HAL
open science

Évaluation des critères de non admissibilité à une prise en charge par fécondation in vitro

Diane Bernière

To cite this version:

Diane Bernière. Évaluation des critères de non admissibilité à une prise en charge par fécondation in vitro. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01447239

HAL Id: dumas-01447239

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01447239v1

Submitted on 26 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux 2

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 Thèse n°3064

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 septembre 2016

Par **Diane BERNIERE**

Née le 21 juin 1988 à Paris

EVALUATION DES CRITERES DE NON ADMISSIBILITE A UNE PRISE EN CHARGE PAR FECONDATION IN VITRO

Directeur de thèse

Madame le Docteur Hélène CREUX

Jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ	Juge
Madame le Professeur Claudine MATHIEU	Juge
Madame le Docteur Kataline ROUGET	Juge

Rapporteur

Monsieur le Professeur Michaël GRYNBERG

A Monsieur le Professeur Claude Hocke,
Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.
Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mes études et je tacherai d'en être digne.

A Madame le Professeur Claudine Mathieu,
Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.
Veuillez recevoir mes remerciements pour votre confiance, votre disponibilité et votre soutien durant tout mon internat. Merci pour le grand soutien que vous apportez à notre spécialité.

A Monsieur le Professeur Clément Jimenez,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,
Je vous remercie pour votre apprentissage en biologie de la reproduction.

A Madame le Docteur Kataline Rouget,
Je suis fière de te savoir parmi le jury de cette thèse.
Je te remercie pour ton enseignement et tes conseils si pertinents. Merci pour ton humanité et ta disponibilité aux moments où j'en avais besoin. Je suis réellement ravie de travailler à tes côtés durant ces deux prochaines années.

A Madame le Docteur Hélène Creux,
Merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir su être présente malgré la distance. Merci pour tout ce que tu m'as appris en médecine de la reproduction durant ce semestre passé à tes côtés. Merci de m'avoir inculqué ta rigueur et ton exigence qui sont des exemples pour moi.

A Monsieur le Professeur Michael Grynberg,
Je vous remercie d'avoir accepté de lire et de critiquer ce travail ;
Votre gentillesse et vos remarques positives m'ont beaucoup aidé.

A mes parents,
Pour votre amour et votre soutien inconditionnel depuis 28 ans,
Pour ce magnifique cocon familial que vous nous avez donné, pour nos délires, nos discussions interminables, nos vacances incroyables…
Pour m'avoir écouté durant des heures et des heures (et je pense que ce n'est pas fini !)
Pour cette dernière ligne droite, qui est là depuis 10 ans !!!
Merci pour tout, je n'en serai pas là sans vous,

A Alexandre,
Au fait que ma vie ne serait pas là même sans toi. Je te dis rarement ce que je pense, car tu le sais probablement déjà… Pour notre complicité, nos jeux, nos disputes, nos amis, nos soirées, nos vacances : merci ! Je n'aurai qu'une phrase : « touche pas à mon petit frère » !!!

A mes grands-parents,
A Panou, pour être toujours là ! Merci pour tout ce que tu m'as appris depuis que je suis toute petite, pour tes histoires et tes anecdotes passionnantes, pour tout ce que tu connais et dont tu te rappelles. A Maminou, pour nos journées à Orléans, nos après-midi confiture/papotage, pour Sissi et les malheurs de Sophie, pour la traversée de Rosas de la casserole de lait, pour tout ce qu'on a partagé et qui me manque cruellement… A Pépé, j'espère que tu es fier de moi là où tu es, toi qui n'as jamais douté de ma réussite, j'aurai tant aimé t'avoir à mes côtés aujourd'hui. A Mémé, que j'aurai vraiment aimé connaitre car je suis sûre qu'on aurait fait un cocktail détonnant !!!

A Amandine,
Merci pour ton soutien dès ce 1er jour chaotique d'internat ! Ta gentillesse, tes capacités, ta rigueur et ton humanité ne cessent de m'impressionner. Merci pour la critique et la relecture de cette thèse, merci d'avoir été là dans les plus gros moments de doute. A la CIUP, à Revenge, au taboulé, aux endives et aux salades César sans poulet !!!

A Annabelle et François,
Merci pour votre soutien inconditionnel ! Vive le Zimbabwe et les Dori ! Merci de repousser mes limites, de me donner confiance, de m'encourager dans chacun des projets que j'entreprends. A notre amitié et nos projets délirants. Oui je le dis : « j'aime le luxe mais je mange comme un cochon !!! ».

A Claire,
A notre amitié depuis la maternelle, à tous nos délires et nos moments passés ensemble. A Disney, aux papiers canadiens, à la potion magique, au pacte, au ciré breton et à tout le reste qui serait trop long à citer ! Merci d'être là dans les bons et les mauvais moments et de faire partie de ma vie, tout simplement.

A Lucile et Marie,
A nos 25 ans d'amitié ! Non mais… tu rends compte ?!! A Londres, à Rome, à Avila, à Caen (Vous vous rappelez de Caen ?!!!), à tous nos trips et à notre complicité inébranlable… Petite dédicace à Marie pour cette correction de thèse, dans laquelle je l'espère il y avait moins de fautes que dans tes copies d'élèves ! Merci d'être toujours à mes côtés, après toutes ces années.

A Florent,
Au fait que sans toi, je ne serai probablement pas gynéco méd. Merci de m'avoir encouragé depuis ce 1er jour de P1 : à la Minnie, au poste de radio, à nos discussions interminables. Tu es une personne incroyable et je suis fière aujourd'hui de faire partie de tes amis.

A ceux qui ne sortiront jamais de ma vie,
A Lucie : merci pour toutes ces discussions intitulées « tiens si on refaisait le monde ?! », A Guillaume et Tiphaine et à la Réunion, merci d'avoir introduit dans ma vie le concept du fromage blanc/muesli/citron/banane ! A Anne-Laure, merci de dégager une bonne humeur et un rire incroyablement communicatif à chacune de nos retrouvailles ! A Mathieu, pour ces années partagées ensemble, merci pour ces réflexions sur la vie et son sens.

A mes amis du lycée,
Emeline, Mathieu, Nicolas, Pauline, Victor (et Tiffany car il n'y a plus de dissociation !), 10 ans que le bac est passé et que nous continuons d'avancer ensemble. J'espère vous avoir à mes côtés encore pour de nombreuses années.

A ma dream team d'externat,
A Hélène B et Lucile (et Smigul !), à nos 83 mardis soir passés ensemble !!! A Hélène N et son face to face avec le mur de la BU (!), que de chemin depuis ces moments… A Camille et à Canatruche, à ces deux mois vietnamiens qui m'ont tellement changé. Merci pour ta vision de la vie qui m'a fait avancer. A Cécile, merci d'avoir partagé avec moi ces moments interminables de BU et tout ceux qui ont suivi après, bien plus agréables ! A Bilel, je te souhaite de t'épanouir pleinement dans ce que tu fais aujourd'hui.

A toutes ces belles rencontres à travers mon internat,
A Romain et les cris de Hyènes, A Marine et notre magnifique voyage Sri-lankais, à Aurore et nos soirées périgourdines (et aux écureuils !), à Justine et son amour des Reppetos, A Camille et Sarah pour avoir été mes mamans durant 6 mois !

Aux supers internes gynéco-med bordelaises : Aurore T, Marie C, Clotilde, Laure, Virginie, Blandine, Céline, Irène, Manon... Aux obstétriciennes également (quand même !) A Clémentine B, Clémentine M et Marie S. A mes 3 co-internes parisiennes qui m'ont permis de passer 6 mois extraordinaires : Aurore B, Christine et Sophie.

A tous ceux qui ont permis la réalisation de cette thèse,
A Céline et ses stats que j'ai rendu folle, à Francine et sa sortie de dossier incroyablement efficace, à Hélène qui malgré la distance était présente et pleine de conseils avisés : merci Skype (!). Merci à la tasse que tu m'as offerte et qui me regarde tous les matins depuis 1 an en me disant : « bosse ta thèse !! ». Au Pr Plu-Bureau qui a su m'aider quand il le fallait…

A tous les médecins qui m'ont tant appris durant ces 4 années d'internat,
Au Pr Gompel pour son savoir et sa force considérable. Merci de continuer à vous battre autant pour notre belle spécialité.
Au Pr Plu-Bureau dont la gentillesse, la patience et la douceur vis-à-vis des patientes est un exemple pour moi. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.
A Lorraine, Justine, Anika et toute l'équipe de Port Royal, pour ces 6 mois incroyables.
A toute l'équipe de Libourne : A Françoise, Céline, Claire, Fangchen, Kataline, Laure, Rachel, Saori, Michel et Mr Louis avec qui j'ai passé une superbe année, merci pour vos connaissances, votre accueil et votre mise en confiance. J'arrive en novembre avec joie !
A toute l'équipe du centre d'AMP : à Sandrine Frantz pour sa générosité vis-à-vis des patientes, à Marie Lambert, pour ses conseils avisés à chacune de nos rencontres, à Stéphanie Legrand pour son calme et son apprentissage, à Lydia et Gaëlle pour m'avoir appris à ponctionner, aux sages femmes du service : Anne-Charlotte, Christelle, Dominique, Edith, et Sylvie, merci pour votre accueil, votre bonne humeur et votre incroyable patience avec les femmes !
A toute l'équipe d'endocrinologie du Pr Tabarin : merci pour vos connaissances sur les surrénales, l'hypophyse et la thyroïde.
Au Dr Darwiche et toute son équipe périgourdine qui a su m'apprendre l'obstétrique dans une ambiance si agréable.
Au 2eme de Bergonié. Au Dr Floquet, à Nathalie Le-gall et à toutes les infirmières du service, merci de m'avoir transmis votre passion pour l'humain.

A toutes les gynécologues médicales du collège qui m'ont accueilli les bras ouverts, et dont le dévouement vis-à-vis des femmes est un exemple que j'espère suivre.

A toutes les femmes qui m'ont fait confiance.

A tous ceux que j'ai oubliés : je suis désolée !!!

A Pascal, parce qu'aucune phrase ne pourra jamais être à la hauteur…

ABREVATIONS

AMH : hormone anti-müllérienne

AMP : assistance médicale à la procréation

ATCD : antécédent

CAU : critères actuellement utilisés

CFA : compte des follicules antraux

CHU : centre hospitalier universitaire

CP : critères proposés

DPI : diagnostic pré-implantatoire

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

ESHRE : european society of human reproduction and embryology

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculo-stimulante

GEU : grossesse extra-utérine

GnRH : gonadotropin releasing hormon

ICSI : intra-cytoplasmic sperm injection

IMG : interruption médicale de grossesse

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

IOD : insuffisance ovarienne débutante

IOP : insuffisance ovarienne précoce

LH : hormone lutéinisante

MFIU : mort fœtale in utéro

MR : mauvaise réponse

NABM : nomenclature des actes de biologie médicale

OMS : organisation mondiale de la santé

SA : semaines d'aménorrhées

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

T2A : tarification à l'activité

TABLE DES MATIERES

ABREVATIONS 6

TABLE DES MATIERES 8

INTRODUCTION 10

GENERALITES 11

1. La fécondation in vitro 11

1.1. Historique 11

1.2. Epidémiologie 12

1.3. Aspects indirects de la FIV 12

2. Critères pronostics en FIV 17

2.1. L'âge 18

2.2. Marqueurs quantitatifs 25

3. Critères de non admissibilité en FIV 31

3.1. Les mauvaises répondeuses : définition 31

3.2. Les critères de Bologne 32

3.3. Critères de non admissibilité du centre d'assistance médicale à la procréation de Bordeaux 35

3.4. Critères de non admissibilité des autres centres d'AMP en France 36

TRAVAIL PERSONNEL 37

1. Objectifs 37

2. Matériels et méthodes 37

2.1. Schéma de l'étude 37

2.2. Population de l'étude 38

2.3. Recueil de données 38

2.4. Analyse statistique des données 39

3. Résultats 41
3.1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée 41
3.2. Issues des tentatives de la population étudiée 42
3.3. Modèle d'association entre les résultats des tentatives et les marqueurs de réserve ovarienne 44
3.4. Détermination des cut-offs d'âge et de réserve ovarienne 46
3.5. Proposition de critères de non admissibilité 48
3.6. Analyse comparative des critères proposés et des critères actuellement utilisés ... 49
4. Discussion 53
4.1. Pourquoi établir des critères ? 53
4.2. Principaux résultats concernant l'analyse des critères de prise en charge 55
4.3. Critères proposés 61
4.4. Forces et faiblesses 64
CONCLUSION 67
BIBLIOGRAPHIE 68

INTRODUCTION

En France, l'âge de la maternité ne cesse de reculer, principalement chez les femmes les plus diplômées (données INSEE, institut national de la statistique et des études économiques, 2012). Le désir tardif d'enfant est devenu un réel problème de société (1). En effet, en raison des progrès de la contraception, des études prolongées, du désir de faire carrière, le projet de grossesse chez la femme est souvent repoussé, dans l'ignorance d'une altération progressive de la fertilité avec l'âge (2).

En parallèle, nous observons une augmentation des demandes de prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) de couples dont les femmes sont âgées de plus de 35 ans. Or, en raison d'un nombre de tentatives annuelles limité et d'un excès de demandes, les délais de prise en charge au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux ne cessent de s'allonger, alors que certaines patientes sont prises en charge avec un pronostic de grossesse quasi-nul dès le bilan initial. Faut-il inclure toutes les patientes dans nos protocoles d'AMP, y compris celles pour qui le pronostic est d'emblée très défavorable ou faut-il réserver nos tentatives aux femmes qui ont de réelles chances de succès ?

Compte tenu de cette problématique, des critères de non admissibilité à une prise en charge en fécondation in vitro (FIV) ont été mis en place dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux en 2012, en s'appuyant sur des marqueurs quantitatifs et qualitatifs de réserve ovarienne. Il s'agit d'un sujet peu étudié dans la littérature car très controversé. Donner une chance de grossesse à chaque femme, sans aucune discrimination, ou les orienter rapidement vers un autre type de projet parental (adoption, don d'ovocytes) est très discuté. L'infertilité a été reconnue par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme une maladie. Un refus de soin fondé sur un rapport coût-bénéfice est difficile à défendre sur le plan éthique mais aucun médecin ne peut actuellement concevoir une médecine à l'abri des contraintes matérielles.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les critères actuels de non admissibilité et de chercher à les améliorer en déterminant des valeurs seuils d'âge, d'hormone anti-müllerienne (AMH), de compte des follicules antraux (CFA) et d'hormone folliculo stimulante (FSH) permettant d'obtenir un taux de grossesse clinique inférieur à 5%. L'objectif secondaire était de proposer de nouveaux critères de non admissibilité et de les comparer à ceux actuellement utilisés.

GENERALITES

1. La fécondation in vitro

1.1. Historique

Le 25 juillet 1978 naissait, en Grande-Bretagne, Louise Brown, le premier enfant conçu par fécondation in vitro (FIV) et transfert embryonnaire intra-utérin. Ce jour-là, le biologiste Robert Edwards et le gynécologue Patrick Steptoe démontraient à la communauté scientifique sceptique, voire hostile, que les travaux réalisés depuis plus de 20 ans chez des lapins et des rongeurs étaient transposables à l'espèce humaine. Louise Brown était environ le soixante-quinzième être vivant conçu par cette technique. Sa naissance constitua une formidable source d'espoir pour toutes les femmes atteintes d'infertilité tubaire.

En France, le premier « bébé éprouvette », Amandine, naissait le 24 février 1982, à la suite d'une FIV réalisée par l'équipe du Pr Emile Papiernik à Clamart dont la technique a été mise au point par le biologiste Jacques Testart et ses collaborateurs. Trente ans plus tard, l'AMP s'est enrichie de techniques collatérales comme la micro-injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI), le don de sperme, le don d'ovocyte ; son champ d'intervention s'est largement développé : infertilités inexpliquées, dysovulatoires, masculines, endométriosiques…

Cependant, les objectifs de l'AMP vont au-delà de la simple prise en charge de l'infertilité. En effet, des couples fertiles mais porteurs d'une pathologie virale ou d'une maladie génétique transmissible grave, se voient aujourd'hui proposer certaines techniques d'AMP tel que le diagnostic pré-implantatoire (DPI), permettant la naissance d'un enfant en bonne santé. De nos jours, les champs de l'AMP s'étendent également à la préservation de la fertilité, enjeu majeur pour tous les patients subissant des traitements gonadotoxiques (chimiothérapie…), ou porteurs de pathologies responsables d'une diminution précoce de leur fertilité.

1.2. Epidémiologie

En 2013, 60 500 tentatives de FIV (associées à 22 326 transferts d'embryons congelés) ont été réalisées en France. Il s'agit de tentatives complètes incluant ponction ovocytaire et transfert embryonnaire frais, en technique de FIV classique ou ICSI, en intraconjugale ou après don de sperme (3).

Ces tentatives ont abouti à 18 763 grossesses, soit un taux de grossesse clinique de 31,1%, permettant la naissance de 16 874 enfants (16 548 à la suite d'une FIV réalisée en intraconjugale et 326 à la suite d'un don de sperme). Selon l'INSEE, 809 556 enfants sont nés en France au cours de l'année 2013. Les enfants conçus après FIV, au nombre de 16 874, représentent 2% des enfants nés cette année-là. Un enfant sur 50 était donc issu d'une FIV en France en 2013.

En 2013, en FIV classique intraconjugale, sur 20 925 ponctions, 3210 étaient réalisées chez des femmes de 40-42 ans, soit 15,3% des patientes. En ICSI, sur 38 397 ponctions, 13,1% étaient réalisées dans cette même population d'âge. Dans l'activité de FIV classique avec sperme de donneur, 11,2% des ponctions étaient faites chez des femmes âgées de 40 à 42 ans. En ICSI avec sperme de donneur, cette population s'élevait à 16% (3). Au total en 2013, 9090 patientes de 40 ans et plus ont bénéficié d'une FIV classique/ICSI en intraconjugale ou avec sperme de donneur ce qui correspond à 15% de l'activité de FIV en France cette année-là.

1.3. Aspects indirects de la FIV

Les effets secondaires médicaux bien connus de la FIV en lien avec la stimulation ovarienne (hyperstimulation ovarienne avec épanchements multiples, effets secondaires des médicaments, torsion d'annexe,…) et la ponction ovocytaire (infection, hémorragie, perforation digestive, risque lié à l'anesthésie générale…) nous font parfois oublier l'impact psychologique que ces tentatives peuvent avoir sur les couples, et les conséquences financières pour la société.

1.3.1. Conséquences psychologiques

Gérer l'aspect psychologique des couples durant leur prise en charge en AMP constitue un consensus international (4).

En effet, l'infertilité est une situation générant bien souvent de nombreux désordres psychologiques, comme la dépression et les troubles anxieux. D'après une étude suédoise publiée en 2008, 10,9% des patientes prises en charge en AMP présenteraient des syndromes dépressifs et 14,8% des troubles anxieux (4). Ces chiffres s'élèvent respectivement à 17 et 23,3% dans la population chinoise (5). D'autres études mettent en évidence que jusqu'à 25% des patientes présenteraient des troubles de l'anxiété majeure en cours de prise en charge pour infertilité.

Outre les contraintes physiques, les techniques d'AMP s'accompagnent d'une lourde charge émotionnelle et psychologique, aussi bien pour la femme que pour l'homme, et cela indépendamment du nombre de cycles réalisés. Ils sont cependant plus marqués chez les femmes, car elles semblent plus impliquées et investies dans les étapes du traitement (6).

Les conséquences psychologiques globales de la situation d'infertilité ont donc bien souvent été mises en évidence, mais peu d'études se sont penchées sur les conséquences psychologiques liées à l'échec d'une ou plusieurs tentatives de FIV (7). Il semblerait, malgré tout, qu'un échec de FIV soit suivi d'environ 18,5 à 60% de dépression chez les femmes et 10 à 40% chez les hommes. L'intensité décroit avec le temps, mais les syndromes dépressifs persistent après 18 mois chez un tiers des patients (8). Les autres sentiments rapportés le plus fréquemment sont : l'impression d'avoir été trompé sur les chances de succès, la frustration, la déception, la tristesse, la colère, l'impuissance, la perte, le vide et la culpabilité.

1.3.2. Conséquences économiques

1.3.2.1. La situation française

La sécurité sociale française prend en charge pleinement quatre cycles complets de FIV, c'est-à-dire aboutissant à un transfert embryonnaire. Un cycle de FIV interrompu avant le transfert embryonnaire, quelle que soit l'étape à laquelle il est abandonné, n'est pas décompté par la sécurité sociale française.

Comme les autres secteurs de soins, l'activité d'AMP des établissements autorisés est soumise à la tarification à l'activité (T2A) depuis le 1er janvier 2004 et bénéficie, par ce biais, de plusieurs catégories de financement. L'AMP est, pour l'essentiel, une activité ambulatoire qui repose sur des consultations cliniques, des examens biologiques et échographiques. Les recettes sont donc en majorité issues d'une activité externe de consultations, d'actes de biologie interventionnelle, ainsi que d'actes médico-techniques assurés par les cliniciens comme les échographies pelviennes, les inséminations intra-utérines et les transferts embryonnaires. La ponction ovocytaire est réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale et donne lieu à la facturation d'un tarif d'hospitalisation en ambulatoire qui finance l'intégralité des coûts de la prise en charge, à savoir : les dépenses cliniques et biologiques et les dépenses de structure du service dédiées au fonctionnement du service, à la gestion du personnel et aux coûts d'entretien. Pour la T2A, la technique de FIV classique ou d'ICSI, qui se prolonge quelques jours après le prélèvement ovocytaire, est considérée comme un acte de biologie lié au séjour d'hospitalisation de la femme, bien que cette dernière ne soit pas présente au moment des actes de biologie. Il n'est donc pas possible de facturer cet acte en sus du tarif d'hospitalisation.

Le coût moyen pour la sécurité sociale d'un cycle de FIV complet est d'environ **4100 €** et se décompose de la façon suivante :

- Environ 1300 € en moyenne pour le traitement de stimulation ovarienne, comprenant les médicaments et l'intervention des infirmières à domicile.

➔Gonal-F® : 37,5-39 € les 100 UI ; Puregon® : 37-39 € les 100 UI ; Menopur® : 29 € les 100 UI ; Fostimon® : 24 € les 100 UI ; Ovitrelle® : 32,5 € l'injection; hCG urinaire® 5000 UI : 6 € l'injection.

- Environ 500 € pour le monitorage hormonal et échographique.
- Environ 1700 € pour la journée d'hospitalisation de jour de la ponction ovocytaire et pour le transfert embryonnaire quelques jours plus tard (50 €)
- Environ 600 € pour la technique de fécondation au laboratoire d'AMP avec 420 € pour une FIV classique et 705 € pour l'ICSI en moyenne

Cotations des actes cliniques de la reproduction (source CCAM : classification commune des actes médicaux)	
YYYY032 : Induction de l'ovulation par gonadotrophines suivie d'une IIU ou FIV	61,44 €
JJFJ001 : Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie transvaginale avec guidage échographique	85,69 €
JHFB001 : Prélèvement de spermatozoïdes au niveau du testicule, de l'épididyme ou du conduit défèrent, par voie transcutanée	78,42 €
JSED001 : Transfert intra-utérin d'embryon, par voie vaginale	52,25 €

Cotations des actes biologiques de la reproduction (source NABM : nomenclature des actes de biologie médicale)	
0060 – Fécondation in vitro sans micromanipulation (FIV) avec préparation spermatique	B1550= 418,5 €
0061 – Fécondation in vitro avec micromanipulation (ICSI)	B2600 = 702 €
0062 – Préparation des spermatozoïdes obtenus par ponction ou biopsie en vue ICSI	B500 = 135 €
0054 – Congélation d'embryon (par cycle)	B350 = 94,5 €
0063 – Décongélation d'embryon (par cycle+cathéter)	B150 = 40,5 €
0064 – Cryoconservation d'embryon (par cycle et par année)	B150 = 40,5 €
0065 – Congélation de sperme (par éjaculat)	B350 = 94,5 €
0066 – Cryoconservation de sperme (par patient, par année)	B160 = 43,2 €
0067 – Congélation de spermatozoïdes prélevés chirurgicalement, en vue ICSI	B350 = 94,5 €
0068 – Cryoconservation de spermatozoïdes prélevés chirurgicalement en vue ICSI	B150 = 40,5 €

Ce coût ne comprend pas l'arrêt de travail, qui est au minimum de trois jours et plus communément de 5-7 jours, et ne tient pas compte des cycles annulés qui représentent environ 15% des cycles de FIV.

Le coût annuel de la FIV en France peut dont être évalué à environ 248 millions d'euros. Le cout annuel pour les patientes de 40 ans et plus (15% de la population des femmes infertiles) peut être estimé à 37 millions d'euros.

1.3.2.2. Et nos voisins européens ?

La prise en charge par les systèmes nationaux d'assurance maladie a un impact majeur sur l'accès à l'AMP et les pratiques (9). A ce jour, il n'existe pas de consensus européen concernant cette prise en charge, et parfois au sein d'un même pays, les conditions divergent.

Actuellement, les pays remboursant en partie les traitements d'AMP sont majoritaires en Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Italie, Monaco, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède.
L'Irlande, la Suisse et l'Ukraine sont les seuls pays ne proposant aucune aide financière gouvernementale pour la prise en charge en AMP.

La Belgique limite le taux de remboursement aux 6 premières tentatives. Cependant la prise en charge par l'assurance maladie n'a lieu que lorsque le nombre d'embryons transférés respecte les recommandations de bonne pratiques ; pour les moins de 35 ans, un seul embryon est transférable lors de la première tentative, deux si la qualité embryonnaire est médiocre lors de la deuxième, et maximum deux pour les tentatives suivantes. Pour les femmes entre 35 et 39 ans : seuls deux embryons sont transférables lors des deux premières tentatives et trois pour les suivantes. Il n'y a pas de nombre d'embryons limite au-delà de 39 ans. La FIV n'entraîne pas de frais pour les patientes qui doivent se contenter de régler le montant du ticket modérateur. Après 41 ans, elle n'est plus remboursée, sauf dans le cadre du don d'ovocytes (pris en charge jusqu'à 45 ans).

Au Danemark, un projet de loi de 2010 tend à diminuer fortement le remboursement des techniques d'AMP pour l'extraire du champ de la gratuité des services de Santé Publique.

En Allemagne, une loi plus restrictive concernant les modalités de remboursement a provoqué une chute du nombre de tentatives pratiquées depuis 2004.

En Suède, le transfert mono-embryonnaire est principalement pratiqué chez les femmes de moins de 35 ans car le remboursement par l'assurance maladie n'a lieu qu'à cette condition.

Le Portugal offre un libre accès aux traitements de l'infertilité pour les femmes âgées de moins de 42 ans. Les conditions relatives au nombre de tentatives remboursées et à l'âge maximum des deux membres du couple varient cependant selon les centres d'AMP.

La Principauté de Monaco ne dispose pas de textes encadrant l'AMP, mais un remboursement des frais est possible à condition que les femmes aient moins de 43 ans, qu'elles vivent à Monaco et qu'elles soient en couple hétérosexuel. Elles peuvent bénéficier dans ces conditions de quatre ponctions ovocytaires suivies de transferts embryonnaires.

La Pologne a mis en place un programme de financement de la FIV depuis le 1er juillet 2013. Prévu pour une durée de trois ans, le nombre de tentatives de FIV est limité à trois. Pour bénéficier de cette prise en charge, la femme ne doit pas avoir plus de 40 ans et le couple doit être marié.

Les conditions d'accès et de remboursement à l'AMP en **Espagne et en Italie** dépendent des régions. La Vénétie en Italie prend par exemple en charge des femmes jusqu'à 50 ans. Ces conditions régionales demeurent à ce jour, relativement floues.

En dehors des conditions d'accès à l'assurance maladie, les textes de lois prévoient en Europe trois situations quant à la limite d'âge autorisée pour réaliser une tentative de FIV (avec ses propres ovocytes)(9) :

- *Âge maximum fixé dans la loi du pays dans 10 États membres* : Grèce et Estonie (50 ans) ; Belgique, Bulgarie, Danemark, Irlande (45 ans) ; Slovénie et Luxembourg (43 ans) ; Finlande et Pays-Bas (40 ans).

- *Âge d'accès à l'AMP défini comme « l'âge naturel de reproduction », sans précision d'âge maximum, dans 7 États membres* : Allemagne, Espagne, France, Portugal, Royaume-Uni, République tchèque et Suède.

- *Aucune limite légale d'âge dans 10 États membres :* Autriche, Chypre, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Roumanie et Slovaquie.

2. Critères pronostics en FIV

Le principal facteur pronostic de grossesse en FIV est l'âge. Son augmentation est responsable d'une diminution des taux de grossesse, du fait d'une baisse progressive de la qualité et de la quantité ovocytaire (10).

Depuis une vingtaine d'années, un certain nombre de tests ont été conçus pour déterminer la réserve ovarienne d'un point de vue quantitatif, c'est à dire le stock de follicules primordiaux potentiellement recrutables. Les principaux paramètres pouvant prédire une réponse à la stimulation ovarienne par gonadotrophines et utilisés dans la pratique clinique sont actuellement la FSH, le CFA et l'AMH (10). L'objectif de ces tests est ainsi de prédire l'issue d'une tentative de FIV en termes de réponse à la stimulation, de nombre d'ovocytes ponctionnés, mais aussi de taux de grossesse. Ces paramètres sont associés à une évaluation quantitative, mais sont toujours à pondérer avec l'âge qui, aujourd'hui, est le seul marqueur qualitatif, donc le principal facteur pronostic de taux de grossesse.

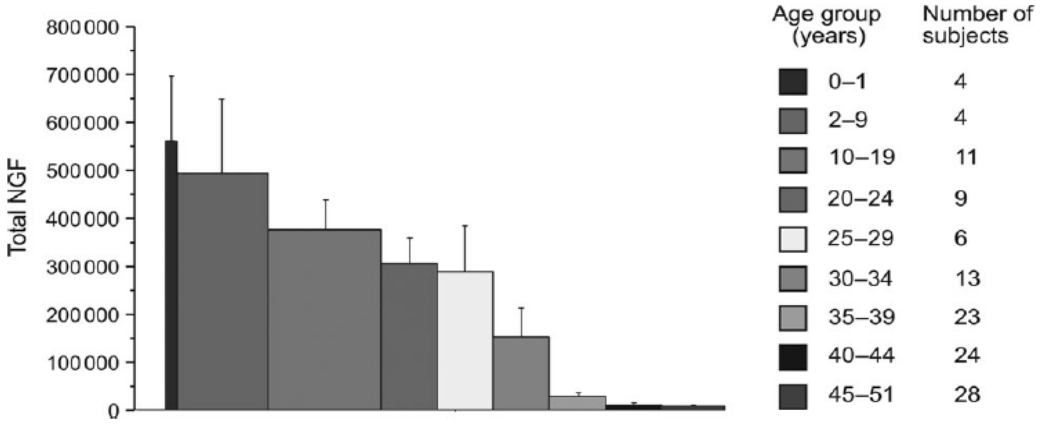
2.1. L'âge

Le vieillissement de la fonction reproductrice féminine est un phénomène continu qui débute avant même la naissance (au 7ème mois de gestation), pour se prolonger jusqu'à la ménopause (11). Le principal mécanisme de ce processus est l'appauvrissement du stock de follicules primordiaux. Bien que la ménopause soit une période communément reconnue comme marquant la fin de la période reproductive, l'altération de la fonction reproductive débute de nombreuses années auparavant.

La première étude ayant démontré cette altération est celle de Tietze en 1957, qui a mis en évidence chez les Huttérites aux Etats-Unis, une diminution de la fertilité à partir de 35 ans, une chute franche à partir de 39 ans et une fertilité quasi nulle à partir de 44 ans (12). En 1986, aux Etats-Unis, le pourcentage de femmes consultant pour infertilité dans l'année suivant l'arrêt de leur contraception, augmentait de manière proportionnelle avec l'âge : 6% entre 20 et 24 ans, 9% entre 25 et 29 ans, 15% entre 30 et 34 ans, 30% entre 35 et 39 ans et 64% entre 40 et 44 ans (13). La fertilité est optimale entre 20 et 30 ans où le taux de fécondation par mois est d'environ 25%. Après quoi, une baisse progressive de ce taux a lieu jusqu'à l'âge de 35 ans. Entre 35 et 45 ans, le taux de fécondation mensuel est de 10%, et devient quasi nul après 45 ans. (14,15)

En 2003, l'équipe de Nikolaou avait également mis en évidence une accélération de la perte du capital folliculaire à partir de 35 ans et avait fixé à 37,5 ans l'âge seuil où apparaît une altération franche de la réserve ovarienne (moins de 25 000 follicules de réserve en moyenne) (16). En 2008, Hansen et al. ont établi un modèle de calcul du nombre de follicules

de réserve en fonction de l'âge, en étudiant de manière anatomo-pathologique les ovaires de 122 femmes, tous âges confondus. Les patientes de 35-39 ans possèdent en moyenne 150 000 follicules primordiaux contre 300 000 chez celles de 30-34 ans (11). Il semblerait donc que la réserve ovarienne chuterait à partir de 35 ans. Un modèle statistique de regression logistique a été mis en place et confirme les constatations de l'équipe de Nikolaou à savoir que la diminution franche de la réserve ovarienne a lieu à partir de l'âge de 37 ans .



Nombre de non-growing follicle (NGF) moyen selon d'âge. Hansen et al., Human Reproduction, 2008

La baisse du taux de grossesse a lieu malgré la persistance des sécrétions hormonales ovariennes jusqu'à 3 ou 4 ans avant la ménopause. Le grand éventail d'âge à laquelle la ménopause se produit suggère qu'il existe des variations considérables entre les femmes dans le processus de vieillissement de la reproduction. Actuellement, il est difficile de déterminer si ces variations sont liées à des différences dans la dotation initiale du stock folliculaire ou à la vitesse d'épuisement du stock folliculaire. Quelque soit le mécanisme, la séquence des évènements est assez prévisible : raccourcissement du cycle menstruel en raison d'une ovulation précoce, suivi d'une rupture de la cyclicité menstruelle (péri-ménopause) et enfin, d'une insuffisance ovarienne complète (ménopause) (17).

Cette dernière est un phénomène physiologique, mais parfois elle survient beaucoup plus tôt dans la vie d'une femme, il s'agit de l'insuffisance ovarienne. Deux types d'insuffisance ovarienne sont communément distingués : l'insuffisance ovarienne précoce (IOP) et l'insuffisance ovarienne débutante (IOD).

L'IOP correspond à un hypogonadisme hypergonadotrope. Elle est à différencier de la ménopause, phénomène physiologique et inéluctable d'insuffisance ovarienne qui survient en moyenne vers l'âge de 51 ans. L'IOP se définit chez une femme de moins de 40 ans comme la

survenue d'une aménorrhée depuis plus de 6 mois et d'une élévation des gonadotrophines (FSH supérieure à 20 UI/l sur deux prélèvements distincts). La prévalence de l'IOP est de l'ordre de 1 à 2% avant 40 ans, de 1/200 avant 35 ans et de 1/1000 avant 30 ans. Dans 90% des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Il convient d'éliminer une cause secondaire (radiothérapie pelvienne, chimiothérapie, chirurgie ovarienne, exposition *in utero* au distilbène) et d'effectuer un caryotype pour rechercher un syndrome de Turner (cause génétique la plus fréquente) ou une anomalie de l'X. La recherche de pré-mutation du gène FMR1 (syndrome de l'X fragile) est souhaitable, même en l'absence de retard mental dans la famille. D'autres anomalies génétiques peuvent être recherchées en fonction des symptômes associés (mutation de FOXL2, SF1…). Une origine auto-immune sera évoquée dans un contexte d'auto-immunité associé car il n'existe pas de dosage d'anticorps fiable pour établir le diagnostic d'IOP auto-immune.

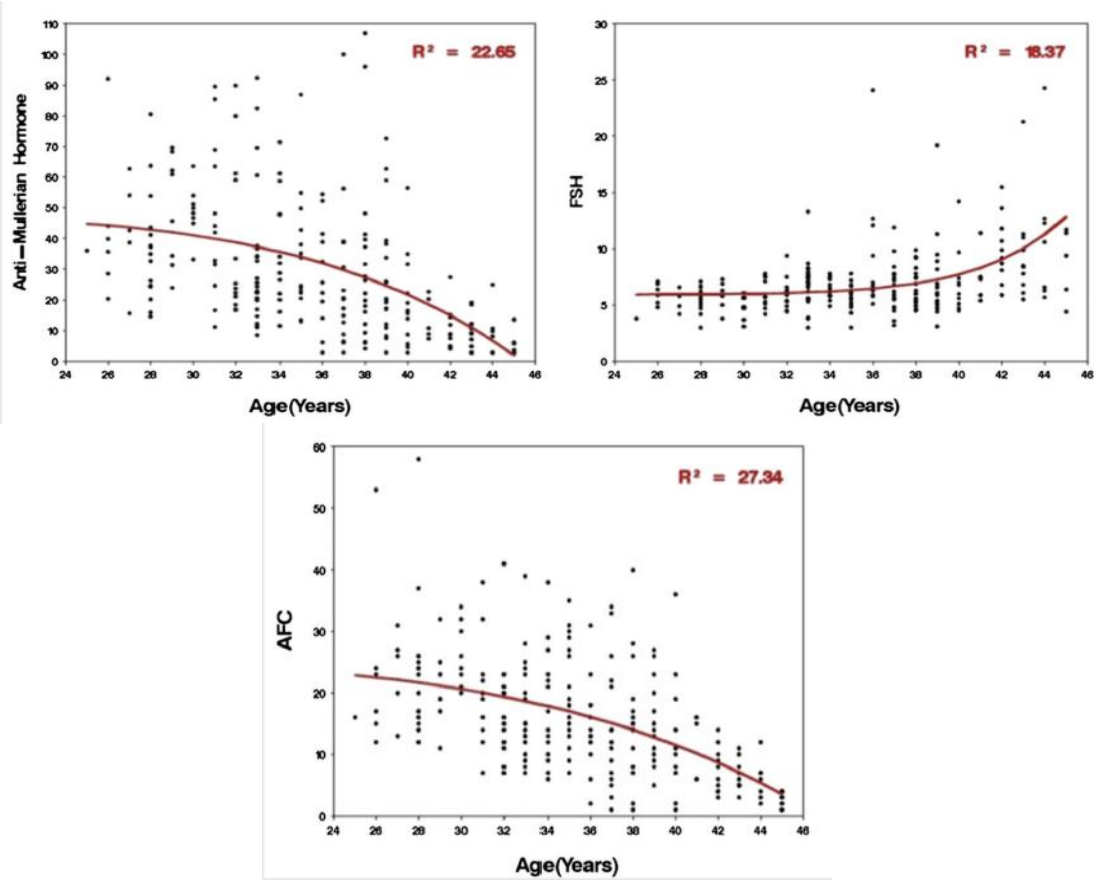
L'IOD se distingue de l'insuffisance ovarienne précoce par l'absence de signe clinique (aménorrhée, bouffées de chaleur…). Le diagnostic se fait donc fréquemment lors du bilan d'infertilité. Sa définition est extrêmement variable dans la littérature : nombre de follicules antraux inférieur à 2 ou 5, FSH de base supérieure à 9,5 ou à 15 UI/l, estradiolémie à J6 de stimulation inférieure à 75 ou à 660 pg/ml, âge féminin supérieur à 40 ans, dose quotidienne de gonadotrophines supérieure à 300 UI/j, nombre d'ovocytes ponctionnés inférieur à 3 ou 6, etc. Cette difficulté dans l'établissement d'un consensus tient aux multiples étiologies et tableaux cliniques auxquels peut correspondre une IOD.

En pratique clinique, on parle principalement d'insuffisance ovarienne prématurée ou précoce, incluant les deux types d'insuffisance ovarienne précédemment citées.

2.1.1. Un marqueur quantitatif

L'âge est physiologiquement responsable d'une diminution du nombre de follicules totaux restants. Ainsi, un plus faible nombre de follicules atteignant le stade antral va être responsable d'une diminution de la sécrétion d'œstradiol et d'AMH (par ces mêmes follicules). Il va en résulter une augmentation de la FSH en raison du faible rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur l'hypophyse (11).

En pratique clinique, ce sont ces marqueurs indirects, la FSH, le CFA et l'AMH qui sont utilisés afin d'évaluer la réserve ovarienne. En 2002, Rosen et al. ont mis en évidence la relation entre ces marqueurs et l'âge. Il a été constaté que les deux seuls marqueurs qui suivent le modèle de la déplétion ovocytaire sont le CFA et l'AMH. En effet, la FSH, outre ses variations cycliques rendant parfois les dosages ininterprétables, ne s'élève que tardivement (en moyenne vers 39 ans), et ne permet donc pas d'évaluer la réserve ovarienne précocement (18).



Relation entre marqueurs de la réserve ovarienne et âge. Rosen et al., Fertility and sterility, 2002

En 2012, Pouly et al. ont mis en évidence dans une étude regroupant 1008 couples, un taux cumulatif d'accouchement après 4 tentatives de FIV à 50% pour la tranche d'âge 30-35 ans, à 38% pour les 35-38 ans et à seulement 18% pour les 38-40 ans (19). Au-delà de 40 ans, les taux de grossesse par tentative étaient de 5,9% pour l'équipe de Gonzales-Fouria (20).

2.1.2. Un marqueur qualitatif

Outre l'impact quantitatif de l'âge sur les ovocytes, ce sont surtout ses conséquences qualitatives sur les ovocytes qui semblent impacter les chances de grossesse.
Malheureusement, il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs reflétant efficacement la qualité ovocytaire et les chances de grossesse. L'âge est actuellement le seul marqueur qualitatif ovocytaire.
A quantité folliculaire équivalente, la qualité est d'autant plus altérée que l'âge est avancé. Cela a été clairement démontré dans le modèle du don d'ovocyte. En effet, chez les femmes infertiles de plus de 40 ans, bénéficiant d'un don d'ovocytes issus de jeunes patientes de moins de 35 ans, les taux de grossesse étaient nettement meilleurs. L'expérience espagnole affichait des taux de grossesse clinique de 53,4% par tentative, passant à 94% en taux cumulatif (4 tentatives successives) (21). Les taux de grossesse sont liés à l'âge de la donneuse et non à celui de la receveuse, démontrant clairement une chute de la qualité ovocytaire avec l'âge (22).

2.1.2.1. Qualité embryonnaire

La qualité ovocytaire joue un rôle déterminant, non seulement dans la fécondation, mais surtout dans le développement embryonnaire. A ce jour, de nombreuses études ont démontré l'impact de la morphologie ovocytaire sur la qualité embryonnaire (23–25).

En 1997, l'équipe de Xia a été une des premières à mettre en évidence que 3 variables étaient responsables de mauvaise qualité embryonnaire au niveau ovocytaire : la fragmentation du globule polaire, un large espace péri-vitellin, et la présence d'inclusions intra-cytoplasmiques (26). Xia et al. ont ainsi développé un score de qualité ovocytaire quoté de 1 (très mauvaise qualité) à 4 (très bonne qualité) et cela de manière indépendante des inclusions intra-cytoplasmiques :

- Grade 1 : globule polaire fragmenté. Large espace péri-vitellin.
- Grade 2 : globule polaire intact. Large espace péri-vitellin
- Grade 3 : globule polaire fragmenté. Espace péri-vitellin normal
- Grade 4 : globule polaire intact. Espace péri-vitellin normal

Les résultats ont montré que, pour les ovocytes sans inclusion cytoplasmique, les taux de fécondation et de développement embryonnaire étaient significativement plus faibles pour les grades 1-2, que pour les grades 3-4 ($p<0,01$). Une proportion plus élevée de grade 1-2 était obtenue chez des patientes âgées de plus de 35 ans (44,7% chez les femmes > 35 ans contre 30% chez les femmes ≤ 35 ans, $p<0,05$). Plus d'ovocytes contenant des inclusions cytoplasmiques étaient également observés chez les femmes de plus de 35 ans (26,5% pour les plus de 35 ans contre 18% pour les 35 ans et moins, $p<0,05$). Ces deux données pourraient imager la baisse de la qualité ovocytaire avec l'âge.

En 2013, Braga et al. ont défini d'autres anomalies morphologiques ovocytaires en ICSI (23) :

- Cytoplasmiques : granularité et couleur cytoplasmique, présence de vacuoles ou d'inclusions
- Extra-cytoplasmiques : large espace péri-vitellin, granularités au sein de l'espace péri-vitellin, anomalies de la zone pellucide, anomalies de forme ovocytaire

Cependant seules la présence d'inclusions intra-cytoplasmiques, d'un large espace péri-vitellin et d'anomalies de forme ovocytaire étaient responsables d'anomalies de développement embryonnaire au stade blastocyste (23).

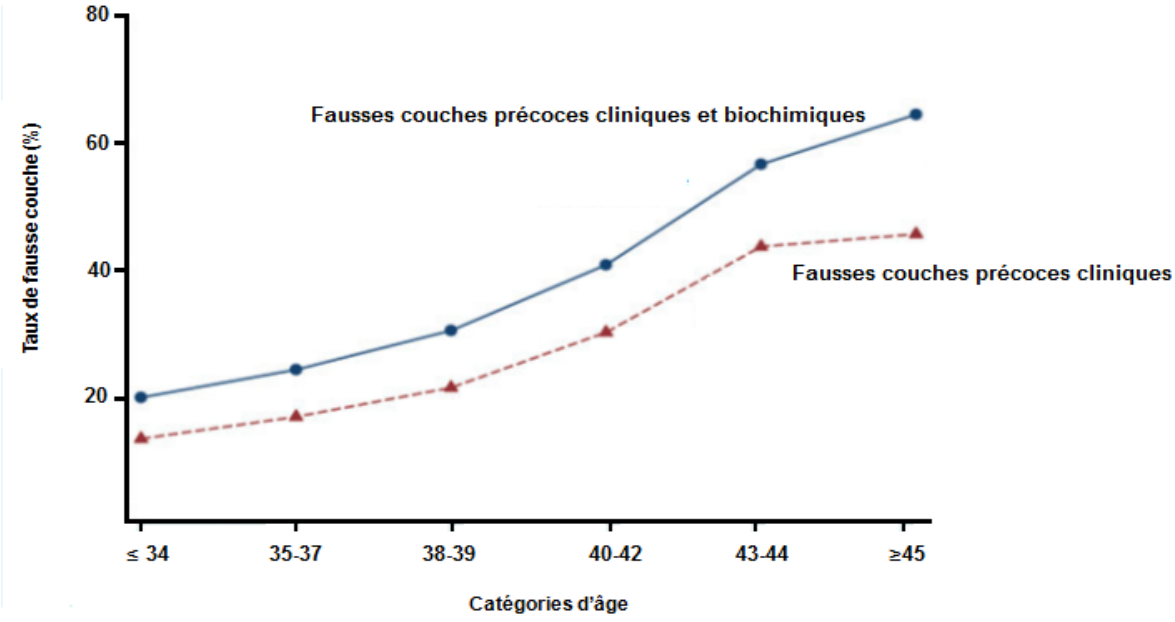
Toutefois, les données de la littérature ne permettent pas encore de déterminer quelle anomalie ovocytaire principale influence le développement embryonnaire.

2.1.2.2. Fausse couche spontanée

En plus de la diminution des chances de grossesse en FIV, la mauvaise qualité ovocytaire liée à l'âge féminin avancé est également responsable d'une augmentation du risque de fausse couche**.** Le taux de fausse couche en FIV est estimé en moyenne à 15% par cycle tous âges confondus. Il semble donc comparable à celui des conceptions spontanées (27), même si cela reste discuté (28).

L'équipe de Sunkara a mis en évidence en 2014, une corrélation entre le taux de fausse couche et l'âge féminin en FIV (29). En effet, le taux de fausse couche (incluant les grossesses biochimiques) croît parallèlement à l'augmentation de l'âge féminin : il est de **18,4% chez les patientes ≤ 34 ans (IC : 99,5% : 18,0–18,9%),** 23,1% pour les 35–37 ans

(IC : 22,4–23,8), 29,6% pour les 38–39 ans (IC : 28,5–30,7%), **40,6% pour les 40–42 ans (IC: 39,0–42,2%), 57,3% pour les 43–44 ans (IC: 52,5–62,1)** et 65,6% pour les plus de 45 ans (IC: 53–76,9%).



Relation entre fausse couche spontanée et âge. Sunkara et al., Human Reproduction, 2014

Ces taux de fausse couche s'expliquent par l'augmentation de l'incidence des aneuploïdies ovocytaires avec l'âge. En effet, l'âge féminin avancé est l'étiologie la plus fréquente d'aneuploïdie ovocytaire, responsable d'aneuploïdie fœtale, et donc de fausse couche (30).

En France, le risque moyen de trisomie 21 est de 1/1000 chez les femmes de 30 ans, 1/250 à 35 ans, et 1/100 chez celles de 40 ans (31). Cette aneuploïdie pourrait s'expliquer par une dégradation de la fonction mitochondriale avec l'âge. En effet, toutes les mitochondries sont d'origine maternelle, donc ovocytaire. Le vieillissement ovocytaire est associé à une augmentation de l'agrégation mitochondriale et à une réduction des concentrations d'ATP cytoplasmique dans l'ovocyte en métaphase II. Ces modifications, associées à une gamme de troubles métaboliques, peuvent expliquer que l'âge maternel soit associé à une augmentation du risque de trisomie 21.

Il a également été mis en évidence que l'altération des mitochondries serait responsable d'une apoptose de l'embryon entre 5 et 12 jours de vie (23).

2.2. Marqueurs quantitatifs

2.2.1. La FSH

La FSH est une glycoprotéine composée de deux chaînes (α et β). Elle est sécrétée par l'anté-hypophyse sous l'influence de la gonadotropin releasing hormone (GnRH) produite par l'hypothalamus. Cette hormone a pour cible les gonades sur lesquels elle a les effets suivants :

- stimulation des cellules de la granulosa qui sécrètent l'œstradiol et l'inhibine B ; les cellules de la granulosa expriment des récepteurs pour l'hormone lutéinisante (LH) et produisent l'enzyme aromatase capable de convertir les androgènes en œstrogènes
- croissance des follicules
- fragilisation de la paroi de l'ovaire permettant l'ovulation

La FSH se dose par radio-immunologie, entre le 2ème et le 5ème jour du cycle menstruel et comprend des valeurs en période folliculaire se situant entre 2UI/l et 10UI/l selon les laboratoires. Un taux plasmatique de FSH élevé entre J2 et J5 semble être un bon reflet du vieillissement ovarien. Malheureusement, la variabilité inter-cyclique de la FSH est importante, ce qui rend parfois l'interprétation des dosages difficiles et non reproductible, surtout en cas de trouble du cycle.

Dans le cas de grossesses spontanées, il n'y a pas d'association linéaire entre le taux de FSH et les taux de grossesse. Il a néanmoins été décrit une diminution des chances de grossesse spontanée de 40% si la FSH est >15 UI/l, et de 58% si la FSH est >20 UI/l, comparativement aux femmes avec une FSH <8 UI/l (32,33).

En FIV, la FSH n'apparaît pas comme un bon marqueur prédictif de mauvaise réponse ovarienne ou de grossesse. Le seuil discriminatif défini dans la littérature est très élevé : au moins supérieur à 10 UI/l d'après la méta-analyse de Broekmans et al.(10), voir supérieur à 17 UI/l d'après la méta-analyse de Bancsi et al.(34). Seul un très faible nombre de patientes (moins de 3%) est donc concerné. Sur 3401 cycles de FIV, Abdalla et Thum retrouvaient une baisse des taux de grossesse et des taux de naissance indépendamment de l'âge lorsque la FSH basale passe de valeurs inférieures à 10 UI/l (32,3 et 24,7%, respectivement) à des valeurs supérieures à 20 UI/l (3 et 3%, respectivement). Cela étant, une FSH élevée

n'apparaissait pas comme une contre-indication à la FIV chez les femmes jeunes (< 38 ans), puisque des taux de grossesse clinique de 25% et de naissance vivante de 20% ont été observés pour des FSH comprises entre 15,1 et 20 UI/l (27). Un seul résultat avec une FSH élevée semblait suffisant pour classer la patiente dans le groupe des FSH hautes (35).

En FIV, le dosage de la FSH doit donc être interprété en fonction de l'âge. En effet, chez la femme jeune (≤ 38 ans), une élévation de la FSH ne doit pas conduire systématiquement à l'absence de prise en charge, car les taux de grossesse restent significatifs. On pourrait même considérer qu'avant cet âge, l'élévation de la FSH est un critère d'urgence de prise en charge en FIV, l'évolution vers une pré-ménopause pouvant se faire avec une rapidité imprévisible. En revanche, chez la femme plus âgée (> 38 ans), alors que les taux de grossesse restent convenables si la réserve ovarienne est conservée, ils s'effondrent quand cette dernière est basse. Une telle situation justifie qu'une FSH basale élevée puisse fonctionner comme critère d'exclusion dans cette classe d'âge (36).

2.2.2. Le CFA

Le CFA est un des plus vieux marqueurs quantitatifs de réserve ovarienne. En effet, bien que la mesure directe du pool de follicules primordiaux ne soit pas encore réalisable, il a été démontré que le nombre de follicules antraux visibles en échographie, est proportionnel à la taille du stock de follicules primordiaux potentiellement recrutables en FIV (37,38). Les processus d'initiation de la croissance folliculaire aboutissent à la formation de follicules antraux de 2 à 10 mm qui sont FSH répondeurs et qui vont pouvoir être stimulés à l'aide de gonadotrophines exogènes. Cette cohorte folliculaire reflète donc la réponse pouvant être obtenue lors de la stimulation ovarienne.

Le CFA est calculé lors d'une échographie par voie endo-vaginale, réalisée en début de cycle (J1 à J5). Plusieurs définitions ont été proposées : nombre de follicules entre 1 et 5 mm, entre 1 et 10 mm, entre 2 et 10 mm... Il a été initialement mis en évidence qu'après 40 ans, le premier signe de vieillissement ovarien était la diminution du nombre de follicules antraux compris entre 1 à 5 mm (29), conduisant à établir une première définition de CFA entre 2 et 5 mm (les follicules de 1mm n'étant que peu identifiables en échographie). En 2010, Van Disseldorp et al. ont mis en évidence que la mesure du nombre de follicules entre 2 et 10 mm présentait moins de variabilité inter et intra-cyclique que celle du nombre de follicules entre 2 et 5 mm et s'avérait ainsi plus reproductible (39).

Il s'agit cependant d'un marqueur opérateur-dépendant qui implique une grande variabilité et donc une interprétation bien souvent relative et non reproductible. En outre, il existe une variabilité considérable dans les définitions cliniques et méthodologiques de mesure des follicules antraux. En 2010, l'équipe de Broekmans a établi des recommandations afin d'uniformiser sa mesure (40). Une étude de 2015 a cependant mis en évidence que parmi 102 pays, incluant 796 centres d'AMP, 61% considéraient que le CFA était le nombre de follicules mesurés entre 2 et 10 mm ; 20% ceux entre 5 et 10 mm et 19% ceux entre 2 et 5 mm (41).

Il existe une corrélation linéaire entre le CFA, le nombre d'ovocytes ponctionnés et le taux d'annulation de cycle. Il ne semble pas que le CFA soit prédictif des taux d'implantation, de grossesse clinique ou de naissance vivante bien que ces données soient controversées (42). Il est en revanche établi qu'il n'est pas prédictif de la qualité embryonnaire (43). Parmi la FSH, le CFA et l'AMH, les deux derniers sont les meilleurs marqueurs prédictifs du nombre d'ovocytes ponctionnés, mais le CFA resterait meilleur que l'AMH pour prédire le nombre d'embryons obtenus et la réponse à la stimulation (44,45).

Avec le développement récent de l'échographie 3D, les follicules antraux de moins de 2 mm de diamètre peuvent maintenant être comptés de manière fiable. Cela nécessite des échographes récents, très performants et donc très onéreux. Actuellement, seuls quelques centres d'AMP français ont pu faire leur acquisition. Pour le moment, il n'existe pas de distinction dans l'interprétation du CFA mesuré classiquement en 2D ou en 3D. Cependant, le développement du 3D pourrait conduire à des modifications d'interprétation et donc de prise en charge.

2.2.3. L'AMH

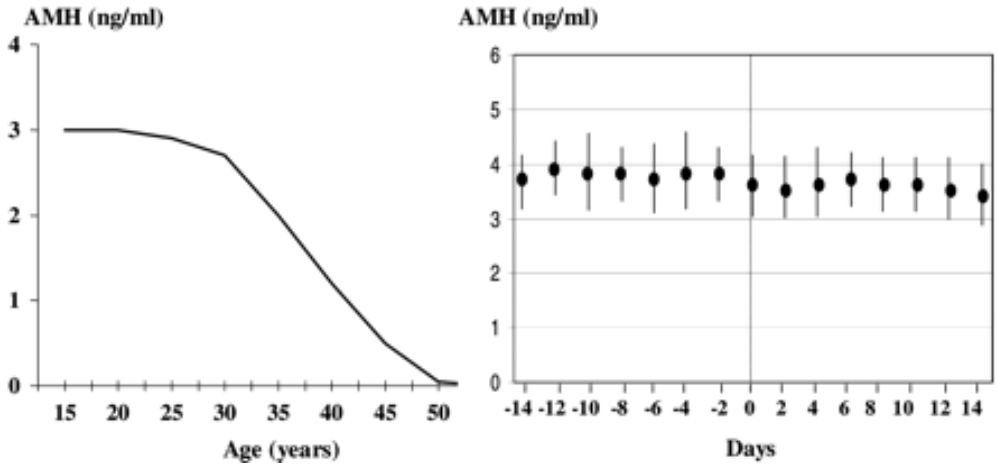
Découverte en 1947, l'AMH est une glycoprotéine dimérisée, appartenant à la famille des TGFβ (transforming growth factor β). Elle est initialement connue pour son rôle dans la différenciation sexuelle masculine, puisque sa sécrétion durant la vie fœtale par les cellules de Sertoli testiculaires, est responsable de la régression des canaux de Müller.

Chez la femme, elle est produite par les cellules de la granulosa dans l'ovaire, et elle est sécrétée par les follicules primordiaux, les follicules pré-antraux et les petits follicules antraux. Elle n'est pas sécrétée durant la croissance folliculaire (FSH dépendante), ni durant la phase d'atrésie (44). L'AMH est sécrétée par les follicules de taille inférieure à 8 mm, puis on assiste à une chute de sa sécrétion lors de la sélection du follicule dominant.

L'AMH est sécrétée très faiblement dès la naissance, pouvant être responsable d'une "mini-puberté". Sa sécrétion augmente ensuite progressivement à partir de l'âge de 8 ans et se stabilise entre 10 et 15 ans. La plus grande augmentation de sécrétion d'AMH a lieu ensuite entre 15 et 25 ans, où elle stagne puis diminue progressivement jusqu'à devenir indétectable à la ménopause signant l'épuisement de la réserve folliculaire (46,47).

Plusieurs rôles ont été attribués à l'AMH. Le principal est d'inhiber la transition du follicule primordial en follicule primaire (48). En son absence, les follicules primordiaux sont tous recrutés, responsable alors d'un épuisement du pool folliculaire ovarien à un âge très jeune. L'AMH réduit la sensibilité folliculaire à la FSH *in vivo*, et *in vitro* elle inhibe la croissance des follicules pré-antraux induite par la FSH. Il est donc clairement montré que l'AMH est **responsable de la régulation de l'initiation de la croissance folliculaire et du seuil de sensibilité à la FSH** (49)**.**

L'avantage principal de ce marqueur, vient du fait que par sa physiologie, son dosage ne présente pas de variabilité inter et intra-cyclique, assurant ainsi une extrême reproductibilité (41,50,51). Malheureusement, le dosage de l'AMH n'est actuellement pas remboursé par la sécurité sociale française et coûte environ 45 euros.



AMH : Taux en fonction de l'âge (gauche) et variabilité intra-cyclique sur un cycle (droite)
La Marca et al., Humas Reprod, 2006

Aujourd'hui, l'AMH est considérée comme le meilleur marqueur quantitatif de réserve ovarienne (52).

Il existe une corrélation entre le taux d'AMH et la réponse à la stimulation (53), comme l'ont démontré initialement Seifer et al. en 2002 (54). En effet, toutes les patientes avec une AMH ≥2,5 ng/ml avaient un nombre d'ovocytes ponctionnés ≥ 11. Cette donnée a ensuite été confirmée par de nombreux autres travaux comme ceux de Kotanidis et al. en 2013 (55) ou de Gomez et al. en 2016 (56). Le fait que l'AMH permette de prédire des hypo, normo et hyper réponses à la stimulation en FIV est bien établi (57,58). Il s'agit d'un marqueur plus précis que l'âge, la FSH ou l'Inhibine B. En revanche, certaines études considèrent que l'AMH a une plus grande valeur prédictive de réponse à la stimulation que le CFA (59,60), d'autres considèrent qu'elle est comparable (57,61).

Certaines études ont mis en évidence qu'il existait une association significative entre le taux d'AMH et les taux d'implantation, de grossesse et d'accouchement (62,63). D'autres n'ont pas retrouvé cette association (64–66). Certains ont estimé qu'elle existait mais était très faible (67,68).
La dernière méta-analyse ayant pour objectif de déterminer si l'AMH est un facteur prédictif d'implantation et/ou de grossesse clinique chez les femmes en AMP est celle de Tal et al. en 2015 (69). Dix-neuf études ont été sélectionnées (comprenant 5373 femmes) : 11 études se sont intéressées aux taux de grossesse clinique chez les femmes avec une réserve ovarienne indéterminée, 4 uniquement chez des patientes ayant une diminution connue de la réserve, et les 4 dernières chez des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Quatre de ces études rapportent à la fois les taux de grossesse et d'implantation. Il a ainsi été démontré que la capacité de l'AMH à prédire les chances de grossesse était plus grande chez les femmes avec une baisse de réserve ovarienne. En revanche, l'AMH n'avait pas de capacité prédictive significative en termes de taux de grossesse chez les femmes atteintes de SOPK. Ainsi, bien que l'AMH soit reconnue comme un excellent marqueur prédictif de réponse ovarienne en FIV, cette étude confirme qu'elle n'a qu'une faible association avec le taux d'implantation et de grossesse clinique en FIV.

L'hypothèse que l'AMH serait également un marqueur qualitatif est en cours d'étude. Certains auteurs, comme La Marca et Ebner considèrent qu'il existe une corrélation significative entre les taux d'AMH, la qualité ovocytaire et la morphologie embryonnaire (57,70), mais cela reste encore contesté par d'autres (71,72).

2.2.4. Antécédent d'arrêt de traitement

Les causes d'arrêt de la stimulation ovarienne en cours de processus de FIV sont principalement de deux types :

- Une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne correspondant à un recrutement folliculaire jugé insuffisant pour autoriser le déclenchement et la ponction ovocytaire
- Une hyper-réponse à la stimulation ovarienne pour laquelle l'arrêt se justifie par un sur-risque de complication iatrogène de type hyperstimulation ovarienne (HSO)

Parmi les autres motifs d'arrêt de traitement sont cités : l'élévation prématurée de la LH, les incidents survenus en cours de traitement comme l'apparition de kystes ovariens, polypes de l'endomètre ou un défaut de désensibilisation, et les causes personnelles relatives à une décision du couple, une cause psychologique ou un événement grave inattendu.

La gestion des arrêts de traitement pour mauvaise réponse représente une importante problématique en FIV. Cette situation concerne 11 à 25% des cycles selon les études (73–75). Différentes propositions ont été faites dans la littérature pour optimiser les réponses à la stimulation ovarienne chez les patientes ayant un antécédent de mauvaise réponse, mais aucune de ces prises en charge n'a démontré sa supériorité (76,77)

2.2.5. Nombre d'ovocytes ponctionnés

L'objectif primaire de la FIV est d'obtenir une naissance vivante. Actuellement, le nombre d'ovocytes ponctionnés est considéré comme un des meilleurs facteurs pronostic de grossesse et de naissance vivante (78).

Au Royaume-Uni, le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés lors d'une tentative de FIV est de 9 (ICR 6–13) (79). Il s'agissait d'une des plus grandes études réalisées, avec 400 135 tentatives de FIV rapportées entre 1991 et 2008. Cette moyenne est identique à celle de la dernière étude prospective anglo-saxonne de décembre 2015 concernant 257 398 tentatives entre 2003 et 2012 (80).

L'analyse de 2015 de Briggs et al. mettait en évidence un taux de grossesse clinique par transfert d'embryon variant de 10,2% lorsqu'un seul ovocyte était recueilli, à 37,7% lorsque

plus de 16 ovocytes étaient collectés (81). Il semblerait cependant, pour Drakopoulos et al., que le nombre d'ovocytes ponctionnés (dans le cas où il est supérieur à 3) affecterait peu le résultat du premier transfert embryonnaire frais, mais que la probabilité d'avoir un enfant après transfert de l'ensemble des embryons obtenus lors d'une tentative de FIV (frais et congelés), serait d'autant plus importante que le nombre d'ovocytes ponctionnés est élevé (82).

Sunkara et al. ont également démontré que les taux de naissance vivantes augmentaient progressivement jusqu'à 15 ovocytes ponctionnés, puis stagnaient entre 15 et 20, et diminuaient au-delà de 20 ovocytes ponctionnés (79). Cette baisse pouvait s'expliquer par le taux élevé d'œstradiol affectant l'implantation embryonnaire. Les taux de naissance étaient également très corrélés à l'âge de la patiente. En effet, pour les femmes ayant eu entre 15 et 20 ovocytes ponctionnés, les taux de naissance vivantes étaient de 40% dans le groupe d'âge 18-34 ans, 36% pour les 35-37 ans, 27% pour les 38-39 ans et seulement de 16% pour 40 ans et plus, mettant en évidence une fois encore l'impact de l'âge sur la qualité ovocytaire

La question de la relation entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et le taux de fausse couche a souvent été analysée dans la littérature. Selon Kumbak et al. après ajustement sur l'âge, le taux de fausse couche n'était pas significativement différent entre le groupe mauvaises répondeuses (4 ovocytes et moins à la ponction) et le groupe normo-répondeuses (5 ovocytes et plus ponctionnés) (83), alors que Sunkara et al. mettaient en évidence une association entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et le taux de fausse couche (29). Ainsi, lorsque le nombre d'ovocytes ponctionnés était de 1 à 3, le taux de fausse couche était de 20%, passant à 15,5%, 13,8% et 13,1% pour 4 à 9 ovocytes, 10 à 14 ovocytes, et 15 ovocytes et plus respectivement. Après ajustement sur l'âge, le risque de fausse couche semblait plus réduit, mais toujours existant.

3. Critères de non admissibilité en FIV

3.1. Les mauvaises répondeuses : définition

Une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne implique une réduction du recrutement folliculaire lors de la stimulation, conduisant à une diminution du nombre d'ovocytes

ponctionnés et d'embryons obtenus, responsable d'un taux d'échec important en FIV. Les patientes dites « mauvaises répondeuses » représenteraient 9 à 24% des femmes bénéficiant d'une FIV (84). Plus d'une centaine d'études ont été réalisées afin de définir les mauvaises répondeuses. Jusqu'en 2011, 47 études ont été publiées se référant à plus de 41 définitions différentes (41).

Le nombre de follicules recrutés ou le nombre d'ovocytes ponctionnés après une stimulation à dose standard sont les deux critères les plus fréquemment utilisés, mais le nombre varie entre moins de 3 et moins de 6 follicules recrutés le jour du déclenchement, ou entre moins de 3 et moins de 5 ovocytes ponctionnés. Par définition, une mauvaise réponse à la stimulation, implique donc la réalisation d'au moins un cycle de FIV (85).

3.2. Les critères de Bologne

En 2011, l'ESHRE (European society of human reproduction and embryology) a établi un consensus sur la définition des « mauvaises répondeuses » lors d'une prise en charge en FIV. Il s'agit des critères de Bologne (85). Ces critères ont été définis après analyse des résultats de 24 études réalisées entre 2000 et 2009. Une patiente peut être considérée comme mauvaise répondeuse en cas de présence d'au moins **deux critères sur les trois critères suivants** :

- **Age ≥40 ans ou autre facteur de risque de mauvaise réponse (**anomalie génétique, antécédent d'infection pelvienne, antécédent de chimiothérapie, endométriomes ovariens, antécédent de kystectomie…)
- **Mauvais marqueurs de réserve ovarienne : CFA entre 5 et 7 ou AMH entre 0,5ng/ml et 1,1ng/ml**
- **≤ 3 ovocytes lors de la dernière ponction à stimulation optimale**

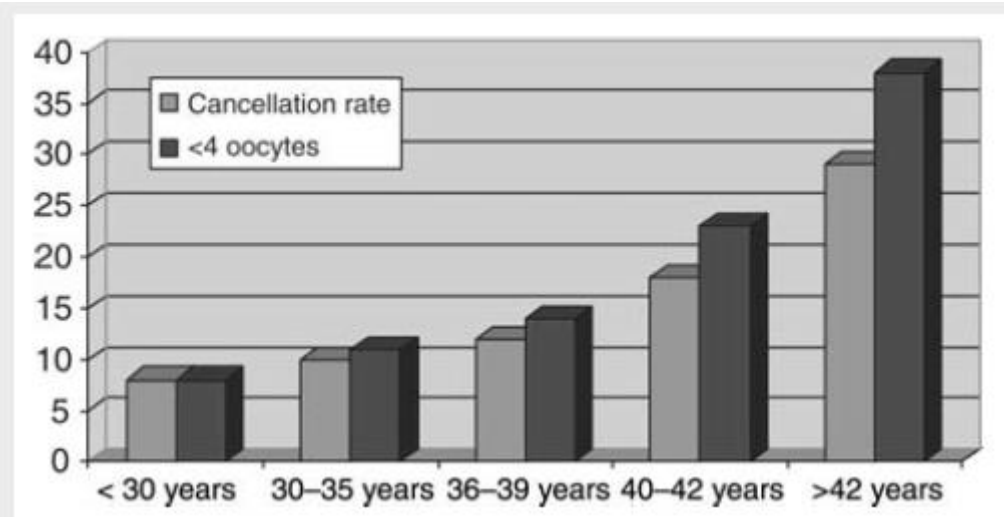
L'annulation de deux stimulations pour mauvaise réponse, à dose optimale, est également suffisante pour considérer la patiente comme mauvaise répondeuse.

Depuis leur publication lors de l'ESHRE de 2011, les critères de Bologne ont été cités dans plus d'une centaine d'articles. Cependant, il est important de noter que ces critères ont été mis en place afin de définir un groupe homogène de patientes présentant une altération de

la quantité ovocytaire, afin de mettre en place des essais randomisés et ainsi tester différentes stratégies de prise en charge. Jusqu'à présent, la définition d'une patiente mauvaise répondeuse n'existait pas réellement, et les études exposaient des stratégies de prise en charge pour des groupes de patientes, qui n'étaient en réalité pas comparables (86). Les critères de Bologne ne sont donc pas des critères de non prise en charge en FIV. Ils définissent les patientes mauvaises répondeuses et permettent d'uniformiser les études analysant leur prise en charge.

3.2.1. Age et autres facteurs de risque associés à une mauvaise réponse ovarienne

Comme expliqué précédemment, il existe un lien entre réserve ovarienne, réponse à la stimulation et durée de vie reproductive. Dans une étude italienne menée entre janvier 2004 et décembre 2009 sur 3825 femmes, le taux d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse (cycle annulé pour faible réponse ou ≤ 3 ovocytes à la ponction) était de 50% chez les femmes de plus de 40 ans. Le seuil de 40 ans a donc été mis en place par l'ESHRE comme critère de risque de mauvaise réponse. Sur les 24 études incluses, seules 4 avaient considéré l'âge comme critère de réponse à la stimulation, en établissant le seuil entre 38 et 41 ans.



Pourcentage d'arrêt de traitement et de nombre d'ovocytes ponctionnés < 4 en fonction de l'âge

Ferrareti et al., Human Reproduction, 2011

En dehors de l'âge, d'autres critères ont été retenus comme entrant dans la définition de la mauvaise répondeuse : les remaniements chromosomiques impliqués dans la fonction reproductive entraînant une altération de la réserve ovarienne (syndrome de Turner ou pré-mutation FMR1), les infections pelviennes (en particulier les atteintes tubaires à Chlamydia trachomatis), la présence d'endométriome ou un antécédent de kystectomie ovarienne. La chimiothérapie, principalement lors d'utilisation d'agents alkylants comme le cyclophosphamide, est également responsable d'une altération de la réserve ovarienne et donc d'une diminution de la réponse lors d'une stimulation en FIV.

3.2.2. Marqueurs de réserve ovarienne

L'ESHRE n'a pas défini de seuil précis d'AMH ou de CFA dans sa définition de mauvaise répondeuse. Un CFA inférieur à 5-7 et une AMH inférieure à 0,5-1,1ng/ml ont été les critères retenus, basés principalement sur trois études : celles de Broekmans et al. en 2006 (10), de Broer et al. en 2009 (49), et de La Marca et al. en 2010 (37). Ces seuils seraient prédictifs d'une obtention de 3 ovocytes ou moins lors de la ponction.

3.2.3. Résultats des précédentes tentatives

Afin d'évaluer la réponse folliculaire lors d'une tentative de FIV, deux entités sont analysées :

- le nombre de follicules dits « matures » lors du monitorage échographique
- le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction

Par définition, le terme de mauvaise réponse est en relation avec le nombre de follicules visibles en cours de monitorage échographique. Cependant, le caractère opérateur-dépendant du monitorage échographique a amené le nombre d'ovocytes ponctionnés à être utilisé comme critère de mauvaise réponse. Là encore, le seuil n'est pas clairement établi dans la littérature (3 à 6 ovocytes) (85).

Cependant, doit-on considérer qu'une seule mauvaise réponse à la stimulation est suffisante pour entraîner un arrêt de prise en charge de ces patientes ? Un épisode de mauvaise réponse peut être occasionnel et ne se reproduit pas systématiquement lors d'un

nouveau cycle de FIV (avec ou sans augmentation de la dose de départ de gonadotrophines). En effet, une deuxième mauvaise réponse lors d'un nouveau cycle de FIV ne surviendrait que dans 62,4% des cas. Plus d'un tiers des patientes avec un antécédent de mauvaise réponse auraient donc une réponse normale lors d'une nouvelle tentative de FIV (87). La variabilité du nombre de follicules recrutés, et par conséquent du nombre d'ovocytes ponctionnés, s'expliquerait par la variabilité du nombre de follicules recrutables d'un cycle à l'autre (39).

Quoi qu'il en soit, aujourd'hui, il n'existe pas de consensus thérapeutique pour la prise en charge des mauvaises répondeuses.

3.3. Critères de non admissibilité du centre d'assistance médicale à la procréation de Bordeaux

Afin de cibler au mieux les patientes mauvaises répondeuses, le centre d'AMP du CHU de Bordeaux a mis en place des critères de non admissibilité à la FIV au décours de réunions de concertation clinico-biologique d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Ces critères ont évolué avec le temps.

Les premiers critères ont été mis en place en janvier 2012. La présence de deux critères sur quatre conduisait à une non admissibilité de la patiente en AMP :

- **AMH** ≤0,5 ng/ml ou **CFA** ≤ 4
- **Âge** ≥ 36 ans
- **FSH** ≥13 UI/l ou 3 points au-dessus de la norme supérieure du laboratoire.
- Antécédent de deux **arrêts de traitement** pour mauvaise réponse ou ≤ 3 **ovocytes ponctionnés** lors de **deux précédentes tentatives**

Certaines patientes (jeunes et/ou n'ayant bénéficié d'aucune tentative de FIV) ont cependant été prises en charge malgré la présence d'au moins deux dse critères cités ci-dessus. Jugés finalement trop sélectifs, en particulier sur l'âge, ces critères ont été modifiés en avril 2013.

La présence de deux critères parmi les suivants contre-indiquait alors la prise en charge en AMP :

- **AMH** ≤0,5 ng/ml ou **CFA** ≤ 6
- **Âge** ≥ 40 ans
- **FSH** ≥13 UI/l ou 3 points au-dessus de la norme supérieure du laboratoire.
- Antécédent de deux **arrêts de traitement** pour mauvaise réponse ou **≤ 3 ovocytes ponctionnés** lors **de deux précédents tentatives**

En avril 2015, les critères ont été une nouvelle fois modifiés. La **présence de trois critères, puis deux quelques mois plus tard** conduisait à ne pas prendre en charge le couple :

- **AMH** <1 ng/ml ou **CFA** <6
- **Âge** ≥ 40 ans
- **FSH** ≥15 UI/l ou 3 points au-dessus de la norme supérieure du laboratoire
- Antécédent de deux **arrêts de traitement** pour mauvaise réponse ou **≤ 3 ovocytes ponctionnés** lors **d'une précédente tentative**

3.4. Critères de non admissibilité des autres centres d'AMP en France

En France, il n'y a pas de consensus quant aux critères de non admissibilité des couples à la FIV. Il a été demandé à l'ensemble des centres d'AMP français de nous faire part de leurs critères de non admissibilité, mais aucun n'a souhaité nous répondre.

TRAVAIL PERSONNEL

1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était de **déterminer des valeurs seuils** d'âge, d'AMH, de CFA et de FSH permettant d'obtenir **un taux de grossesse clinique minimal de 5% lors de la réalisation d'une tentative de FIV, et de proposer ainsi de nouveaux critères de non admissibilité.** Le seuil de 5% a été défini lors d'une rencontre entre les médecins cliniciens et les médecins biologistes du centre d'AMP du CHU de Bordeaux. Il correspond au pourcentage de taux de grossesse que nous estimons minimal pour débuter un traitement invasif de FIV. Il s'agit également du taux de grossesse retrouvé dans la littérature chez les femmes de 43 ans, conduisant à arrêter la prise en charge par l'assurance maladie à partir de cet âge.

L'objectif secondaire était d'établir de nouveaux critères appelés **critères proposés (CP)**, de les comparer aux critères actuellement utilisés, appelés **critères actuellement utilisés (CAU)** et d'en déduire si la modification des critères de non admissibilité conduirait à une réelle diminution du nombre de patientes traitées en FIV, en analysant également l'impact sur les taux de grossesse.

2. Matériels et méthodes

2.1. Schéma de l'étude

Une étude descriptive a été menée de façon rétrospective dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux, entre le 1er mars 2012 et le 1er mars 2014.

2.2. Population de l'étude

2.2.1. Critères d'inclusion

L'inclusion a concerné toutes les patientes âgées de 18 à 42 ans, inscrites pour une tentative de FIV classique ou ICSI, intraconjugale ou avec don de sperme, quelque soit le rang de la tentative, entre le 1er mars 2012 et le 1er mars 2014.

2.2.2. Critères d'exclusion

Les patientes bénéficiant d'une préservation de la fertilité ou d'un don d'ovocytes ont été exclues.

2.3. Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir de deux sources : le dossier informatisé JFIV et le dossier médical papier. Les données observées étaient les suivantes :

- L'âge de la patiente au moment de la tentative,
- L'indication de la FIV (classique ou micro-injectée) : masculine (azoospermie, oligo-asténo-tératospermie), féminine (tubaire relative ou absolue, endométriose, dysovulatoire), mixte, inexpliquée ou virale
- La réserve ovarienne de la patiente : bilan hormonal en début de cycle (J2-J4) incluant la FSH, l'AMH et une échographie pelvienne (J2-J5) avec compte des follicules antraux,
- La présence d'un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse lors d'une précédente tentative,
- Le nombre d'ovocytes obtenus lors de la précédente tentative,
- Le rang de la tentative
- La présence d'un arrêt de traitement lors de la tentative pour :
    - Une mauvaise réponse avec ou non transformation en insémination intra-utérine ou stimulation simple
    - Une hyper-réponse

    - Une erreur de traitement dans les doses administrées ou les produits utilisés
    - Un effet secondaire lié au traitement
    - La présence d'un kyste ovarien lors du contrôle effectué à J0 si un protocole agoniste était utilisé
    - Des raisons personnelles, familiales ou professionnelles…
- Le nombre d'ovocytes ponctionnés
- Le nombre d'embryons obtenus : total, frais et congelés
- Le nombre d'embryons transférés : frais et congelés
- La présence d'une grossesse :
    - Sur transfert d'embryon frais
    - Sur transfert d'embryon congelé
- L'issue de la grossesse :
    - Présence d'une grossesse clinique qui correspond à la visualisation d'un sac gestationnel intra utérin en échographie vers 6 semaines d'aménorrhée (SA),
    - Présence d'une fausse-couche précoce, soit avant 12 SA
    - Présence d'une fausse-couche tardive, après 12SA
    - Présence d'une mort fœtale in utéro (MFIU) ou d'une interruption médicale de grossesse (IMG)
    - Présence d'une naissance vivante

2.4. Analyse statistique des données

L'association entre l'âge, la FSH, le CFA, l'AMH, et les différentes caractéristiques relatives à une tentative de FIV (présence d'un arrêt de traitement, nombre d'ovocytes ponctionnés, présence d'une grossesse clinique…),a été étudiée avec des modèles de régression. Des modèles de régression logistique ont été réalisés concernant la présence d'une grossesse clinique et les antécédents d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse. Pour les autres critères, des modèles de régression linéaire ont été appliqués. La vérification des hypothèses et les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS version 9.3

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne ± SEM. La comparaison statistique des données qualitatives a été réalisée à l'aide d'un test exact de Fisher lorsque le nombre de modalités par variables était inférieur à 5, et un test du Chi^2 lorsqu'il était ≥ 5. Le seuil de

significativité statistique était défini pour une valeur de $p<0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 6.01 – 2012 du logiciel GraphPadPrism.

3. **Résultats**

3.1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Huit cent soixante dix-sept patientes étaient inscrites pour une tentative de FIV classique et/ou ICSI dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux entre le 1er mars 2012 et le 1er mars 2014. Durant cette période, 1371 tentatives de FIV ont ainsi été réalisées. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **Tableau I.**

Tableau I : Caractéristiques des tentatives réalisées (N=1371)

		Moyenne et (ET) ou nombre et (%)*
Age (années)		**33,8** (4,9)
CFA (n=1285)		**14,1** (9,4)
	min - med - max	1 - 12 - 70
AMH (n=1048)		**3,5 (**3,9)
	min - med - max	0 - 2,3 - 37
FSH (n=1358)		**7,3** (2,7)
	min - med - max	0,7 - 6,9 - 22,2
Etiologie (n=1371)		
	Masculine	538 (39,2)
	Féminine	444 (32,3)
	Mixte	200 (14,5)
	Inexpliquée	183 (13,3)
	Virale	6 (0,4)
Rang de tentative (n=1371)		
	1	656 (47,8)
	2	361 (26,3)
	3	202 (14,7)
	4	100 (7,2)
	≥ 5	52(3,8)
ATCD d'arrêt de traitement pour MR (n=1371)		**168 (12,2)**
Nombre d'ovocyte à la précédente tentative (n=498)		**8,1 (5,3)**
	min - med - max	0 - 7 - 42

N = nombre de tentatives ; ET = Ecart-type ; % = pourcentage ; CFA = compte des follicules antraux ; AMH = hormone anti-müllerienne (ng/ml) ; FSH = hormone folliculo stimulante (UI/l) ; min = valeur minimale ; med = médiane ; max = valeur maximale ; ATCD = antécédent ; MR : mauvaise réponse. *Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre et fréquence. Les résultats sont exprimés en fonction du nombre de données renseignées (n).

L'âge moyen lors de la tentative était de 33 ans (19 – 42 ans), (médiane = 34 ans).

L'évaluation de la réserve ovarienne en début de cycle retrouvait des valeurs moyennes dans les normes pour le CFA et le bilan hormonal.

L'étiologie était masculine pour 538 tentatives (39%). L'infertilité était féminine pour 444 tentatives (32%). Elle se décomposait en : pathologie tubaire relative ou absolue (n=174, soit 39% des infertilités féminines) ; endométriose (n=123, soit 28%) ; dysovulation (n=74, soit 16%) ; insuffisance ovarienne prématurée (n=35, soit 8%) ou hypogonadisme hypogonadotrope (n=4, soit 1%). L'association de plusieurs étiologies féminines était présente dans 8% des cas (n=34). Une infertilité d'origine mixte, masculine et féminine, était retrouvée dans 14% des tentatives (n=200). L'infertilité inexpliquée concernait 183 tentatives, soit 13% de notre population.

Parmi les 715 patientes inscrites pour une 2eme tentative (R2) et plus, 166 (23%) avaient déjà eu un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse, soit 12% de l'ensemble des tentatives étudiées.

Pour les patientes inscrites pour une R2 et plus, le nombre moyen d'ovocytes recueillis lors de la précédente ponction était de 8.

3.2. Issues des tentatives de la population étudiée

Sur 1371 tentatives avec stimulation débutée, 181 tentatives (13,2%) ont conduit à un arrêt de traitement. Les caractéristiques des arrêts de traitements sont présentées dans le **Tableau II.**

Tableau II : Caractéristiques des arrêts de traitement (N= 181)

	Nombre d'arrêt	%
Mauvaise réponse		
Arrêt de traitement définitif	108	60
Transformation en SS	1	0,5
Transformation en IIU	18	10
Hyper-réponse	20	11
Kyste en début de traitement	11	6
Erreur de traitement	11	6
Problème personnel	6	3
Effets secondaires lié au traitement	6	3

% = pourcentage ; SS = stimulation simple ; IIU = insémination intra-utérine.*Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en nombre et en fréquence.

Ainsi, 1190 ponctions ont été réalisées. Leurs résultats sont présentés dans le **Tableau III.**

Tableau III : Résultats des 1190 ponctions réalisées (N=1190)

	Moyenne (ET) ou nombre (%)*
Nombre d'ovocytes ponctionnés (n=1190)	8,5 (5,1)
Min - Med - max	0 - 8 - 32
Nombre d'embryons obtenus (n=1176)	4,9 (3,5)
Min - Med - max	0 - 4 - 25
Nombre d'embryons transférés	
Frais (n=1048)	2,0 (0,8)
Congelés (n=191)	2,3 (1,0)
Issues des transferts d'embryons frais (n=1048)	
Grossesse clinique	371 (35)
Fausse couche précoce	72 (7)
Fausse couche tardive	6 (0,6)
GEU, MFIU, IMG	11 (1)
Naissances vivantes	282 (27)
Issues des transferts d'embryons congelés (n=191)	
Grossesse clinique	52 (27)
Fausse couche précoce	14 (7)
Fausse couche tardive	0 (0)
GEU, MFIU, IMG	0 (0)
Naissances vivantes	38 (21)

N = nombre de ponctions ; n = nombre de données renseignées ; % = pourcentage ; ET = Ecart-type ; Min = valeur minimale ; Med = médiane ; Max = valeur maximale ; GEU = grossesse extra-utérine ; MFIU = mort fœtale in utéro, IMG = interruption médicale de grossesse

*Pour chaque donnée les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre et fréquence. Les résultats sont exprimés en fonction du nombre de données renseignées (n).

Le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés était de 8,5. Parmi les 1190 ponctions réalisées, 14 ont été dites « blanches » avec zéro ovocyte et 61 n'ont pas permis d'obtenir d'embryon (soit 5% des ponctions). Malgré l'obtention d'embryons (frais ou congelés), 57 transferts n'ont pas pu avoir lieu en raison d'une trop mauvaise qualité embryonnaire (soit 5% des ponctions). Finalement, sur les 1371 patientes inscrites pour une tentative, seules 1058 ont bénéficié d'un transfert embryonnaire (1048 transferts frais, 10 transferts d'embryons congelés lorsqu'aucun embryon frais n'avait pu être transféré pour différentes raisons comme l'hyperstimulation ou une pathologie maternelle). Parmi les 1048 transferts frais, 181 patientes ont eu un transfert d'embryon congelé en suivant, durant la période d'inclusion.

La réalisation de ces tentatives (avec transferts frais et congelés) a permis l'obtention de 423 grossesses cliniques soit un taux de grossesse clinique de 31% par tentative débutée

(423/1371), de 36% par ponction (423/1190) et de 34% par transfert embryonnaire (423/1239) : 35% lors de transfert frais, 27% lors de transfert congelé.

Les grossesses cliniques se sont déroulées de la façon suivante : 320 naissances vivantes (dont 2 issues d'un transfert d'embryons congelés réalisé après une fausse-couche précoce sur transfert frais), soit un taux de naissance vivante par transfert de 26%, 86 fausses couches précoces, 6 fausses couches tardives, 4 grossesses extra-utérines, 4 interruptions médicales de grossesse pour trisomie 21 ou syndrome poly-malformatif et 3 morts fœtales in utéro.

3.3. Modèle d'association entre les résultats des tentatives et les marqueurs de réserve ovarienne

Dans notre étude, parmi les différents critères de prise en charge en FIV ou de réserve ovarienne, l'âge était le meilleur **marqueur prédictif du taux de grossesse clinique.** En effet, pour chaque année supplémentaire, le taux de grossesse clinique diminuait de 7% (β=0,93 ; p<0,0001). L**'AMH était le meilleur marqueur prédictif du nombre d'ovocytes ponctionnés** (β=0,44 ; p<0,001) et du nombre d'embryons obtenus (β=0,24 ; p<0,001). Il s'agissait également d'un très bon marqueur prédictif de grossesse clinique (β=1,06 ; p<0,0009). Les résultats sont présentés dans le **tableau IV**.

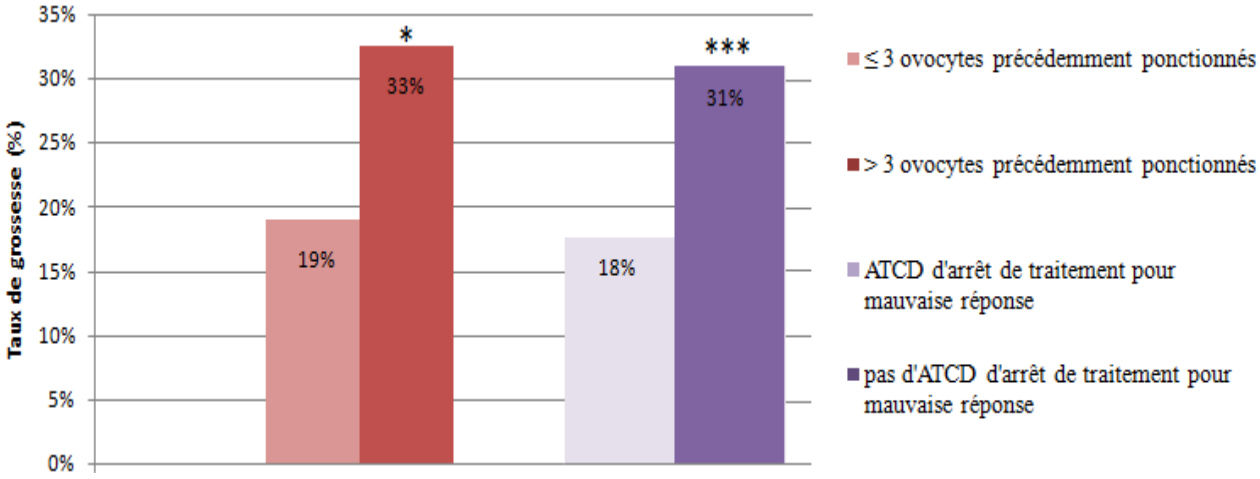
Tableau IV : Résultat des modèles d'association des différentes variables avec l'âge, l'AMH, le CFA et la FSH parmi les 1371 tentatives réalisées

	AGE			AMH			CFA			FSH		
	Beta	**ES**	**p-value**	**Beta**	**ES**	**p-value**	**Beta**	**ES**	**p-value**	**Beta**	**ES**	**p-value**
Nombre de tentative	0,04	0,01	<0,001	-0,02	0,01	0,0524	-0,01	0,004	0,0003	0,02	0,01	0,1972
ATCD AT pour MR	1,03	0,99 - 1,07	0,0543	0,91	0,85 - 0,98	0,0077	0,95	0,93 - 0,98	<0,0001	1,04	0,98 - 1,10	0,2462
Nbre d'ovocytes ponctionnés	-0,14	0,03	<0,001	0,44	0,04	<0,001	0,17	0,02	<0,0001	-0,36	0,05	<0,0001
Nbre d'embryons obtenus	-0,05	0,02	0,0161	0,24	0,03	<0,001	0,09	0,01	<0,0001	-0,12	0,04	0,0011
Nbre d'embryons/ transfert frais	0,02	0,005	0,0009	0,005	0,007	0,4778	0,003	0,003	0,2315	-0,005	0,01	0,6114
Nbre d'embryons transfert congelés	-0,005	0,006	0,4352	0,04	0,01	<0,001	0,01	0,003	0,0108	-0,002	0,01	0,8539
Taux de grossesse clinique	0,93	0,91 - 0,95	<0,001	1,06	1,02 - 1,09	0,0009	1,03	1,01 - 1,04	<0,0001	0,93	0,89 - 0,97	0,0014
Etiologie												
Inexpliquée	Ref			Ref						Ref		
Masculine	0,87	0,83 - 0,90	<0,001	1,12	1,04 - 1,20	0,0016	1,03	1,01 - 1,05	0,0065	0,95	0,89 - 1,01	0,0879
Féminine	0,90	0,86 - 0,93	<0,001	1,11	1,04 - 1,20	0,0032	1,01	0,99 - 1,12	0,2154	0,99	0,93 - 1,06	0,8216
Mixte	0,85	0,81 - 0,89	<0,001	1,12	1,04 - 1,21	0,0035	1,03	1,01 - 1,06	0,007	1,01	0,94 - 1,09	0,7681

Béta ES= erreur standard ; ATCD = antécédent ; AT = arrêt de traitement ; MR = mauvaise réponse, Nbre = nombre ; Ref = étiologie de référence

Un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse était associé à une chute significative des taux de grossesse (19% versus 33% en l'absence d'antécédent ; p=0,02). De même, lorsque moins de 3 ovocytes étaient ponctionnés, les taux de grossesse étaient significativement plus faibles (18% versus 31% lorsque plus de 3 ovocytes étaient recueillis, p<0,001). Les résultats sont présentés dans la **Figure I.**

Figure I : Taux de grossesse clinique en fonction des antécédents de mauvaise réponse : ≤ 3 ovocytes ponctionnés lors de la précédente ponction ou présence d'un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse.



ATCD = Antécédent ; * : p=0,02 ; *** p<0,001. Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en fréquence.

3.4. Détermination des cut-offs d'âge et de réserve ovarienne

L'objectif principal de notre étude était de déterminer des seuils pour lesquels les taux de grossesse clinique étaient inférieurs à 5%.

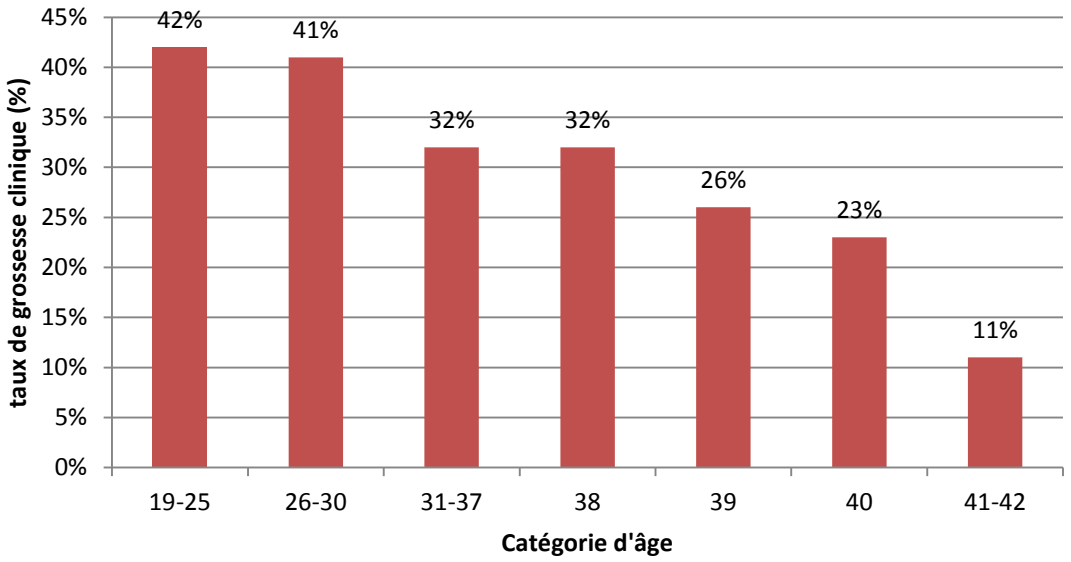
Cette analyse n'a pas pu être réalisée en raison du fait que même pour les valeurs les plus extrêmes d'âge, de CFA, d'AMH, et de FSH au sein de notre population, pris individuellement, les taux de grossesse étaient systématiquement supérieurs à 5%.

Nous avons cependant établi des valeurs seuils de ces critères qui permettaient de définir une probabilité de grossesse, pour une sensibilité des marqueurs de 5%, selon l'indice de Youden. Les résultats sont présentés ci-dessous :

- **≥ 39 ans**
- **AMH ≤0,8 ng/ml**
- **CFA ≤ 14**
- **Une FSH ≥11,3 UI/l**

Dans notre étude, 991 tentatives ont été réalisées chez des patientes de moins de 38 ans, et 380 chez des femmes de 38 ans et plus. Les taux de grossesse clinique en fonction des différentes catégories d'âge sont présentés dans la **Figure II.**

Figure II : taux de grossesse clinique en fonction des différentes catégories d'âge (N=1371)



L'âge étant considéré comme le meilleur marqueur associé aux chances de grossesse, nous avons cherché à le recouper à l'ensemble des autres critères quantitatifs de prise en charge en FIV. Les résultats sont présentés dans le **Tableau V.**

Tableau V: Nombre de patientes et taux de grossesse en fonction de l'association entre âge et marqueurs quantitatifs (AMH, CFA, FSH, ATCD d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse, ≤ 3 ovocytes ponctionnés)

	Age ≥ 39 ans (n=283)		**Age < 39 ans (n=1088)**		
	N	G (%)*	N	G (%)*	p-value
Population totale (n=1371)	283	55 (19)	1088	373 (34)	
AMH (n=1048)					
≤0,8 ng/ml	34	**2 (6)**	107	**17 (16)**	*0,16*
>0,8 ng/ml	218	**39 (18)**	689	**250 (36)**	*0,001*
p-value		*0 ,08*		*<0,001*	
CFA (n=1285)					
< 6	35	**5 (14)**	136	**33 (24)**	*0,12*
≥ 6	233	**42 (18)**	881	**319 (36)**	*<0,001*
p-value		*0,61*		*<0,001*	
FSH (n=1358)					
>11 UI/l	21	**5 (24)**	68	**15 (22)**	*0,60*
≤11 UI/l	260	**45 (17)**	1009	**352 (35)**	*<0,001*
p-value		*0,21*		*0,01*	
ATCD d'AT pour MR (n=715)					
oui	41	**2 (5)**	125	**28 (22)**	*0,01*
non	144	**30 (21)**	405	**140 (35)**	*0,002*
p-value		*0,04*		*0,01*	
≤ 3 ovocytes ponctionnés (n=498)					
oui	23	**6 (26)**	51	**8 (16)**	*0,34*
non	108	**25 (23)**	316	**115 (36)**	*0,01*
p-value		*0,72*		*< 0,001*	

N = nombre de patientes; n = nombre de patientes possédant la variable étudiée ; G = nombre de grossesse clinique ; AMH = hormone anti-müllerienne (ng/ml) ; CFA = compte des follicules antraux ; FSH = hormone folliculo-stimulante (UI/l) ; ATCD = antécédent ; AT = arrêt de traitement ; MR = mauvaise réponse ; ≤ 3 ovocytes ponctionnés : lors de la précédente tentative ; % = pourcentage. *Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en nombre et en fréquence.

3.5. Proposition de critères de non admissibilité

A partir de la mise en évidence de valeurs seuils de réserve ovarienne, de l'impact péjoratif de l'association entre l'âge et certains marqueurs quantitatifs et des résultats des précédentes tentatives, nous avons proposé des critères de non admissibilité, appelés critères proposés (CP), différents de ceux actuellement utilisé (CAU). Le seuil du CFA étant particulièrement élevé dans notre étude, nous avons décidé de ne pas modifier le seuil actuellement utilisé (à savoir 6) pour ne pas exclure un trop grand nombre de patientes.

Critères proposés (CP) : **≥ 39 ans et 2 critères parmi :**
AMH ≤0,8 ng/ml CFA <6 FSH ≥12 UI/l Antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse et/ou ≤ 3 ovocytes précédemment ponctionnés

3.6. Analyse comparative des critères proposés et des critères actuellement utilisés

L'objectif secondaire de notre étude était d'analyser le nombre de patientes et leurs taux de grossesse en fonction de la présence ou non d'un ou plusieurs **critères proposés (CP)**, de les comparer aux **critères actuellement utilisés (CAU),** et d'en déduire si la modification des critères de non admissibilité conduirait à une réelle diminution du nombre de patientes traitées en FIV sans impacter les chances de grossesse des patientes.

Dans notre étude, 997 tentatives avec une évaluation complète de la réserve ovarienne (FSH, AMH et CFA) ont été réalisées. La population étudiée bénéficiait de critères de non admissibilité déjà mis en place, différents de ceux actuellement utilisés.

- **De mars 2012 à mars 2013** : 2 critères parmi : AMH ≤0,5 ng/ml ou CFA ≤ 4 ; âge ≥ 36 ans ; FSH ≥13 UI/l ou 3 points au dessus de la norme du laboratoire ; antécédent de deux arrêts de traitement pour mauvaise réponse ou ≤ 3 ovocytes ponctionnés lors de deux précédentes tentatives.
- **D'avril 2013 à mars 2014** : 2 critères parmi : AMH ≤0,5 ng/ml ou CFA ≤ 6 ; âge ≥ 40 ans ; FSH ≥13 UI/l ou 3 points au dessus de la norme du laboratoire ; antécédent de deux arrêts de traitement pour mauvaise réponse ou ≤ 3 ovocytes ponctionnés lors de deux précédents tentatives.

Les CAU (définis en avril 2015), que nous allons utiliser pour étudier notre objectif secondaire n'ont donc été mis en place qu'après la période d'inclusion de notre étude.

3.6.1. Application des CAU à la population étudiée

Les critères actuellement utilisés dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux sont présentés ci-dessous.

Critères actuellement utilisés (CAU) : 2 critères parmi :
AMH <1 ng/ml et/ou CFA <6
Âge ≥ 40 ans
FSH ≥15 UI/l
Antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse et/ou ≤ 3 ovocytes précédemment ponctionnés

Le nombre de patientes et leur taux de grossesse en fonction de la présence d'un ou plusieurs CAU dans la population étudiée sont présentés dans le **Tableau VI.**

Tableau VI: nombre de patientes et taux de grossesse si application des CAU à la population étudiée

	CAU appliqués à la population étudiée			
	N	**Grossesse : n (%)**	**Naissance vivante : n (%)**	**p-value**
Aucun critère	517	207 (40)	151 (29)	ref
Présence d'1 critère	341	84 (25)	67 (20)	*<0,001*
Présence de 2 critères	121	11 (9)	9 (7)	*<0,001*
Présence de 3 critères	17	2 (13)	0 (0)	*NS*
Présence de 4 critères	1	0 (0)	0 (0)	*NS*
Total ≥ 2 critères	139	13 (9)	9 (6)	*<0,001*

CAU = critères actuellement utilisés ; N = nombre de tentatives (997 tentatives présentaient un bilan de réserve ovarienne complet) ; % = pourcentage. *Pour chaque donnée les variables qualitatives sont exprimées en nombre et fréquence.

Si les CAU étaient appliqués à la population étudiée, 139 (14%) patientes n'auraient pas été prises en charge en AMP. Treize grossesses cliniques aboutissant à 9 naissances vivantes n'auraient pas eu lieu, soit respectivement 9% et 6% des tentatives réalisées chez les femmes présentant ≥ 2 critères de non admissibilité.

Parmi ces 13 grossesses cliniques, 9 ont eu lieu chez des femmes de 40 ans et plus aboutissant à 6 naissances vivantes. Les caractéristiques de ces tentatives sont présentées dans le **Tableau VII.**

Tableau VII : caractéristiques des 9 tentatives ayant permis une grossesse chez les femmes ≥ 40 ans lors de l'application des CAU

	Etiologie	Rang	Age	CFA	AMH	FSH	ATCD AT	Nbre d'ovo	Issue
1	Inexpliquée	4	40	3	1,2	9,5	non	5	NV
2	Mixte	3	40	3	2,2	3,2	non	10	FCS
3	Masculine	2	41	5	0,9	11,1	non	8	NV
4	Masculine	4	41	8	0,5	10	non	4	NV
5	Endométriose	4	40	6	4,3	5,9	oui	12	FCS
6	Masculine	4	40	8	2,7	7,4	non	2	NV
7	Masculine	3	40	11	3,5	6,5	non	3	NV
8	Dysovulatoire	3	42	22	2,8	5,7	non	2	NV
9	Inexpliquée	3	42	10	0,5	12,6	non	3	FCS

CFA = compte des follicules antraux ; AMH = hormone anti-mullerienne (ng/ml) ; FSH = hormone folliculo stimulante (UI/l) ; ATCD AT = antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse ; Nbre d'ovo = nombre d'ovocytes ponctionnés lors de la précédente tentative ; NV = naissance vivante ; FCS = fausse couche spontanée précoce.

3.6.2. Application des CP à la population étudiée

Le nombre de patientes de 39 ans et plus, ainsi que leur taux de grossesse en fonction de la présence d'un ou plusieurs critères de non admissibilité proposés (CP) sont présentés dans le **Tableau VIII.**

Tableau VIII : Nombre de patientes et taux de grossesse si application des CP à la population étudiée

	CP appliqués à la population étudiée			
	N	**Grossesse : n (%)**	**Naissance vivante : n (%)**	**p-value**
Aucun critère	137	17 (12)	15 (11)	ref
Présence d'1 critère	73	11 (15)	7 (10)	*NS*
Présence de 2 critères	20	0 (0)	0 (0)	*NS*
Présence de 3 critères	8	1 (13)	0 (0)	*NS*
Présence de 4 critères	0	-	-	*NS*
Total ≥ 2 critères	28	1 (3)	0 (0)	*0,05*

CP = critères proposés ; N= nombre de tentatives (241 tentatives ont eu lieu chez les ≥ 39 ans avec une réserve ovarienne complète) ; % = pourcentage. *Pour chaque donnée les variables qualitatives sont exprimées en nombre et fréquence.

Si les CP étaient appliqués à la population étudiée, 241 patientes de 39 ans et plus auraient été concernées. Sur ces 241 patientes, 28 n'auraient pas dû être prises en charge selon les CP (soit 12% de la population des femmes de ≥ 39 ans) ; ce qui aurait conduit à l'absence d'une seule grossesse, qui ne permettait pas de naissance vivante (soit 3% de grossesse et 0% d'accouchement parmi les tentatives réalisées chez les femmes ≥ 39 ans avec 2 critères).

4. Discussion

4.1. Pourquoi établir des critères ?

Le fait d'établir des critères de non admissibilité à une prise en charge en FIV est un sujet actuellement controversé dans les centres d'AMP français et européens.

4.1.1. Arguments pour

L'activité d'AMP coûte chère car c'est une discipline de pointe. Dans le meilleur des cas, le couple ne débourse rien pour l'ensemble de la prise en charge y compris les médicaments. Une expertise a été menée conjointement par l'agence de biomédecine et les professionnels de l'AMP sur les missions et les moyens engagés au cours d'un cycle d'AMP. Les résultats montrent que le temps humain consacré aux missions d'accueil, d'organisation, d'entretien et de réunions pluridisciplinaires représente un total de 31% du temps total de la prise en charge. Un jour sur trois, l'activité des centres ne serait donc pas financée. La question de la viabilité à long terme de cette situation se pose (88). Du fait de la conjoncture actuelle d'économie de la santé, ne pas prendre en charge les femmes dont les chances de grossesse sont extrêmement faibles, reviendrait à réaliser une économie de plusieurs millions d'euros. Dans l'étude de Busnelli et al., la prise en charge de 362 femmes dites « mauvaises répondeuses » selon la définition mise en place par l'ESHRE, représenterait un coût estimé à 2 018 193 euros, et à 87 748 euros par enfant né dans cette population (89). En France, le seul critère établi de remboursement par la sécurité sociale est l'âge < 43 ans. Il s'agit cependant d'un critère de non prise en charge financière. Mettre en place des critères de non admissibilité à la prise en charge clinique permettrait d'éviter de proposer une thérapeutique coûteuse, source de complications potentielles, avec de très faibles chances de naissance vivante chez les femmes ≤ 42 ans et ainsi de faire de réelles économies de santé.

Dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux, le délai de prise en charge des couples en FIV est une réelle problématique. La progression importante de l'activité n'a pas été suivie par une augmentation proportionnelle et pérenne des moyens. En effet, la demande est telle, qu'il y a plus de 6 mois d'attente pour bénéficier d'une tentative. Il en résulte parfois une prise en charge

inadaptée (stimulation simple de l'ovulation ou insémination intra-utérine dans l'attente), un abandon des couples qui préfèrent s'orienter vers un autre centre où les délais sont moindres, une frustration et un réel impact psychologique chez ces femmes et ces hommes ayant souvent déjà développé un état anxieux lié à la situation d'infertilité ou chez qui l'attente de la prise en charge ne fait qu'accroître un état d'anxiété pré-existant lié à l'infertilité, une gestion des dossiers pouvant parfois être complexe pour le personnel médical (sérologies non à jour, réserve ovarienne ancienne…), une frustration des équipes médicales et paramédicales qui ne peuvent répondre correctement à la demande des patients et doivent gérer leurs insatisfactions, frustrations et réactions agressives.

En France, 13,5% des ponctions ont lieu chez des femmes de 40 ans et plus, mais cette proportion varie de 3,4% à 29,6% selon les centres. Dans notre centre, 14,8% des tentatives et 14,5% des ponctions sont réalisées chez des femmes de 40 ans et plus. Certes, il est démontré que l'âge du premier enfant est plus élevé dans les grandes villes et en Ile-de-France, mais cela ne suffit pas à expliquer de telles disparités qui sont plutôt fonction de la politique des centres d'AMP. Sont donc évoqués dans ce choix : les faibles résultats obtenus en termes de grossesses cliniques chez les femmes ≥ 40 ans, et l'impact négatif sur les résultats du centre d'AMP qui en découle. Mettre en place des critères de non admissibilité à la prise en charge uniformisés au sein de l'ensemble des centres d'AMP permettrait de pallier à cette disparité dans la prise en charge des patientes de mauvais pronostic.

Comment justifier à un couple qu'il n'est pas pris en charge en FIV ? Il s'agit d'une situation extrêmement délicate pour tous les praticiens qui y sont confrontés, et pouvoir s'appuyer sur des critères de non admissibilité à la prise en charge fiables et reproductibles serait probablement une aide pour tous les médecins des centres d'AMP.

Enfin, si une prise en charge est entreprise malgré des chances de grossesse faibles, l'établissement de ces critères permettrait de « préparer » le couple à un échec, en s'appuyant sur des données concrètes.

4.1.2. Arguments contre

Michel Canis a écrit un plaidoyer éloquent : « Faut-il partir des statistiques ? Faut-il au contraire se souvenir que les statistiques les plus noires ne sont qu'une somme d'individus, et qu'à l'échelon individuel, le résultat sera blanc ou noir, échec ou succès, que la patiente enceinte

n'est pas enceinte à 1% mais à 0% ou 100%. Les pourcentages d'échec les plus élevés ne sont jamais de 100%, alors pourquoi ne pas laisser une chance à la vie, une place à l'espoir…Que feraient les oncologues s'ils ne laissaient pas de place à l'espoir ? Refuseraient-ils de traiter les patientes dont le pronostic est trop sombre ? Devons nous refuser de prendre en charge les patientes qui ont un cancer de l'ovaire stade IV du fait du mauvais pronostic à cinq ans ? » (90).

L'établissement de critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV, basés sur des résultats statistiques, serait probablement responsable de l'exclusion de grossesses. Dans nos pratiques cliniques, en tenant compte du remboursement à 100% de la prise en charge, les couples veulent souvent tout tenter même pour moins de 5 % de chance de grossesse. Ils voient dans les centres d'AMP l'ultime espoir à leur désir d'enfant. Se poserait-on la question de prendre en charge ces couples si la situation financière de l'assurance maladie était favorable et si les délais de prise en charge étaient faibles ? Probablement pas… Mais à l'échelle individuelle, réaliser une FIV, même en cas d'échec, donne au couple le sentiment d'avoir tout tenté et de n'avoir aucun regret sur les moyens déployés pour obtenir l'enfant tant désiré.

4.2. Principaux résultats concernant l'analyse des critères de prise en charge

4.2.1. Critères individuels ou de réserve ovarienne

4.2.1.1. Age

Les taux de grossesse clinique dans notre population de femmes âgées de 40 à 42 ans sont de 16%, avec cependant uniquement 9% de naissances vivantes. Ces taux de grossesse sont concordants avec ceux publiés par l'équipe de Tan et al. qui retrouvaient respectivement 17,7% et 8,8 % de grossesses cliniques et d'accouchements chez les femmes de 39 ans et 13,2% et 5,9% chez celles comprises entre 40 et 44 ans (91). Pour Serour et al., les taux de grossesse clinique étaient plus élevés mais ne tenaient pas compte des arrêts de traitement : 22,4%, 17,2%, 14%, 7,8%, 3,6% et 3% de grossesses par ponction à respectivement 40, 41, 42, 43, 44 et 45 ans et plus (92).

Dans notre étude, la valeur seuil d'âge, selon l'indice de Youden, permettant de définir une probabilité de grossesse, pour une sensibilité de 5% est 39 ans. Il s'agit certes d'un cut-off de

sensibilité et non de grossesse, mais concordant avec celui mis en place par Detti et al. en 2005 qui considéraient cette valeur comme seuil de mauvaises réponses (93). L'ensemble des autres études de la littérature définissait des cut-off en général à 40 ans (94–96) voir 41 ans (97), mais depuis l'ESHRE en 2011, aucun critère d'âge autre que 40 ans n'a été mis en place.

4.2.1.2. AMH

Dans notre étude, les taux de grossesse pour des niveaux d'AMH faibles (≤0,8 ng/ml) sont relativement importants. Dans ce groupe, 141 tentatives ont eu lieu (10,3% des cycles réalisés). La réalisation des tentatives a permis l'obtention de 19 (13%) grossesses et 15 (10%) naissances vivantes. Ces taux sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature. L'étude prospective de Brodin et al. montrait qu'au cours de 1230 cycles, un taux d'AMH <0,84 ng/ml permettait une naissance vivante après FIV dans 10,7% des cas et cela dans une population avec des réserves ovariennes et des âges comparables aux nôtres (98). L'équipe de L.F Reijnders retrouvait également chez les patientes ayant un taux d'AMH ≤0,4 ng/ml ou comprise entre 0,4 et 1,05 ng/ml des taux de naissance vivantes de 16,7% (p=0,456) et 28,6% (p=0,042). Weghofer et al. (99) mettaient en évidence un taux d'accouchement de 6,3% par cycle chez des femmes dont l'AMH était ≤0,4 ng/ml, tout comme Lukaszuk et al, qui décrivaient 14 naissances chez 101 femmes avec des taux d'AMH ≤0,4 ng/ml (100). La dernière méta-analyse de février 2016 de Seifer et al. confirmait ces résultats et définissait des taux d'AMH dit « ultra-bas » à 0,16ng/ml avec 13% de grossesse et 9,3% d'accouchement par cycle (p=0,05) (101).

Le cut-off de non admissibilité à la prise en charge établi dans notre étude est une AMH ≤0,8 ng/ml. Pour ce seuil, la moyenne du nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction est de 4,8. Cela est en accord avec ce que mettaient en évidence Broekmans et al. pour qui une AMH ≤0,8 ng/ml, conduisait à l'obtention de moins de 4 ovocytes (102). Il n'y a pas cependant dans la littérature de seuil d'AMH précis qui implique une non admissibilité à la prise en charge des patientes.

L'ensemble de ces résultats est cependant à pondérer avec l'âge. Nous développerons ultérieurement l'impact de l'association entre l'âge et l'AMH sur les taux de grossesse clinique et de naissance vivante.

4.2.1.3. CFA

Les taux de grossesse dans notre population sont relativement importants avec 18% et 22% de grossesse clinique chez des patientes avec respectivement un CFA ≤ 3 et entre 4 et 6.
Il s'avère que la détermination du cut-off de CFA pour une sensibilité de 5% à 14 nous a semblé bien plus élevée que dans les données de la littérature. Une des explications pourrait venir du fait qu'il y a plus de 80 tentatives réalisées avec un CFA supérieur à 30 voir jusqu'à 70. De ce fait, nous avons préféré conserver le cut-off actuellement utilisé dans le centre et défini par l'ESHRE en 2011 (CFA entre 5 et 7) (96). Les seuils de CFA proposés dans la littérature s'étendaient de 3 à 12 (103,104). En 2015, une étude internationale regroupant 796 centres d'AMP parmi 102 pays, représentant 593 200 cycles de FIV a mis en évidence que 46,1% déclaraient initier un traitement de FIV avec un CFA ≥ 3, 39,9% avec un CFA ≥ 4 et 14% déclaraient souhaiter un CFA plus élevé, à 6 ou 7 (41).

4.2.1.4. FSH

La FSH est la donnée la plus renseignée de notre étude, car il s'agit d'un des premiers marqueurs considéré comme prédictif de la réponse en FIV (10). Pourtant considérée comme moins fiable que le CFA et l'AMH, elle est dans notre étude fortement associée aux taux de grossesse clinique en FIV (p=0,001). Nous avons donc souhaité maintenir sa place dans la décision de prendre en charge ou non les patientes. La mise en place du seuil de sensibilité de 5% ≥12 UI/l est relativement en accord avec les seuils de la littérature qui varient entre >10 UI/l et ≥13 UI/l (94,95,97,105). Cependant depuis que l'ESHRE en 2011 a retiré la FSH de ses critères de mauvaises répondeuses, aucune étude ne s'est intéressée à la présence ou non de la FSH et de son seuil dans une définition de mauvaise réponse.

4.2.1.5. Antécédents d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse et/ou ≤ 3 ovocytes ponctionnés

Dans notre étude, la présence d'un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse, quelque soit l'âge est responsable d'un mauvais pronostic en FIV et d'une chute des taux de grossesse (18% versus 31%, p=0,001) tout comme un nombre d'ovocytes ponctionnés ≤ 3 lors

d'une précédente tentative (19% versus 33%, p=0,02). Depuis la définition de l'ESHRE en 2011, il s'agit d'un paramètre établi dans la majorité des définitions de patientes « mauvaises répondeuses » dans la littérature (96). Nos résultats sont également en accord avec l'étude de Drakopoulos et al. (82), qui retrouvait des taux de naissance vivantes significativement plus bas lorsque ≤ 3 ovocytes étaient ponctionnés versus 4-9 ovocytes ; 10-15 ovocytes et > 15 ovocytes (respectivement : 16,9% ; 29,7% ; 33,4% et 32,1%). Nos taux de grossesse restent cependant élevés, du fait que les patientes incluses avec cette précédente réponse en FIV étaient jeunes et avaient des réserves ovariennes très correctes. Dans le groupe ≤ 3 ovocytes ponctionnés, notre étude retrouvait en moyenne : un âge de 34 ans, un CFA à 14, une AMH à 3,4ng/ml et une FSH à 7,5 UI/l. Dans le groupe antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse, notre étude retrouvait en moyenne : un âge de 34 ans ; un CFA à 12 ; une AMH à 2,7ng/ml et une FSH à 7,4UI/l, tout comme le démontraient Klinkert et al. qui considéraient qu'un antécédent de mauvaise réponse en cas de bonne réserve ovarienne ne devait pas impliquer un arrêt de prise en charge en FIV (87). Tenir compte de la maturité ovocytaire n'a cependant pas été réalisé dans notre étude et pourrait être pris en considération comme le préconisaient Kim et al. qui définissaient une mauvaise réponse comme un antécédent ≤ 2 ovocytes totaux ou ≤ 1 ovocyte mature (106).

4.2.2. Modèles d'association

Lorsque nous avons cherché à déterminer un cut-off de taux de grossesse < 5% pour l'âge et chaque marqueur de la réserve ovarienne, de façon indépendante, les taux de grossesse étaient nettement supérieurs à 5 % et ne permettaient pas de sélectionner correctement les patientes. La prédiction des mauvaises répondeuses ne peut être faite que grâce à un modèle d'association de plusieurs paramètres. C'est également la conclusion de Ferraretti et al. en 2014 qui considéraient que les marqueurs de réserve ovarienne ne pouvaient être utilisés seuls pour définir les mauvaises répondeuses (86).

Dans notre étude, comme dans l'ensemble de la littérature, l'âge est reconnu comme le meilleur marqueur prédictif de grossesse clinique (67,78,107–109). Il nous semble donc pertinent de mettre en évidence l'association entre un marqueur qualitatif qu'est l'âge avec l'ensemble des autres paramètres quantitatifs de la réserve ovarienne ou des précédentes tentatives. Nos résultats mettent en évidence que malgré une bonne réserve ovarienne, les taux

de grossesse chez les femmes de 39 ans et plus, sont nettement inférieurs à ceux des femmes de moins de 39 ans, et ce de manière statistiquement significative. Actuellement, le seuil d'âge utilisé dans le centre de Bordeaux est de 40 ans. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative de taux de grossesse clinique entre 39 et 40 ans (26% versus 23%), alors qu'à 38 ans le taux de grossesse était plus élevé (32%). Avant 39 ans trop de patientes seraient exclues malgré des taux de grossesse non négligeables, et entre 39 et 40 ans la faible différence dans les taux de grossesse permet de proposer des critères de non admissibilité dès 39 ans. Nous avons donc choisi, comme dans l'étude de Detti et al.(93) et selon l'indice de Youden, un seuil d'âge de 39 ans.

L'association "antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse" et "âge", était associée à des taux de grossesse significativement plus faibles que ceux des femmes de moins de 39 ans (5% versus 21%, p=0,04).Ces résultats concordent avec ceux de Ke et al. et démontrent qu'en cas de mauvaise réponse, la répétition des cycles de FIV n'aurait un intérêt que chez les patientes de moins de 40 ans (110).

Dans notre étude, les femmes de 39 ans et plus ayant eu ≤ 3 ovocytes ponctionnés lors d'une précédente FIV, avaient des taux de grossesse équivalents à celles ayant eu plus de 3 ovocytes ponctionnés (26% versus 23%, p=0,7). Cela n'est pas en accord avec les données de la littérature. En effet, Pouly et al. retrouvaient des taux de naissance vivante cumulés de 8% chez les patientes de ≥ 39 ans ayant eu lors de la précédente tentative < 4 ovocytes ponctionnés contre 28% chez les 35-38 ans et 47% chez les moins de 35 ans. Il paraissait donc logique de poursuivre la prise en charge en FIV des femmes de moins de 35 ans quelque soit la réponse à la stimulation. Chez les 35-38 ans, la poursuite des tentatives ne se concevait que si plus de 5 ovocytes étaient ponctionnés et chez les > 38 ans si au moins 8 ovocytes et des embryons de bonne qualité avaient été obtenus. Dans les autres cas, les tentatives n'aboutissaient qu'à de rares naissances vivantes (19). Nos résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que pour avoir été prises en charge une nouvelle fois, ces femmes avaient une réserve ovarienne très correcte (avec des moyennes d'AMH à 3,1ng/ml, CFA à 11 et FSH à 7,7 UI/l) entraînant un biais de sélection important. Néanmoins, chez les femmes ≥ 39 ans ayant eu 3 ovocytes ou moins ponctionnés à la tentative d'inclusion, les taux de grossesse étaient nettement inférieurs à ceux des femmes avec plus de 3 ovocytes ponctionnés (8% versus 20%, p=0,06) et ce quelque soit la tentative, confirmant le fait que l'association âge/≤ 3 ovocytes ponctionnés peut être considérée comme critère de mauvais pronostic en FIV.

Selon Pereira et al., une AMH faible (<0,5 ng/ml), chez les femmes ≤ 35 ans, était associée à l'utilisation de doses de gonadotrophines plus élevées et était responsable d'un nombre d'ovocytes ponctionnés plus faible, mais il n'y avait pas de modification des taux de grossesse, ni des taux de naissance vivante (111). Dans notre étude, les patientes de < 39 ans avec une AMH ≤0,8 ng/ml avaient des taux de grossesse et de naissances vivante de 16% et 13% respectivement contre 6% et 3% chez les femmes ≥ 39 ans. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif en raison du faible effectif dans le groupe « ≥ 39 ans » mais ce résultat a été précédemment montré, en mai 2016, par l'équipe de Revelli qui retrouvait, pour des taux d'AMH <0,5 ng/ml, un taux de grossesse de 31% chez les patientes âgées de < 35 ans versus 10,2% chez les patientes de 40-43 ans (p=0,001). Une analyse de régression logistique à variables multiples a confirmé que la probabilité d'une grossesse était significativement affectée par l'âge mais non par les différences minimes de taux d'AMH <0,5 ng/ml (112). Tokura et al. se sont également intéressés à la détermination d'un seuil d'AMH uniquement dans une population de ≥ 40 ans. Ils ont mis en évidence qu'un taux d'AMH < 1ng/ml était prédictif de < 4 ovocytes ponctionnés, mais ils n'ont pas retrouvé de différence significative dans les taux de grossesse (113). Pour Sahmay et al., le seuil d'AMH dans la population ≥ 35 ans, devait être fixé à 0,9ng/ml (114).

Dans notre étude, les patientes ≥ 39 ans avaient des taux de grossesse similaires que la FSH et le CFA soient faibles ou élevés. Cela est en lien avec le fait que les échantillons des groupes ≥ 39 ans et CFA < 6 ou FSH ≥12 UI/ml étaient nettement plus faibles que les autres groupes. Ces données ne sont pas en accord avec la littérature. Dans l'étude de Broer et al., l'association âge/CFA ou âge/FSH permettait une meilleure prédiction d'une mauvaise réponse en FIV que l'âge, le CFA ou la FSH pris séparément. Pour la prédiction des taux de grossesse, les résultats étaient similaires mais non statistiquement significatifs. Pour Che et al, les taux de grossesse étaient plus élevés chez les femmes < 39 ans avec un CFA ≤ 7, versus les femmes ≥ 39 ans avec un CFA > 7 (p=0,05). Nos résultats sont similaires avec des taux de grossesse clinique de 24% chez les femmes < 39 ans avec un CFA < 6, versus 18% chez les femmes ≥ 39 ans avec un CFA ≥ 6 (p=0,1).

4.3. Critères proposés

L'objectif secondaire de cette étude était de proposer de nouveaux critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV.

4.3.1. L'âge : un critère indispensable

Proposer des critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV uniquement chez les femmes âgées vient de la constatation, que chez les femmes plus jeunes, malgré l'altération de la réserve ovarienne, la qualité ovocytaire permet de compenser le déficit quantitatif. Ainsi, chez les femmes jeunes avec une réserve ovarienne altérée, les taux de grossesses en FIV sont nettement plus importants que dans la population ≥ 39 ans, et pour ces femmes, il a été montré un intérêt à initier et répéter les cycles de FIV (110). D'après nos constatations et sur la base de l'indice de Youden et l'étude de Detti et al.(93), nous avons choisi un seuil limite d'âge de 39 ans pour une admissibilité en FIV.

4.3.2. Pourquoi deux critères sur quatre

Nous avons proposé de nouveaux critères en considérant que l'association de deux critères de mauvais pronostic sur quatre en plus de l'âge > 39 ans, permettait une bonne sélection des patientes, tout en n'excluant que peu de grossesses. En effet, dans notre étude, dans le groupe âge ≥ 39 ans + 1 critère, 15% de grossesses clinques et 10% de naissances vivantes ont lieu contre 3% et 0% dans le groupe âge ≥ 39 ans + 2 critères.

Lorsque l'on observe les caractéristiques des patientes ≥ 40 ans ayant eu une grossesse lors de l'application des CAU (Tableau VII), une seule d'entre elles avaient deux paramètres altérés (3 ovocytes ponctionnés lors de la précédente tentative et une AMH à 0,5ng/ml), ayant conduit à une fausse couche précoce. Pour l'ensemble des autres patientes, seul un paramètre parmi l'AMH, la FSH, le CFA, l'antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse ou un nombre d'ovocytes précédemment ponctionné ≤ 3, était présent. Il semble donc pertinent d'avoir deux critères prédictifs de mauvaise réponse en plus de l'âge pour ne pas prendre en charge une patiente en FIV.

Il est démontré dans notre étude que les trois critères de réserve ovarienne (AMH, CFA et FSH) sont tous prédictifs de grossesse clinique de manière indépendante, comme cela a été démontré dans la littérature par Sahmay et al. (114). En effet, contrairement à ce qui est actuellement pratiqué dans le centre de Bordeaux, nous avons souhaité séparer le CFA et l'AMH car ces deux critères ont la même valeur prédictive de taux de grossesse et ont une plus forte corrélation aux réponses aux stimulations que la FSH (10,67). La patiente dite « mauvaise répondeuse » selon nos nouveaux critères aura donc une association de **plusieurs altérations des marqueurs de réserve ovarienne** ou une association « **altération d'un marqueur de réserve ovarienne » et « antécédent de mauvaise réponse »**. Ces associations ont également été démontrées dans la littérature comme prédictif de taux de grossesse effondré. En effet, pour Brodin et al, la meilleure association prédictive d'un échec de FIV en terme de grossesse clinique, regroupait l'âge, l'AMH et le CFA (115). Pour Broer et al, l'association des 3 critères : âge, AMH et CFA, avait une meilleure valeur prédictive de la réponse à la stimulation que l'âge seul (AUC 0.80 versus 0.61; $p \leq 0.001$) (67) et pour La Marca et al. il n'y avait pas de différence significative de taux de grossesse entre l'association « âge et plusieurs anomalies de la réserve ovarienne » ou « âge et antécédent de mauvaise réponse » (116). Cela permet d'avoir des critères qui sont à la fois applicables dans un contexte de première tentative ou lors de tentatives ultérieures. Nos résultats sont également en accord avec Hendriks et al, qui mettaient en évidence que chez les femmes de 40 ans avec un antécédent de mauvaise réponse lors d'une précédente tentative, une altération de la réserve ovarienne associée (FSH $\geq$12 UI/l ou CFA $\leq$ 4), était responsable d'une chute des taux de grossesse à 6%. Pour eux, il n'y avait donc pas lieu de proposer une tentative de FIV supplémentaire à ce groupe de patientes (117). Le fait de conserver la FSH dans les critères de non admissibilité à la prise en charge, vient du fait qu'il s'agit d'un marqueur prédictif des taux de grossesse clinique indépendant et que si son association avec l'âge n'est pas mis en évidence dans notre étude, l'impact négatif sur les taux de grossesse clinique a été démontré dans la littérature (10). De plus même si sa valeur prédictive de grossesse est plus faible que l'AMH et le CFA, nous avons souhaité maintenir sa place dans la prise de décision chez les femmes $\geq$ 39 ans, car c'est particulièrement à partir de cet âge que son taux s'élève et qu'elle devient informative (18). Enfin, actuellement l'AMH n'étant pas prise en charge par l'assurance maladie, la FSH reste le seul marqueur biologique de la réserve ovarienne objectif et remboursé par l'assurance maladie.

4.3.3. Impact des critères proposés

Les résultats de notre étude mettent en évidence que les critères mis en place successivement dans le centre à partir de mars 2012 permettent une sélection correcte des patientes, puisque les taux de grossesse clinique, pour chaque marqueur de réserve ovarienne, sont systématiquement supérieurs à 5%.

Les CP apparaissent plus sélectifs que les CAU. En effet si les CP étaient appliqués chez les femmes ≥ 39 ans, soit 241 patientes, seules 28 avaient ≥ 2 critères de non admissibilité, et n'auraient donc pas dû bénéficier d'une tentative de FIV. Si les CAU étaient appliqués, 139 femmes n'auraient pas dû être prises en charge. Les CAU permettent donc en théorie d'exclure plus de patientes mais ne sont pas, en pratique, réellement appliqués, en particulier pour les patientes jeunes. Proposer des critères uniquement chez les femmes ≥ 39 ans implique de prendre en charge toutes les patientes plus jeunes avec de réelles chances de grossesse même en cas de réserve ovarienne affaiblie. Cela permettrait ainsi d'éviter de prendre en charge des patientes jeunes qui sont considérées actuellement hors critères de prise en charge.

Selon les critères actuels, une femme de 30 ans, avec une AMH à 0,8ng/ml et un FSH à 16UI/ml est exclue de la prise en charge. Les critères actuellement utilisés impliquent donc une prise en charge pouvant tenir compte uniquement des marqueurs quantitatifs, sans prendre en considération le seul marqueur qualitatif actuellement reconnu dans la littérature qu'est l'âge ou la réponse lors de précédentes tentatives de FIV. L'application des CP permettrait d'éviter cet écueil et de gagner en spécificité.

L'objectif de nos critères n'est pas de définir des critères de mauvaises répondeuses. Une mauvaise répondeuse est une patiente avec une mauvaise réserve ovarienne nécessitant une adaptation du protocole et des doses de gonadotrophines, mais qui garde de réelles chances de grossesse même si elles sont diminuées par rapport aux normo-répondeuses. L'objectif de nos critères est de ne pas prendre en charge des patientes avec des chances de grossesse et de naissance vivante en FIV proches de zéro. Or, selon les critères choisis, nous constatons une différence importante entre les taux de grossesse clinique chez les patientes présentant ≥ 2 critères de non admissibilité : 9% de grossesse dans le groupe des CAU versus 3% dans le groupe des CP, aboutissant à 9 naissances vivantes dans le 1er groupe versus 0 dans le 2e. Une

naissance est une naissance, et avoir des taux de grossesse clinique et d'accouchement assez conséquents avec les CAU implique une remise en question de leur application.

Proposer une tentative chez toutes les femmes de < 39 ans semble donc indispensable et exclure d'emblée les femmes ≥ 39 ans ne doit être proposé qu'en cas d'association de plusieurs critères de risque de mauvaise réponse, comme nous le proposons dans cette étude.

4.4. Forces et faiblesses

4.4.1. Forces

La force de notre étude vient du fait qu'il s'agit d'une problématique très peu étudiée. En effet, si un certain nombre d'études se sont intéressées à la définition des mauvaises répondeuses ou à la mise en place de critères ayant le meilleur rapport sensibilité/spécificité de réponse, aucune n'a cherché à définir des critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV avec des seuils précis en-dessous desquels les taux de grossesse sont tellement faibles que la chance d'avoir un enfant est proche de zéro. Le deuxième objectif de notre étude était de comparer de nouveaux critères avec ceux actuellement utilisés en analysant leur impact sur le nombre de patientes qui n'auraient pas dues êtres admissibles à une prise en charge et leurs taux de grossesse, ce qui n'a jamais été fait dans la littérature.

Le grand nombre de cycles que comprend notre étude (1371 cycles) lui donne une puissance comparable aux autres études de la littérature.

Il ressort de notre étude que nos critères actuels semblent corrects puisque les taux de grossesse de notre population sont comparables aux données de la littérature et ce, même en cas d'altération d'un paramètre de la réserve ovarienne ou d'un âge élevé. Malgré tout, l'âge, l'AMH, l'antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse ou ≤ 3 ovocytes ponctionnés lors d'une précédente tentative semblent avoir plus d'impact sur les taux de grossesse que les autres paramètres étudiés. Cette constatation permet de proposer de nouveaux critères de non admissibilité à la FIV en se focalisant sur l'âge, en dissociant l'AMH et le CFA, et en conservant l'antécédent de mauvaise réponse. Il en sort une proposition d'amélioration de nos critères

actuels qui pourrait raccourcir un peu la liste d'attente, puisque chez les femmes de 39 ans et plus avec deux critères de non admissibilité, le taux d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse est de 60%.

4.4.2. Faiblesses

La principale faiblesse de notre étude vient du fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, mono-centrique, sur une population déjà sélectionnée.

En effet, seules les patientes ne répondant pas déjà aux critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV, mis en place en mars 2012 puis révisés ont été étudiées. Il en résulte que les patientes âgées étudiées dans notre étude sont celles qui sont déjà considérées comme n'étant pas de « mauvaises répondeuses ». Dans la population étudiée, peu de femmes de ≥ 39 ans avaient de nombreux critères de non admissibilité à la prise en charge, contrairement aux patientes plus jeunes, ce qui pourrait expliquer parfois l'absence de différence statistiquement significative de grossesse clinique et d'accouchement entre les deux groupes d'âge (< 39 ans et ≥ 39 ans).

Pour pallier à ces biais de sélection, il faudrait inclure prospectivement toutes les patientes désirant une FIV, quel que soit leur âge, leur AMH, leur FSH ou leur CFA.

Il existe également parfois un intervalle de temps relativement long entre la réalisation du bilan de réserve ovarienne (AMH, FSH et CFA) et la tentative de FIV. Cet intervalle est dû à deux éléments principaux : l'inclusion de patientes inscrites pour une 2eme tentative de FIV et plus, et dont la réserve ovarienne n'a pas été réactualisée, et le délai d'environ 6 mois entre l'inscription du dossier de la patiente en réunion multidisciplinaire et la réalisation de la tentative. Cependant, il est important de noter que 48% de la population étudiée va au bout de sa première tentative et la question de la réactualisation de la réserve ovarienne ne se pose pas. Il a néanmoins été décidé, afin de limiter ce biais lié aux données de réserve ovarienne obsolètes, de ne prendre en compte que les données de réserve ovarienne datant de moins de 18 mois et d'utiliser les CFA calculés lors du J0 lorsqu'un protocole agoniste était utilisé. Il est cependant important de noter que lorsque l'on compare nos résultats à ceux d'autres études, les données

d’AMH, de FSH, de CFA et d’âge par rapport aux taux d’ovocytes ponctionnés et aux taux de grossesse sont similaires.

4.4.3. Perspectives

Afin de proposer de nouveaux critères de non admissibilité à la prise en charge en FIV méthodologiquement valides, la réalisation d’une étude prospective, multicentrique, sans critères de non admissibilité déjà mis en place, c'est-à-dire incluant toutes les patientes de moins de 43 ans, avec ou sans altération de la réserve ovarienne, sans tenir compte des antécédents de mauvaise réponse, serait nécessaire.

Cette étude semble malheureusement d’un point de vue économique et matériel, peu envisageable en France.

CONCLUSION

Les critères d'admissibilité à la FIV actuellement utilisés au CHU de Bordeaux sont valides et efficaces, mais pourraient être améliorés. Certains critères semblent avoir plus d'impact que d'autres sur les taux de grossesse clinique : l'âge, l'AMH, l'antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse, le faible nombre d'ovocytes ponctionnés (≤ 3).

Proposer de nouveaux critères uniquement chez les patientes âgées avec une altération de la réserve ovarienne et/ou une mauvaise réponse semble donc plus pertinent. Chez les femmes ≥ 39 ans, la présence de deux critères parmi l'AMH ≤0,8 ng/ml, le CFA < 6, la FSH ≥12 UI/l et l'antécédent de mauvaise réponse (≤ 3 ovocytes ponctionnés et/ou un antécédent d'arrêt de traitement pour mauvaise réponse) est associée à un taux de grossesse clinique extrêmement faible, qui selon nous, ne permet pas une prise en charge de ces patientes en FIV et proposer un don d'ovocyte dans ce contexte semble plus adapté. Pour les patientes plus jeunes, tester la réponse ovarienne sur au moins un cycle de FIV parait indispensable, en raison d'une bonne qualité ovocytaire.

Ces critères, aisément utilisables en pratique clinique, pourraient se révéler efficace dans l'aide à la décision pour les praticiens, et pourraient être étendus à l'ensemble des centres d'AMP afin d'uniformiser les pratiques. Ils permettent également de ne pas offrir de faux espoirs à certaines patientes et de les préparer à un arrêt de prise en charge avant l'aboutissement des 4 tentatives prises en charge par la sécurité sociale française, situation aux conséquences psychologiques souvent dévastatrices pour le couple.

Néanmoins, ces critères proposés ont été définis sur une population où des critères de non admissibilité existaient déjà, entrainant un biais de sélection important. De nouveaux travaux devront être menés afin de vérifier leur légitimité. Une analyse prospective, multicentrique, sur un grand nombre de patientes non sélectionnées permettrait de définir des seuils de non admissibilité à la prise en charge en FIV par tranche d'âge, et de les comparer ainsi aux critères proposés dans notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belaisch-Allart J, Maget V, Mayenga J-M, Grefenstette I, Chouraqui A, Belaid Y, et al. Prendre en charge les femmes de 40 ans et plus en FIV : pour ou contre ou pour et contre ? Gynécologie Obstétrique Fertil. sept 2015;43(9):599-603.

2. Hashiloni-Dolev Y, Kaplan A, Shkedi-Rafid S. The fertility myth: Israeli students' knowledge regarding age-related fertility decline and late pregnancies in an era of assisted reproduction technology. Hum Reprod Oxf Engl. nov 2011;26(11):3045-53.

3. Rapport d'activité d'AMP en 2013. RAMSAMP2013 - amp.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2015]. Disponible sur :http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/ donnees/procreation/ 01-amp/pdf/amp.pdf

4. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundström Poromaa I. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2008;23(9):2056-63.

5. Chen T-H, Chang S-P, Tsai C-F, Juang K-D. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Hum Reprod. 10 janv 2004;19(10):2313-8.

6. Beaurepaire J, Jones M, Thiering P, Saunders D, Tennant C. Psychosocial adjustment to infertility and its treatment: male and female responses at different stages of IVF/ET treatment. J Psychosom Res. avr 1994;38(3):229-40.

7. Lund R, Sejbaek CS, Christensen U, Schmidt L. The impact of social relations on the incidence of severe depressive symptoms among infertile women and men. Hum Reprod. 11 janv 2009;24(11):2810-20.

8. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, Bommarito F, Ambrosio S, D'Orsi C, et al. Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. oct 2011;158(2):235-41.

9. 2014_encadrement_juridique_international_vdef.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2015]. Disponible sur: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/ 2014_encadrement_juridique_ international_vdef. pdf

10. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 11 janv 2006;12(6):685-718.

11. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. Hum Reprod. 3 janv 2008;23(3):699-708.

12. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. Fertil Steril. févr 1957;8(1):89-97.

13. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. Science. 26 sept 1986;233(4771):1389-94.

14. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod Oxf Engl. févr 1998;13(2):334-8.

15. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum Reprod. 7 janv 2004;19(7):1548-53.

16. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis Detection and clinical relevance. Hum Reprod. 6 janv 2003;18(6):1137-9.

17. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the Short Follicular Phase in Older Women Secondary to Advanced or Accelerated Dominant Follicle Development? J Clin Endocrinol Metab. déc 2002;87(12):5746-50.

18. Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, Schuh-Huerta SM, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, et al. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. Fertil Steril. 1 janv 2012;97(1):238-43.

19. Pouly J-L, Ouziel L, Gremeau AS, De Mouzon J, Janny L, Vignancour S, et al. Analyse des facteurs influençant les taux cumulatifs d'accouchement en AMP sur une cohorte de 1001 couples. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2012;40(4):219-25.

20. González-Foruria I, Peñarrubia J, Borràs A, Manau D, Casals G, Peralta S, et al. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. Fertil Steril. In press

21. Remohí J, Gartner B, Gallardo E, Yalil S, Simón C, Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. Fertil Steril. 1 avr 1997;67(4):717-23.

22. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. JAMA. 9 sept 1992;268(10):1275-9.

23. Braga DPAF, Setti AS, de Cássia S. Figueira R, Machado RB, Iaconelli Jr. A, Borges Jr. E. Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality. Fertil Steril. sept 2013;100(3):748-54.

24. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. mars 2014;101(3):656-663.e1.

25. Munné S, Held KR, Magli CM, Ata B, Wells D, Fragouli E, et al. Intra-age, intercenter, and intercycle differences in chromosome abnormalities in oocytes. Fertil Steril. avr 2012;97(4):935-42.

26. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. Hum Reprod. 8 janv 1997;12(8):1750-5.

27. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol. mai 2003;101(5 Pt 1):959-67.

28. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2 janv 2004;19(2):272-7.

29. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. Hum Reprod. 6 janv 2014;29(6):1218-24.

30. Griffin DK. The incidence, origin, and etiology of aneuploidy. Int Rev Cytol. 1996;167:263-96.

31. Rousseau T, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot P. Impact des variations de distribution de l'âge maternel sur la prévalence attendue à la naissance de la trisomie 21 en France métropolitaine entre 1965 et 2008. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2010;39(4):284-9.

32. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Broekmans FJ, et al. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. J Clin Endocrinol Metab. juin 2007;92(6):2163-8.

33. Haadsma ML, Groen H, Fidler V, Bukman A, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, et al. The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. Hum Reprod. 8 janv 2008;23(8):1800-7.

34. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Mol BWJ, Habbema JDF, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril. mai 2003;79(5):1091-100.

35. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. Evaluation of the ovarian reserve. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8 Suppl 2):S27-33.

36. Aubriot F-X, Chapron C. FSH et prise en charge en fécondation in vitro : la meilleure et la pire des choses. Gynécologie Obstétrique Fertil. juin 2008;36(6):636-40.

37. 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.

38. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. Hum Reprod Update. 1 janv 2013;19(1):67-83.

39. Disseldorp J van, 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. 1 janv 2010;25(1):221-7.

40. Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril. 1 août 2010;94(3):1044-51.

41. Christianson MS, Shoham G, Tobler KJ, Zhao Y, Cordeiro CN, Leong M, et al. Measurement of antral follicle count in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. J Assist Reprod Genet. 4 sept 2015;32(10):1435-40.

42. Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. Fertil Steril. 1 févr 2011;95(2):474-9.

43. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. Fertil Steril. 1 sept 2012;98(3):657-63.

44. 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. 5 janv 2014;20(3):370-85.

45. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. Arch Gynecol Obstet. 8 juill 2014;290(6):1249-53.

46. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. Fertil Steril. avr 2005;83(4):979-87.

47. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WHB. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. Mol Hum Reprod. 2 janv 2012;18(2):79-87.

48. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. Mol Cell Endocrinol. 29 avr 2005;234(1–2):81-6.

49. 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.

50. Marca AL, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod. 3 janv 2007;22(3):766-71.

51. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod Oxf Engl. déc 2006;21(12):3103-7.

52. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. Fertil Steril. 1 sept 2008;90(3):737-43.

53. van Rooij I a. J, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod Oxf Engl. déc 2002;17(12):3065-71.

54. 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.

55. Kotanidis L, Asimakopoulos B, Nikolettos N. Association Between AMH, Oocyte Number and Availability of Embryos for Cryopreservation in IVF. In Vivo. 11 janv 2013;27(6):877-80.

56. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, et al. The influence of AMH on IVF success. Arch Gynecol Obstet. mars 2016;293(3):667-73.

57. Marca AL, 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. 3 janv 2010;16(2):113-30.

58. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 1 janv 2011;17(1):46-54.

59. Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B, Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. Hum Reprod Oxf Engl. déc 2011;26(12):3413-23.

60. Nelson SM, Klein BM, Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil Steril. avr 2015;103(4):923-930.

61. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. 1 mars 2009;91(3):705-14.

62. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. Hum Reprod. 11 janv 2005;20(11):3178-83.

63. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. Hum Reprod. 9 janv 2007;22(9):2414-21.

64. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist--gonadotropin treatment. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2005;20(4):915-22.

65. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Müllerian Hormone Concentrations in the Follicular Fluid of the Preovulatory Follicle Are Predictive of the Implantation Potential of the Ensuing Embryo Obtained by in Vitro Fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 1 mai 2007;92(5):1796-802.

66. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. PloS One. 2013;8(4):e61095.

67. Broer SL, Disseldorp J van, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Update. 1 janv 2013;19(1):26-36.

68. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Hum Reprod Update. 7 janv 2014;20(4):560-70.

69. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 1 janv 2015;103(1):119-130.e3.

70. 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. 8 janv 2006;21(8):2022-6.

71. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. Hum Reprod. 1 janv 2006;21(1):159-63.

72. Aydın GA, Yavuz A, Terzi H, Kutlu T. Assessment of the relationship of basal serum anti-mullerian hormone levels with oocyte quality and pregnancy outcomes in patients undergoing ICSI. Iran J Reprod Med. avr 2015;13(4):231-6.

73. Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, Gallot V, Herzog É, Fanchin R, et al. Annulations en fécondation in vitro : mauvais pronostic, mauvaises répondeuses, ou variabilité de la réponse à la stimulation ? Analyse de 142 annulations. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2012;41(1):41-7.

74. Frydman R. Overview of cancellations between November 2004 and March 2005 at the Antoine-Béclère hospital. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2005;34(7 Pt 2):5S10-15S13.

75. Rossin-Amar B. Analysis of the cancellations and temporary suspensions: the FIVNAT data. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2005;34(7 Pt 2):5S14-15S17.

76. Nicopoullos JDM, Abdalla H. Poor response cycles: when should we cancel? Comparison of outcome between egg collection, intrauterine insemination conversion, and follow-up cycles after abandonment. Fertil Steril. janv 2011;95(1):68-71.

77. Norian JM, Levens ED, Richter KS, Widra EA, Levy MJ. Conversion from assisted reproductive technology to intrauterine insemination in low responders: is it advantageous? Fertil Steril. nov 2010;94(6):2073-7.

78. Loendersloot LL van, Wely M van, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Veen F van der. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 11 janv 2010;16(6):577-89.

79. 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. 7 janv 2011;26(7):1768-74.

80. Smith AC, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. LIve-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles. JAMA. 22 déc 2015;314(24):2654-62.

81. Briggs R, Kovacs G, MacLachlan V, Motteram C, Baker HWG. Can you ever collect too many oocytes? Hum Reprod. 1 janv 2015;30(1):81-7.

82. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, Vos M de, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Hum Reprod. 2 janv 2016;31(2):370-6.

83. Kumbak B, Ulug U, Erzik B, Akbas H, Bahceci M. Early clinical pregnancy loss rate in poor responder patients does not change compared to age-matched normoresponders. Fertil Steril. janv 2009;91(1):106-9.

84. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, et al. Management of poor responders in IVF. Reprod Biomed Online. févr 2005;10(2):235-46.

85. 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. 1 juill 2011;26(7):1616-24.

86. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? Hum Reprod. 9 juill 2014;deu139.

87. Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, te Velde ER. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. Fertil Steril. mai 2004;81(5):1247-53.

88. L'assistance médicale à la procréation. ad750967.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2016]. Disponible sur: http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Hcsp/ADSP/75/ad750967.pdf

89. Busnelli A, Papaleo E, Prato DD, Vecchia IL, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. Hum Reprod. 2 janv 2015;30(2):315-22.

90. Canis M. « Sans la vie, la science n'est rien ». Contre la sélection avant PMA. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2011;39(3):181-2.

91. Tan TY, Lau MSK, Loh SF, Tan HH. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. Singapore Med J. juin 2014;55(6):305-9.

92. Serour G, Mansour R, Serour A, Aboulghar M, Amin Y, Kamal O, et al. Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above. Fertil Steril. 1 oct 2010;94(5):1707-12.

93. Detti L, Williams DB, Robins JC, Maxwell RA, Thomas MA. A comparison of three downregulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. nov 2005;84(5):1401-5.

94. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jiménez MR, Lopez de Larruzea A, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. mars 2008;89(3):546-53.

95. Weitzman VN, Engmann L, DiLuigi A, Maier D, Nulsen J, Benadiva C. Comparison of luteal estradiol patch and gonadotropin-releasing hormone antagonist suppression protocol before gonadotropin stimulation versus microdose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for patients with a history of poor in vitro fertilization outcomes. Fertil Steril. juill 2009;92(1):226-30.

96. Ferraretti AP, Marca AL, 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. 7 janv 2011;26(7):1616-24.

97. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? Fertil Steril. janv 2008;89(1):151-6.

98. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. J Clin Endocrinol Metab. 13 févr 2013;98(3):1107-14.

99. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2011;26(7):1905-9.

100. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Bednarowska A, Jakiel G. Probability of live birth in women with extremely low anti-Müllerian hormone concentrations. Reprod Biomed Online. janv 2014;28(1):64-9.

101. 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. 1 févr 2016;105(2):385-393.e3.

102. Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EWG, Torrance HL, Macklon NS, Fauser BCJM, et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. Hum Reprod Oxf Engl. janv 2015;30(1):170-8.

103. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. J Assist Reprod Genet. juin 2013;30(5):657-65.

104. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. J Assist Reprod Genet. 13 oct 2015;32(12):1709-12.

105. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdag G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. Fertil Steril. juill 2009;92(1):231-5.

106. Kim SK, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. What Number of Oocytes Is Appropriate for Defining Poor Ovarian Response? Yonsei Med J. 1 mars 2015;56(2):482-9.

107. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. Hum Reprod Update. juin 2005;11(3):261-76.

108. Lintsen AME, Eijkemans MJC, Hunault CC, Bouwmans C a. M, Hakkaart L, Habbema JDF, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2007;22(9):2455-62.

109. Gleicher N, Kushnir V, Albertini D, Barad DH. Improvements in IVF in women of advanced age. J Endocrinol. 6 mai 2016;

110. Ke H, Chen X, Liu Y, Ye D, He Y, Chen S. Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban. juin 2013;33(3):418-22.

111. Pereira N, Setton R, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Is anti-Müllerian hormone associated with IVF outcomes in young patients with diminished ovarian reserve? Womens Health Lond Engl. mars 2016;12(2):185-92.

112. 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.

113. Tokura Y, Yoshino O, Ogura-Nose S, Motoyama H, Harada M, Osuga Y, et al. The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. J Assist Reprod Genet. juin 2013;30(6):821-5.

114. Sahmay S, Oncul M, Tuten A, Tok A, Acıkgoz AS, Cepni I. Anti-müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age. J Assist Reprod Genet. nov 2014;31(11):1469-74.

115. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. Acta Obstet Gynecol Scand. 1 oct 2015;94(10):1056-63.

116. Marca AL, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. J Assist Reprod Genet. 1 mai 2015;32(6):931-7.

117. Hendriks DJ, te Velde ER, Looman CWN, Bancsi LFJMM, Broekmans FJM. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: a powerful tool. Reprod Biomed Online. nov 2008;17(5):727-36.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.