

IMPACT DE LA FONCTION THYROÏDIENNE DANS LES INSÉMINATIONS ARTIFICIELLES AVEC SPERME DE DONNEUR CHEZ DES FEMMES FERTILES

LABYE L (1), WENDERS F (2), NISOLLE M (3), HENRY L (4)

RÉSUMÉ : Cette étude rétrospective, incluant 526 patientes, s'intéresse à l'effet de la fonction thyroïdienne sur le résultat des inséminations artificielles avec sperme de donneur chez des patientes a priori fertiles. Il n'existe aucune différence significative dans les caractéristiques des patientes et leur bilan de fertilité. Bien que la fertilité soit influencée par la fonction thyroïdienne, cette étude montre que les taux de grossesse et de naissance obtenus ne sont pas influencés par le taux de TSH dosé avant le début des inséminations. Toutefois, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le bon déroulement de la grossesse et le développement cérébral foetal. Il est donc important d'évaluer la fonction thyroïdienne en début de grossesse et d'instaurer un traitement substitutif si nécessaire (si TSH > 2,5 mUI/l). En effet, la grossesse est considérée comme un stress pour la thyroïde et une fonction thyroïdienne limitée avant la grossesse peut décompenser pendant celle-ci.

MOTS-CLÉS : *Hypothyroïdie - Grossesse - Assistance médicale à la procréation - Thyroestimuline - Insémination intra-utérine*

IMPACT OF THYROID FUNCTION ON INTRAUTERINE INSEMINATION AMONG FERTILE WOMEN

SUMMARY : This retrospective study compares the impact of TSH level on the result of intrauterine insemination (IUI) with donor sperm in fertile women. There is no difference in women characteristics and their fertility. Despite the fact that the thyroid hormones influence fertility, this study shows that TSH before IUI doesn't influence pregnancy and live birth rates. However, thyroid hormones are important for the foetal brain development and pregnancy. Therefore, it is important to evaluate the thyroid function and prescribe a treatment if needed, (if TSH > 2.5 mUI/l) as the pregnancy is a stressful factor for thyroid and an infraclinical hypothyroidism can evolve into a clinical hypothyroidism in pregnant women.

KEYWORDS : *Hypothyroidism - Pregnancy - Assisted reproductive technology - Thyroid-stimulating hormone - Intra-uterine insemination*

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente dans la population. Elle touche entre 2 et 4 % des femmes en âge de procréer, prévalence qui varie en fonction des études et de la population considérée (1). Ses étiologies les plus courantes sont une carence en iode et une thyroïdite auto-immune de Hashimoto (2). Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hypothyroïdie infraclinique. Elle se définit comme une augmentation du taux de TSH, supérieur à 4 mUI/l, avec un taux d'hormones thyroïdiennes circulantes dans les limites de la normale et l'absence de symptomatologie clinique.

L'hypothyroïdie peut avoir des conséquences néfastes, non seulement pour le fœtus mais également pour la mère. En effet, des études ont mis en évidence un risque accru d'hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, accouchement prématuré, hémorragie du postpartum... Les conséquences fœtales peuvent être un petit poids de naissance, un déficit neuro-développe-

mental, avec un quotient intellectuel inférieur à la population normale ou un déficit moteur spastique (3).

Durant la grossesse, il existe des modifications physiologiques de la fonction thyroïdienne. Premièrement, l'hyperoestradiolémie entraîne une augmentation de la synthèse hépatique de la protéine transporteuse des hormones thyroïdiennes, la TBG, ainsi que sa sialylation, augmentant sa demi-vie plasmatique. Il y a, par conséquent, une fixation plus importante de T3 et T4, et une sécrétion accrue de ces hormones par la thyroïde afin de maintenir les taux de fraction libre, active, dans les limites de la normale. Ensuite, le taux d'iode sanguin diminue et ce, pour trois raisons. La clairance rénale d'iode augmente, l'hyperoestrogénie entraîne un ralentissement du symporteur sodium-iode et le fœtus se fournit en iode dans la circulation maternelle via un passage transplacentaire. Une autre modification de la fonction thyroïdienne observée lors de la grossesse est liée à la ressemblance entre l'hormone chorionique gonadotrope humaine sécrétée par le placenta, l'hCG, et la TSH, qui ont des structures homologues. Par conséquent, il y a une croissance du volume de la thyroïde et une majoration de la sécrétion de T3 et T4, accompagnées d'une diminution de la TSH par les mécanismes de rétrocontrôle. Enfin, le placenta sécrète une désiodase de type 3 avec, comme conséquence, une élévation de reverse T3, inactive. Ces différents mécanismes expliquent que la grossesse est considérée comme un stress

(1) Etudiante 4^{ème} Master Médecine, Liège Université, Belgique.

(2) Biologiste, (4) Directrice du CPMA-ULiège, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

pour la thyroïde maternelle. Une fonction thyroïdienne limite avant la grossesse peut donc décompenser pendant celle-ci. Pour cette raison, les recommandations internationales, et notamment américaines (4), ont fixé la valeur limite supérieure de TSH à 2,5 mUI/l en période périconceptionnelle et durant le premier trimestre de la grossesse (3).

Seulement quelques études ont été menées sur les effets d'une hypothyroïdie clinique ou infraclinique sur la fertilité. La plupart ont été réalisées chez des patientes hypofertiles, ayant recours à des fécondations *in vitro* (FIV). La particularité de cette étude tient au fait qu'elle s'intéresse à des femmes considérées comme fertiles, bénéficiant d'inséminations artificielles avec sperme de donneur (IAD). L'utilisation de sperme de donneur, de qualité contrôlée, permet l'élimination d'un biais qui pourrait être liée à la fertilité masculine.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

PATIENTES

Cette étude rétrospective a recensé l'ensemble des patientes ayant eu recours à une ou plusieurs IAD dans le centre de Procréation médicalement assistée de l'Université de Liège, sur le site du CHR-Citadelle. Il s'agit de patientes homosexuelles belges ou françaises, de femmes seules exprimant un désir de grossesse, ainsi que de couples hétérosexuels dont l'infertilité est d'origine masculine. Pour ces derniers, l'exploration a mis en évidence une azoospermie, d'origine diverse, comme un cancer testiculaire, une mutation génétique etc. Par conséquent, il s'agit de femmes en âge de procréer, a priori fertiles. Nous avons limité l'analyse aux patientes de moins de 36 ans afin de ne pas avoir d'impact de l'âge sur la qualité ovocytaire.

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016, 2.373 inséminations avec sperme de donneur ont été réalisées chez 732 patientes. Les patientes dont la valeur de TSH précédant le début du traitement n'a pas été encodée dans le dossier médical, ou dont la biologie d'origine n'a pas été jointe ont été exclues. On a également exclu les cycles pour lesquels le résultat de l'insémination n'a pas été communiqué. Les patientes dont un traitement substitutif par lévothyroxine a été instauré après ce dosage initial de la fonction thyroïdienne ont été, par ailleurs, exclues. Au final, l'analyse prend donc en considération 526 patientes, réparties en trois

cohortes en fonction de la valeur de la TSH. Cette étude rétrospective s'intéresse aux résultats des inséminations en termes de grossesses biologiques et cliniques et l'évolution de celles-ci, à savoir fausse-couche précoce ou tardive, interruption médicale ou suivi jusqu'à l'accouchement.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables nominales ont été retranscrites en nombre et fréquence. Les données continues ont été, quant à elles, reportées en moyenne et écart-type. L'analyse statistique a été réalisée au moyen d'un programme Excel. Le student test a été utilisé pour comparer les données nominales, et le test du «chi-carré» pour les valeurs continues. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES

Sur les 526 patientes incluses dans cette étude, 412 ont une TSH inférieure à 2,5 mUI/l et font partie du groupe A contrôle. Cette limite correspond à la valeur supérieure normale de TSH en période périconceptionnelle et durant le premier trimestre de la grossesse recommandée par un groupe d'experts américains (4). Le groupe B comprend 86 patientes dont la TSH se situe entre 2,5 et 4 mUI/l et le groupe C, 28 patientes en hypothyroïdie biologique avec une TSH supérieure à 4 mUI/l. L'analyse de différentes données (Tableau I) comme l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le pourcentage de fumeuses, les troubles des cycles menstruels ont mis en évidence que ces trois groupes de patientes étaient similaires. Les antécédents obstétricaux sont également repris dans ce tableau.

La fertilité est évaluée au moyen d'un bilan pelvien et la réserve ovarienne (Tableau II). La perméabilité tubaire a été étudiée par hystérosalpingographie chez toutes les patientes. Une obstruction tubaire unilatérale ou une perméabilité douteuse ont été observées chez 4 % (n=17) du groupe A, 6 % (n=5) du groupe B et 3,6 % (n=1) du groupe C. Des malformations utérines de type héli-utérus ont également été observées chez deux patientes du groupe A et une du groupe B. Une patiente du groupe B présentait également un utérus bifide avec une cloison occupant plus de deux tiers de la cavité, et un canal cervical unique. Cette patiente a bénéficié d'une résection de la cloison par hystérocopie avant le début des inséminations. En cas

Tableau I. Caractéristiques des patientes réparties en trois groupes en fonction du taux de TSH. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm écart-type ou par le nombre de patientes avec % entre parenthèses.

	TSH < 2,5 mUI/l (n= 412)	TSH 2,5-4 mUI/l (n=86)	TSH > 4 mUI/l (n=28)	Valeur de p groupe A versus B	Valeur de p groupe A versus c
Age moyen au début du traitement (ans)	30,7 (\pm 3,8)	30,6 (\pm 6,8)	30,5 (\pm 3,3)	> 0,2	> 0,2
IMC (kg/m ²)	24,5 (\pm 4,9)	24,9 (\pm 5,5)	23,7 (\pm 6,2)	> 0,2	> 0,2
Consommation tabac	99 (23,8 %)	20 (23,3 %)	7 (25 %)	> 0,2	> 0,2
Troubles ovulatoires et irrégularité des cycles	35 (8,5%)	4 (4 %)	1 (3,6 %)	> 0,2	> 0,2
Antécédents obstétricaux					
- parité	6 (1,5 %)	1 (1,1 %)	0		
- FCS	12 (2,9 %)	0	0		
- IVG	7 (1,7 %)	2 (2,3 %)	0		
- GEU	0	1 (1,1 %)	0		

IMC : indice de masse corporelle. FCS : fausse couche spontanée. IVG : interruption volontaire de grossesse. GEU : grossesse extra-utérine.

Tableau II. Bilan de fertilité des patientes réparties en trois groupes en fonction du taux de TSH. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm écart-type ou par le nombre de patientes avec % entre parenthèses.

	TSH < 2,5 mUI/l (n= 412)	TSH 2,5-4 mUI/l (n=86)	TSH > 4 mUI/l (n=28)	Valeur de p groupe A versus B	Valeur de p groupe A versus c
TSH (mUI/l)	1,5 (\pm 0,7)	3 (\pm 0,4)	5,8 (\pm 3,5)		
Bilan pelvien					
- obstruction tubaire	17 (4%)	5 (6%)	1 (3,6%)		
- hémi-utérus	2 (0,5%)	1 (1,1%)	0		
- utérus bifide	0	1 (1,1%)	0		
Réserve ovarienne					
- FSH à J3 (UI/l)	6,7 (\pm 2)	6,7 (\pm 2)	6,2 (\pm 1,7)	> 0,2	> 0,2
- E2 à J3 (pg/ml)	44,8 (\pm 33,5)	48,4 (\pm 60,9)	36,9 (\pm 14,6)	> 0,2	> 0,2
- CFA (/2 ovaires)	15,6 (\pm 8,9)	13,3 (\pm 9,1)	18,4 (\pm 11,7)	> 0,2	> 0,2
- AMH (ng/ml)	4,2 (\pm 3,4)	3,9 (\pm 3,5)	4,1 (\pm 2,2)	> 0,2	> 0,2

E2 : Œstradiol. J3 : 3e jour du cycle. CFA : compte des follicules antraux. AMH : hormone antimüllérienne.

d'obstruction tubaire unilatérale, l'insémination n'a été réalisée que si le follicule dominant était du côté controlatéral. L'obstruction tubaire peut être d'origine diverse, comme la présence d'un polype au niveau cornual ou suite à une salpingectomie. Pour les patientes possédant un hémi-utérus, un bilan iconographique a été réalisé afin d'exclure une anomalie des annexes ou du système néphro-urinaire.

Un autre facteur important pour déterminer la fertilité féminine est la réserve ovocytaire. Elle est évaluée au moyen de quatre critères : le taux de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'oestradiol (E2) au 3^{ème} jour du cycle, le compte des follicules antraux (CFA <10mm) et l'hormone antimüllérienne (AMH). Ce dernier critère est indépendant du cycle menstruel et est plus sensible pour déterminer la réserve ovarienne.

La fonction thyroïdienne est évaluée au moyen de la TSH. Ses valeurs moyennes sont

1,5 (\pm 0,7), 3,0 (\pm 0,4) et 5,8 (\pm 3,5) mUI/l, respectivement pour les groupes A, B et C. Ainsi, d'une façon générale, en dehors de la fonction thyroïdienne, la population de patientes étudiées dans chacune de ces trois cohortes est comparable, tant du point de vue des habitudes de vie et des antécédents obstétricaux que du bilan pelvien et de la réserve ovarienne.

RÉSULTATS DES INSÉMINATIONS ARTIFICIELLES (TABLEAU III)

Dans le groupe A contrôle, 1311 IAD ont été réalisées chez 412 patientes. Cela a permis d'obtenir 255 grossesses, soit 19,5 % des cycles. Pour ces grossesses, 163 (39,6 % des IAD) ont évolué jusqu'à l'accouchement dont 7 (0,53 %) sont des grossesses gémellaires. Dans le groupe B, les 86 patientes ont bénéficié de 244 IAD, dont 47 ont mené à une grossesse, soit 19,3 % des cycles. Les accouchements sont au nombre de 35 (14,3 %) dont 3 de grossesses

Tableau III. Résultats des inséminations artificielles avec sperme de donneur (IAD) en fonction du nombre de cycles réalisés dans chaque cohorte selon le taux de TSH de base.

	Groupe A N= 412 1311 cycles	Groupe B N= 86 244 cycles	Groupe C N=28 93 cycles	Valeur de p groupe A versus B	Valeur de p groupe A versus c
Nombre de grossesses obtenues	255 (19,5 %)	47 (19,3 %)	19 (20,4 %)	> 0,05	> 0,05
Naissances vivantes totales	163 (12,4 %)	35 (14,3 %)	10 (10,8 %)	> 0,05	> 0,05
Grossesses gémeillaires vivantes	7 (0,53 %)	3 (1,2 %)	0	> 0,05	> 0,05
Fausses couches		2 (0,8 %)	3 (3,2 %)	> 0,05	> 0,05
MFIU	37 (2,9 %)	0	0	> 0,05	> 0,05
IMG	3 (0,2 %)	0	1 (1,1 %)	> 0,05	> 0,05
GEU	1 (0,08 %)	1 (0,4 %)	0	> 0,05	> 0,05

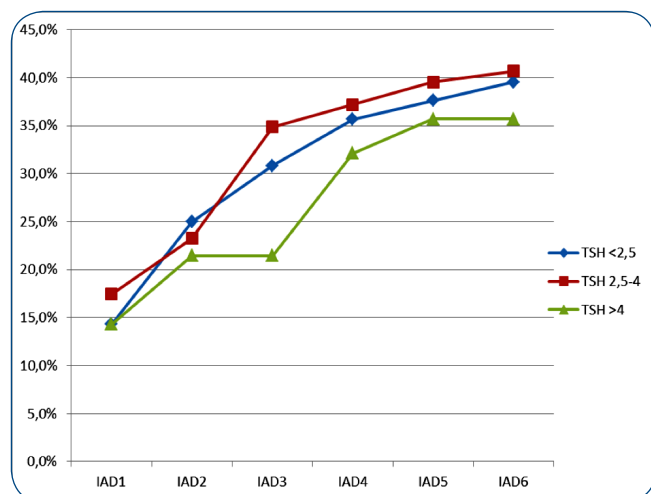
MFIU : mort fœtale *in utero*. IMG : interruption médicale de grossesse. GEU : grossesse extra-utérine.

gémellaires. Enfin, 93 IAD ont été réalisées dans le groupe C, permettant d'obtenir 19 grossesses (20,4 %), et 10 naissances (10,8 %).

Certaines grossesses ont évolué vers des fausses couches spontanées précoces. Il y en a eu, respectivement, 37 (2,9 %), 2 (0,8 %) et 3 (3,2 %) pour les groupes A, B et C. Il n'y a donc pas de différence significative du taux de fausse couche en fonction du taux de TSH. Il n'y a pas non plus de différence significative des taux de mort fœtale *in utero* (MFIU), d'interruption médicale de grossesse (IMG), ni de grossesse extra-utérine (GEU).

La **Figure 1** représente le pourcentage cumulatif des naissances vivantes pour chacune des

Figure 1. Pourcentage cumulatif des naissances vivantes pour l'ensemble des patientes de chacun des trois groupes différenciés en fonction du taux de la TSH au fur et à mesure des inséminations artificielles successives avec sperme de donneur (IAD).



cohortes. Ces courbes sont comparables et parallèles. Nous pouvons en déduire que le taux de grossesse n'est pas réduit en cas d'hypothyroïdie chez les patientes *a priori* fertiles, et qu'il augmente avec le nombre de cycle d'insémination de manière similaire et ce, quel que soit le taux de TSH. Au terme des cycles de traitement par insémination, 39,6 %, 40,7 %, 35,7 % des patientes des groupes A, B et C, respectivement, ont obtenu une naissance vivante ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Dans notre étude rétrospective, il n'y a pas de différence significative dans l'évolution des IAD entre ces trois cohortes, réparties en fonction du bilan thyroïdien. La revue de la littérature montre que peu d'études ont été menées afin de comparer l'évolution des IAD chez des patientes considérées comme fertiles en fonction du bilan thyroïdien. Lors de notre étude, les patientes ayant bénéficié d'IAD de 2014 à 2016 ont été réparties en trois cohortes en fonction de leur taux de TSH avant le début des IAD. L'étude de ces trois groupes de patientes a mis en évidence l'absence de différence significative tant dans les caractéristiques que dans le bilan de fertilité des patientes. Malgré le fait que des études attribuent un rôle aux hormones thyroïdiennes dans la maturation ovocytaire, la présence de ces hormones dans le liquide folliculaire et la présence de récepteurs à T3 sur les cellules du cumulus, de la granulosa et de l'ovocyte lui-même, il n'y a pas, dans cette étude, de différence significative dans le taux de grossesses obtenues, ni le taux de fausses couches.

Tableau IV. Critères d'indication de dosage de TSH en cas de désir de grossesse selon l'Endocrine Society (4).

Age > 30 ans
Antécédent, personnel ou familial, de pathologie thyroïdienne
Antécédent, personnel ou familial, de pathologie auto-immune, y compris le diabète de type I et le vitiligo
Présence d'un goitre
Clinique évoquant une hypo- ou une hyperthyroïdie
Anticorps antithyroïdiens positifs, notamment anticorps anti-thyropéroxydase
Bilan d'infertilité
Antécédent de fausse couche ou accouchement prématuré
Antécédent de radiothérapie cervicale ou cérébrale
Antécédent de chirurgie thyroïdienne
Traitement par lévothyroxine en cours
Résidence dans une région de carence en iode

Toutefois, une méta-analyse réalisée par Busnelli et coll. en 2016 (5) a démontré la relation entre une auto-immunité thyroïdienne, et en particulier la présence d'anticorps anti thyropéroxydase (Ac anti-TPO) et l'infertilité, via un taux accru de fausses couches, probablement dû à un taux d'hormones thyroïdiennes plus faible lié à une insuffisance thyroïdienne secondaire. De plus, Monteleone et coll. ont mis en évidence la présence d'anticorps dans le liquide folliculaire (6). Ce climat auto-immun serait néfaste pour le développement fœtal (2). Par conséquent, l'auto-immunité thyroïdienne participe à une augmentation du taux de fausses couches, mais n'influence pas le taux de grossesses. Selon une étude menée par Negro, un traitement substitutif par thyroxine améliorerait le taux de fausses couches en cas de positivité des anticorps anti-TPO (7, 8).

Selon les experts américains (4), un dépistage systématique n'est pas recommandé pour toutes les patientes en âge de procréer. Toutefois, il est important de dépister les pathologies thyroïdiennes chez les patientes présentant des facteurs de risque, repris dans le **Tableau IV**. En effet, même si l'influence de la fonction thyroïdienne sur l'évolution de la grossesse est controversée, son traitement est simple, efficace, peu onéreux, sans risque pour le fœtus, et permet de réduire les risques fœtaux encourus. Ce traitement consiste en une hormonothérapie substitutive par lévothyroxine de 2 à 2,4 µg par kg et par jour, en une prise le matin à jeun. Si une substitution thyroïdienne était déjà en cours, il est nécessaire de la majorer d'environ 30 % endéans les six premières semaines d'aménorrhée. L'objectif est de maintenir une TSH inférieure à 2,5 mUI/l. Si l'hypothyroïdie est due à une carence en iode, objectivée par une mesure de l'iodurie dans des urines de 24 heures, des suppléments d'iode peuvent être prescrits, à la dose de 200 à 300 µg par jour selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette supplémentation doit débuter le plus précocement possible et ce, avant la fin

du premier trimestre (9). Il est également recommandé à toutes les femmes enceintes d'utiliser de préférence du sel de cuisine iodé.

Malheureusement, par manque de données enregistrées dans les dossiers médicaux, on ne peut prendre en compte la concentration de T4 libre ni le taux des anticorps anti TPO. De plus, il est possible que les patientes en hypothyroïdie aient débuté un traitement substitutif et que cela n'ait pas été rapporté dans le dossier médical du centre de procréation médicalement assistée. Il serait, par conséquent, opportun de réaliser dans le futur une étude prospective, recrutant une population de femmes *a priori* fertiles, et d'évaluer le taux de grossesses et leurs évolutions en fonction de la TSH et surtout, des anticorps anti-TPO.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective de 526 patientes *a priori* fertiles et ayant eu recours à une IAD, ne permet pas de mettre en évidence de différence significative dans le taux de grossesses obtenues et l'évolution de celles-ci en fonction de la TSH. Toutefois, l'hypothyroïdie peut avoir des conséquences néfastes tant pour la mère que pour le fœtus. Un dépistage ciblé est donc conseillé si la patiente présente les facteurs de risque. Si le taux de TSH est accru, un traitement substitutif, par lévothyroxine, peut être instauré. En effet, ce traitement est efficace pour prévenir les complications, a peu d'effets indésirables et est peu onéreux. De plus, dans la population générale, la valeur limite supérieure de la TSH est fixée à 4 mUI/l, mais en cas en période péri-conceptionnelle et durant le premier trimestre de la grossesse, il est abaissé à 2,5 mUI/l. En effet, la grossesse est considérée comme un stress important pour la thyroïde et une fonction thyroïdienne déficitaire compensée antérieurement peut décompenser durant la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Poppe K, Velkeniers B, Glinoert D.— Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol*, 2007, **66**, 309-321.
2. Gronier H, Sonigo C, Jacquesson L.— Impact du fonctionnement thyroïdien sur la fertilité du couple. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015, **43**, 225-233.
3. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, et al.— Hypothyroïdie: du désir de grossesse à l'accouchement. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, **35**, 240-248.
4. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al.— Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society-clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, **97**, 2543-2565.
5. Busnelli A, Alessio P, Luigi F, et al.— The Impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2016, **22**, 775-790.
6. Monteleone P, Parrini D, Flaviana P, et al.— Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*, 2011, **66**, 108-114.
7. Toulis K, Goulis D, Vanetis C, et al.— Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2010, **162**, 643-652.
8. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al.— Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies : a prospective study. *Hum Reprod*, 2005, **20**, 1529-1533.
9. Bricaire L, Groussin L.— Pathologies thyroïdiennes et grossesse. *Rev Med Interne*, 2015, **36**, 203-210.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, Belgique.
Email : xxxxxxxxxxxx@chuliege.be