

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

CELINECHANTELOUBE

NEE LE 24 OCTOBRE 1988 A FECAMP

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 OCTOBRE 2016

**Une diminution isolée du taux d'AMH peut-elle
réduire les chances de succès en Assistance Médicale
à la Procréation avec don de spermatozoïdes ?
Etude rétrospective au CECOS du CHU-Hôpitaux
de Rouen**

Président du jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Directrice de thèse : Madame le Professeur Nathalie RIVES

Membres du jury : Monsieur le Professeur Eric VERSPYCK

Madame le Docteur Brigitte CLAVIER

Monsieur le Docteur Adnene TRIMECH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

A Monsieur le Professeur Hervé Lefebvre,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de votre soutien et de votre bienveillance tout au long de mon internat. Merci d'ouvrir les portes de l'endocrinologie à la gynécologie médicale, et de nous intégrer aussi facilement à votre service.

A Madame le Professeur Nathalie Rives,

Merci de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail et d'avoir accepté de l'encadrer. Je voudrais vous remercier pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé notamment par les nombreux travaux que vous suivez mais qui n'empêchent en rien votre bienveillance et votre réactivité. Un grand merci de m'intégrer à votre équipe et à votre service passionnant pour les deux prochaines années.

A Monsieur le Professeur Eric Verspyck,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir intégrée au centre de planification familiale, qui m'a permis de m'épanouir dans l'exercice de la gynécologie médicale, et de m'avoir soutenue dans mon projet de post internat.

A Madame le Docteur Brigitte Clavier,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Un grand merci pour l'enseignement que tu m'as apporté tout au long de mon année passée au CHU. Merci également de m'avoir transmis la passion et la rigueur que l'AMP requiert.

A Monsieur le Docteur Adnene Trimech,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir transmis votre passion pour l'AMP dès mon arrivée en tant que jeune interne et de me faire confiance pour mon post internat. Je suis enchantée de passer ces deux prochaines années dans votre équipe.

Merci à toute l'équipe de gynécologie du CHU,

Aux Pr Marpeau et Pr Roman pour leurs consultations uniques et si intéressantes, aux Dr Dietrich, Dr Madeuf et Dr Ness pour m'avoir initié à l'examen périnéal et sénologique avant chirurgie. A mes cointernes Sandra, Laurianne, Clotilde, Salwa, Elodie et Aurélie. Merci à toute l'équipe du centre de planification familiale pour son accueil et sa grande générosité.

Merci à toute l'équipe du service d'AMP de Rouen,

Aux Dr Chanavaz-Lacheray, Dr Mokdad, Dr Lefebvre, Dr Delaunay, Dr Letailleur. Merci pour la formation que vous m'avez apportée. Aux sages-femmes Sylvie, Amandine, Christine, et Claire pour leurs précieux conseils.

Merci à toute l'équipe de la maternité et du service d'AMP du Havre,

Au Dr Talbot, merci de m'avoir considérée comme une interne « comme les autres » et de m'avoir initiée à toute la richesse de votre spécialité. Un grand merci de me faire confiance pour ces deux années à venir, que ce soit en AMP ou en gynécologie médicale.

Merci à toute l'équipe du laboratoire de biologie de la reproduction,

A mes deux « top-chefs » France et Fanny. Un grand merci pour votre accueil, votre gentillesse, votre écoute, votre formation.... J'ai énormément appris à votre contact et suis enchantée de passer ces deux prochaines années à vos côtés.

A Clémence et Audrey, je vous souhaite plein de bonheur dans les mois qui viennent !

A Cynthia, heureuse de te retrouver dans peu de temps !

Aux techniciennes (et technicien) du laboratoire, Lydie, Elodie, Sophie, Julie, Romain.

A toute l'équipe recherche, aux secrétaires.

Merci à toute l'équipe du service d'AMP et de Biologie de la Reproduction du CHRU de Lille,

Ce semestre d'inter-CHU a dépassé toutes mes espérances. Merci aux Pr Dewailly, Pr Catteau-Jonard, Dr Thomas, Dr Decanter, Dr Robin, Dr Lefebvre, Dr Leroy, Dr Plouvier, Dr Lobert, Dr Bruyneel pour votre accueil, votre formation, votre gentillesse et votre professionnalisme. Vous m'avez ouvert les yeux à ce qui se faisait « ailleurs » et je vous en suis très reconnaissante. Merci aux « soignantes », aux secrétaires, à Christine de s'être gentiment dévouée pour mes dossiers, à l'équipe des médecins et techniciens du Laboratoire de Biologie

de la Reproduction... Merci à toutes mes co-internes de Lille, Aurélie, Camille R, Camille G, Solweig, Hélène et Juliette. Je vous souhaite de réussir dans vos projets et espère vous revoir très bientôt dans le Nord ! Enfin un grand merci à toute l'équipe de biostatistiques pour leur aide très précieuse.

Merci à mes amis,

- Mes amis de toujours. Benjy, Laure, Astrid, David, Thomas, Lucie, Adeline, Matthieu, Emmanuelle, Lucas, Emilie : Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et surtout ceux à venir !

- Mes copines d'études. Jennifer et Adèle, 10 ans après je suis si fière de vous ! Merci de votre présence et de votre soutien à chaque étape de ces longues études.

Merci à ma famille,

- A mes parents, merci infiniment pour tout ce que vous m'avez apporté et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises. Merci de m'avoir soutenue durant ces longues études et de m'avoir encouragée dans les moments difficiles. L'aboutissement de ce travail ne serait rien sans votre présence à mes côtés. Merci Papa de m'avoir fait découvrir le plaisir et la passion de l'exercice de la médecine. Merci Maman de me rappeler qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie !

- A mamie Christiane. Merci de ta bienveillance et de tes encouragements depuis toutes ces années. Je sais qu'il y a toujours un cierge qui brule quelque part pour moi.

- A papy Jacques qui, de là où il est, j'en suis sûre, garde un œil sur sa petite fille et est très fier d'elle.

- A mon petit frère et mes deux sœurs. Fab je te souhaite de t'épanouir dans ta nouvelle vie et je compte sur toi pour me faire reprendre le sport ! Hélène et Jessica je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur au sein de votre petite famille.

- A Damien. Un grand merci pour ton soutien pendant la rédaction de ce travail. Merci d'avoir essayé (en vain ?) de me faire comprendre les subtilités d'Excel et de Word, d'avoir été un relecteur attentif de ce travail, et surtout d'avoir pris grand soin de ma Lilly ces six derniers mois. J'ai beaucoup de chance de pouvoir partager ma vie avec toi.

Merci à tous ceux que j'ai pu oublier...

RESUME

Objectif : Comparer les taux de grossesses en don de spermatozoïdes entre les patientes présentant une diminution isolée du taux d'AMH et les patientes présentant un taux d'AMH non abaissé au CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen, afin d'essayer de définir une prise en charge adaptée en AMP avec don de spermatozoïdes.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective menée au sein du CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Les patientes ayant réalisé au moins un cycle d'AMP avec don de spermatozoïdes et disposant d'un taux sérique d'AMH datant de moins d'un an ont été incluses dans l'étude. Les taux de grossesses ainsi que les caractéristiques des patientes et des cycles d'AMP ont été comparés entre les patientes présentant une diminution isolée du taux d'AMH et les patientes ayant un taux d'AMH non abaissé.

Résultats : 204 patientes ont été incluses, soit 579 cycles d'AMP avec don de spermatozoïdes. L'indication du don était pour 76,9% représentée par une azoospermie non obstructive chez le patient, pour 19,1% par des échecs d'AMP intraconjugale et pour 3,9% par le risque de transmission d'une pathologie génétique à l'enfant. 63,7% des patientes incluses ont obtenu une naissance vivante durant l'étude. 23% des patientes (47) avaient un taux d'AMH < 2 ng/mL. Les patientes du groupe « AMH abaissée » avaient un taux de FSH significativement plus élevé et un CFA significativement plus faible que les patientes ayant un taux d'AMH non abaissé, pour un âge équivalent. De plus, en FIV, elles avaient significativement plus de dose totale de FSH, pour un nombre significativement plus faible d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes inséminés ou injectés, d'embryons obtenus et congelés ($p < 0,01$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de grossesse / cycle quelle que soit la méthode d'AMP utilisée entre les 2 groupes de patientes. En revanche, dans le sous-groupe des patientes « AMH abaissée » il y avait significativement plus de grossesse / cycle en FIV ou ICSI qu'en IAD ($p = 0,04$). Néanmoins cet avantage ne semblait concerner que les patientes de plus de 35 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les résultats obtenus en FIV ou ICSI-D. Le sous-groupe des patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL avait significativement le plus de chances de naissance à l'issue du parcours d'AMP. Les patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL ont obtenu le moins de grossesses, avec 30% de naissances à l'issue de leur parcours d'AMP.

Conclusion : En don de spermatozoïdes, les patientes ayant une baisse isolée du taux d'AMH ont de moins bon paramètres en FIV, et moins de naissances à l'issue de leur parcours d'AMP. Le seuil en dessous duquel les patientes devraient être d'emblée orientées en FIV ou ICSI-D pourrait être fixé à 1,5 ng/mL. En dessous de 1 ng/mL, l'intérêt de la prise en charge en don de spermatozoïdes devrait être discuté avec le couple, en fonction du CFA et de l'âge de la patiente.

Mots clés : Diminution de réserve ovarienne ; don de spermatozoïdes ; AMP.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
I. Le don de spermatozoïdes en France	22
A. Cadre législatif du don de spermatozoïdes	22
B. Indications du recours au don de spermatozoïdes	23
1. Azoospermie non obstructive	23
2. Echec ou contre-indication de l'AMP intraconjugale.....	28
3. Risque de transmission d'une pathologie grave à l'enfant ou à la conjointe	28
C. Le donneur de spermatozoïdes	29
D. Le couple receveur de spermatozoïdes	30
E. Critères d'appariement	32
II. AMH, reflet de la réserve ovarienne chez la femme	32
A. AMH : Reflet quantitatif de la réserve ovarienne	33
B. Rôles de l'AMH	34
C. Variabilité du taux d'AMH	35
1. Variabilité inter-individuelle	35
2. Variabilité intra-individuelle du taux d'AMH	37
D. Etiologies d'une baisse précoce du taux d'AMH	39
E. AMH : Marqueur de qualité ovocytaire ?	40
F. AMH, meilleur marqueur de réponse ovarienne en FIV	41
MATERIEL ET METHODES	42
I. Etude réalisée au sein du CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen	42
A. Population étudiée	42
B. Technique de dosage de l'AMH et normes du laboratoire	43
C. Stratégie de prise en charge au CHU-Hôpitaux de Rouen	43
1. IAD	44
2. FIV et ICSI	44
3. Préparation des paillettes de spermatozoïdes	45
II. Critères de jugement	46
III. Recueil des données	47
IV. Analyses statistiques	49
RESULTATS	50
I. Analyse descriptive des couples ayant recours au don de spermatozoïdes et des résultats en AMP au CECOS de Rouen	50
A. Indications du don de spermatozoïdes	50
B. Délai d'infertilité et délai de prise en charge en don de spermatozoïdes	51
C. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes	52
D. Résultats en don de spermatozoïdes	53
II. Comparaison des patientes ayant un taux d'AMH « diminué » versus taux d'AMH « non diminué »	56
A. Descriptif des deux groupes de patientes	56

B.	Taux de grossesse biochimique par cycle selon le taux d'AMH et la technique d'AMP utilisée	57
C.	Comparaison des caractéristiques des cycles de FIV + ICSI en fonction du taux d'AMH	58
III.	Analyses dans le sous-groupe des patientes ayant un taux d'AMH abaissé.....	59
A.	Comparaison des résultats obtenus en IAD ou FIV + ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé	59
B.	Taux de grossesse / cycle en fonction de l'âge chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé	59
C.	Comparaison des résultats obtenus en FIV ou ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé	60
D.	Taux de grossesse biochimique / cycle en fonction de la qualité des paillettes de spermatozoïdes utilisées chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé	61
IV.	Analyses en sous-groupes d'AMH inférieure à 2 ng/mL	62
A.	Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de seuils d'AMH et de la technique d'AMP utilisée	62
B.	Taux de naissance par patiente à l'issue du parcours d'AMP avec don de spermatozoïdes	62
C.	Taux cumulé de naissances vivantes par patiente en fonction du taux d'AMH et selon la technique d'AMP utilisée.	63
	DISCUSSION	67
I.	Pourquoi s'intéresser aux résultats en AMP avec don de spermatozoïdes ?	67
A.	Comparaison avec l'AMP intraconjugale.....	67
B.	Délais d'infertilité et d'attribution de paillettes de spermatozoïdes.....	68
II.	Comparaison entre les patientes ayant une baisse isolée du taux d'AMH et celles ayant un taux d'AMH non abaissé	68
A.	Taux d'AMH abaissé : marqueur de diminution de la réserve ovarienne	68
B.	Taux d'AMH abaissé et résultats en AMP	69
III.	Conduite à tenir chez les patientes ayant une baisse du taux d'AMH	69
A.	IAD ou FIV d'emblée ?.....	69
B.	FIV-D ou ICSI-D ?	70
IV.	Seuils d'AMH et choix de la technique d'AMP à adopter	71
A.	Cas des patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL.....	71
B.	Cas des patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1 et 1,5 ng/mL.....	72
C.	Cas des patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL.....	72
1.	Définition de la patiente « mauvaise répondeuse »	73
2.	Gestion des patientes « mauvaises répondeuses »	73
	CONCLUSION	76
	BIBLIOGRAPHIE	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Synthèse de l'AMH en fonction des différentes phases de la folliculogénèse. D'après Dewailly et al.

Figure 2 : Rôles de l'AMH au cours de la folliculogénèse. L'AMH est principalement sécrétée par les follicules en croissance. 1) Inhibition du recrutement initial des follicules primordiaux, 2) inhibition de la sensibilité à la FSH des follicules en croissance. D'après Broekmans et al.

Figure 3 : Evolution du taux d'AMH chez la femme. Le taux d'AMH en fonction de l'âge est représenté par la ligne rouge, qui prend en compte les 3260 valeurs signalées par un triangle bleu. D'après Kelsey et al.

Figure 4 : Représentation du taux cumulé de grossesse en fonction du taux d'AMH et du rang du cycle d'AMP, patientes ayant interrompu leur prise en charge exclues.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences cliniques, biologiques et radiologiques entre les hommes présentant une azoospermie non obstructive et une azoospermie obstructive.

Tableau 2 : Indications du recours au don de spermatozoïdes au CECOS de Rouen.

Tableau 3 : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes de l'étude.

Tableau 4 : Taux de grossesse par cycle selon le type d'AMP employée (IAD, FIV ou ICSI).

Tableau 5 : Caractéristiques des cycles de FIV et/ou ICSI avec don de spermatozoïdes.

Tableau 6 : Taux de naissance par patiente en fonction du nombre de cycles réalisés et de la technique d'AMP utilisée : (a) en IAD, (b) en FIV +/- ICSI (c) en FIV +/- ICSI chez les patientes en échec d'IAD (c).

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques entre les patientes ayant une AMH abaissée et celles ayant un taux d'AMH non abaissé. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type ou en % (n).

Tableau 8 : Comparaison des taux de grossesses biochimiques par cycle entre les deux groupes de patientes, selon la technique d'AMP utilisée.

Tableau 9 : Caractéristiques des cycles de FIV et ICSI en fonction du taux d'AMH. Les valeurs sont exprimées en moyennes avec écart type, en médianes (5^e-95^e Percentile) ou en %.

Tableau 10 : Taux de grossesse / cycle en IAD ou en FIV + ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

Tableau 11 : Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de l'âge et de la technique d'AMP, chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

Tableau 12 : Comparaison entre FIV et ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé. Les valeurs sont exprimées en médiane avec écart type ou en %.

Tableau 13 : Comparaison des paramètres spermatiques selon l'obtention ou non d'une grossesse, chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

Tableau 14 : Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de sous-groupes d'AMH (en ng/mL) et de la technique d'AMP utilisée.

Tableau 15 : Taux de naissance vivante par patiente en fonction de différents seuils du taux d'AMH (en ng/mL).

Tableau 16 : taux cumulé de naissances par patiente en fonction de différents seuils d'AMH, que ce soit en IAD (a), ou en FIV ou ICSI-D (b).

Tableau 17 : Comparaison entre les taux de grossesses en don de spermatozoïdes au CECOS du CHU-Hopitaux de Rouen et les taux de grossesses publiés par l'ABM, en don et en intraconjugal.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AMH : Anti-Mullerian Hormone

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

AZF : AZoospermia Factor

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains

CFA : Compte des Follicules Antraux

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : CytoMégaloVirus

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation *In Vitro*

FMR1 : Fragile X Mental Retardation 1

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

HTLV : Virus T Lymphotropique Humain

IAD : Insémination Avec spermatozoïdes de Donneur

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Hormone Lutéinisante

MESA : Micro Epididymal Sperm Aspiration

SA : Semaines d'Aménorrhée

SGP : Screening Génétique Pré-implantatoire

SRY : Sex determining Region of Y chromosome

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TESE : Testicular Sperm Extraction

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

INTRODUCTION

Depuis la création du premier Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme Humains (CECOS) français en 1973, le don de spermatozoïdes a permis à de nombreux couples dont l'origine de l'infertilité était masculine de réaliser leur projet de parentalité.

Dans ce cadre, plusieurs techniques sont aujourd'hui à la disposition des centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) afin d'optimiser les chances de grossesse des couples : l'insémination intra-utérine avec spermatozoïdes de donneur (IAD), la fécondation *in vitro* avec spermatozoïdes de donneur (FIV-D), la fécondation *in vitro* avec micro injection avec spermatozoïdes de donneur (ICSI-D) et le transfert d'embryon congelé (TEC).

Cependant, la problématique du manque de donneurs et donc du faible nombre de paillettes attribuables rend nécessaire l'identification préalable à la mise en œuvre de l'AMP des patientes ayant des chances satisfaisantes de grossesse après traitement.

Actuellement, la stratégie de prise en charge des couples au centre d'AMP du CHU-Hôpitaux de Rouen se base sur l'âge et les marqueurs sanguins de la réserve ovarienne des patientes, comprenant le taux plasmatique de FSH, de 17β Estradiol et d'AMH.

Ainsi, les patientes présentant une élévation des taux de FSH et de 17β Estradiol associée à une diminution du taux plasmatique d'AMH sont soit d'emblée orientées en FIV-D, soit refusées en don de spermatozoïdes et orientées vers l'accueil d'embryon, à condition que les couples envisagent cette option (1).

Cependant, dans notre pratique courante de don de spermatozoïdes, nous sommes souvent confrontés à des patientes jeunes ayant un taux d'AMH isolément diminué, sans élévation parallèle du taux de FSH et de 17β estradiol, traduisant une probable diminution de la réserve ovarienne. Quelle conduite à tenir faut-il envisager chez ces femmes ? Notre stratégie de prise en charge actuelle permet-elle l'obtention de taux de grossesses acceptables tenant compte du coût et de la lourdeur des traitements mais aussi du projet de parentalité du couple ?

L'objectif de notre étude rétrospective a été de comparer les résultats en terme de taux de grossesse en don de spermatozoïdes (IAD, FIV-D, ICSI-D) entre les patientes présentant une diminution isolée du taux d'AMH et les patientes présentant un taux d'AMH non abaissé au CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen, afin d'essayer de définir une prise en charge adaptée en AMP avec don de spermatozoïdes.

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

I. Le don de spermatozoïdes en France

A. Cadre législatif du don de spermatozoïdes

En France, le don de spermatozoïdes consiste en l'apport par un tiers de spermatozoïdes en vue d'une AMP.

Comme tous les dons d'éléments du corps humain, le don de spermatozoïdes est encadré par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 n° 94-654 « Relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'AMP et au diagnostic prénatal », révisée successivement en août 2004 (« loi relative à la bioéthique ») et en juillet 2011 (2,3). L'accueil et la distribution des paillettes de sperme s'organise uniquement au sein des CECOS français.

Le don de spermatozoïdes est soumis à trois grands principes :

Le don doit être volontaire. Il est réalisé librement, sans pression d'aucune sorte. Le donneur signe un consentement sur lequel il peut revenir à tout moment et ce jusqu'à l'utilisation de ses spermatozoïdes.

Le don doit être anonyme. Les donneurs de spermatozoïdes et les couples receveurs ne peuvent connaître leurs identités respectives, de même que les enfants issus de don. Aucune filiation ne pourra être établie entre l'enfant issu du don et le donneur. Cet enfant est celui du couple qui l'a désiré, sa famille est celle dans laquelle il est né.

Le don doit être gratuit. La loi interdit toute rémunération en contrepartie du don de spermatozoïdes. Les donneurs bénéficient uniquement de la prise en charge des frais occasionnés par le don.

La loi limite à 10 le nombre de naissances issues du don de spermatozoïdes d'un seul et même donneur. Ainsi, le risque de consanguinité pour les générations futures est statistiquement infime (4).

B. Indications du recours au don de spermatozoïdes

En France, le recours au don de spermatozoïdes n'est possible que pour des raisons strictement médicales au sein de couples hétérosexuels (3). Les femmes célibataires ou homosexuelles n'ont donc accès au don.

1. Azoospermie non obstructive

La majorité des femmes en demande de don de spermatozoïdes font partie d'un couple dont l'homme présente une azoospermie le plus souvent non obstructive, définie par l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat par défaut de fabrication des spermatozoïdes. Elle se distingue de l'azoospermie obstructive, due à l'obstruction congénitale ou acquise des voies excrétrices spermatiques permettant aux spermatozoïdes de transiter depuis le *rete testis* jusqu'à l'urètre prostatique. La distinction entre ces deux origines se fait à l'aide d'un faisceau d'arguments obtenus à l'interrogatoire du patient, l'examen clinique et échographique, l'examen biochimique du liquide séminal, l'évaluation de la fonction endocrine testiculaire, et l'analyse génétique du patient. Ces éléments sont résumés dans le tableau 1.

Classiquement, les patients présentant une azoospermie obstructive ou non obstructive se voient proposer la recherche de spermatozoïdes par prélèvement chirurgical testiculaire [Testicular Sperm Extraction (TESE)] associé éventuellement à un prélèvement épidydimaire [Micro Epididymal Sperm Aspiration (MESA)]. Ce prélèvement est positif dans près de 100% des cas d'azoospermie obstructive et permet aux patients l'utilisation de leurs spermatozoïdes en ICSI intraconjugale. En revanche, la TESE ne met en évidence des spermatozoïdes que dans 40 à 50% des cas d'azoospermie non obstructive (5,6). Ces patients n'ont alors plus de possibilité d'AMP intraconjugale et peuvent avoir recours au don de spermatozoïdes, s'ils le souhaitent.

	Azoospermie non obstructive	Azoospermie obstructive
Interrogatoire	Antécédent de cryptorchidie, d'infection, de torsion bilatérale des cordons spermatiques	Antécédent d'infection, de vasectomie, de chirurgie pelvienne, de hernie inguinale opérée.
Examen clinique	Hypotrophie testiculaire Présence d'une varicocèle Anomalies associées du morphotype	Volume testiculaire normal Anomalie obstructive bilatérale des voies génitales (palpation des épидидymes et des canaux déférents)
Spermogramme	Volume de l'éjaculat normal pH du liquide séminal normal	Volume de l'éjaculat diminué pH du liquide séminal acide
Biochimie séminale	Normale ou légèrement modifiée	Anomalie du taux d' α -glycosidase (origine épидидymaire), de fructose (anomalie des vésicules séminales), du zinc (origine prostatique)
Exploration endocrine testiculaire	Inhibine B diminuée ± FSH augmentée ± LH augmentée ± Testostérone diminuée ± Hyperprolactinémie	Normal
Echographie scrotale, rénale et endo-rectale	Hypotrophie testiculaire (volume inférieur à 12ml) Varicocèle Tumeur testiculaire	Anomalies des épидидymes Anomalies des canaux déférents Kyste sur les voies séminales Autres anomalies des voies excrétrices spermatiques
Analyse génétique	Caryotype et micro-délétions de la région AZF du chromosome Y	Mutation du gène CFTR si absence congénitale bilatérale des canaux déférents

Tableau 1 : Différences cliniques, biologiques et radiologiques entre les hommes présentant une azoospermie non obstructive et une azoospermie obstructive.

AZF : AZoospermia Factor

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

LH : Hormone Lutéinisante

a) Etiologies de l'azoospermie non obstructive.

Les étiologies des anomalies de la production des spermatozoïdes sont multiples, mais restent inconnues dans 40% des cas. On distingue d'une part l'insuffisance testiculaire primitive (congénitale ou acquise), et d'autre part l'insuffisance testiculaire secondaire par hypogonadisme hypogonadotrope (7).

- Anomalies congénitales du testicule

On retrouve en premier lieu les anomalies chromosomiques. Une anomalie de nombre ou de structure d'un chromosome va être à l'origine d'anomalies de déroulement de la méiose, et entraîner un blocage lors de la spermatogenèse ou l'obtention de spermatozoïdes porteurs d'une anomalie chromosomique. Il s'agit principalement d'anomalies touchant les chromosomes sexuels parmi lesquelles le syndrome de Klinefelter avec un caryotype sanguin homogène ou en mosaïque est le plus souvent retrouvé, mais aussi les autosomes (translocations ou inversions) (8). Des anomalies géniques peuvent également être responsables d'azoospermie, parmi lesquelles on trouve le plus fréquemment les microdélétions de la région AZF du chromosome Y. Les micro-délétions a, b et c sont décrites, et responsables de blocages plus ou moins prématurés de la spermatogenèse. Seule la microdélétion AZFc peut potentiellement aboutir à une spermatogenèse complète (9).

La cryptorchidie est également une anomalie congénitale testiculaire. Elle se définit par l'arrêt de migration d'un ou des deux testicules sur leur trajet normal. Elle peut être isolée ou s'intégrer dans un syndrome polymalformatif génétique. Pendant longtemps, l'arrêt de la spermatogenèse de ces testicules était expliqué par le fait que le testicule ne fonctionne qu'à une température scrotale (34°C), et non à une température corporelle (37°C). L'hypothèse actuelle, développée dans les travaux de Skakkebaek, repose sur l'existence d'une maladie primitive du testicule, la « dysgénésie testiculaire », qui débute dès la vie intra-utérine sous l'effet de perturbateurs endocriniens, et qui expose à la cryptorchidie, l'infertilité, mais également au cancer du testicule et à l'hypospadias (10).

- Anomalies acquises du testicule

Les varicocèles sont des dilatations variqueuses des veines des cordons spermatiques. Leur toxicité sur la spermatogenèse serait liée entre autre à la chaleur induite autour du testicule, à la stagnation des toxiques au contact du testicule, à l'infiltrat de cellules inflammatoires, à l'augmentation du stress oxydatif et aux dommages à l'ADN spermatique (11,12). Néanmoins la majorité des varicocèles n'est pas responsable d'infertilité. De ce fait, l'implication d'une varicocèle chez un patient présentant une azoospermie est discutée. Chez le rat, la réalisation d'un modèle expérimental de varicocèle par ligature partielle de la veine rénale entraîne des lésions sur les tubes séminifères, allant jusqu'à la présence isolée de cellules de Sertoli (13).

De nombreuses études se sont néanmoins intéressées à l'intérêt de traiter une varicocèle clinique chez les patients présentant une azoospermie non obstructive. La méta-analyse d'Esteves conclut que 43,9% des patients présentant une azoospermie non obstructive et opérés de leur varicocèle ont des spermatozoïdes dans l'éjaculat (14).

Une orchite, qu'elle soit liée à un germe banal ou concomitante des oreillons peut également être à l'origine d'azoospermie non obstructive par remaniements inflammatoires et lésions du parenchyme testiculaire.

La chimiothérapie et la radiothérapie, en plus de leur effet mutagène, sont également de grands pourvoyeurs d'azoospermie non obstructive par destruction des cellules de la lignée germinale, avec un effet dose et produit dépendant. Cependant, le recours systématique à la conservation préventive de spermatozoïdes avant traitement gonadotoxique permet à la plupart des patients, une fois guéris, d'avoir des enfants biologiques par utilisation de leurs spermatozoïdes congelés.

- Hypogonadisme hypogonadotrope

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être congénital ou acquis. Dans ce cadre, l'absence de sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse entraîne un arrêt de la spermatogenèse et de la production de testostérone par le testicule.

Le Syndrome de Kallmann et Morsier, par anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive à l'hypothalamus, représente la première cause d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (15). L'origine est génétique, avec une transmission qui peut être autosomique ou liée à l'X (16). Par ailleurs, les causes acquises à rechercher devant un tableau d'hypogonadisme hypogonadotrope sont l'hyperprolactinémie, les lésions de la tige pituitaire, le syndrome de Cushing, l'utilisation d'anabolisants ou d'opiacés, et la présence de toute pathologie chronique et sévère (17).

Néanmoins, chez ces patients, l'administration pulsatile de GnRH ou de FSH recombinante associée à de l'hCG permet, dans la majorité des cas et dans un délai d'1 à 2 ans, de récupérer une spermatogenèse complète (18).

b) Résultats de la TESE chez les patients présentant une azoospermie non obstructive

Les prélèvements effectués lors de la TESE sont adressés, d'une part au laboratoire de biologie de la reproduction pour recherche de spermatozoïdes et d'autre part, en anatomopathologie afin d'avoir une description de l'organisation des cellules de la lignée germinale, et de rechercher la présence exceptionnelle de cellules tumorales.

Différents phénotypes histo-pathologiques sont décrits (19) :

- ***Le syndrome de « Sertoli Cell Only » ou aplasie germinale*** : les tubes séminifères ne présentent aucune cellule germinale et sont uniquement bordés de cellules de Sertoli.
- ***Le blocage de maturation*** qui peut se faire aux différents stades de la spermatogenèse : les tubes séminifères ont un nombre normal de cellules germinales mais les stades différenciés de la spermatogenèse ne sont pas représentés.
- ***L'hypo-spermatogenèse*** : le tissu testiculaire présente une fibrose interstitielle entourant des tubes séminifères atrophiques et des tubes avec spermatogenèse plus ou moins déficiente.

Seule la situation d'hypo-spermatogenèse permet de mettre en évidence des spermatozoïdes matures utilisables en ICSI. Dans les autres cas, la biopsie testiculaire est classiquement négative et l'AMP intraconjugale n'est pas réalisable.

Dans certains cas, les couples demandent en première intention une prise en charge en don de spermatozoïdes compte tenu de la lourdeur de la TESE, et du risque de ne pas retrouver de spermatozoïdes par cette technique.

2. Echec ou contre-indication de l'AMP intraconjugale

Cela concerne d'une part les patients présentant des altérations sévères spermatiques et dont les techniques d'ICSI n'ont pas permis l'obtention d'une grossesse chez la conjointe, et d'autre part les patients présentant des anomalies des spermatozoïdes contre indiquant les techniques d'AMP intraconjugale (taux d'aneuploïdie spermatique élevé associée aux spermatozoïdes macrocéphales, spermatozoïdes non utilisables en AMP...).

3. Risque de transmission d'une pathologie grave à l'enfant ou à la conjointe

Cela concerne principalement les patients ayant une maladie génétique transmissible grave, ne pouvant ou ne souhaitant pas bénéficier de diagnostic prénatal ou pré-implantatoire (DPI). Les causes classiques de non accès au DPI sont la présence d'une baisse de réserve ovarienne chez la patiente, un âge supérieur à 38 ans, ou une maladie non identifiée sur le plan génétique.

Les patients porteurs du VIH peuvent aussi être concernés. Néanmoins, ce motif de recours au don est devenu exceptionnel depuis l'accès à la trithérapie et les progrès de l'AMP intraconjugale. D'une part ces patients, sous certaines conditions et avec l'accord de leur infectiologue, sont maintenant autorisés à avoir des rapports ciblés non protégés avec leur partenaire séronégative - ceci présuppose la normalité du spermogramme et la normalité de la réserve ovarienne de la conjointe - d'autre part, ces couples ont également accès à l'AMP intraconjugale dans certains centres agréés. L'AMP se fait alors sur paillettes de spermatozoïdes lavés et congelés, ce qui permet de s'assurer de la négativité de la charge virale du plasma séminal avant l'utilisation en AMP. Cela permet l'obtention de grossesses avec un risque négligeable de transmission du VIH à la compagne (20). Néanmoins, certains couples séro-différents souhaitent une grossesse dans des conditions sécuritaires absolues et font donc appel au don de spermatozoïdes.

C. Le donneur de spermatozoïdes

La loi encadre les conditions de recrutement des donneurs. Actuellement, le donneur doit avoir en 18 et 45 ans, être en bonne santé (non porteur de maladies génétiques ou de maladies infectieuses transmissibles par le sperme), et être consentant pour effectuer la démarche de don de spermatozoïdes. Depuis août 2004, la loi n'impose plus au donneur d'être en couple, cependant si tel est le cas, l'autre membre du couple doit donner son consentement au don de spermatozoïdes. Depuis la loi de bioéthique de juillet 2011, le donneur peut ne pas avoir procréé. Si tel est le cas, il se voit alors proposer la conservation d'une partie de ses gamètes en vue d'une éventuelle AMP à son bénéficiaire. Cependant, les textes d'applications de cette loi ne sont parus que très récemment en janvier 2016.

En pratique, le donneur (et sa conjointe si tel est le cas) est reçu par un médecin du CECOS, qui l'informera des aspects du don et de ses implications. Un interrogatoire précis ainsi que plusieurs examens préalables seront réalisés afin d'éliminer tout risque de transmission de maladie grave au couple receveur ou au futur enfant :

- Des tests de sécurité sanitaires comprenant le dépistage du VIH, de l'hépatite B, de l'hépatite C, de la syphilis, du Cytomégalovirus (CMV), du Virus T Lymphotrope Humain 1 et 2 (HTLV) et du chlamydiae trachomatis.
- Un caryotype sanguin ainsi que toute autre analyse génétique orientée par l'interrogatoire.

D'autre part, lors du premier rendez-vous est réalisé un spermogramme avec spermoculture et évaluation de la tolérance des spermatozoïdes à la congélation-décongélation. Au final, après prise en compte de tous ces critères, seuls 40% des donneurs qui consultent dans les CECOS respectent les critères d'acceptation pour le don de spermatozoïdes (21).

Le donneur pourra alors réaliser au mieux 6 ou 7 prélèvements de sperme (par masturbation au CECOS). Un spermogramme et une spermoculture sont réalisés sur chaque recueil, puis le sperme est congelé dans des paillettes qui sont conservées dans l'azote liquide

à -196°C. Un test de décongélation est systématiquement pratiqué sur l'une des paillettes de chaque recueil, permettant de donner le nombre de spermatozoïdes à mobilité rapide et progressive de chaque paillette.

L'insémination artificielle par sperme frais provenant d'un don et le mélange de spermes sont interdits par les dispositions règlementaires.

Jusqu'en mars 2016, 6 mois après le dernier don et avant la mise en circulation des paillettes de spermatozoïdes, le donneur devait reconstrôler ses sérologies du VIH, VHB et VHC, et du CMV afin de dépister les éventuelles séroconversions récentes. Ceci entraînait la perte de vue de certains donneurs et le retard de mise en circulation des paillettes de spermatozoïdes. Le récent décret du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation met fin à ces contraintes en autorisant le dépistage génomique du sperme au moment du don, ce qui permet, s'il est négatif, de mettre en circulation les paillettes de spermatozoïdes sans délai (22).

D. Le couple receveur de spermatozoïdes

Le don s'adresse à un couple hétérosexuel en âge de procréer, et ne pouvant avoir d'enfant pour causes médicales. L'âge limite le jour de la demande de don est de 40 ans pour la femme. Concernant l'homme, la limite d'âge est CECOS-dépendant, entre 55 et 60 ans. Les femmes seules et les couples homosexuels n'ont donc pas accès au don de spermatozoïdes en France.

En pratique, le couple a un premier rendez-vous au CECOS afin d'ouvrir un dossier de demande de don de spermatozoïdes. Il lui sera alors exposé les principes du don, et ses implications. Un interrogatoire et des examens sont réalisés :

- Indication du recours au don de spermatozoïdes.
- Réalisation de l'arbre généalogique de la future receveuse afin de rechercher la présence d'une éventuelle maladie génétique qui risquerait d'être transmise à sa descendance.

- Réalisation d'une exploration de la réserve ovarienne par échographie et dosages hormonaux chez la femme du couple receveur. Toute baisse importante de la réserve ovarienne de la receveuse est une contre-indication au don de spermatozoïdes. Le couple pourra alors envisager l'arrêt de son projet parental, le recours à l'adoption ou à l'accueil d'embryon, s'il le souhaite.
- Réalisation des tests de sécurité sanitaire chez les 2 membres du couple. (VIH, VHB, VHC, Syphilis, CMV).

A la suite de ce premier rendez-vous, le couple est revu plusieurs fois en consultation : Avec le médecin, au minimum un mois après ce premier rendez-vous, pour confirmer leur consentement au don de spermatozoïdes, puis avec le psychologue du CECOS (les membres du couple sont reçus d'abord séparément et conjointement si besoin). En effet, les conséquences psychologiques d'un don ne sont pas négligeables chez le couple receveur. Une dépression réactionnelle ou un sentiment de culpabilité peut être observée chez l'homme, et liée à plusieurs paramètres (découverte de son infertilité, impact sur sa virilité, et absence de lien génétique avec l'enfant issu du don). Chez la femme, les questionnements observés peuvent être liés à sa propre capacité à accepter pleinement cette démarche, aux craintes de désapprobation de sa famille ou de son entourage hors parentèle. Au cours de cet entretien, sera aussi abordée la notion de secret et d'information de l'enfant sur son mode de conception : quand et comment annoncer à son enfant les circonstances de sa conception ?

Le couple devra ensuite se mettre en relation avec un tribunal de grande instance ou un notaire afin d'établir un consentement d'AMP avec tiers donneur de gamètes. Au cours de cet acte, le couple reconnaîtra en particulier avoir compris :

- L'impossibilité d'établir un lien de filiation entre l'enfant issu de la procréation et le donneur à l'origine du don, ou d'agir en responsabilité à l'encontre de celui-ci.
- L'interdiction d'exercer une action en contestation de filiation ou en réclamation d'état au nom de l'enfant, à moins qu'il ne soit soutenu que celui-ci n'est pas issu de l'AMP ou que le consentement ait été privé d'effet.

- La possibilité de faire déclarer judiciairement la paternité hors mariage de celui qui, après avoir consenti à l'AMP, ne reconnaît pas l'enfant qui en est issu, et d'exercer contre lui une action en responsabilité de ce chef.

A l'issue de ces rendez-vous, le délai d'attribution sera donné au couple receveur. Il est en moyenne de 18 mois au CECOS de Rouen, sauf cas particuliers : apport d'un donneur, âge de la femme supérieur à 38 ans ou insuffisance ovarienne débutante. Dans ces situations, le délai de prise en charge en don peut être réduit de 6 à 12 mois.

E. Critères d'appariement

L'attribution d'un donneur de spermatozoïdes au couple receveur se fait selon certains critères d'appariement qui peuvent être modulables :

- Le groupe sanguin ABO,
- Le rhésus (une receveuse rhésus négatif se verra attribuer un donneur rhésus négatif afin d'éviter les allo-immunisations pendant la grossesse),
- Le statut CMV (un couple séronégatif se verra attribuer un donneur séronégatif pour éviter le risque de séroconversion CMV pendant la grossesse),
- Les caractéristiques ethniques du couple receveur (autant que possible compte tenu du faible nombre de donneurs d'origine africaine, asiatique ou magrétine),
- Les caractéristiques morphologiques du couple receveur en tenant compte de la taille, du poids, de la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

II. AMH, reflet de la réserve ovarienne chez la femme

A. AMH : Reflet quantitatif de la réserve ovarienne

L'hormone anti-mullérienne (AMH) est une protéine homodimérique de 140kDa, faisant partie de la superfamille des TGF- β . Elle tient son nom du premier rôle qu'il lui a été trouvé : entrainer la régression des canaux de Müller au cours de la différenciation sexuelle masculine, par sécrétion des cellules de Sertoli du testicule fœtal (23,24).

Chez la femme, l'AMH est principalement sécrétée par les cellules de la granulosa des ovaires, de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'à la ménopause. Cette sécrétion dépend du stade de maturation folliculaire. En effet, tandis que les follicules primordiaux, qui représentent la réserve ovarienne de la femme, ne sécrètent pas d'AMH, tous les follicules aux stades ultérieurs de la folliculogenèse en sécrètent, sachant que la principale source provient des follicules pré-antraux et antraux de moins de 8mm. Au-delà de cette taille, les follicules recrutés cycliquement deviennent moins aptes à sécréter de l'AMH (25). Les cellules lutéales du corps jaune et les follicules atrétiques ne sécrètent pas d'AMH.

Au niveau sanguin, le taux d'AMH sérique reflète uniquement la sécrétion des follicules en contact avec le lit vasculaire ovarien, c'est à dire les follicules pré-antraux et antraux (24). Comme le nombre de ces follicules est proportionnel au nombre de follicules primordiaux (26), l'AMH est donc le reflet indirect du nombre de follicules primordiaux et donc de la réserve ovarienne de la femme (Figure 1).

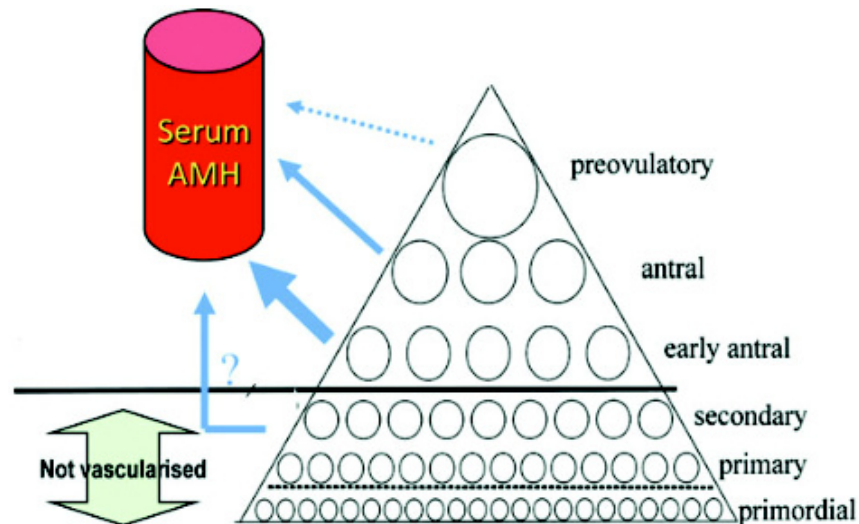


Figure 1 : Synthèse de l'AMH en fonction des différentes phases de la folliculogénèse. D'après Dewailly et al. (24)

B. Rôles de l'AMH

Chez la femme, l'AMH a deux rôles principaux exercés lors de la différenciation sexuelle féminine et lors de la folliculogénèse.

Tout d'abord, lors de la vie intra-utérine du fœtus féminin, l'absence du gène SRY empêche l'apparition des cellules de Sertoli et donc la sécrétion d'AMH. Sans AMH, les canaux de Müller persistent et se différencient en tractus génital féminin.

Après la naissance et à tout âge, l'AMH inhibe le recrutement initial des follicules primordiaux en inhibant des facteurs de croissance, tels que Kit Ligand et GDF-9. (27). Ceci a pour but d'empêcher l'épuisement prématuré du stock de follicules primordiaux.

A la puberté, l'AMH est sécrétée de manière maximale par les follicules pré-antraux sélectionnables, entraînant une diminution de leur sensibilité à la FSH et donc une inhibition de leur croissance. Au-delà d'un diamètre estimé à 8 mm, le follicule sécrète de moins en moins d'AMH, il redevient donc plus sensible à la FSH, et va donc être sélectionné lors du processus de dominance (24,25) (figure 2).

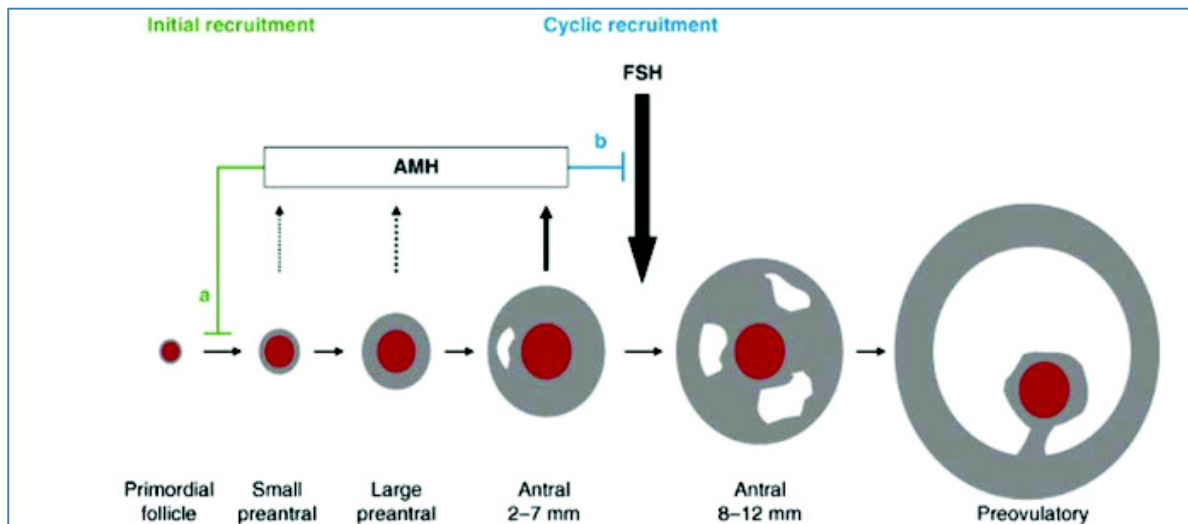


Figure 2 : Rôles de l'AMH au cours de la folliculogénèse. L'AMH est principalement sécrétée par les follicules en croissance. 1) Inhibition du recrutement initial des follicules primordiaux, 2) inhibition de la sensibilité à la FSH des follicules en croissance. D'après Broekmans et al. (28)

C. Variabilité du taux d'AMH

1. Variabilité inter-individuelle

a) Evolution du taux d'AMH en fonction de l'âge

Kelsey et al. ont réalisé en 2011 un schéma représentatif de l'évolution du taux d'AMH au cours de la vie de la femme (n = 3260) (29). Deux paramètres ont ainsi été mis en évidence :

D'une part, le taux d'AMH est très variable d'une femme à l'autre dans une même tranche d'âge donnée. Cette variabilité est liée aux disparités en terme de nombre de follicules antraux chez les femmes du même âge (30,31).

D'autre part, malgré la disparité des valeurs, toujours selon l'auteur, 34% des variations sériques d'AMH sont liées à l'âge seul, ce qui lui a permis d'établir une courbe représentant le taux d'AMH en fonction du temps. L'analyse de cette courbe permet de distinguer différentes phases :

- Une augmentation rapide du taux d'AMH en période post-natale, qui conforte le principe de la « mini puberté » qui se produit entre 3 et 6 mois chez la petite fille.
- La chute du taux d'AMH après la mini puberté jusqu'à environ l'âge de 2 ans.

- Une augmentation progressive du taux d'AMH jusqu'à l'âge de 9 ans suivie d'une phase de plateau entre 9 et 15 ans, qui correspond à la mise en place du recrutement initial folliculaire.
- Une seconde phase d'augmentation jusqu'à l'âge de 24,5 ans, correspondant à la mise en place du recrutement folliculaire cyclique et au taux maximal d'AMH.
- Une phase de décroissance constante entre 25 et 50 ans, correspondant au phénomène d'atrésie et déplétion folliculaire.
- Enfin l'AMH devient indétectable au niveau circulant environ 5 ans avant l'arrêt des menstruations.

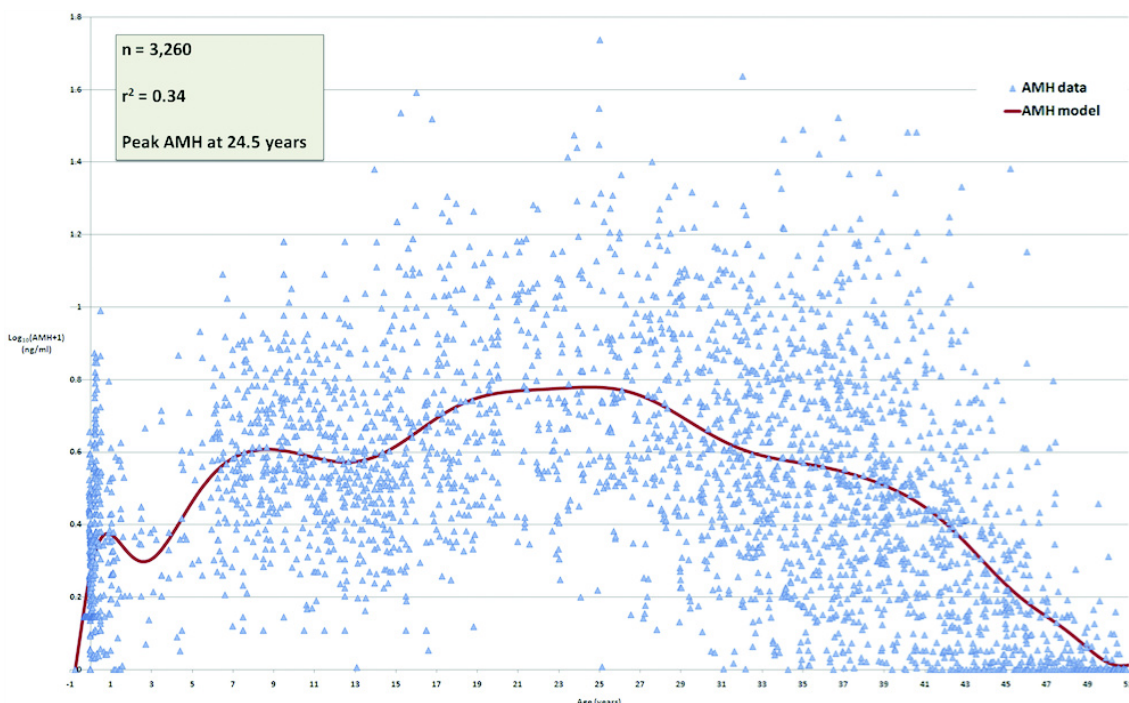


Figure 3 : Evolution du taux d'AMH chez la femme. Le taux d'AMH en fonction de l'âge est représenté par la ligne rouge, qui prend en compte les 3260 valeurs signalées par un triangle bleu. D'après Kelsey et al (29)

b) Taux d'AMH en fonction de l'ethnie

Plusieurs études se sont intéressées aux influences de l'ethnie sur la réserve ovarienne et l'âge de la ménopause. En 2009, *Seifer et al.* rapportent pour la première fois une diminution significative du taux d'AMH chez les femmes d'origine africaines et hispaniques comparées aux femmes blanches (32). Cependant les études sont contradictoires en terme d'âge de la ménopause selon les ethnies (33)(34)(35).

L'étude de *Bleil ME et al* conclue que :

- Les femmes d'origine africaine ont un taux d'AMH plus bas que les femmes blanches quand elles sont jeunes, mais bénéficient d'une diminution plus lente du taux d'AMH avec l'âge rendant l'âge de la ménopause similaire entre les 2 groupes,
- Les femmes d'origine hispanique ont des taux d'AMH inférieurs aux femmes blanches quel que soit l'âge, avec un âge de ménopause avancé,
- Les femmes d'origine asiatique, sous réserve du nombre restreint de patientes, auraient un taux d'AMH semblable à celui des femmes blanches.

Ces disparités entre les ethnies ne semblent néanmoins pas attribuables aux facteurs confondants que sont le tabac, l'utilisation de contraceptif oral, l'âge de la ménarche, le stress psychologique ou le statut socioéconomique (36).

2. Variabilité intra-individuelle du taux d'AMH

a) Taux d'AMH en fonction du contexte environnemental

L'obésité et le tabagisme ont été suspectés de diminuer le taux d'AMH, malgré des résultats qui restent discordants (37–41). Plusieurs explications des effets potentiellement délétères peuvent être proposées :

- L'obésité, par effet lipotoxique sur les cellules de la granulosa (42), diminution de l'expression du gène de l'AMH par la leptine (43), et modulation de la stéroïdogénèse par les adiponectines (44),
- Le tabagisme, par destruction ovocytaire par les hydrocarbures (45), et effet apoptotique de l'accumulation de la nicotine dans les cellules de la granulosa (46).

b) Taux d'AMH au cours du cycle menstruel

Etant donné que le follicule dominant et le corps jaune ne sécrètent pas ou peu d'AMH, le taux de celle-ci reste globalement stable au cours du cycle menstruel (47,48). Il n'est donc pas recommandé de pratiquer l'AMH un jour donné dans le cycle, contrairement à la FSH ou

au 17β Estradiol qui doivent être évalués en début de phase folliculaire pour être interprétables.

Néanmoins, l'équipe de Sowers décrit sur une petite cohorte de patientes, deux profils de variations d'AMH en fonction de « l'âge ovarien » : les ovaires « plus âgés » (sécrétant moins d'AMH), présenteraient des fluctuations plus faibles du taux d'AMH au cours du cycle menstruel que les ovaires « jeunes » (sécrétant plus d'AMH) (49). Cette subtilité a un faible impact dans notre pratique quotidienne puisque les fluctuations du taux d'AMH sont surtout prises en compte chez les patientes ayant un taux faible d'AMH.

c) Taux d'AMH d'un cycle à l'autre

La variabilité inter-menstruelle du taux d'AMH est faible (50), ce qui permet avec un seul taux d'AMH dosé d'avoir un bon reflet de la réserve ovarienne d'une femme.

d) Taux d'AMH et contraception hormonale

Plusieurs études s'accordent sur le fait que le taux d'AMH est diminué d'en moyenne 30% sous contraception hormonale, par suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire et inhibition de la croissance folliculaire (51,52). Par ailleurs, selon *Bentzen et al.*, le CFA est aussi diminué de 30%, et le volume ovarien de 42%. Cet effet serait même plus prononcé avec l'augmentation de la durée du contraceptif, mais sans être influencé par la dose de celui-ci (51).

En pratique, cela signifie que le taux d'AMH ne peut plus conserver sa précision comme marqueur de réserve ovarienne chez les femmes utilisant une contraception hormonale.

Certaines patientes, notamment celles souffrant d'endométriose sont classiquement sous contraception hormonale avant leur prise en charge en AMP. Il est donc nécessaire chez ces patientes ayant déjà un risque d'avoir une baisse de réserve ovarienne compte tenu de leur maladie, de modérer l'interprétation de leur taux d'AMH.

Par contre, après arrêt de la contraception hormonale, le taux d'AMH ne présente plus de différence avec celui observé avant la mise sous traitement (53), ni avec celui des femmes n'ayant jamais pris de contraceptif (54).

D. Etiologies d'une baisse précoce du taux d'AMH

Comme nous l'avons vu précédemment, le taux d'AMH est maximal à 24,5 ans, et décroît de manière constante avec l'âge, ce qui correspond à la disparition progressive des follicules antraux, et donc proportionnellement des follicules primordiaux. Les cycles menstruels n'interviennent que pour une part infime dans ce phénomène. En revanche, l'agression des follicules primordiaux en quiescence, l'entrée en croissance continue des follicules primordiaux et l'atrésie de 99,9% des follicules antraux sont les principaux mécanismes qui conduisent à la diminution progressive du stock folliculaire (55).

Le phénomène d'atrésie folliculaire peut être anormalement rapide et être à l'origine d'un taux d'AMH anormalement bas chez des patientes jeunes, qui néanmoins gardent un taux de FSH normal et des cycles réguliers. Ce cadre nosologique, appelé « diminution de réserve ovarienne », est à distinguer de « l'insuffisance ovarienne prématurée » qui est définie chez une patiente de moins de 40 ans par une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois associée à une élévation du taux de FSH (> 25mUI/mL), à 2 reprises et à plus de 4 semaines d'écart (56). Ces 2 cadres, même s'ils partagent le même spectre, et en partie les mêmes étiologies, sont néanmoins à distinguer par le fait que les patientes ayant une authentique insuffisance ovarienne prématurée présentent des problématiques beaucoup plus larges que la seule infécondité : Diminution de l'espérance de vie par mortalité cardiovasculaire, augmentation du risque ostéoporotique, diminution du bien-être psychique et sexuel, préjudice sur l'état cognitif à long terme (57,58).

Une « diminution de réserve ovarienne » chez une femme jeune peut avoir différentes origines :

- Les causes génétiques : Syndrome de Turner, anomalie de forme et structure du chromosome X, pré-mutation du gène FMR1 (Syndrome de l'X fragile)...
- Les causes géniques : Galactosémie, Syndrome de Perrault, mutation du gène SF1, BMP15, FOXL2, GDF9...

- Les causes auto-immunes : Auto-immunisation anti-ovarienne associée à d'autres maladies auto-immunes (insuffisance surrénalienne, thyroïdite, lupus, maladie de Biermer...)
- Les causes iatrogènes : antécédent de chirurgie ovarienne (endométriose, kyste ovarien) ou de traitement gonadotoxique (chimiothérapie ovotoxique, radiothérapie pelvienne)
- Les causes métaboliques : Hémochromatose, maladie de Wilson.
- Les causes environnementales (plus discutées) : tabagisme, obésité, alcool, perturbateurs endocriniens.
- La baisse de réserve ovarienne idiopathique : Aucun antécédent de la patiente n'est évocateur, le caryotype, la recherche FMR1 et le bilan auto-immun sont normaux.

Il n'existe pas de consensus sur l'exploration minimale d'une diminution de réserve ovarienne, ni sur l'âge minimal à partir duquel une baisse de réserve ovarienne est pathologique. Néanmoins il paraît licite au vu des étiologies décrites ci-dessus de proposer au minimum une exploration génétique par caryotype et recherche de pré-mutation FMR1, compte tenu du risque maternel en cas de grossesse pour le syndrome de Turner et du risque de transmission à la descendance pour le syndrome de l'X fragile.

E. AMH : Marqueur de qualité ovocytaire ?

Pour un embryologiste, un ovocyte « morphologiquement idéal » est un ovocyte ayant un cytoplasme clair, modérément granuleux, un petit espace péri-vitellin, un globule polaire intact et rond et une membrane pellucide incolore. Cependant, même si des anomalies intra et extra-cytoplasmiques ovocytaires sont décrites, leurs conséquences sur la qualité et les capacités de l'ovocyte à se diviser en embryon de bonne qualité ne sont pas démontrées. En revanche, le clivage précoce des zygotes (stade deux cellules atteint 25-27 heures après l'injection) et la qualité embryonnaire sont significativement associés à un taux d'implantation supérieur (59–61).

Deux études se sont intéressées à la corrélation entre le taux d'AMH et la qualité ovocytaire en ICSI (62,63). L'étude d'*Ebner et al* retrouve chez les patientes ayant une AMH basse des ovocytes ayant plus de granulations centrales sombres et de réticulum

endoplasmique lisse. Cependant le taux de fécondation de ces ovocytes, et la qualité des embryons puis des blastocystes qui en sont issus est comparable avec les patientes ayant un taux d'AMH normal. L'étude d'Irez *et al* fait la même constatation concernant la qualité ovocytaire, mais en décrivant un taux de clivage précoce diminué dans le groupe des patientes ayant une AMH basse.

Concernant la corrélation entre le taux d'AMH et le taux d'aneuploïdie embryonnaire, l'équipe de Lie Fong, qui pratique le screening génétique pré-implantatoire (SGP), ne retrouve pas d'augmentation du nombre d'embryons aneuploïdes ou de mauvaise qualité dans le groupe des patientes ayant une AMH basse (64). A noter que ces études n'ont pas tenu compte dans leurs analyses de l'âge maternel, qui, indépendamment, est un facteur de risque d'aneuploïdie embryonnaire.

Ces études sont donc rassurantes concernant les femmes jeunes présentant une diminution de réserve ovarienne, en terme de qualité ovocytaire, de potentiel de fécondation, de développement embryonnaire non aneuploïde et de chance d'implantation.

F. AMH, meilleur marqueur de réponse ovarienne en FIV

L'AMH, en plus d'être un marqueur de réserve ovarienne, permet de prédire la réponse ovarienne d'une patiente au traitement d'hyperstimulation contrôlée utilisé en fécondation *in vitro*. Depuis l'étude de Seifer *et al.* en 2002 (65), rapportant une corrélation positive entre le taux d'AMH et la réponse ovarienne aux gonadotrophines, de nombreuses études ont confirmé cette relation, en montrant par ailleurs la supériorité de l'AMH, comme facteur prédictif du nombre d'ovocytes recueillis à la ponction, par comparaison à l'âge de la patiente, le taux de FSH, de 17β Estradiol et d'inhibine B (66). En fécondation *in vitro*, il est ainsi admis qu'un taux faible d'AMH est associé à un nombre plus faible d'ovocytes ponctionnés, avec des chances de transfert embryonnaire qui sont plus faibles (67,68)

En revanche, les méta-analyses de Broer *et al.* (69) et de La Marca *et al.* (66), concluent en l'absence de différence significative entre le compte des follicules antraux (CFA) et le taux d'AMH dans la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation. L'AMH est néanmoins plus reproductible et plus simple à doser que le CFA, qui nécessite un examen intrusif et qui pose un problème de reproductibilité compte tenu du fait qu'il soit réalisé par des opérateurs différents, utilisant des échographes de puissances différentes.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez les couples pris en charge en don de spermatozoïdes au CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015.

I. Etude réalisée au sein du CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen

A. Population étudiée

Les patientes incluses avaient réalisé au moins un cycle d'AMP en don de spermatozoïdes (IAD, FIV, ICSI) sur la durée de l'étude, et disposaient d'un taux sérique d'AMH réalisé dans l'année précédant le début des cycles de don. Elles étaient ensuite réparties en deux sous-groupes selon leur taux sérique d'AMH :

- Inférieur à 2 ng/ml : sous-groupe « AMH abaissée »
- Supérieur ou égal à 2 ng/ml : sous-groupe « AMH non abaissée »

Les patientes jeunes ayant une diminution isolée du taux d'AMH avaient toutes bénéficié d'une exploration de leur insuffisance ovarienne débutante comprenant au minimum un caryotype sanguin et une recherche de pré-mutation du gène FMR1.

Le suivi des couples s'est arrêté à l'accouchement en cas de survenue d'une grossesse, ou à l'arrêt de la prise en charge en AMP avec don de spermatozoïdes. Les patientes faisant une deuxième demande de don de spermatozoïdes après la naissance d'un enfant étaient considérées comme des nouvelles patientes. En effet, étant donné qu'elles étaient plus âgées que lors de leur première demande, leur réserve ovarienne avait pu changer. En revanche, les patientes ayant fait une fausse couche spontanée (FCS) précoce (définie par l'arrêt spontané de la grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée) ou une grossesse extra-utérine n'étaient pas considérées comme de nouvelles patientes compte tenu de l'enchaînement rapidement possible des tentatives d'AMP ultérieures.

B. Technique de dosage de l'AMH et normes du laboratoire

Pendant la durée de cette étude, la trousse de dosage d'AMH la plus fréquemment utilisée était « EIA Immunotech® de Beckman Coulter », pour laquelle la norme d'AMH était de 2 à 6,8 ng/ml. L'autre trousse utilisée pendant la durée de l'étude est celle « Ultrasensitive AMH Elisa® d'Anshlabs », pour laquelle le fabricant annonce une médiane de 2,56 ng/ml pour une population de femmes âgées de 25 à 40 ans.

C. Stratégie de prise en charge au CHU-Hôpitaux de Rouen

Le choix de la technique d'AMP dépendait de l'âge et de l'exploration hormonale de la patiente :

- Hystérosalpingographie normale et exploration hormonale dite normale (taux plasmatique de FSH au 3^{ème} jour du cycle menstruel inférieur à la norme supérieure du laboratoire et taux plasmatique d'AMH supérieur à 2 ng/ml) : proposition de 4 cycles d'IAD. En cas d'échec, il était proposé à la patiente le recours à la FIV mixte (une FIV mixte implique le partage des ovocytes ponctionnés entre l'insémination en FIV classique et l'injection en ICSI, si le nombre d'ovocytes ponctionnés est supérieur à 8. Dans le cas contraire, les ovocytes sont tous injectés en ICSI),
- Perméabilité tubaire non satisfaisante à l'hystérosalpingographie : orientation d'emblée du couple en FIV,
- Exploration hormonale anormale (taux plasmatique de FSH élevé et/ou taux plasmatique d'AMH inférieur à 0,5ng/ml : Refus du don de spermatozoïdes et orientation du couple en accueil d'embryon.

Les patientes de plus de 38 ans étaient orientées rapidement en FIV-D, et bénéficiaient automatiquement d'une réduction du délai d'attribution de paillettes de spermatozoïdes à 6 mois.

Les patientes de moins de 38 ans ayant un taux d'AMH plasmatique inférieur à 2 ng/ml en regard d'un taux plasmatique de FSH normal se voyaient proposer soit la réalisation de 3 IAD avant un passage en FIV-D si échec, soit d'emblée le passage en FIV ou ICSI-D.

1. IAD

Toutes les IAD ont été réalisées après stimulation de l'ovulation. Les patientes ont démarré leur stimulation ovarienne au 2^{ème} jour du cycle par gonadotrophines [FSH recombinante (GONAL F[®], Merck Serono, France ; PUREGON[®], MSD, France), FSH urinaire (FOSTIMON[®], Génévrier, France), ou hMG (MENOPUR[®], Ferring, France)]. La dose initiale dépendait de la réserve ovarienne, de l'âge et du poids de la patiente avec des doses utilisées allant entre 25 et 100 UI de gonadotrophines par jour. Tous les cycles étaient suivis par une échographie pelvienne et par des taux plasmatiques de 17 β estradiol et de LH à partir du 10^{ème} jour du cycle, puis régulièrement jusqu'à l'obtention d'un ou de deux follicules de plus de 18 mm de diamètre avec une estradiolémie comprise entre 200 et 300 pg/mL. Le déclenchement de l'ovulation se faisait par choriogonadotrophines alpha 250 μ g (Ovitrelle[®], Merck Serono, France), sauf en cas de pic spontané de LH.

L'IAD était réalisée 36 à 42 heures après le déclenchement de l'ovulation, ou le lendemain en cas de pic prématuré de LH. L'insémination se faisait en intra-utérin à l'aide d'un cathéter souple de Frydman[®] (laboratoire CDD, Paris, France), après pose du spéculum et nettoyage du col avec une compresse imbibée d'eau stérile.

Un soutien de la phase lutéale était assurée par de la progestérone (UTROGESTAN[®], Besins International, France ; PROGESTAN[®], Besins International, France) à la dose de 200 mg deux fois par jour par voie vaginale à partir du jour de l'insémination et pendant six semaines en cas de grossesse. La patiente réalisait un test de grossesse urinaire après 48 heures de retard de règles. Une échographie endo-vaginale était réalisée à 8 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

2. FIV et ICSI

La stimulation ovarienne était effectuée à l'aide de deux protocoles de stimulation : protocole antagoniste et protocole long lutéal agoniste. Elle était induite par les mêmes gonadotrophines qu'en IAD, seule la dose était plus élevée pour un recrutement multi-folliculaire. La dose initiale de gonadotrophines était adaptée pour chaque patiente en fonction de l'âge, de l'exploration de la réserve ovarienne, du poids, et parfois en fonction d'une réponse précédente à la stimulation. Un monitoring était effectué avant le début des injections de gonadotrophines pour vérifier l'absence de follicule ovarien de plus de 10 mm à

l'échographie et/ou d'une estradiolémie supérieure à 50 pg/ml. Le monitoring suivant avait lieu au sixième jour de la tentative pour adaptation des doses de gonadotrophines si nécessaire, en fonction du taux de 17 β estradiol corrélé au nombre et à la taille des follicules antraux, puis tous les deux à trois jours. Le déclenchement de l'ovulation était réalisé quand il existait à l'échographie plus de trois follicules antraux dont le diamètre était supérieur à 15 mm et un taux de 17 β estradiol supérieur à 150-200 pg/ml par follicule de plus de 15 mm, et celui-ci était effectué par une injection d'Ovitrelle®.

La ponction folliculaire était effectuée 36 heures plus tard au bloc opératoire sous anesthésie générale, par voie endo-vaginale et sous contrôle échographique. Les ovocytes étaient alors inséminés en cas de FIV, ou injectés après décoronisation en cas d'ICSI au Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS. Les signes de fécondation étaient observés 20 heures après, et le transfert embryonnaire était effectué à J2 ou à J3. La phase lutéale était soutenue par de la progestérone par voie vaginale à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 14 jours, et pendant 6 semaines en cas de grossesse. Un dosage sanguin des β -hCG était réalisé 14 jours après le remplacement embryonnaire et une échographie endo-vaginale était réalisée à 8 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

En l'absence de grossesse, si des embryons de bonne qualité avaient été congelés au cours de la FIV, ils étaient transférés après décongélation 1 par 1 ou 2 par 2 au cours de cycles stimulés par gonadotrophines. Une grossesse clinique obtenue après transfert d'embryon congelé était considérée comme un succès du cycle de FIV dont le ou les embryon(s) était issu.

3. Préparation des paillettes de spermatozoïdes

Les paillettes de spermatozoïdes ont toutes été préparées au CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen.

a) Conditionnement et congélation

Après adjonction du milieu de cryoprotection (Spermfreeze®, JCD, Lyon, France), les spermatozoïdes ont été conditionnés dans des paillettes dites « haute sécurité (CBS, L'Aigle, France), soudées thermiquement afin d'éviter tout risque de contamination lors du stockage avec les autres prélèvements biologiques dans l'azote liquide. La congélation s'est effectuée ensuite par une descente en température progressive à l'aide d'un appareil de congélation automatique (FREEZAL®, Air Liquide, Paris), avant le stockage dans l'azote liquide à -196°C.

b) Décongélation et préparation des paillettes

Pour chaque recueil de donneur, une paillette avait été décongelée, afin d'évaluer la mobilité progressive des spermatozoïdes après décongélation [mobilité « a » et « a+b » selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (2010) (70)]. Ainsi, pour les IAD et les FIV, seules les paillettes permettant la décongélation d'un million de spermatozoïdes à mobilité « a » ont été utilisées. Pour les ICSI, les paillettes présentant un nombre moindre de spermatozoïdes mobiles après décongélation étaient suffisantes.

La décongélation des paillettes s'est effectuée en les sortant de l'azote liquide puis en les laissant 5 minutes à température ambiante. Enfin, la préparation des spermatozoïdes avant IAD, FIV ou ICSI s'est effectuée après migration sur gradient discontinu en 2 couches (90%, 40%) (PureSperm®, JCD, Lyon, France).

II. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de grossesse biochimique par cycle d'AMP.

- **Grossesse biochimique** : état de grossesse débutante définie par un dosage plasmatique quantitatif de β hCG positif réalisé deux semaines après l'insémination intra-utérine ou le transfert d'embryon(s) frais ou congelé.

- **Cycle initié** :
 - En IAD : un cycle correspond à la réalisation d'une insémination intra-utérine après stimulation ovarienne,
 - En FIV ou ICSI : un cycle correspond à une tentative de stimulation ovarienne avec ou sans ponction, et avec ou sans transfert embryonnaire, qu'il s'agisse d'un transfert d'embryon(s) frais ou congelé(s).

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le taux de déprogrammation en FIV ou ICSI,
- La dose totale de gonadotrophines et le nombre de jours de stimulation en FIV ou ICSI,
- Le nombre d'ovocytes obtenus et le taux de fécondation en FIV ou ICSI,
- Le nombre d'embryons obtenus, le nombre d'embryons transférés et le nombre d'embryons congelés par cycle de FIV ou ICSI,
- Le taux de fausse couche spontanée (FCS) par cycle d'AMP,
- Le taux de naissance vivante par cycle d'AMP.

La déprogrammation d'une tentative de FIV ou ICSI-D correspondait soit à :

- L'interruption du cycle d'AMP en cours de stimulation ovarienne pour mauvais déroulement de la stimulation (mauvaise cinétique de l'estradiolémie ou mauvais recrutement folliculaire avec moins de 3 ovocytes attendus à la ponction),
- L'absence d'ovocytes à la ponction (ponction blanche),
- L'absence de transfert embryonnaire compte tenu de l'absence ou de la mauvaise qualité embryonnaire,
- Ont été exclues les déprogrammations liées à une erreur de traitement ou à un problème indépendant de la stimulation ovarienne.

III. Recueil des données

Le recueil rétrospectif des données était identique pour chaque dossier :

Pour le couple,

- Délai d'infécondité avant l'ouverture du dossier de don,
- Délai entre l'ouverture du dossier et le premier cycle d'AMP,
- Centre d'AMP dans lequel se sont effectuées les cycles d'AMP.

Pour la patiente,

- Age de la patiente au moment du cycle d'AMP,
- IMC,
- Consommation de tabac,
- Antécédents chirurgicaux pelviens, notion d'endométriose,
- Antécédents obstétricaux,
- Bilan hormonal comprenant FSH, E2, AMH, fait entre J2 et J5 du cycle,
- Compte des follicules antraux de 2 à 9mm (CFA). Ce compte était réalisé dans le cabinet de radiologie le plus proche du domicile de la patiente,
- Hystérosalpingographie.

Pour le patient,

- Indication du recours au don de spermatozoïdes,
- Biopsie testiculaire et ses résultats.

Pour les données de chaque tentative,

- Type d'AMP utilisé : IAD, FIV, ICSI,
- Rang et issue du cycle d'AMP,
- Caractéristiques des paillettes de spermatozoïdes utilisées : nombre de spermatozoïdes à mobilité « a »* par paillette (million/paillette), nombre de spermatozoïdes à mobilité « a+b »** par paillette (million/paillette).

*Mobilité « a » : mobilité des spermatozoïdes rapides et progressifs, **Mobilité « b » : mobilité des spermatozoïdes lents et faiblement progressifs [Classification de l'OMS 2010 (70)]

- Pour les FIV ou ICSI :
 - Antécédents d'échec d'IAD,
 - Nombre d'ovocytes trouvés, inséminés ou injectés,
 - Nombre d'embryons obtenus et nombre d'embryons transférés,
 - Congélation embryonnaire.

IV. Analyses statistiques

La base de donnée a été réalisée à l'aide du logiciel Excel 15.23. Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les variables qualitatives nominales, par un test de Cochran-Armitage pour les variables qualitatives ordinales pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Les comparaisons de proportions de grossesses biochimiques, de fausses couches spontanées et de naissances vivantes dans chacune des techniques, entre les deux groupes a été ajustée sur l'âge grâce à une régression logistique.

Les statistiques ont en partie été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

Au total, 242 couples ont réalisé au moins un cycle d'AMP avec don de spermatozoïdes entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015.

38 couples ont été exclus de l'étude en l'absence de taux d'AMH disponible.

204 couples ont été retenus *in fine*, soit 579 cycles d'AMP :

- 392 (68%) cycles d'IAD,
- 78 (13%) cycles de FIV,
- 102 (18%) cycles d'ICSI,
- 7 (1%) cycles de FIV mixte.

Les paillettes de spermatozoïdes ont été distribuées pour :

- 83,3% au centre d'AMP du CHU-Hôpitaux de Rouen (485/582),
- 7,9% au centre d'AMP de l'hôpital Jacques Monod à Montivilliers (46/582),
- 8,4% à la clinique Mathilde à Rouen (49/582),
- 0,3% à la clinique du Belvédère à Mont Saint Aignan (2/582).

I. Analyse descriptive des couples ayant recours au don de spermatozoïdes et des résultats en AMP au CECOS de Rouen

A. Indications du don de spermatozoïdes

La principale indication du recours au don de spermatozoïdes de notre étude a été la présence d'une azoospermie non obstructive chez le patient (76,9%), inexplicquée dans la majorité des cas (tableau 2). Les échecs d'AMP intraconjugale pour infertilité masculine ont représenté 19,1% des dons et les causes génétiques 3,9%. Les 8 patients qui ont fait appel à un don de spermatozoïdes pour éviter la transmission d'une maladie génétique à leur descendance présentaient dans un cas une maladie de Recklinghausen, et dans les autres cas une translocation chromosomique à l'origine de FCS ou de syndromes polymalformatifs chez la conjointe.

Indications du recours au don de spermatozoïdes		% (n)
Azoospermie non obstructive		76,9% (157/204)
	Azoospermie sans cause étiquetée	44,1% (90/204)
	Syndrome de Klinefelter	12,2% (25/204)
	Cryptorchidie uni ou bilatérale isolée	7,3% (15/204)
	Traitement gonadotoxique	6,4% (13/204)
	Orchidectomie bilatérale ou agénésie testiculaire	3,4% (7/204)
	Microdélétion AZF du chromosome Y	2,0% (4/204)
	Autres cause génétique à l'azoospermie (XYY et translocation)	1,5% (3/204)
Echec d'AMP intraconjugale		19,1% (39/204)
Risque de transmission d'une maladie génétique à l'enfant		3,9% (8/204)

Tableau 2 : Indications du recours au don de spermatozoïdes au CECOS de Rouen.

Sur les 157 patients atteints d'azoospermie non obstructive, la TESE était impossible ou contre indiquée chez 12 patients (1 pour chimiothérapie récente, 7 pour orchidectomie bilatérale ou agénésie testiculaire et 4 pour microdélétion AZF a ou b). Sur les 134 patients restants pour qui la TESE a été proposée, 112 (84%) ont accepté de la réaliser contre 21 qui ont refusé (16%), principalement compte tenu des risques d'échec et de la lourdeur du geste. Les résultats anatomo-pathologiques des TESE négatives réalisées chez nos patients ont mis en évidence :

- 72% de syndrome de « Sertoli Cell Only »,
- 18% de blocage de maturation en cours de spermatogenèse,
- 10% de spermatozoïdes retrouvés mais non utilisables en AMP

B. Délai d'infertilité et délai de prise en charge en don de spermatozoïdes

Le jour de l'ouverture du dossier de demande de don de spermatozoïdes, le délai moyen d'infertilité des couples était de 4,4 ans \pm 2,6 (min 1 an - max 13 ans).

Le délai théorique de prise en charge en don de spermatozoïdes donné par le CECOS était de 18 mois, sauf pour les couples présentant un donneur au CECOS et les patientes ayant plus de 38 ans ou un taux d'AMH abaissé, pour qui le délai de prise en charge était réduit de 6 à 12 mois. *In fine*, dans notre population, le délai moyen entre l'ouverture du dossier de demande de don et le premier cycle d'AMP était de 18,5 mois \pm 9,3 (min 4 mois – max

60 mois). 24,8% (48/193) des couples ont apporté un donneur au CECOS. Leur délai avant le premier cycle d'AMP était de 14,9 mois \pm 7,4 (min 6 mois – max 50 mois).

C. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes

La répartition du taux d'AMH chez les patientes était la suivante :

- 23% (47) avaient un taux d'AMH inférieur à 2 ng/ml,
- 58% (119) avaient un taux d'AMH compris dans les normes du laboratoire entre 2ng/ml et 6,8 ng/ml,
- 19% (38) avaient un taux d'AMH supérieur à 6,8 ng/ml.

Les caractéristiques clinico-biologiques des patientes sont regroupées dans le tableau 3. Il s'agissait d'une 2^{ème} demande de don de spermatozoïdes après naissance d'un enfant vivant pour 24% (49/204) des patientes. Seules 4 patientes avaient un taux de FSH au 3^{ème} jour du cycle supérieur à la norme du laboratoire (avec un taux compris entre 12 et 16UI/L).

Paramètres étudiés	Moyenne \pm écart type ou % (n)
Nombre de patientes	204
Age (années)	32,6 \pm 4,4 (204)
IMC (kg/m ²)	24,4 \pm 4,5 (194)
Tabagisme	21,9% (40/183)
Nulliparité	58,8% (120/204)
Antécédent de FCS	11,7% (24/204)
Antécédent d'enfant en don	22,1% (45/204)
Antécédent d'enfant avec le conjoint	1,0% (2/204)
Antécédent d'enfant avec un autre conjoint	6,4% (13/204)
Endométriose opérée	5,4% (9/165)
Antécédent de chirurgie ovarienne	6,4% (13/203)
Hystérosalpingographie normale	92,3% (179/194)
FSH (UI/L)	6,6 \pm 2,1 (201)
LH (UI/L)	5,2 \pm 2,8 (199)
E2 (UI/L)	43,7 \pm 20,7 (198)
AMH (ng/ml)	4,5 \pm 3,5 (204)
Compte des follicules antraux	15,0 \pm 9,1 (162)
Hystérosalpingographie normale	93,3% (179/194)

Tableau 3 : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes de l'étude.

D. Résultats en don de spermatozoïdes

Sur les 204 patientes de l'étude, 130 ont obtenu une grossesse aboutissant à une naissance, soit 63,7% de taux de naissance vivante par patiente. Il s'agissait de 118 grossesses uniques (90,8%) et de 12 grossesses gémellaires (9,2%). Au total, 142 enfants sont donc issus du don sur notre période d'étude.

Les caractéristiques et résultats des cycles d'AMP avec don de spermatozoïdes de notre population sont résumés dans les tableaux 4, 5 et 6.

	IAD	FIV	ICSI
Nombre de cycles d'AMP (n)	392	78	102
Taux de grossesse biochimique / cycle	23,7%	31,2%	36,3%
Taux de FCS (sur le nombre de grossesses biochimiques)	11,8%	20,7%	16,2%
Taux de naissance vivante / cycle	20,4%	28,2%	28,4%
Taux de naissance vivante / ponction suivie de transfert frais ou congelé		35,5%	34,5%

Tableau 4 : Taux de grossesse par cycle selon le type d'AMP employée (IAD, FIV ou ICSI).

Paramètres étudiés	Moyenne ± écart type ou % (n)
FIV et/ou ICSI (n)	187
Taux d'abandon de cycle de FIV ou ICSI	18,7% (35/187)
Abandon de stimulation	4,3% (8/187)
Ponction blanche	0,5% (1/187)
Echec de fécondance	8,0% (15/187)
Embryons non transférables	5,9% (11/187)
Durée stimulation (jours)	11,2 ± 1,4 (122)
Taux 17 β-estradiol au déclenchement (pg/ml)	1935 ± 984 (123)
Doses de FSH administrées (UI)	2421 ± 969 (122)
Qualité « a » des paillettes utilisées (Millions/ml)	1,9 ± 1,5 (131)
Qualité « a + b » des paillettes utilisées (Millions/ml)	4,4 ± 2,9 (158)
Nombre d'ovocytes matures recueillis	9,3 ± 5,6 (164)
Nombre de FIV	78
Nombre d'ovocytes inséminés en FIV	8,7 ± 5,6 (71)
Taux de fécondation en FIV	40% (248/620)
Nombre d'embryons obtenus en FIV	3,2 ± 2,3 (64)
Taux de transfert par ponction en FIV	79,5% (62/78)
Nombre d'ICSI	102
Nombre d'ovocytes injectés en ICSI	6,0 ± 3,9 (99)
Taux de fécondation en ICSI	55,1% (330/599)
Nombre d'embryons obtenus en ICSI	3,4 ± 2,9 (85)
Taux de transfert par ponction en ICSI	84,8% (84/99)
Nombre d'embryons transférés en FIV ou ICSI	1,5 ± 0,8 (161)
Taux de congélation par FIV ou ICSI	26,1% (42/161)

Tableau 5 : Caractéristiques des cycles de FIV et/ou ICSI avec don de spermatozoïdes.

Les patientes ayant réalisé les 3 ou 4 cycles d'IAD proposés par le centre ont obtenu une naissance vivante dans 52 à 61% des cas. Seules 4 patientes ont eu recours à un 5^e puis 6^e cycle d'IAD, sans obtention de grossesse. En cas d'échec des IAD, 87% des patientes qui ont poursuivi leur parcours d'AMP (4 tentatives de FIV maximum) ont été enceintes, avec un taux cumulé de naissances semblable à celui des patientes ayant d'emblée eu recours à la FIV-D (Tableau 6).

(a)

Rang d'IAD	1	2	3	4
Nombre de patientes	150	110	82	45
Taux cumulé de patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP, en % (n)	0% (0)	5% (6)	13% (12)	42% (33)
Taux de naissance / rang, en % (n)	23% (34)	20% (22)	19% (16)	13% (6)
Taux cumulé de naissance / rang	23%	39%	52%	61%

(b)

Rang de FIV+ICSI	1	2	3	4
Nombre de patientes	90	48	26	12
Taux cumulé de patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP, en % (n)	0% (0)	23% (14)	47% (23)	73% (32)
Taux de naissance / rang, en % (n)	31% (28)	27% (13)	19% (5)	42% (5)
Taux cumulé de naissance / rang	31%	54%	69%	88%

(c)

Rang de FIV+ICSI si échec d'IAD	1	2	3	4
Nombre de patientes	51	27	17	7
Taux cumulé de patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP, en % (n)	0% (0)	26% (9)	45% (14)	74% (20)
Taux de naissance / rang, en % (n)	29% (15)	18% (5)	23% (4)	43% (3)
Taux cumulé de naissance / rang	29%	48%	65%	87%

Tableau 6 : Taux de naissance par patiente en fonction du nombre de cycles réalisés et de la technique d'AMP utilisée : (a) en IAD, (b) en FIV +/- ICSI (c) en FIV +/- ICSI chez les patientes en échec d'IAD (c).

II. Comparaison des patientes ayant un taux d'AMH « diminué » versus taux d'AMH « non diminué »

A. Descriptif des deux groupes de patientes

47 patientes avaient un taux d'AMH < 2 ng/mL (23%), et 157 avaient un taux d'AMH ≥ 2ng/mL (77%). Le tableau 6 regroupe les données concernant les 2 groupes de patientes. L'âge moyen des deux groupes de patientes n'était pas significativement différent, sachant que nos patientes avaient entre 21 et 42 ans. Le taux plasmatique de FSH était significativement plus élevé et le CFA significativement plus faible dans le groupe des patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

Paramètres étudiés	AMH < 2 ng/mL	AMH ≥ 2 ng/mL	p
Nombre de patientes	47	157	
Délai d'infertilité avant demande de don	5,0 ± 2,8	4,2 ± 2,5	0,07
Délai avant attribution de paillettes (mois)	18,5 ± 10,8	18,6 ± 8,6	0,49
Apport d'un donneur au CECOS	24,4% (11/45)	25% (37/148)	0,94
Age (années)	32,8 ± 4,7	32,6 ± 4,3	0,82
IMC (kg/m ²)	25,1 ± 5,0	24,2 ± 4,3	0,25
Tabagisme	19,6% (9/46)	22,6% (31/137)	0,66
Nulliparité	59,6% (28/47)	58,6% (92/157)	
Antécédent de FCS	4,3% (2/47)	12,7% (20/157)	
Antécédent d'enfant en don	29,8% (14/47)	19,8% (31/157)	
Antécédent d'enfant avec le conjoint	0%	1,3% (2/157)	
Antécédent d'enfant avec un autre conjoint	6,4% (3/47)	6,4% (10/157)	
Endométriose opérée	5,4% (2/37)	5,5% (7/128)	1,0
Antécédent de chirurgie ovarienne	12,8% (6/47)	4,5% (7/156)	0,08
FSH (UI/L)	7,8 ± 2,5	6,2 ± 1,8	< 0,01
LH (UI/L)	4,5 ± 1,5	5,3 ± 3,1	0,09
E2 (UI/L)	45,8 ± 19,8	43 ± 20,9	0,41
Compte des follicules antraux	10,3 ± 5,1	16,7 ± 9,6	< 0,01
AMH (ng/mL)	1,3 ± 0,43	5,5 ± 3,5	

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques entre les patientes ayant une AMH abaissée et celles ayant un taux d'AMH non abaissé. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou en % (n).

B. Taux de grossesse biochimique par cycle selon le taux d'AMH et la technique d'AMP utilisée

En prenant chaque technique d'AMP (IAD ou FIV ou ICSI), il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de taux de grossesse biochimique par cycle entre les 2 groupes de patientes (tableau 8).

	AMH < 2 ng/mL	AMH ≥ 2 ng/mL	p
IAD (n)	42	350	
Taux de grossesse biochimique / cycle	16,7%	24,6%	0,25
Taux de FCS / grossesse biochimique	14,3%	12,8%	
Taux de naissance vivante / grossesse biochimique	85,7%	86,0%	
FIV + ICSI-D (n)	74	106	
Taux de grossesse biochimique / cycle	33,8%	38,7%	0,50
Taux de FCS / grossesse biochimique	20,0%	19,5%	1,0
Taux de naissance vivante / grossesse biochimique	76%	78,5%	0,84
Taux de naissance vivante par ponction avec remplacement embryonnaire	43,1%	56,6%	0,68
FIV-D (n)	28	50	
Taux de grossesse biochimique / cycle	42,8%	34,0%	0,44
Taux de FCS / grossesse biochimique	16,7%	23,5%	
Taux de naissance vivante / grossesse biochimique	75%	76,5%	
Taux de naissance vivante par ponction avec remplacement embryonnaire	52,2%	43,5%	0,51
ICSI-D (n)	46	56	
Taux de grossesse biochimique / cycle	28,3%	42,9%	0,13
Taux de FCS / grossesse biochimique	23,1%	16,7%	
Taux de naissance vivante / grossesse biochimique	76,9%	79,2%	
Taux de naissance vivante par ponction avec remplacement embryonnaire	37,1%	49,0%	0,28

Tableau 8 : Comparaison des taux de grossesses biochimiques par cycle entre les deux groupes de patientes, selon la technique d'AMP utilisée.

C. Comparaison des caractéristiques des cycles de FIV + ICSI en fonction du taux d'AMH

Chez les patientes ayant une AMH abaissée, 21,6% des cycles de FIV initiés ont été annulés, surtout du fait d'un échec de fécondance lié à un faible nombre d'ovocytes recueillis à la ponction (50% des cas), ou par abandon de la tentative faute de recrutement folliculaire suffisant (21,6% des cas). Les patientes ayant une AMH non abaissée n'ont pas significativement plus d'annulation de cycles (17%), mais les raisons en sont différentes (majoritairement pour annulation du transfert compte tenu de la mauvaise qualité embryonnaire). Il y avait significativement plus d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes injectés ou inséminés, d'embryons obtenus et de congélation embryonnaire dans le groupe des patientes ayant une AMH non abaissée. A l'inverse, la dose totale de FSH utilisée était significativement supérieure dans le groupe « AMH abaissée » (tableau 9).

	AMH < 2ng/mL	AMH ≥ 2ng/mL	p
Taux d'annulation de cycles	21,6% (16/74)	17% (18/106)	0,43
Abandon de tentative	37,5% (6/16)	5,56% (1/18)	
Ponction blanche	0%	5,56% (1/18)	
Echec de fécondance	50% (8/16)	38,9% (7/18)	
Pas de transfert embryonnaire	12,5% (2/16)	50% (9/18)	
Nombre de jours de stimulation	11 (10-12)	11 (10-12)	0,71
Dose totale de FSH	2881 ± 1133	2075 ± 637	<0,01
Taux d'estradiol le jour du déclenchement	1468 (1131-2034)	2107 (1363-2804)	<0,01
Nombre d'ovocytes à la ponction	6 (4-9)	9 (6-13)	<0,01
Nombre d'ovocytes inséminés ou injectés	4 (2-7)	8 (5-11)	<0,01
Taux de fécondation (%)	53 (33-67)	50 (25-75)	0,67
Nombre d'embryons obtenus	2 (1-3)	4 (2-6)	<0,01
Nombre d'embryons transférés	2 (1-2)	2 (1-2)	0,34
Congélation embryonnaire	14,7% (9/61)	29,8% (28/94)	0,03

Tableau 9 : Caractéristiques des cycles de FIV et ICSI en fonction du taux d'AMH. Les valeurs sont exprimées en moyennes avec écart type, en médianes (5^e-95^e Percentile) ou en %.

III. Analyses dans le sous-groupe des patientes ayant un taux d'AMH abaissé

A. Comparaison des résultats obtenus en IAD ou FIV + ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé

Chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé, il y avait significativement plus de grossesses biochimiques par cycle en FIV / ICSI qu'en IAD (tableau 10).

	IAD	FIV et/ou ICSI	p
Nombre de cycles (n)	42	74	
Taux de grossesse biochimique / cycle	16,7%	33,8%	0,04
Dont taux de FCS	14,3% (1/7)	20% (5/25)	
Dont taux de naissance vivante	85,7% (6/7)	76% (19/25)	

Tableau 10 : Taux de grossesse / cycle en IAD ou en FIV + ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

B. Taux de grossesse / cycle en fonction de l'âge chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé

Chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé, la moyenne d'âge était de :

- 32,3 ± 4,6 ans chez les patientes ayant obtenu une grossesse
- 33,3 ans ± 4,8 ans chez les patientes n'ayant pas obtenu de grossesse. p = 0,46

Il ne nous a donc pas été possible de déterminer un seuil d'âge prédictif de la survenue de grossesse dans ce groupe de patientes. Néanmoins en comparant le recours à l'IAD ou à la FIV+ICSI-D en fonction de l'âge chez ces patientes (tableau 11), il apparaît au-delà de l'âge de 35 ans une tendance à l'avantage de la FIV ou ICSI-D comparé à l'IAD en terme de taux de grossesse.

	IAD	FIV + ICSI	p
21-29 ans (n)	11	16	
Taux de grossesse biochimique / cycle	36,4%	37,5%	1,0
30-34 ans (n)	11	29	
Taux de grossesse biochimique / cycle	9,1%	24,1%	1,0
≥ 35 ans	20	29	
Taux de grossesse biochimique / cycle	10%	41,4%	0,07

Tableau 11 : Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de l'âge et de la technique d'AMP, chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

C. Comparaison des résultats obtenus en FIV ou ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de taux de grossesse que ce soit en FIV ou en ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé (tableau 12). D'autre part les autres paramètres que sont le taux de fécondation, le nombre d'embryons obtenus et la possibilité de congélation embryonnaire n'ont pas montré de différence significative que ce soit en FIV ou en ICSI.

	FIV n=22	ICSI n=41	p
Taux de fécondation (%)	50 (29-63)	57 (33-100)	0,33
Nombre d'embryons obtenus	2 (1-5)	2 (1-3)	0,25
Nombre d'embryons transférés	2 (1-2)	2 (1-2)	0,85
Congélation embryonnaire (%)	13,6 (3/22)	15,4 (6/39)	1,0
Taux de grossesse biochimique / cycle	42,8% (12/28)	28,3% (13/46)	0,19
Taux de FCS (sur le nombre de grossesses biochimiques)	16,7% (2/12)	23,1% (3/13)	
Taux de naissance vivante (sur le nombre de grossesses biochimiques)	75% (9/12)	77% (10/13)	
Taux de naissance vivante par ponction avec remplacement embryonnaire	52,2% (12/23)	37,1% (13/35)	0,26

Tableau 12 : Comparaison entre FIV et ICSI chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé. Les valeurs sont exprimées en médiane avec écart type ou en %.

D. Taux de grossesse biochimique / cycle en fonction de la qualité des paillettes de spermatozoïdes utilisées chez les patientes ayant un taux d'AMH abaissé

Chez les patientes ayant une diminution du taux d'AMH, les paramètres spermatiques des paillettes utilisées n'étaient pas significativement liés à une augmentation des chances de grossesse, quelle que soit la méthode d'AMP choisie (tableau 13).

	Grossesse	Absence de grossesse	p
IAD			
A/paillettes (en million)	1,4 ± 0,8	1,8 ± 0,9	0,36
A+B/paillettes (en million)	4,1 ± 1,9	5,3 ± 3,1	0,40
FIV			
A/paillettes (en million)	2,3 ± 0,5	2,2 ± 1,6	0,43
A+B/paillettes (en million)	5,3 ± 1,5	5,8 ± 2,2	0,78
ICSI			
A/paillettes (en million)	1,9 ± 1,7	1,6 ± 1,4	0,99
A+B/paillettes (en million)	4,2 ± 3,4	3,4 ± 2,5	0,65

Tableau 13 : Comparaison des paramètres spermatiques selon l'obtention ou non d'une grossesse, chez les patientes ayant une AMH abaissée.

IV. Analyses en sous-groupes d'AMH inférieure à 2ng/mL

A. Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de seuils d'AMH et de la technique d'AMP utilisée

	AMH [0,4-1[AMH [1-1,5[AMH [1,5-2[AMH ≥2	p
IAD (n=392)					
Taux de grossesse biochimique par cycle		15,8% (3/19)	17,4% (4/23)	24,6% (86/350)	0,52
FIV + ICSI (n=180)					
Taux d'annulation de cycle	28,6% (6/21)	16,1% (5/31)	22,7% (5/22)	17% (18/106)	0,18
Taux de grossesse biochimique par cycle	23,8% (5/21)	25,8% (8/31)	54,5% (12/22)	38,68% (41/106)	0,12
Taux de grossesse biochimique par transfert embryonnaire	33% (5/15)	30,8% (8/26)	70,6% (12/17)	46,6% (41/88)	0,11

Tableau 14 : Taux de grossesse biochimique par cycle en fonction de sous-groupes d'AMH (en ng/mL) et de la technique d'AMP utilisée.

B. Taux de naissance par patiente à l'issue du parcours d'AMP avec don de spermatozoïdes

A l'issue du parcours d'AMP, le taux de naissances vivantes par patiente dans le groupe « AMH abaissé » était de 53,2% versus 66,9% dans le groupe « AMH non abaissé », $p=0,09$. Si l'on s'intéresse à des paliers plus fins du taux d'AMH, la différence entre les différents taux de naissances vivantes était significative ($p<0,01$), avec un taux maximal de naissances vivantes obtenu chez les patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL (tableau 15).

	AMH [0,4-1[AMH [1 - 1,5[AMH [1,5 - 2[AMH [2 - 6,8[AMH ≥ 6,8	P
Taux de naissances vivantes / patiente	20,0% (3/15)	57,1% (8/14)	77,8% (14/18)	69,7% (83/119)	57,9% (22/38)	<0,01

Tableau 15 : Taux de naissance vivante par patiente en fonction de différents seuils du taux d'AMH (en ng/mL).

C. Taux cumulé de naissances vivantes par patiente en fonction du taux d'AMH et selon la technique d'AMP utilisée.

Le tableau 16 et la figure 4 comparent les taux cumulés de naissances par patiente en fonction de différents seuils d'AMH, que ce soit en IAD ou en FIV-D :

- **Concernant les patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL**, aucune d'entre elles n'a bénéficié d'IAD et toutes ont d'emblée eu recours à la FIV-D. Au bout des 4 tentatives de FIV, seules 30% des patientes qui ont poursuivi leur parcours d'AMP jusqu'au bout ont obtenu une naissance vivante.

- **Concernant les patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1 et 1,5 ng/mL**, 30% de celles qui ont réalisé les 4 IAD proposées ont obtenu une naissance vivante au bout de la 4^e tentative d'IAD, alors que 53% de celles qui ont bénéficié d'emblée de FIV-D ont obtenu une grossesse dès le premier cycle.

- **Concernant les patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL**, 50% ont obtenu une grossesse au bout de la 4^e tentative d'IAD, contre 42% dès la première tentative de FIV-D.

(a)

Rang de cycle d'IAD	1	2	3	4
AMH [1 - 1,5[ng/mL				
Nombre de patientes	10	7	7	5
Nombre cumulé de patientes arrêtant les IAD		0	0	2
Taux cumulé de patientes arrêtant les IAD		0%	0%	28%
Nombre de naissances	3	0	0	0
Taux de naissance / rang d'IAD	30%	0%	0%	0%
Taux cumulé de naissance / rang	30%	30%	30%	30%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	30%	30%	30%	30%
AMH [1,5 - 2[ng/mL				
Nombre de patientes	9	6	6	5
Nombre cumulé de patientes arrêtant les IAD		0	0	1
Taux cumulé de patientes arrêtant les IAD		0%	0%	17%
Nombre de naissances	3	0	0	1
Taux de naissance / rang d'IAD	33%	0%	0%	20%
Taux cumulé de naissance / rang	33%	33%	33%	44%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	33%	33%	33%	50%
AMH ≥ 2 ng/mL				
Nombre de patientes	134	99	71	38
Nombre cumulé de patientes arrêtant les IAD		6	12	29
Taux cumulé de patientes arrêtant les IAD		6%	14%	43%
Nombre de naissances	29	22	16	6
Taux de naissance / rang d'IAD	22%	22%	22%	16%
Taux cumulé de naissance / rang	22%	38%	50%	55%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	22%	51%	58%	69%

(b)

Rang de cycle de FIV + ICSI	1	2	3	4
AMH <1 ng/mL				
Nombre de patientes	15	8	5	3
Nombre cumulé de patientes arrêtant les FIV		5	8	10
Taux cumulé de patientes arrêtant les FIV		38%	64%	77%
Nombre de naissances	2	1	0	0
Taux de naissance / rang	14%	12%	0%	0%
Taux cumulé de naissance / rang	14%	20%	20%	20%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	14%	30%	30%	30%
AMH [1 - 1,5[ng/mL				
Nombre de patientes	15	5	3	1
Nombre cumulé de patientes arrêtant les FIV		2	3	4
Taux cumulé de patientes arrêtant les FIV		29%	50%	80%
Nombre de naissances	8	1	0	0
Taux de naissance / rang	53%	20%	0%	0%
Taux cumulé de naissance / rang	53%	60%	60%	60%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	53%	69%	69%	69%
AMH [1,5 - 2[ng/mL				
Nombre de patientes	12	7	4	3
Nombre cumulé de patientes arrêtant les FIV		0	1	1
Taux cumulé de patientes arrêtant les FIV		0%	20%	25%
Nombre de naissances	5	2	0	2
Taux de naissance / rang	42%	28%	0%	66%
Taux cumulé de naissance / rang	42%	58%	58%	75%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	42%	58%	58%	90%
AMH ≥ 2 ng/mL				
Nombre de patientes	49	28	14	5
Nombre cumulé de patientes arrêtant les FIV		8	13	17
Taux cumulé de patientes arrêtant les FIV		22%	48%	77%
Nombre de naissances	13	9	5	3
Taux de naissance / rang	26%	32%	36%	60%
Taux cumulé de naissance / rang	26%	45%	55%	61%
Taux cumulé de naissance / rang (patientes ayant arrêté leur parcours d'AMP exclues)	26%	54%	72%	94%

Tableau 16 : Taux cumulé de naissance par patiente en fonction de différents seuils d'AMH, que ce soit en IAD (a), ou en FIV ou ICSI-D (b).

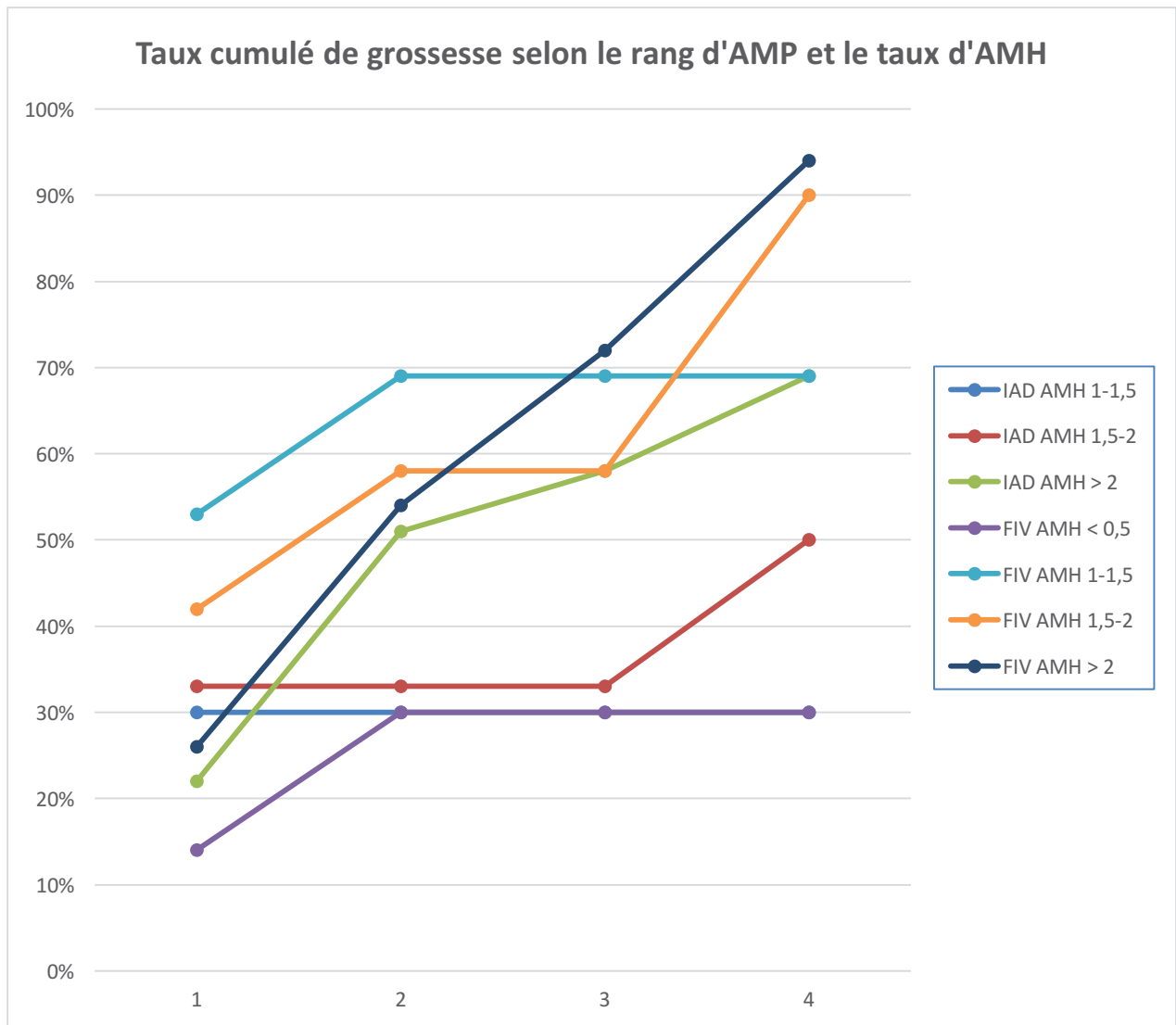


Figure 4 : Représentation du taux cumulé de grossesse en fonction du taux d'AMH et du rang du cycle d'AMP, patientes ayant interrompu leur prise en charge exclues.

DISCUSSION

I. Pourquoi s'intéresser aux résultats en AMP avec don de spermatozoïdes ?

A. Comparaison avec l'AMP intraconjugale

En AMP avec don de spermatozoïdes, on s'attend à ce que les taux de grossesse soient supérieurs à ceux obtenus en AMP intraconjugale, notamment compte tenu de

- l'utilisation de gamètes masculins qui, jusqu'en 2016, provenaient d'hommes ayant déjà fait preuve de leur fertilité en ayant au moins un enfant,
- l'éviction des infertilités intraconjugales « dites inexplicables », qui sont pourtant certainement dues à des anomalies gamétiques non étiquetées ou bien à des troubles de l'interaction entre des gamètes (71).
- l'éviction des techniques d'ICSI avec spermatozoïdes issus de TESE, ou issus de cryptozoospermies dont l'utilisation est plus difficile et la qualité moindre.

De ce fait, les taux de grossesse obtenus en AMP intraconjugale ne peuvent pas être extrapolés avec ceux obtenus en don, qui nécessite donc des études dédiées. Dans notre étude, les résultats obtenus en terme de taux de grossesse / cycle sont au moins équivalents à ceux publiés par l'Agence de Biomédecine (ABM), institution qui collige les données de tous les centres d'AMP Français (72).

	CECOS du CHU de ROUEN 2010-2015	Données nationales de l'ABM 2011-2014	
		Don de spermatozoïdes	AMP intraconjugale
% grossesse / cycle d'IAD	23,7%	20,9%	12,3%
% grossesse / cycle de FIV avec transfert	35,5%	30,3%	30%
% grossesse par cycle d'ICSI avec transfert	34,5%	29,7%	29,9%

Tableau 17 : Comparaison entre les taux de grossesses en don de spermatozoïdes au CECOS du CHU-Hôpitaux de Rouen et les taux de grossesses publiés par l'ABM, en don et en intraconjugal.

B. Délais d'infertilité et d'attribution de paillettes de spermatozoïdes

Le délai moyen d'infertilité de nos couples à l'ouverture du dossier de don était de plus de 4 ans. Ceci s'explique surtout par un à deux ans d'infertilité avant le début des explorations de l'infertilité, suivi d'un à deux ans d'explorations masculines, plus ou moins d'essais d'AMP en intraconjugal.

A ceci s'ajoute le délai avant l'attribution des paillettes de spermatozoïdes, qui est obligatoire et tient d'une part à la disproportion entre le nombre de demandes de recours au don et le nombre de donneurs, et d'autre part à la nécessité de laisser au couple un temps de maturation psychologique, permettant de faire le travail de deuil de la fertilité pour l'homme et d'accepter le futur mode de parentalité. Dans notre étude, le délai moyen entre l'ouverture du dossier de don et la réalisation du premier cycle d'AMP a été de 18,5 mois, réduit à 14,9 mois en cas d'apport d'un donneur au centre par le couple. En réalité, le délai d'attribution au CECOS de Rouen est un peu moins long, les couples mettant parfois plusieurs mois avant de démarrer l'AMP du fait de problèmes médicaux ou socioprofessionnels intercurrents voire par choix personnel.

Quoi qu'il en soit, les couples patientent souvent au moins 5 ans entre le moment de leur désir d'enfant et le début de l'AMP avec don de spermatozoïdes, délai qu'il est nécessaire de considérer lors du suivi du couple et du choix de la technique d'AMP à adopter.

II. Comparaison entre les patientes ayant une baisse isolée du taux d'AMH et celles ayant un taux d'AMH non abaissé

A. Taux d'AMH abaissé : marqueur de diminution de la réserve ovarienne

Dans la population de notre étude, 23% des patientes avaient un taux d'AMH inférieur à 2ng/mL. Leur âge moyen était de 32,8 ans, sans que ne soit retrouvée de différence significative avec l'âge des patientes ayant un taux d'AMH non abaissé. Néanmoins, ces patientes avaient un taux de FSH significativement plus élevé et un CFA significativement plus faible que les autres (tableau 7), ainsi que des paramètres en FIV ou ICSI-D moins satisfaisants [significativement moins d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes injectés ou inséminés, d'embryons obtenus et de congélation embryonnaire, pour une dose totale de

gonadotrophine utilisée plus élevée (tableau 9)]. Ces résultats sont en accord avec les études précédemment publiées et confirment une réelle diminution de la réserve ovarienne chez ces patientes (66,67,69).

B. Taux d'AMH abaissé et résultats en AMP

Sunkara et al retrouve une relation linéaire significative entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et le taux de grossesse en transfert frais, et ce jusqu'à 15 ovocytes. Au-delà, la ponction de plus d'ovocytes n'augmente pas les chances de grossesse en transfert frais (74). Ces résultats s'expliquent par la possibilité d'obtention d'un nombre plus important d'embryons et donc d'un plus grand choix concernant les embryons à transférer.

Dans notre étude, en comparant les résultats en fonction du taux d'AMH (abaissé ou non), il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de taux de grossesse / cycle que ce soit en IAD ou en FIV + ICSI-D (tableau 8). Cependant, on peut accuser un manque de puissance à nos résultats. Afin de comparer plus précisément chaque technique d'AMP, nous sommes par la suite uniquement intéressés aux patientes ayant un taux d'AMH abaissé.

III. Conduite à tenir chez les patientes ayant une baisse du taux d'AMH

A. IAD ou FIV d'emblée ?

Proposer en première intention la réalisation d'IAD permet l'obtention de 16,7% de grossesse par cycle selon notre étude versus 24,6% chez les patientes ayant un taux d'AMH non abaissé ($p=0,25$) (tableau 8). Cette conduite à tenir expose cependant au risque de ne plus pouvoir réaliser de FIV en cas d'échec des IAD, par aggravation de la diminution de réserve ovarienne liée au temps passé à mettre en œuvre les IAD. En insémination intraconjugale, même si le recrutement est mono ou pauci-folliculaire, il semble exister une corrélation entre le taux d'AMH et les chances de grossesse en Insémination intra-utérine, avec un cut-off qui varie entre 2 et 2,3ng/mL selon les études (75–77).

D'un autre côté, proposer directement à ces patientes le passage en FIV +/- ICSI permet l'obtention de 28,3% de grossesse par cycle (37,1% de grossesse par transfert) dans notre

étude (tableau 8). Ce parti pris expose cette fois au risque d'annulation de cycle par recrutement folliculaire insuffisant (moins de 3 follicules pouvant être ponctionné à l'issue de la stimulation ovarienne), et au risque de ne pas obtenir d'embryons transférables en cas de ponction ovocytaire. Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de taux d'annulation de cycles entre les 2 groupes de patientes. Cependant, on constate que les annulations dans le groupe « AMH abaissée » sont plus en lien avec un mauvais recrutement folliculaire ou l'absence de fécondation du fait du peu d'ovocytes obtenus. Selon *Revelli et al*, 34% des cycles de FIV intraconjugales initiés chez les patientes ayant un taux d'AMH < 0,5ng/ml sont annulés faute de transfert embryonnaire. En revanche, en cas de transfert embryonnaire, le taux de grossesse est de 31% chez les patientes de moins de 35 ans, de 23% chez les patientes entre 35 et 40 ans, et de 10% chez les patientes de plus de 40 ans (78).

Dans notre étude, il a été mis en évidence une augmentation significative du taux de grossesse par cycle en FIV+ICSI comparé à l'IAD dans le sous-groupe des patientes ayant un taux d'AMH abaissé (33,8% versus 16,7%, p=0,04). Cependant, en prenant en compte l'âge de nos patientes, malgré des effectifs réduits, il semblerait que l'avantage de la FIV sur l'IAD ne concerne que la sous population des femmes de plus de 35 ans (tableau 11). Ces résultats sont en adéquation avec l'étude de Mokdad et al, réalisé au sein de notre centre, qui conseillait le passage rapide en FIV-D au-delà de 38 ans (1).

B. FIV-D ou ICSI-D ?

Le choix entre le passage en FIV ou en ICSI est classiquement laissé à l'appréciation de l'équipe de biologistes de la reproduction. Dans notre étude, le taux de grossesse / cycle n'a pas été retrouvé significativement différent entre les deux techniques (tableau 12). L'ICSI-D permet néanmoins l'utilisation de paillettes nécessitant un moins grand nombre de spermatozoïdes mobiles qu'en FIV-D.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative, en terme de taux de fécondation, de nombre d'embryons obtenus et de taux de grossesse entre les 2 types de techniques. Cependant compte tenu du faible nombre d'ovocytes ponctionnés attendus dans cette cohorte de patientes, il pourrait être proposé systématiquement le passage de ces patientes

en ICSI-D, permettant au moins d'éviter les échecs de fécondance par non accrochage des spermatozoïdes à la zone pellucide, surtout chez les patientes ayant des antécédents d'échecs d'IAD. Dans notre étude, le taux de grossesse / cycle n'a pas été retrouvé significativement différent entre les deux techniques (tableau 12).

Concernant les paramètres des paillettes de spermatozoïdes utilisées, le nombre de spermatozoïdes à mobilité a ou a+b n'a pas été corrélé à la survenue d'une grossesse chez nos patientes. Néanmoins en IAD ou en FIV-D, seules les paillettes permettant la décongélation d'au minimum un million de spermatozoïdes à mobilité « a » ont été utilisées, ce seuil étant reconnu dans la littérature comme suffisant pour optimiser le taux de grossesse (79, 80).

IV. Seuils d'AMH et choix de la technique d'AMP à adopter

A. Cas des patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL

Dans notre étude, nous avons fixé arbitrairement le seuil du taux d'AMH entre les 2 groupes de patientes à 2 ng/mL, qui est la norme inférieure donnée par le laboratoire.

Cependant dans notre population, le taux maximal de naissance à l'issue du parcours d'AMP a été obtenu chez les patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 et 2 ng/mL. (77,8% de naissance contre 69,7% chez les patientes ayant un taux d'AMH normal, $p < 0,01$). Cela signifie possiblement que le cut-off donné par le laboratoire est un peu trop élevé, et que seules les patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1,5 ng/mL devraient être considérées comme ayant une diminution de réserve ovarienne avec une incidence sur les résultats en AMP. Ce constat coïncide avec l'étude de *Dosso et al*, pour qui le seuil de 1,7ng/mL est établi comme étant le plus pertinent (bonne sensibilité en regard d'une spécificité acceptable) pour distinguer arbitrairement les « bonnes » et les « mauvaises répondeuses » (81).

Néanmoins, dans notre pratique courante, ce sous-groupe de population nous a posé le problème du type d'AMP à proposer (IAD ou FIV d'emblée). Dans notre étude, 53% de ces patientes ont d'abord réalisé des IAD et 47% sont d'emblées passées en FIV-D.

50% des patientes ayant réalisé les 4 IAD proposées ont obtenu une naissance vivante à l'issue du 4^{ème} cycle, tandis que 42% des patientes à qui avait été proposé le recours à la FIV-D d'emblée ont obtenu une naissance vivante dès le 1^{er} cycle de FIV ou ICSI-D, et 90% au bout du 4^e cycle de FIV-D. Ces résultats sont à pondérer par le fait que 25% des patientes non enceintes en FIV ont interrompu leur parcours d'AMP avant la 4^{ème} tentative de FIV, probablement compte tenu de la lourdeur des traitements, versus 17% en IAD. Sur les 4 patientes n'ayant pas obtenu de grossesse à l'issue des 4 IAD, seules 2 ont réalisé des FIV après, dont une seule a obtenu une grossesse à la 4^{ème} tentative de FIV-D.

Ces effectifs sont faibles, et l'étude est rétrospective et non randomisée. Cependant compte tenu de la similarité du résultat 4 IAD versus 1 FIV-D, Il est licite de se demander quelle technique d'AMP employer en première intention.

Commencer par des IAD revient à employer des traitements peu coûteux et sans risque pour la patiente mais expose au risque d'échec mal vécu et au risque d'abandon de la patiente.

Commencer d'emblée par de la FIV ou ICSI-D revient à employer des traitements plus coûteux (sauf en cas d'échec des IAD) et surtout avec plus de risques chez les patientes (risques d'hyperstimulation ovarienne, de complications liées à la ponction...), mais avec un rendement en terme de grossesse plus rapide. Ces considérations et informations devraient être données aux couples afin de peser avec eux la balance bénéfico-risque des différentes techniques d'AMP.

B. Cas des patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1 et 1,5 ng/mL

Le taux cumulé de grossesses en IAD chez ces patientes est de 30% (avec uniquement des grossesses lors de la 1^{ère} tentative d'IAD) versus 69% en FIV-D (dont 53% dès le 1^{er} cycle). Il n'est pas retrouvé de différence significative quand on compare les taux de grossesses par cycle en IAD ou en FIV-D dans ce groupe de patientes. Néanmoins chez ces patientes, il semble y avoir un intérêt au recours d'emblée à la FIV ou ICSI-D, quitte à repasser en IAD en cas d'échec de FIV.

C. Cas des patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL

Seulement 20% des patientes qui avaient un taux d'AMH < 1 ng/mL ont obtenu une grossesse à l'issue de leur parcours d'AMP (30% si l'on ne garde que les patientes qui n'ont pas abandonné au cours des FIV). Toutes ces patientes avaient d'emblée été orientées en FIV-D, et aucune n'a bénéficié d'IAD en cas d'échec de FIV. Chez ces patientes, peut se discuter l'intérêt de la prise en charge en don de spermatozoïdes. Cependant, récuser une patiente en don de spermatozoïdes compte tenu d'un plus faible taux de grossesse implique de lui proposer le recours à l'accueil d'embryon ou l'adoption, qui nécessitent une fois de plus l'acceptation par le couple d'une parentalité différente. Chez ces patientes, appelées « mauvaises répondeuses », d'autres types de stimulations ovariennes peuvent se discuter que le recours à la FIV avec hyperstimulation ovarienne, soit d'emblée soit après échec de FIV-D.

1. Définition de la patiente « mauvaise répondeuse »

Selon les critères de Bologne, introduits lors du consensus de l'ESHRE en 2011 (82), la définition d'une mauvaise répondeuse comprend deux des critères suivants :

- Un âge maternel avancé (>40 ans) ou autre facteur de risque de mauvaise réponse ovarienne,
- Un antécédent de mauvaise réponse ovarienne,
- Un bilan de réserve ovarienne anormal (CFA < 5-7 follicules ou AMH 0,5-1,1 ng/mL).

D'autre part, deux épisodes de mauvaise réponse ovarienne après stimulation ovarienne à doses maximales sont suffisants pour définir une patiente comme mauvaise répondeuse en l'absence d'âge maternel avancé ou de bilan de la réserve ovarienne anormal. En don de spermatozoïdes, même si toutes nos patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL avaient moins de 40 ans, elles peuvent néanmoins être considérées comme des « mauvaises répondeuses, compte tenu de mauvaises réponses ovariennes à la stimulation en FIV.

2. Gestion des patientes « mauvaises répondeuses »

a) Modifications des protocoles d'hyperstimulations ovariennes

L'addition de LH lors de la phase folliculaire précoce peut avoir un effet bénéfique sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. Cependant, les données disponibles concernant

l'adjonction de LH recombinante à la FSH ne sont pas concluantes (83). L'adjonction de faibles doses d'hCG ou d'hMG lors du déclenchement de l'ovulation pourrait apporter quelques améliorations dans le rendement ovocytaire (84, 85). Débuter les gonadotrophines en phase lutéale afin d'augmenter le recrutement folliculaire n'a pas montré de bénéfice clinique (86). Le choix du protocole d'hyperstimulation ovarienne peut aussi être discuté. Utiliser un protocole agoniste court permettrait de profiter de l'effet « flare up » de l'agoniste pour augmenter le recrutement folliculaire. Malgré ces données théoriques, aucune différence significative n'a été démontrée en terme de grossesses entre les différents types de protocoles utilisés chez les mauvaises répondeuses (87, 88). L'aspirine à faible dose, la supplémentation en DHEA et en hormone de croissance ont été utilisés en FIV dans le but d'améliorer la réceptivité endométriale et les taux de grossesses. Là encore aucun de ces effets n'est scientifiquement démontré (89, 90).

b) Effets délétères de l'hyperstimulation ovarienne chez les mauvaises répondeuses ?

Dans notre étude, le nombre d'ovocytes ponctionnés diminue de 9 dans le groupe AMH non abaissée à 6 dans le groupe d'AMH basse ($p < 0,01$), alors que les patientes reçoivent pour une même durée de stimulation (11 jours) ($p = 0,71$) une dose totale de gonadotrophines significativement plus élevée (2881 vs 2075 unités, $p < 0,01$).

Chez les mauvaises répondeuses, la perte de chance en FIV semble liée à une diminution quantitative du nombre d'ovocytes. Cette altération quantitative n'est malheureusement pas compensée par l'augmentation de la dose de gonadotrophines lors de la stimulation. Ceci semble confirmer que les mauvaises répondeuses attendues ne devraient finalement pas bénéficier d'une dose de départ de gonadotrophines plus forte en FIV étant donné que le résultat n'est pas proportionnel à la dose administrée (91). D'autres observations suggèrent que la stimulation ovarienne pourrait affecter la qualité embryonnaire. Ce phénomène pourrait être la résultante de l'interférence de la stimulation avec le processus naturel de sélection d'un ovocyte de bonne qualité ou bien de l'exposition des follicules en croissance aux effets négatifs potentiels de la stimulation ovarienne (30).

c) La FIV en cycle « semi-naturel »

La FIV en cycle « semi naturel » ou « naturel modifié » pourrait être une alternative à proposer à certaines des patientes avec antécédent de mauvaise réponse ovarienne, pour préserver de réelles chances de grossesse grâce à une approche provoquant moins de distorsion de la physiologie. En effet le cycle semi naturel, qui consiste à stimuler doucement par gonadotrophines à partir du moment où un follicule mesure plus de 14mm à l'échographie, a le double avantage théorique de procurer un ovocyte de bonne qualité issu d'un follicule naturellement sélectionné et de permettre un transfert embryonnaire sur un endomètre dont la réceptivité n'a pas été perturbé par les effets délétères de la stimulation (92). En 2012, *Lamazou et al* retrouve en intra-conjugal 13% de grossesse clinique / cycle semi naturel (93). Cependant l'extrapolation de ce type de protocole au don de spermatozoïdes implique la décongélation d'une paillette de spermatozoïdes de donneur pour un seul ovocyte, ce qui est discutable compte tenu du faible nombre de donneurs disponibles.

d) Le recours à l'IAD en conversion de FIV ou après échec de FIV

En intraconjugal, recourir à l'IUI d'emblée, ou après échec de FIV, ou en conversion d'une FIV qui serait annulée faute de recrutement folliculaire suffisant aurait des chances de grossesses similaires selon *Dosso et al.* (81). Cette potentialité pourrait être étendue au don de spermatozoïdes. Cependant aucune de nos patientes n'a bénéficié d'IAD en cas d'échec de FIV-D, ne permettant pas de présenter de résultats. Quoiqu'il en soit cela suppose de réaliser des IAD bifolliculaires. Dans l'étude de *Mokdad et al*, réalisée dans notre centre, le taux de grossesse doublait lorsqu'on passait d'un à deux follicules lors du déclenchement, (13% contre 27%) en IAD, chez des patientes ayant des réserves ovariennes normales (1). En revanche, il n'y avait pas de bénéfice à déclencher l'ovulation de 3 follicules pré-ovulatoires ou plus. Au contraire, les stimulations agressives augmentent le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples (94).

En conclusion, chez les patientes ayant un taux d'AMH inférieur à 1 ng/mL, il semble licite de proposer en première intention un passage rapide en ICSI-D, et de réévaluer en cas d'échec avec le couple l'intérêt d'un passage en IAD bifolliculaire.

CONCLUSION

Dans la littérature, la grande majorité des études s'intéresse aux résultats en AMP en intraconjugal. Les taux de grossesse en don de spermatozoïdes ne sont pourtant pas extrapolables de la prise en charge en intraconjugal et nécessitent des études dédiées. Notre étude s'est intéressée aux conséquences d'une baisse isolée du taux d'AMH chez la patiente en demande de don de spermatozoïdes.

Les patientes ayant une baisse isolée du taux d'AMH ont un taux de FSH significativement plus élevé et un CFA significativement plus faible. Par ailleurs, elles ont de moins bon paramètres en FIV, et moins de naissances à l'issue de leur parcours d'AMP.

Il paraît légitime de considérer les patientes ayant un taux d'AMH compris entre 1,5 à 2 ng/mL comme des patientes ayant un taux d'AMH normal, en leur proposant en premier lieu 3 à 4 IAD avec un passage rapide en FIV ou ICSI-D en cas d'échec. Le seuil d'AMH en dessous duquel les patientes devraient être d'emblée orientées en FIV ou ICSI-D pourrait être fixé à 1,5 ng/mL. En dessous de 1 ng/mL, l'intérêt de la prise en charge en don de spermatozoïdes doit être discuté avec le couple, en fonction du CFA et de l'âge de la patiente. En cas de prise en charge de ces patientes en don de spermatozoïdes, le passage rapide en ICSI-D avec relai en FIV semi naturelle ou IAD si échec pourrait être une solution, qui nécessite d'être approfondie par des études de plus grand effectifs.

BIOGRAPHIE

1. Mokdad C, Clavier B, Perdrix A, Roman H, Marpeau L, Rives N. Prognosis factors in donor semen insemination: a 10-years follow-up study of 188 patients. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2013;41(2):96-104.
2. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
3. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.
4. Serre J-L, Leutenegger A-L, Bernheim A, Fellous M, Rouen A, Kunstmann J-M, et al. Anonymous sperm donation does not increase the risk for unions between relatives nor the incidence of autosomal recessive diseases due to consanguinity. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2014;42(4):200-4.
5. Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, Meissner A, van der Weide N, Mochtar MH, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2016;31(9):1934-41.
6. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 1999;14(1):131-5.
7. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis.* 2014;4:e28218.
8. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update.* août 2008;14(4):379-90.
9. Recherche des microdélétions du chromosome Y. HAS Décembre 2006.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2001;16(5):972-8.
11. Mostafa T, Anis T, Imam H, El-Nashar AR, Osman IA. Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele. *Andrologia.* avr 2009;41(2):125-9.
12. Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Zhang T, et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology.* sept 2016;4(5):816-24.
13. Liu J, Ding D, Liu J. Varicocele-caused progressive damage in bilateral testis and sertoli cell-only syndrome in homolateral testis in rats. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2014;20:1931-6.
14. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* avr 2016;18(2):246-53.
15. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone

(LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res*. déc 1989;6(4):311-26.

16. Silveira LFG, Trarbach EB, Latronico AC. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol*. 5 août 2010;324(1-2):30-8.

17. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clin São Paulo Braz*. 2013;68 Suppl 1:81-8.

18. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. août 2009;92(2):594-604.

19. A. Vieillefond et al. La biopsie testiculaire dans l'azoospermie sécrétoire: aspects histopathologiques. *Andrologie (2001)*, 11, n°3, 121-126

20. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS Lond Engl*. 12 sept 2007;21(14):1909-14.

21. Rives N, Sibert L, Perdrix A, Hennebicq S, Julliard J-C, la Fédération française des CECOS. Assisted reproductive technologies with sperm donation. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. sept 2012;22(10):561-7.

22. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation. 2016-273 mars 4, 2016.

23. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 6 juin 1986;45(5):685-98.

24. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2014;20(3):370-85.

25. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reprod Camb Engl*. nov 2002;124(5):601-9.

26. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BMN, de Jong FH, Groome NP, et al. Serum anti-müllerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology*. juill 2006;147(7):3228-34.

27. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reprod Camb Engl*. août 2007;134(2):209-21.

28. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab TEM*. nov 2008;19(9):340-7.

29. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6(7):e22024.

30. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a

multicenter study. *Fertil Steril.* juin 2011;95(7):2359-2363, 2363.e1.

31. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online.* oct 2010;21(4):463-9.
32. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril.* nov 2009;92(5):1674-8.
33. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol.* 15 janv 1997;145(2):124-33.
34. McKnight KK, Wellons MF, Sites CK, Roth DL, Szychowski JM, Halanych JH, et al. Racial and regional differences in age at menopause in the United States: findings from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2011;205(4):353.e1-8.
35. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2008;167(11):1287-94.
36. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril.* janv 2014;101(1):199-207.
37. Buyuk E, Seifer DB, Illions E, Grazi RV, Lieman H. Elevated body mass index is associated with lower serum anti-müllerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. *Fertil Steril.* juin 2011;95(7):2364-8.
38. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause N Y N.* oct 2008;15(5):857-61.
39. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause N Y N.* juin 2010;17(3):571-6.
40. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non-smoking women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* juin 2010;20(6):857-60.
41. Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis. *Reprod Biomed Online.* juin 2010;20(6):861-5.
42. Wu LL-Y, Dunning KR, Yang X, Russell DL, Lane M, Norman RJ, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology.* nov 2010;151(11):5438-45.
43. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2013;28(6):1661-9.

44. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin M-F, Murphy BD. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*. nov 2006;147(11):5178-86.
45. Gulyas BJ, Mattison DR. Degeneration of mouse oocytes in response to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Anat Rec. avr* 1979;193(4):863-82.
46. Bordel R, Laschke MW, Menger MD, Vollmar B. Nicotine does not affect vascularization but inhibits growth of freely transplanted ovarian follicles by inducing granulosa cell apoptosis. *Hum Reprod Oxf Engl. mars* 2006;21(3):610-7.
47. Hehenkamp WJK, Looman CWN, Themmen APN, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJM. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2006;91(10):4057-63.
48. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod Oxf Engl. déc* 2006;21(12):3103-7.
49. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. sept 2010;94(4):1482-6.
50. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod Oxf Engl. janv* 2010;25(1):221-7.
51. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. déc 2012;25(6):612-9.
52. Kallio S, Puurunen J, Ruukonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril*. avr 2013;99(5):1305-10.
53. Li HWR, Wong CYG, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception*. juin 2011;83(6):582-5.
54. Kucera R, Ulcova-Gallova Z, Topolcan O. Effect of long-term using of hormonal contraception on anti-Müllerian hormone secretion. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. mai 2016;32(5):383-5.
55. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*. mars 1994;50(3):653-63.
56. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 2016;31(5):926-37.
57. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. févr 2010;65(2):161-6.
58. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ. Survival patterns

after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* oct 2006;7(10):821-8.

59. Fauque P, Léandri R, Merlet F, Juillard J-C, Epelboin S, Guibert J, et al. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* mai 2007;24(5):159-65.

60. Fu J, Wang X-J, Wang Y-W, Sun J, Gemzell-Danielsson K, Sun X-X. The influence of early cleavage on embryo developmental potential and IVF/ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet.* août 2009;26(8):437-41.

61. Lundin K, Bergh C, Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2001;16(12):2652-7.

62. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2006;21(8):2022-6.

63. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2011;284(5):1295-301.

64. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online.* mai 2008;16(5):664-70.

65. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* mars 2002;77(3):468-71.

66. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* avr 2010;16(2):113-30.

67. Saldeen P, Källen K, Sundström P. The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(4):457-61.

68. Seifer DB, Tal O, Wantman E, Edul P, Baker VL. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimüllerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril.* févr 2016;105(2):385-393.e3.

69. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* mars 2009;91(3):705-14.

70. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* juin 2010;16(3):231-45.

71. Esteves SC. A clinical appraisal of the genetic basis in unexplained male infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):176-82.

72. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique 2016.
73. Saldeen P, Källén K, Sundström P. The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(4):457-61.
74. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2011;26(7):1768-74.
75. Wang M-H, Chen C-H, Wang C-W, Hsu M-I, Tzeng C-R. A higher anti-Müllerian hormone level is associated with an increased chance of pregnancy in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* janv 2015;35(1):64-8.
76. Moro F, Tropea A, Scarinci E, Leoncini E, Boccia S, Federico A, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts for the prediction of pregnancy outcomes after intrauterine insemination. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* avr 2016;133(1):64-8.
77. Bakas P, Boutas I, Creatsa M, Vlahos N, Gregoriou O, Creatsas G, et al. Can anti-Müllerian hormone (AMH) predict the outcome of intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* oct 2015;31(10):765-8.
78. Revelli A, Biasoni V, Gennarelli G, Canosa S, Dalmasso P, Benedetto C. IVF results in patients with very low serum AMH are significantly affected by chronological age. *J Assist Reprod Genet.* mai 2016;33(5):603-9.
79. Le Lannou D, Gastard E, Guivarch A, Laurent MC, Poulain P. Strategies in frozen donor semen procreation. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1995;10(7):1765-74.
80. Pittrof RU, Shaker A, Dean N, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet.* avr 1996;13(4):310-4.
81. Dosso N, Robin G, Catteau-Jonard S, Pigny P, Leroy-Billiard M, Dewailly D. [Impact of serum Anti-Müllerian Hormone levels on the results of assisted reproductive technologies. Single-center retrospective study from 2011 cycles (ICSI and bilateral tubal obstruction excluded)]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* janv 2015;44(1):63-71.
82. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2011;26(7):1616-24.
83. Mochtar MH, Van der Veen null, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005070.
84. Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Khodabakhshi S, Akhoond MR, Hasani F. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* nov 2012;29(11):1213-20.
85. Polyzos NP, De Vos M, Corona R, Vloeberghs V, Ortega-Hrepich C, Stoop D, et al.

Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2013;28(5):1254-60.

86. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR, Martino L, Coutifaris C, Barnhart KT. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reprod Biomed Online.* déc 2008;17(6):745-50.

87. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* nov 2006;13(5):628-38.

88. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2011;26(10):2742-9.

89. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* juin 2016;9(2):63-9.

90. Frattarelli JL, McWilliams GDE, Hill MJ, Miller KA, Scott RT. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril.* mai 2008;89(5):1113-7.

91. Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2005;20(3):611-5.

92. Reyftmann L, Déchaud H, Loup V, Anahory T, Brunet-Joyeux C, Lacroix N, et al. [Natural cycle in vitro fertilization cycle in poor responders]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2007;35(4):352-8.

93. Lamazou F, Genro V, Fuchs F, Grynberg M, Gallot V, Achour-Frydman N, et al. [Serum AMH level is not a predictive value for IVF in modified natural cycle: analysis of 342 cycles]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2011;40(3):205-10.

94. Bry-Gauillard H, Coulondre S, Cédric-Durnerin I, Hugues JN. [Benefits and risks of ovarian stimulation before intrauterine insemination]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2000;28(11):820-31.