

Titre: Levothyroxine in euthyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Auteurs: van Dijk M M et coll

Source: Lancet Diabetes Endocrinol 2022 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00045-6)

Type d'étude : prospective, multicentrique, randomisée, double-insu, 1/1/2013-19/9/2019

Pays: surtout Pays-Bas (13 centres), Belgique et Danemark (1 centre chacun)

Buts : Évaluer si la lévothyroxine (T4) augmente le taux de naissances vivantes en présence d'anticorps TPO

Méthodologie: Avant la grossesse, randomisation 1 :1 à T4 ou placebo. Dose de T4 ajustée selon la TSH (ex : 0,5 mcg/kg/j si TSH <1 mU/L et 1 mcg/kg/j si TSH >2,5 mU/L). Si grossesse, dose identique continuée jusqu'à l'accouchement si TSH se maintient ds les normes. Sinon, la dame est exclue et référée en endocrinologie. Étude terminée si pas de grossesse après 24 mois.

Issues primaires : taux de naissances vivantes = BB né vivant \geq 24 sem. Issues secondaires : % de perte fœtale, prématurité, morbidité maternelle et fœtale.

Inclusions : 18 à 42 ans, **TSH normale avant grossesse** (selon les normes de chaque centre) et antécédent de 2 ou plus pertes fœtales avant 20 sem (pas forcément consécutives; test de grossesse positif et objectivation clinique de la perte fœtale) et anticorps TPO + (selon les normes du chaque centre).

Exclusions : SAPL, maladies auto-immunes, maladies thyroïdiennes avérées, participation antérieure à l'étude, contre-indication à la prise de T4.

Analyses : Taille de l'échantillon calculée à 120 femmes /groupe, basée sur une augmentation de 20% du taux de naissances vivantes sous T4 à partir de 55%. Analyse par intention de traiter et per-protocole. 2 analyses de sous-groupes planifiés : TSH > ou < 2,5 mU/L et 2 ou \geq 3 pertes fœtales antérieures. Analyses statistiques conventionnelles.

Résultats: Étude arrêtée prématurément en raison du manque de recrutement.

187 femmes randomisées (**94 vs 93**), mais **64** ds le groupe T4 et **73** ds le groupe placebo complètent l'étude. À noter : ds le groupe T4, 1 hypothyroïdie subclinique et 3 hyperthyroïdies subcliniques mais ds le groupe placebo, 8 hypothyroïdies subcliniques avec le temps.

Caractéristiques de base similaires : 81% caucasiennes, 56% vs 60% nullipares, moyenne de l'IMC 25, de l'âge 34 ans, du nombre de perte fœtale 2,8 vs 2,9, de la TSH 2,1 mU/L.

Taux de naissances vivantes statistiquement non différents : 47 (50%) vs 45 (48%) RR 1,03-IC 95% 0,77-1,38. Temps de conception (9,1 vs 9,8), taux de grossesse (73% vs 78%), de technique de reproduction (27% vs 28%), perte fœtale >20sem (23% vs 33%), prématurité (6% vs 4%), morbidité (7% vs 8%) : **non différents**
Pas de différence selon le niveau de TSH et du nombre de pertes fœtales antérieures.

Discussion des auteurs : **Forces** : exclusion des SAPL; étude pragmatique qui permet la généralisation; ajustement de la dose selon la TSH;

Limitations : planification de l'étude alors que peu de données existaient et que le taux de positivité des anticorps TPO était décrit comme étant plus élevé ds la groupe perte fœtale; en conséquence, calcul de la taille de l'échantillon inexact. Arrêt prématuré de l'étude. Techniques de mesure des anticorps TPO différentes d'un centre à l'autre. Taux élevé d'arrêt de la médication.

Conclusion des auteurs : La lévothyroxine n'augmente pas le taux de naissances vivantes chez les femmes avec pertes fœtales à répétition (tout comme celles avec problème d'infertilité).

Discussion du groupe : Manque d'information sur la population éligible, le bilan d'avortements à répétition (autres causes recherchées?). Quand les dysthyroïdies ont été diagnostiquées? Avant ou pendant la grossesse? **Forces** : début avant la grossesse de la T4, preuve de la perte fœtale antérieure (exclusion des grossesses biochimiques). Sous-estimation des pertes au suivi amenant un manque de puissance. Validité

interne faible à modérée en raison du manque de puissance et de l'arrêt sans intervention d'un comité de surveillance (celui-ci aurait pu l'arrêter avant).

Conclusions : Arrêtons de faire des anticorps TPO chez les femmes avec avortements à répétition si la TSH est normale. Leur résultat ne change pas la prise en charge.