thyroïdienne (Ac anti TPO; Ac anti TG)	2013	Revue systématique	?	Pas de protocole	1990 - 2012	Augmentation de la prévalence de l'auto-immunité anti thyroïdienne en cas d'infertilité féminine (7 études dont 4 décrites), l'auto immunité est un facteur de risque de fausses couches (15 études citées dont 6 décrites) sauf en cas de PMA, l'autoimmunité anti thyroïdienne et il est recommandé de réaliser un dépistage systématique afin de mettre en place une substitution en L-Thyroxine, même si son efficacité est discutée	PRISMA = 7.4% (soit 2/27, items manquants: 1, 2, 4 à 25, 27)	AMP
REF 102	Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? - Minziori	Hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 2.5 mUI/L ou 4.5 mUI/L)	2016	Revue systématique	?	Pas de protocole	1981 - 2015	Prévalence estimée de l'hypothyroïdie subclinique est d'environ 10% chez les patientes infertiles. Les sociétés savantes recommandent de doser la TSH en cas d'infertilité et de traiter par L Thyroxine si la TSH > 4.5mUI/L. Les auteurs recommandent de traiter si la TSH > 2.5mUI/L.	PRISMA = 25.9% (soit 7/27, items manquants: 1, 5 à 19, 21, 22, 23, 25)	AMP

Tableau 13. Caractéristiques des revues de la littérature et méta-analyses étudiées

Vu, le Président du Jury,
Pr Paul Barrière

Vu, la Directrice de Thèse,
Dr Agnès Colombel

Vu, le Doyen de la Faculté,

RESUME

NOM : DEPOUTOT

PRENOM : ELISABETH

Titre de Thèse : Maladies thyroïdiennes et infertilité : Revue de la littérature

- Introduction : L'infertilité est définie comme une incapacité à concevoir malgré 12 mois de rapports sexuels réguliers selon l'OMS. Ces dernières années, plusieurs études ont suggéré un lien de causalité entre la présence de maladies thyroïdiennes et l'infertilité féminine. L'impact de l'hypothyroïdie subclinique (TSH comprise entre 4.5 et 10 mUI/L et T4L normale, ou une TSH comprise entre 2.5 et 10 mUI/L et une T4L normale, selon les auteurs) et l'impact de l'auto-immunité antithyroïdienne sur l'infertilité féminine sont particulièrement controversés. L'objectif de notre recherche était : d'une part, d'évaluer l'intérêt d'un dépistage des maladies thyroïdiennes chez la femme en cas d'infertilité ; et d'autre part, d'évaluer la balance bénéfices-risques d'un traitement des maladies thyroïdiennes chez la femme en cas d'infertilité.

- Méthodes : Revue systématique de la littérature de Janvier 2000 à décembre 2017. Établissement d'équations de recherche. Sélection et évaluation méthodologique des articles.

- Résultats : 47 articles ont été retenus et analysés. Les maladies thyroïdiennes sont des pathologies fréquentes en cas d'infertilité féminine. Les liens de causalité entre l'hypothyroïdie subclinique quelle que soit sa définition (TSH comprise entre 4.5 et 10 mUI/L ou comprise entre 2.5 et 10 mUI/L, et T4L normale), ou entre l'auto-immunité antithyroïdienne, et l'infertilité féminine n'ont pas été mis en évidence de façon robuste. Nos résultats nous permettent d'affirmer qu'il n'y a pas d'intérêt à mettre en place un traitement par L-Thyroxine avant un cycle de FIV chez les femmes ayant un dosage de TSH normal (entre 0.5 et 4.5 mUI/L) et en présence d'anticorps anti-thyroïdiens (anti TPO et/ou anti Tg). Un traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.5 mUI/L et T4L normale), avec pour objectif un dosage de TSH inférieure à 4.5 mUI/L.

- Conclusion : En l'état actuel des connaissances, un dépistage des maladies thyroïdiennes par le dosage de la TSH chez la femme en cas d'infertilité se justifie pour rechercher une hypothyroïdie vraie ou une hyperthyroïdie. Mais il n'y a pas d'intérêt actuellement démontré à doser les anticorps anti thyroïdiens (anti TPO et anti Tg). Un traitement par L-Thyroxine pourrait être bénéfique, uniquement en cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4.5 mUI/L et T4L normale).

MOTS-CLES

Infertilité ; Auto-immunité ; Hypothyroïdie ; Hyperthyroïdie ; Hypothyroïdie subclinique ; Anticorps anti-thyroïdiens ; PMA ; AMP ; L-thyroxine