

Année 2019/2020

N°

# Thèse

Pour le

## DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État  
par

**Claire PETIT**

Née le 9 avril 1989 à Orléans (45)

---

### **Impact de l'âge de la femme et de l'hormone anti-Müllerienne sur les taux cumulés de naissance vivante au CHRU de Tours**

---

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Emmanuelle BLANCHARD-LAUMONNIER, Biologie cellulaire, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Karine MAHEO, PU, UMR INSERM 1069 Nutrition, Croissance et Cancer, UFR Pharmacie - Tours

Professeur Dominique ROYERE, Médecine et biologie du développement et de la reproduction, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Cynthia FRAPSAUCE, Médecine et Biologie de la Reproduction, PH, CHRU Tours

**Directeur de thèse** : *Professeur Fabrice GUERIF, Médecine et biologie du développement et de la reproduction, Faculté de Médecine - Tours*



## **RESUME**

**Introduction :** Selon les données de l'Agence de la Biomédecine, aujourd'hui en France, environ 30% des enfants nés après Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont issus de Transferts d'Embryons Congelés (TEC). Un mode de calcul appelé taux cumulé de naissance vivante présente l'intérêt d'intégrer tous les cycles y compris les TEC. Pour un couple, l'estimation de ses chances de succès sous cette forme est plus informative car ce taux évalue la probabilité de naissance à l'issue d'un parcours global de Fécondation In Vitro (FIV).

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au sein du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours. 2361 couples pris en charge en FIV intraconjugale ont été inclus durant la période 2011-2017. Nous avons calculé le taux cumulé de naissance vivante de la première à la quatrième ponction en fonction de l'âge de la femme et de la valeur de l'hormone anti-Müllerienne (AMH).

**Résultats :** 4463 cycles ont été réalisés au total sur cette période. Le taux cumulé de naissance vivante pour l'ensemble de la population était de 56,9%. La contribution des TEC aux naissances était de 25%, 19%, 12% et 17% pour les ponctions 1, 2, 3 et 4, respectivement. Chez les femmes les plus jeunes (18-33 ans), le taux cumulé de naissance vivante était de 64,1%. Un premier palier a été observé à 34 ans (56,9%), puis un second à 37 ans (45,4%). Une franche diminution (14,8%) caractérise les femmes de 41-42 ans. Le taux de naissance multiple est globalement stable, autour de 10%, quel que soit l'âge de la femme. La proportion de naissances issues de TEC tend à diminuer avec l'âge de la femme (23,5% dans le groupe 18-33 ans versus 14,6% dans le groupe 39-42 ans) mais sans atteindre la significativité. L'analyse du taux cumulé de naissance vivante en fonction de l'AMH et de l'âge de la femme montre un déclin progressif. Les taux cumulés les plus élevés (supérieurs à 65,0%) sont observés chez les femmes de 18-33 ans avec une AMH « normale » ou « haute ». Chez les femmes de 34-36 ans, une AMH « haute » est requise pour atteindre ces résultats. Chez les femmes de 39-42 ans, le taux cumulé de naissance vivante est toujours beaucoup plus faible (25%) quelle que soit la valeur de l'AMH.

**Conclusion /Discussion :** L'analyse du taux cumulé de naissance vivante éclaire sur l'efficacité globale de la prise en charge en FIV. Il est à noter qu'à partir de 39 ans, le taux cumulé de naissance vivante n'est pas amélioré par une AMH favorable (« normale » ou « haute »).

**Mots clés :** Taux cumulé de naissance vivante, âge maternel, hormone anti-Müllerienne

## **ABSTRACT**

### **Impact of women's age and anti-Müllerian hormone on cumulative live birth rate at CHRU of Tours**

**Introduction:** According to data from the Biomedicine Agency, today in France, around 30% of children born after Assisted Reproductive Technology (ART) are from Frozen Embryo Transfers (FET). A method of calculation called the cumulative live birth rate has the advantage of integrating all cycles including FET. For a couple, estimating their chances of success in this form is more informative because this rate assesses the probability of birth at the end of an overall In Vitro Fertilization course.

**Material and Method:** This is a single-center retrospective study within the Department of Reproductive Medicine and Biology of the CHRU of Tours. 2361 couples treated with intra-marital IVF were included during the period 2011-2017.

We calculated the cumulative live birth rate from the first to the fourth oocyte retrieval based on the woman's age and anti-Müllerian hormone (AMH) value.

**Results:** 4463 cycles were carried out in total over this period. The cumulative live birth rate for the whole population was 56.9%. The contribution of FETs to births was 25%, 19%, 12% and 17% for oocyte retrieval 1, 2, 3 and 4, respectively. Among the youngest women (18-33 years), the cumulative live birth rate was 64.1%. A first level was observed at age 34 (56.9%), then a second at age 37 (45.4%). A clear decrease (14.8%) characterizes women aged 41-42. The multiple birth rate is globally stable, around 10%, regardless of the woman's age. The proportion of births resulting from FET tends to decrease with the woman's age (23.5% in the 18-33 year old group versus 14.6% in the 39-42 year old group) but without reaching significance. Analysis of the cumulative live birth rate as a function of AMH and woman's age shows a gradual decline. The highest cumulative rates (above 65.0%) are observed in women aged 18-33 with "normal" or "high" AMH. In women aged 34-36, "high" AMH is required to achieve these results. In women aged 39-42, the cumulative live birth rate is always much lower (25%) regardless of the AMH value.

**Conclusion:** The analysis of the cumulative live birth rate sheds light on the overall effectiveness of IVF care. It should be noted that from the age of 39, the cumulative live birth rate is not improved by a favorable AMH ("normal" or "high").

**Keywords:** Cumulative live birth rate, woman's age, anti-Müllerian hormone



UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**  
**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOUREH, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**  
Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**  
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**  
Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Dominique GOGA  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**  
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU  
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.  
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN  
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN  
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –  
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.  
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –  
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien .....Soins palliatifs  
POTIER Alain .....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....Médecine interne  
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BINET Aurélien .....Chirurgie infantile  
BRUNAUT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie  
DENIS Frédéric.....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine .....Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe.....Néphrologie  
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention



HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

**ANNEE : 2019 - 2020**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### **1 DIRECTEUR DE RECHERCHE**

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

### **2 CHARGES DE RECHERCHE**

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

### **1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### **3 AHU**

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **4 ATER**

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon  
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne  
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le  
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je  
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de  
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis  
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert  
d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## **Remerciements**

**Madame le Professeur Emmanuelle BLANCHARD-LAUMONNIER**, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

**Madame le Professeur Karine MAHEO**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à vous assurer de ma réelle reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à mon travail et le temps que vous y accorderez.

**Monsieur le Professeur Dominique ROYERE**, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'examiner ce travail et de siéger parmi les membres de ce jury de thèse. Je garde le souvenir d'avoir pu bénéficier de vos cours durant mon cursus médical. Je vous adresse mes sincères remerciements ainsi que ma profonde gratitude.

**Madame le Docteur Cynthia FRAPSAUCE**, je te dois l'ensemble de ma formation depuis le début de mon parcours en PMA. Ta présence chaque jour est vraiment une chance sur le plan professionnel comme personnel, merci pour cette bienveillance, cette écoute et cette compréhension. C'est réellement une fierté de travailler et progresser à tes côtés, tu m'as apporté et m'apportes encore tellement aujourd'hui. Je me souviendrai toujours de ce premier jour où nous nous sommes rencontrées, quand tu m'as dit « je vais réellement avoir besoin de toi », j'espère avoir été à la hauteur.

**Monsieur le Professeur Fabrice GUERIF**, merci de m'avoir encadrée pour ce travail de thèse mais aussi soutenue et formée durant l'ensemble de mon parcours dans votre service. Merci pour votre importante disponibilité, accessibilité, vos conseils et votre écoute. Et merci également de m'avoir accompagnée, accordé votre confiance, et fait l'honneur de pouvoir continuer à travailler dans votre service de qualité.

**A l'ensemble de l'équipe de techniciens du service** de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours, Armoni, Chantal, Charline, Mélanie, Olivier et Rachel. Merci pour votre patience et vos précieux conseils, merci d'avoir pris le temps de m'aider à acquérir une compétence technique. Ma formation n'aurait pas eu le même charme sans votre présence. Merci également pour tous ces moments passés avec vous : de la joie, du stress, des rires, tout cela reste dans ma mémoire.

**A l'équipe clinique du service**, Marion Cornuau, Olivia Gervereau, Lionel Homer, Mathilde Kappeli, Michel Lanoue, Véronique Ract, Jacques Sangwann, je suis ravie de poursuivre le travail dans ce service à vos côtés. Je vous remercie également pour les connaissances que chacun d'entre vous m'ont transmises.

**A l'équipe de sages-femmes**, Agnès, Laure, Laetitia, Valérie, Yves, merci pour votre investissement au quotidien au sein du service, me permettant d'évoluer dans un environnement favorable et solidaire.

**Aux secrétaires du service**, Delphine Breton, Maryline, Séverine, Tiphaine, Véronique, merci pour votre disponibilité et vos services chaque jour, mêlant efficacité et gentillesse.

**A mes parents**, qui m'ont toujours soutenu au quotidien, m'ont appris les valeurs de respect, persévérance et partage, je ne peux pas écrire de mots à la hauteur de ce que vous êtes. Merci pour votre éducation, me voici à la fin d'un long parcours, j'espère vous rendre fiers. Je vous aime et vous dois ce Serment.

**A mon frère**, tu m'as montré la voie du doctorat, à mon tour de prendre mon envol. Merci pour tes précieux conseils, à nous de profiter encore de très bons moments à vivre ensemble et en famille.

**A mes « deuxièmes » parents**, Dany et Abdelhak, même si nous sommes à distance, c'est toujours un plaisir et un besoin de se ressourcer à vos côtés chaque année. Merci pour votre présence.

**A Laura**, partager des moments de stress nous a rapprochées, puis a généré des rires et du bonheur : la bonne combinaison pour créer une amitié sincère. Merci pour ton calme et ta douceur, tes mots justes et réconfortants. Nos petits messages attentionnés et encourageants sont indispensables pour des filles comme nous qui se sentons parfois les plus nulles du monde !

**A mes amies**, Anne, Judith, Lisette, Mina, Romane, Tiphane, merci à toutes pour votre touche de bonheur que vous m'apportez chacune à votre façon, je mesure la chance que j'ai de vous avoir près de moi.

**A mes amies de la fac** Aline, Apolline, Clémentine, Marine, Pauline, merci pour ces (vieux) moments d'externat, ces heures de révision ensemble ou ces soirées de décompression.

**A mes co-internes** Amélie, Claire P., Claire V., Floriane, Franck, Lauriane, Matthias, Marine, Noémie, Sylvain, merci pour ces moments passés à vos côtés qui ont rendu les semestres plus chouettes et plus fous !

Enfin, merci à ceux que j'ai quelques instants délaissés ces derniers mois pour prioriser ce travail de thèse :

**A ma moitié**, tu m'as supporté pendant plusieurs années avec des périodes heureuses et d'autres plus stressantes, la fin de l'internat nous profile un certain apaisement. Merci de m'avoir offert notre cocon, notre famille, notre bonheur au quotidien. Je n'aurais jamais pu aller aussi loin sans ton soutien infailible à mes côtés. Je t'aime.

**A Sacha**, mon petit bouchon qui est déjà grand, ton innocence et ta joie de vivre sont mon plus grand bonheur.

*A ces trois étoiles qui me regardent d'en haut*

## **Table des matières**

Liste des abréviations	2
Listes des figures et tableaux	3
1. PRESENTATION DU SUJET	6
1.1 Introduction	7
1.2 Age de la femme et fertilité	9
1.2.1 Grossesses tardives	9
1.2.2 Impact quantitatif sur le gamète féminin	10
1.2.2.1. Folliculogénèse	10
1.2.2.2. Évolution du stock physiologique avec l'âge	12
1.2.2.3. Réponse à la stimulation en fonction de l'âge	13
1.2.3 Impact qualitatif sur le gamète féminin	15
1.2.3.1 Ovogenèse	15
1.2.3.2 Évolution de la qualité ovocytaire avec l'âge	16
1.2.3.3 Implantation : une chronologie à respecter	18
1.3. Hormone anti-Müllerienne	20
1.3.1 Structure	20
1.3.2 Origine chez la femme	20
1.3.3 AMH et folliculogénèse	21
1.3.4 Évaluation de la réserve ovarienne	22
1.4. Parcours en FIV	25
1.4.1 Stimulation ovarienne	25
1.4.2 Ponction folliculaire et fécondation	26
1.4.3 Développement embryonnaire	28
1.4.4 Transfert embryonnaire et éventuelle congélation	31
1.4.5 Test de grossesse	32
1.5 Expression des résultats en FIV	33
1.5.1 Issues des échéances d'un parcours en FIV	33
1.5.2 Expression des résultats par cycle	34
1.5.3 Expression des résultats en taux cumulé	36
2. MATERIELS ET METHODES	39
2.1 Conception et population à l'étude	40
2.2 Mesure de la réserve ovarienne	41
2.3 Principe du calcul de taux cumulé	42
2.4 Définition des groupes à l'étude	44
2.5 Analyses statistiques	44

3. RESULTATS	45
3.1 Caractéristiques générales de la population étudiée	46
3.2 Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante en fonction de l'âge de la femme	48
3.2.1 Calcul des taux cumulés selon l'âge individuel	48
3.2.2 Stratification de l'âge de la femme : définition des groupes	52
▪ Caractéristiques cliniques des 4 groupes	52
▪ Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante selon les groupes	54
▪ Taux de naissance multiple des 4 groupes	56
▪ Contribution des transferts d'embryons frais et congelés	57
3.3 Taux cumulés de naissance vivante en fonction de l'AMH et des groupes d'âge	60
3.3.1 Répartition des valeurs d'AMH dans les groupes	60
3.3.2 Taux cumulés « pessimistes » en fonction des groupes d'AMH	62
3.4 Taux cumulés « optimistes » de naissance vivante selon l'âge de la femme	64
4. DISCUSSION	68
4.1 Influence de l'âge de la femme sur les taux cumulés	70
4.1.1 Comparaison des taux cumulés selon l'âge de la femme	71
4.1.2 Regroupement en groupes d'âge pertinents	73
4.1.3 Grossesses multiples et stratégie de transfert	74
4.1.4 Evolution des naissances issues de TEC selon l'âge maternel	76
4.2 Taux cumulés et AMH	77
4.2.1 Choix des groupes d'AMH	77
4.2.2 Taux cumulé chez les femmes de « mauvais » pronostic	78
4.3 Taux cumulés « optimistes »	81
5. CONCLUSION	84
6. BIBLIOGRAPHIE	87





## **Liste des abréviations**

ABM : Agence de la Biomédecine  
AMH : Hormone Anti-Müllerienne  
AMP : Assistance Médicale à la Procréation  
ARN : Acide Ribonucléique  
ART : Assisted Reproductive Technology  
 $\beta$  hCG : sous unité bêta de l'Hormone Chorionique Gonadotrophique  
CFA : Compte Folliculaire Antral  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
ICSI : Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïde  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IMG : Interruption Médicale de Grossesse  
IIU : Insémination Intra-Utérine  
FIV : Fécondation In Vitro  
FSH : Hormone Folliculostimulante  
GEU : Grossesse Extra-Utérine  
kDa : Kilodaltons  
LH : Hormone Lutéinisante  
MBDR : Médecine et Biologie de la Reproduction  
POSEIDON : Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number  
TEC : Transfert d'Embryon Congelé

## Liste des figures et tableaux

<u>Figure</u>	<u>Introduction</u>	<u>Page</u>
<b>Figure 1</b> : Évolution de l'âge moyen de la femme en fonction du rang de naissance de l'enfant		9
<b>Figure 2</b> : Représentation schématique des différents stades folliculaires		11
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique du principe de croissance folliculaire terminale		12
<b>Figure 4</b> : Pourcentage de follicules en réserve selon l'âge de la femme		13
<b>Figure 5</b> : Relation entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et l'âge de la femme		14
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique des différentes phases de l'ovogénèse		15
<b>Figure 7</b> : Déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge		16
<b>Figure 8</b> : Modification structurale d'un ovocyte avec le temps		17
<b>Figure 9</b> : Risque de fausse couche en fonction de l'âge maternel		18
<b>Figure 10</b> : Modèle schématique de l'action de l'AMH selon les stades folliculaires		21
<b>Figure 11</b> : Valeurs moyennes d'AMH en fonction du cycle menstruel chez des patientes normo-ovulantes		22
<b>Figure 12</b> : Évolution du taux d'AMH chez la femme		23
<b>Figure 13</b> : Résumé d'un parcours de prise en charge d'un couple en FIV		25
<b>Figure 14</b> : Schéma de réalisation d'une ponction ovarienne		26
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique d'une ICSI		28
<b>Figure 16</b> : Représentation photographique d'un zygote		28
<b>Figure 17</b> : Représentation photographique d'un embryon « 411 »		29
<b>Tableau 1</b> : Classification de Gardner et Schoolcraft : critères de qualité d'un blastocyste		30
<b>Figure 18</b> : Représentation schématique d'un transfert embryonnaire		31
<b>Figure 19</b> : Résumé des principales échéances d'un parcours en FIV		33
<b>Tableau 2</b> : Différents types de présentation de résultats pour un centre de FIV		35
<b>Figure 20</b> : Schéma d'illustration du principe de taux cumulé		36

## Matériels et méthodes

<b>Figure 21</b> : Répartition des couples de l'étude selon l'indication à la FIV	41
<b>Figure 22</b> : Principe global de calcul du taux cumulé	42

## Résultats

<b>Figure 23</b> : Naissances vivantes après transferts frais et congelés en fonction du rang de la ponction	46
<b>Tableau 3</b> : Caractéristiques cliniques de la population étudiée	47
<b>Tableau 4</b> : Taux cumulés « pessimistes » progressifs de naissance vivante en fonction de l'âge de la femme et du rang de la ponction	49
<b>Figure 24</b> : Contribution de chaque rang de ponction avec transferts frais et éventuellement congelés selon l'âge de la femme	50
<b>Tableau 5</b> : Données cliniques des différents groupes définis selon l'âge de la femme	52
<b>Figure 25</b> : Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante en fonction du groupe d'âge	54
<b>Figure 26</b> : Proportion des naissances vivantes issues de chaque ponction après transferts frais et congelés selon les groupes d'âge	55
<b>Figure 27</b> : Proportion de naissance multiple en fonction du groupe d'âge	56
<b>Tableau 6</b> : Paramètres biologiques des tentatives de FIV en fonction du groupe d'âge	57
<b>Figure 28</b> : Apport des transferts d'embryons frais et congelés sur les naissances vivantes selon l'âge de la femme	59
<b>Tableau 7</b> : Distribution des valeurs d'AMH en fonction des groupes d'âge	60
<b>Figure 29</b> : Répartition des valeurs d'AMH en fonction des groupes d'âge	61
<b>Tableau 8</b> : Calculs des taux cumulés de naissances en fonction des groupes d'AMH	62
<b>Tableau 9</b> : Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes du premier groupe	64
<b>Tableau 10</b> : Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes du deuxième groupe	65
<b>Tableau 11</b> : Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes de 37 ans et 38 ans	66
<b>Tableau 12</b> : Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes de 39 à 42 ans	67

## **Discussion**

<b>Tableau 13 :</b> Différentes suggestions de calculs de taux cumulés en fonction des paramètres d'étude de population	70
<b>Figure 30 :</b> Définition des 4 groupes de patientes avec un pronostic défavorable en AMP selon la classification POSEIDON	78

# 1- PRESENTATION DU SUJET

## 1) Introduction

Aujourd'hui de nombreux couples ont des difficultés pour concevoir : un couple sur huit consulte pour infertilité, ce qui représenterait plus de 186 millions de personnes dans le monde (Vander Borgh et al, 2018). Si l'infertilité féminine est seule responsable dans 34% des cas, elle est néanmoins mixte dans 38 %, donc fréquemment associée à une infertilité masculine (Thonneau et al., 1991). La **Fécondation In Vitro** (FIV) est une des techniques permettant d'aider ces couples à accomplir leur projet parental.

L'**âge féminin** a un impact majeur sur la gestion de l'infertilité puisque, avec l'âge, les taux de réussite en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) diminuent (National Institute for Clinical Excellence, 2004). La diminution de la fertilité liée à l'âge ne peut pas être déterminée par un test direct. En Médecine de la Reproduction, plusieurs biomarqueurs existent pour prédire la réponse ovarienne chez la femme. Parmi ceux-ci, on retrouve notamment le **compte folliculaire antral** (CFA) et l'**hormone anti-Müllerienne** (AMH). Il a été observé, dans l'étude de Broer, que l'AMH a, au moins, le même niveau de précision que le CFA, dans la prédiction de la réponse à un traitement de stimulation (Broer et al., 2009).

En FIV, il est encore habituel de raisonner en nombre de **grossesse clinique par ponction** pour évaluer l'efficacité d'un centre d'AMP. En effet, le taux de grossesse par ponction est le calcul le plus fréquemment exposé aux couples par les centres de FIV, c'est aussi celui retenu par ceux-ci lorsqu'ils souhaitent comparer l'efficacité de plusieurs centres. Néanmoins, l'intérêt est plutôt de raisonner en **naissances** pour les couples puisque l'objectif final d'un parcours en AMP est de pouvoir « avoir un enfant à la maison ».

Cette notion n'inclut pas le fait de pouvoir bénéficier de plusieurs cycles de FIV (avec transferts d'embryons frais et éventuellement congelés) pour obtenir une naissance. En effet, en France la Sécurité Sociale prévoit de rembourser 4 tentatives de FIV par projet parental. Il est donc utile de raisonner en taux cumulés afin de prendre en compte les naissances vivantes issues des **transferts d'embryons frais** d'une part, et celles issues des **transferts d'embryons congelés** d'autre part.

Au CHRU de Tours, la stratégie de transfert est préférentiellement **mono-embryonnaire** (transfert d'un embryon ou blastocyste), ce qui implique un taux de congélation important par ponction. Selon les données de l'Agence de la Biomédecine (ABM), aujourd'hui en France, plus d'un quart des embryons obtenus en FIV ou en Injection Intra-cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI) intraconjugales sont congelés (Rapport ABM 2018). Il faut donc tenir compte des potentielles grossesses issues des transferts d'embryons congelés afin de donner une vraie réalité des chances de succès pour un couple.

Il conviendrait donc aujourd'hui de raisonner en **taux cumulé de naissance vivante** pour les couples afin de comptabiliser les transferts d'embryons congelés rattachés à chaque tentative (Moragianni et al, 2010). Ce taux peut présenter une difficulté à être établi car il nécessite un suivi longitudinal du couple : des couples « perdus de vue » arrêtent leur parcours pour un motif inconnu. D'autres couples nommés « **drop-out** » stoppent leur prise en charge pour différents motifs : médical ou personnel. Les causes **d'arrêts pour raison médicale** sont décidées en staff pluridisciplinaire et représentent une balance bénéfices/risques qui est défavorable pour les couples. Les causes **d'arrêts pour raison personnelle** sont parfois des séparations dans les couples ou des prises en charge trop lourdes à supporter par les patients, avec un désespoir et un anéantissement sur la chance d'obtenir une naissance vivante. Il doit être souligné que si ces couples, qui mettent un terme à leur parcours pour raison personnelle, poursuivaient leur parcours, ils auraient probablement des chances similaires de succès à ceux qui poursuivent leur parcours.

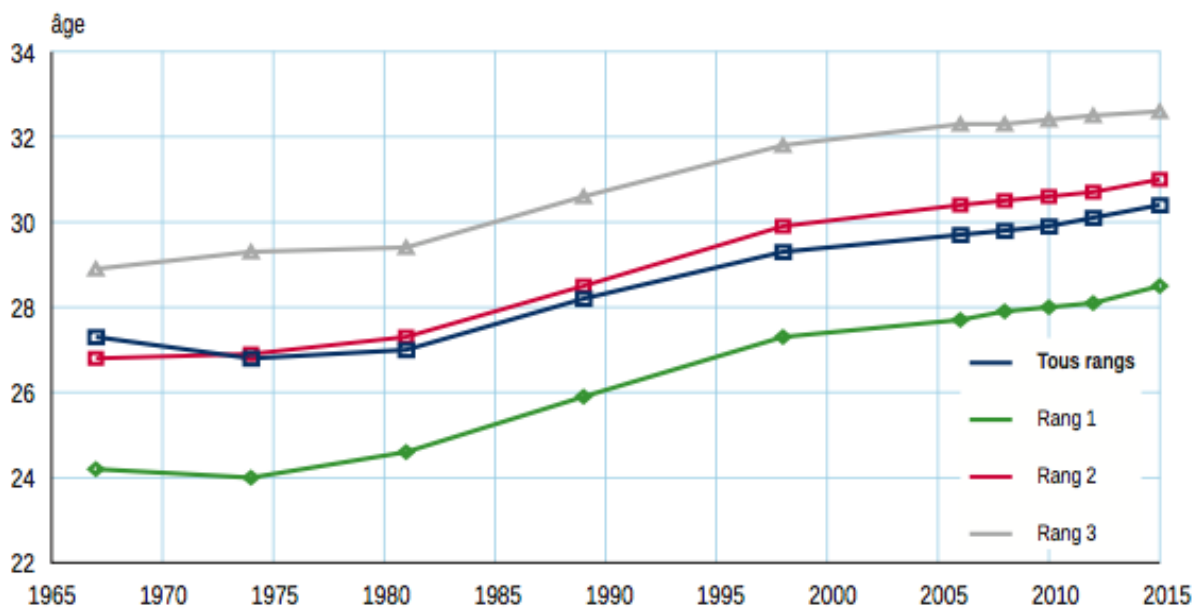
L'intérêt de notre étude est donc de présenter les résultats du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours sous forme de taux cumulés de naissance vivante en fonction de différents paramètres : l'âge maternel et l'AMH.



## 2) Age de la femme et fertilité

### 2.1 Grossesses tardives

De nos jours, les femmes conçoivent de plus en plus tardivement : en 2015 l'âge moyen des femmes à la naissance de leur premier enfant était de 28,5 ans soit 4,5 ans plus tard qu'en 1974 (cf **Figure 1**).



**Figure 1 :**

Évolution de l'âge moyen de la femme en fonction du rang de naissance de l'enfant (Insee Première, mars 2017)

Une étude canadienne rapporte que si les femmes savent que la fertilité diminue avec l'âge, elles ne sont pas conscientes d'une forte accélération de cette baisse à partir d'un certain âge (Bretherick et al., 2010). L'auteur et son équipe proposent alors une éducation à visée informative pour éviter une infertilité tardive « involontaire ».

Il est d'ailleurs recommandé aujourd'hui, chez les femmes de plus de 35 ans qui n'ont pas encore conçu après 6 mois d'infertilité, ou chez les femmes à risque de diminution de réserve ovarienne, d'effectuer un bilan de cette réserve (Committee on Gynecologic Practice, 2015).

Le projet de révision de loi de Bioéthique, actuellement adopté à l'Assemblée Nationale et au Sénat, prévoit d'ailleurs une possibilité pour les femmes de conserver leurs ovocytes par vitrification, et cela hors indication médicale (conservation « sociétale »). Cela aurait pour but de palier à l'infertilité involontaire des femmes, liée à l'âge maternel croissant de conception.

Si l'on souhaite maintenant parler d'un seuil en termes d'âge : à partir de 32 ans la fertilité diminue progressivement, puis plus rapidement après 37 ans (The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine). Ce dernier âge semble être un âge charnière à partir duquel il est démontré un déclin rapide de la fertilité dans les 10 à 15 années précédant la ménopause (Hansen et al., 2008).

## 2.2 Impact quantitatif sur le gamète féminin

### 2.2.1 Folliculogénèse

La folliculogénèse correspond aux différentes étapes de développement du follicule primordial jusqu'au follicule ovulatoire. Il s'agit d'un phénomène continu qui débute au moment de la puberté pour s'achever lors de la ménopause.

Cinq stades de follicules sont alors décrits :

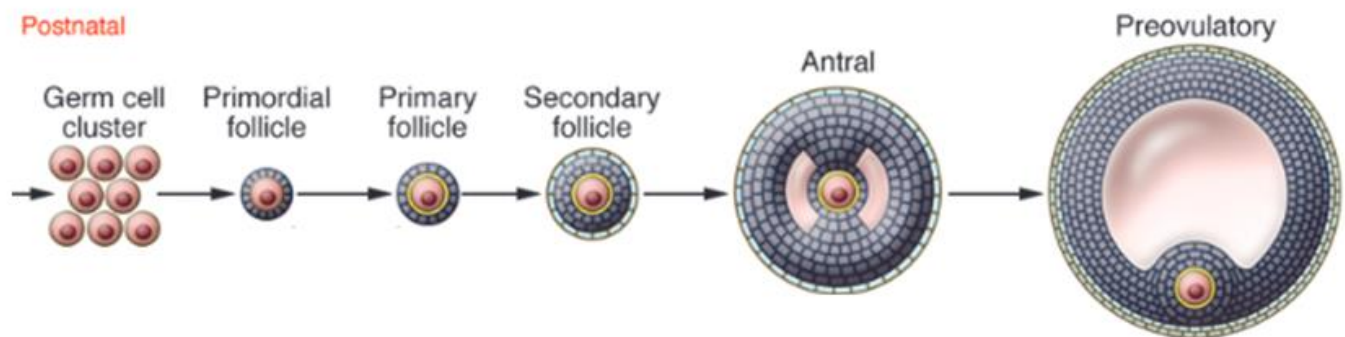
- Follicule primordial : ce stade représente 95% des follicules dans l'ovaire. Il associe un ovocyte primaire en prophase I (vésicule germinative) entouré d'une unique couche concentrique de cellules folliculaires aplaties, l'ensemble est délimité par la membrane de Slavjanski qui le sépare du stroma ovarien.
- Follicule primaire : l'ovocyte entre dans sa phase de croissance et les cellules du follicule forment une couche cubique autour de l'ovocyte.
- Follicule secondaire : les cellules folliculaires forment une vingtaine de couches constituant la granulosa, elles sont reliées entre elles par des jonctions communicantes permettant la communication inter-cellulaire.

Des cellules du stroma commencent à s'organiser autour du follicule pour former une thèque interne : on parle alors de follicule pré-antral. Des récepteurs aux hormones gonadotropes apparaissent alors : récepteurs à la LH au niveau de la thèque interne et récepteurs à la FSH au niveau des cellules de la granulosa.

- Follicule tertiaire ou antral : on note au sein du follicule la formation d'une cavité appelée antrum ou cavité folliculaire qui contient le liquide folliculaire. A ce stade, la thèque externe vient compléter la thèque interne.
- Follicule de De Graaf ou pré-ovulatoire : la cavité antrale s'expande largement et l'ovocyte entouré par le cumulus oophorus fait saillie dans cette cavité. La couche de cellules entourant l'ovocyte au plus proche se nomme la corona radiata.

La granulosa murale désigne l'ensemble des cellules folliculaires repoussées en périphérie du follicule.

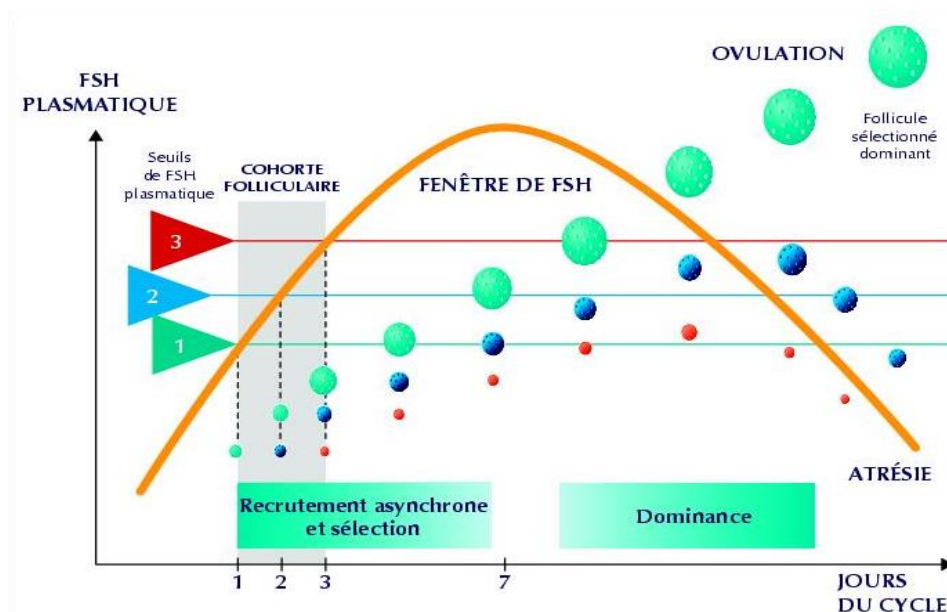
La représentation schématique des follicules décrits est illustrée sur la **Figure 2**.



**Figure 2 :**

Représentation schématique des différents stades folliculaires (Richards et al., 2010)

La folliculogénèse est un processus dynamique : la croissance folliculaire basale est indépendante des gonadotrophines, alors que le développement terminal, en revanche, est lui dépendant des gonadotrophines. Cette étape terminale dure 2 semaines et regroupe une phase de recrutement, une phase de sélection et une phase de dominance. Cela aboutira à l'émergence d'un follicule de grande taille ayant le seuil de réponse à la FSH le plus bas. Les autres follicules recrutés deviendront atreétiques (cf **Figure 3**).

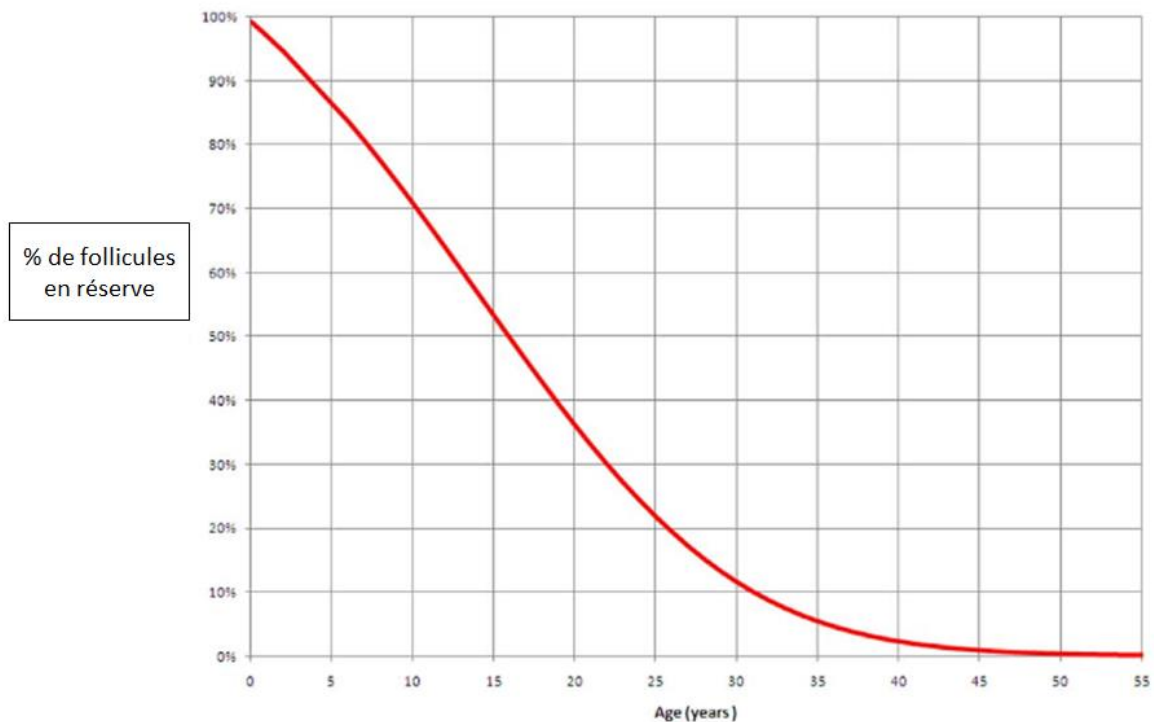


**Figure 3 :**

Représentation schématique du principe de croissance folliculaire terminale (Cours Master 2, Université Paris Descartes, Dr Peigné)

### 2.2.2 Évolution du stock physiologique avec l'âge

Le nombre de follicules ne fait que décroître tout au long de la vie comme le montre la **Figure 4**. Il paraît donc logique que l'âge de la femme soit un paramètre majeur dans la fertilité : on estime qu'à 30 ans il ne reste environ que 12% des follicules en réserve présents lors de la vie intra-utérine et à l'âge de 40 ans seuls 3% des follicules sont encore présents (Wallace et al., 2010).



**Figure 4 :**

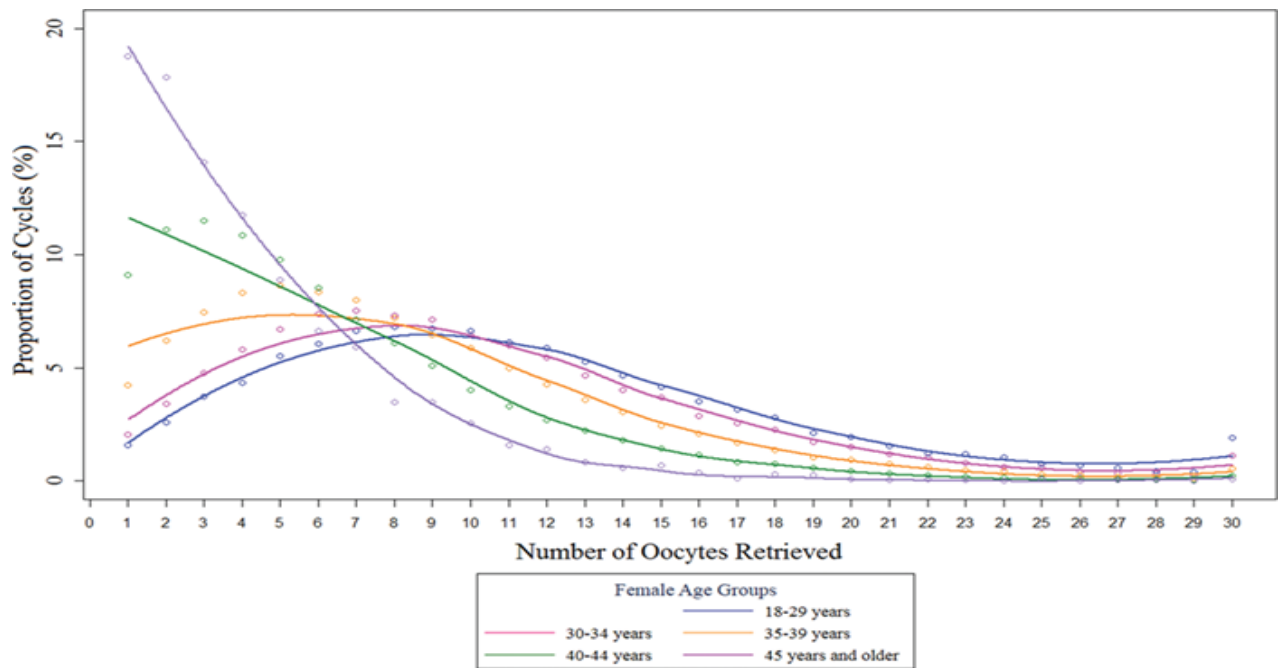
Pourcentage de follicules en réserve selon l'âge de la femme (Wallace et al., 2010)

En termes de chiffres, on dénombre environ un million de follicules à la naissance, puis 300 000 à la puberté, et plus que 1 000 follicules à la ménopause (Te Velde et al., 1998). Seuls 400 à 500 follicules mèneront à une ovulation pendant la vie reproductive de la femme. L'évolution majeure des autres follicules (99,999%) sera l'atrésie.

### 2.2.3 Réponse à la stimulation en fonction de l'âge

Le principal objectif d'un traitement de stimulation en FIV est de pouvoir l'adapter aux caractéristiques de la femme afin de lui offrir les meilleures chances de succès en éliminant les risques iatrogènes (comme le syndrome d'hyperstimulation ovarienne) et en minimisant le risque d'annulation du cycle.

Le nombre d'ovocytes ponctionnés diminue avec l'âge de la femme : les femmes les plus « âgées » ont alors des rendements d'ovocytes inférieurs (cf **Figure 5**)



**Figure 5 :**

Relation entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et l'âge de la femme (Law et al., 2019)

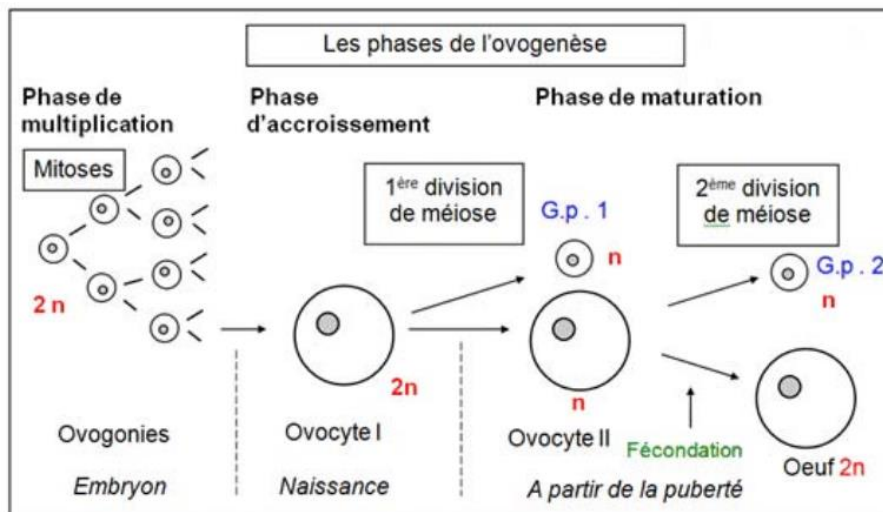
Ainsi les femmes plus « âgées » ont alors tendance à avoir des cohortes d'embryons plus petites et donc une probabilité plus réduite à obtenir un blastocyste à J5. De plus, la durée de leur stimulation et la quantité de gonadotrophines exogènes administrées sont généralement plus élevées (La Marca et al., 2014).

Ainsi Shapiro, en comparant un groupe de femmes âgées de moins de 35 ans et un groupe de femmes de 35 ans et plus (Shapiro et al., 2016), a retrouvé la même tendance que l'étude précédente. Les femmes du second groupe avaient un dosage de stimulation plus élevé (mais, à l'inverse, une durée non significativement différente), un nombre d'ovocytes recueillis plus faible, un nombre de blastocyste plus bas et finalement un taux de naissance inférieur.

## 2.3 Impact qualitatif sur le gamète féminin

### 2.3.1 Ovogénèse

L'ovogénèse est un phénomène discontinu comprenant trois phases : **multiplication**, **croissance** puis **maturation** (cf **Figure 6**).



**Figure 6 :**

Représentation schématique des différentes phases de l'ovogénèse (Schéma cours ovogénèse Préparation santé)

**La multiplication** se déroule pendant la vie fœtale, du 4<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> mois de la vie intra utérine : les ovogonies contenues dans le cortex ovarien se divisent par mitoses successives puis entrent en méiose et deviennent des ovocytes I. Ces derniers restent bloqués en fin de prophase I, ils contiennent à ce stade  $2N$  chromosomes (stade de vésicule germinative).

Ensuite la **phase de croissance** intervient, c'est la phase la plus longue. Durant cette période la taille de l'ovocyte triple car il est le siège d'une transcription intense. A partir de la puberté, l'ovogénèse peut s'achever et associe maturations nucléaire et cytoplasmique.

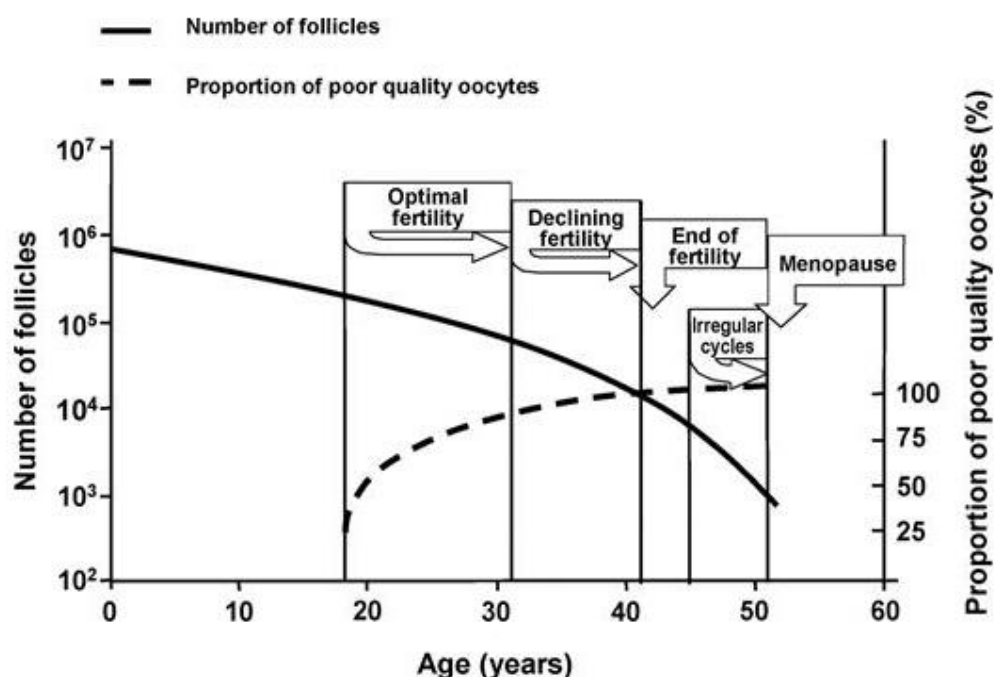
Au niveau nucléaire, l'ovocyte qui était resté bloqué en prophase I après la phase de multiplication pourra reprendre sa méiose. Cela est déclenché par le pic de LH lors de l'ovulation avec un nouveau blocage au stade de métaphase II (stade d'ovocyte dit mature)

avec expulsion du premier globule polaire. La fin de la méiose ne reprendra qu'avec la fécondation et aboutira à l'expulsion du deuxième globule polaire.

Quant à la **maturation cytoplasmique**, elle regroupe une phase de transcription intense puis une phase de traduction. La synthèse d'ARN s'effectue lors du blocage en prophase de la première division de méiose. Puis la traduction en protéines va permettre à l'ovocyte de reprendre sa méiose et de devenir mature puis fécondable.

### 2.3.2 Évolution de la qualité ovocytaire avec l'âge

L'âge affecte non seulement le nombre de follicules en réserve mais également la qualité des cellules germinales (cf **Figure 7**). Cela est observé en FIV avec des grossesses obtenues par don d'ovocytes chez des femmes avec une réserve ovarienne diminuée : le taux de naissance vivante dépend alors de l'âge de la donneuse et non plus de l'âge de la receveuse.



**Figure 7 :**

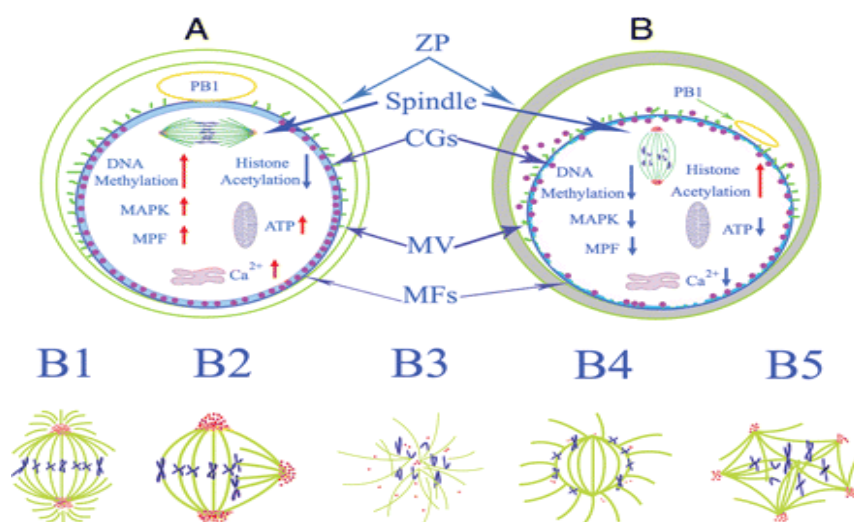
Déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge (Liu et al., 2017)



Irani et son équipe ont démontré que l'âge maternel à la ponction influence le nombre d'embryons euploïdes : les femmes « âgées » ont moins d'embryons euploïdes tout en conservant une morphologie et une cinétique de développement jusqu'au stade de blastocyste comparables à celles des femmes plus « jeunes » (Irani et al., 2019).

Une étude américaine de Franasiak a observé le taux d'aneuploïdie le plus faible chez des femmes âgées de 26 ans à 30 ans (Franasiak et al., 2014). A l'inverse, le taux le plus élevé était observé dans les groupes d'âges extrêmes des femmes (inférieur ou égal à 23 ans, et supérieur ou égal à 43 ans).

Plusieurs composants intrinsèques à l'ovocyte s'altèrent avec le vieillissement ovarien : le fuseau mitotique, la zone pellucide ou encore les granules corticaux. Par exemple, le fuseau mitotique s'allonge et n'est plus orienté de façon verticale comme le montre la **Figure 8**. Le fuseau mitotique contrôle la répartition de l'information génétique et cet élément est crucial pour le développement d'un embryon.



**Figure 8 :**

Modification structurale d'un ovocyte avec le temps (Miao et al., 2009)

A : ovocyte « jeune », B : ovocyte « âgé »

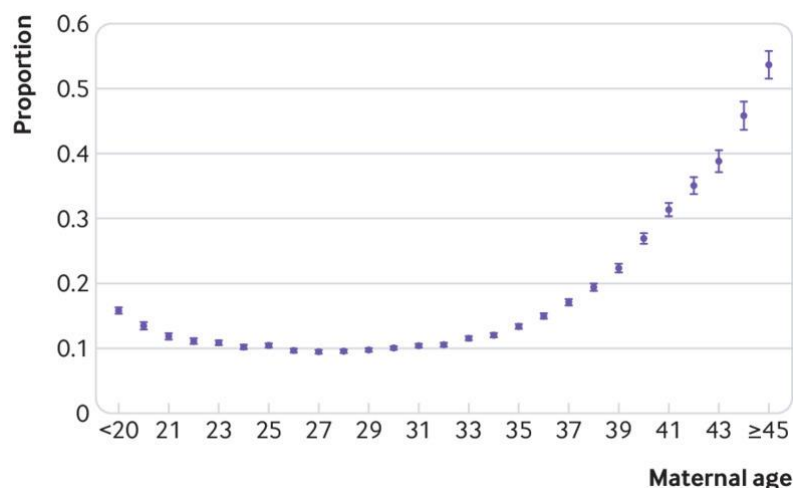
### 2.3.3 Implantation : une chronologie à respecter

Une implantation réussie suppose une synchronisation parfaite entre un embryon de bonne qualité et une fenêtre d'implantation ouverte : l'arrivée de l'embryon dans la cavité utérine pour la nidation se déroule 7 à 8 jours environ après l'ovulation.

L'âge maternel est le facteur prédictif le plus important dans l'implantation :

-Le taux d'implantation diminue avec l'âge de la femme : cela concerne les transferts d'embryons frais comme les transferts d'embryons congelés (United States Centers for Disease Control and Prevention, 2013).

-Il a été démontré que le risque de fausse couche augmente avec celui-ci. Après 45 ans, la femme a plus de 50% de risque de ne pas mener sa grossesse à terme à cause d'une fausse couche (cf **Figure 9**).



**Figure 9 :**

Risque de fausse couche en fonction de l'âge maternel (Magnus et al., 2019)

Dans l'étude de Shapiro, il est également observé un taux de fausses couches biochimiques plus élevé dans le groupe des femmes de 35 ans et plus : 28,1 % versus 14,9% dans le groupe des femmes de moins de 35 ans (Shapiro et al., 2016).

Une des explications majeures est que l'âge maternel est la principale cause d'aneuploïdie : plus de 90% de ces déséquilibres sont d'origine maternelle et provoqués par une mauvaise ségrégation chromosomique lors de l'ovogénèse (Nagaoka et al., 2012).

Ainsi il a été rapporté qu'un blastocyste qui aurait été sélectionné pour un transfert uniquement par sa morphologie était euploïde dans 86% des cohortes des patients de moins de 35 ans et dans 69% des cohortes de patients de 35 à 44 ans (Forman et al., 2013).

Malheureusement, le vieillissement ovarien physiologique n'est pas un paramètre modifiable : l'AMP peut parfois aider ces femmes à obtenir une grossesse par processus de FIV et le cas échéant, par don d'ovocytes. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'autre alternative à cette altération « naturelle ».

### 3) Hormone anti-Müllerienne

Si l'âge a une valeur prédictive de la réserve ovarienne, sa pertinence seule n'est pas suffisante et doit être associée à d'autres marqueurs comme l'AMH.

C'est ainsi qu'en routine, on peut évaluer le stock folliculaire et prédire la réponse à la stimulation ovarienne par une hormone dosable dans le sang appelée hormone anti-Müllerienne.

Cette réserve aura un impact sur les éléments cités précédemment mais aussi plus globalement sur le nombre d'embryons obtenus et la possibilité d'ajouter des éventuels transferts d'embryons congelés en plus des transferts frais.

#### 3.1 Structure

Si l'on s'intéresse dans un premier temps à l'aspect structural de cette protéine : elle est dimérique et ses deux sous unités, de chacune 70 kDa, sont reliées par un pont disulfure. Elle appartient à la famille des *transforming growth factor* TGF- $\beta$  (Cate et al., 1986) comme les inhibines. Le gène de l'AMH est situé, chez l'Homme, sur le bras court du chromosome 19 (Cohen-Haguenauer et al., 1987). Son existence a été mise en évidence à partir des années 1950 : un facteur testiculaire est responsable de la régression des canaux de Müller chez le fœtus mâle.

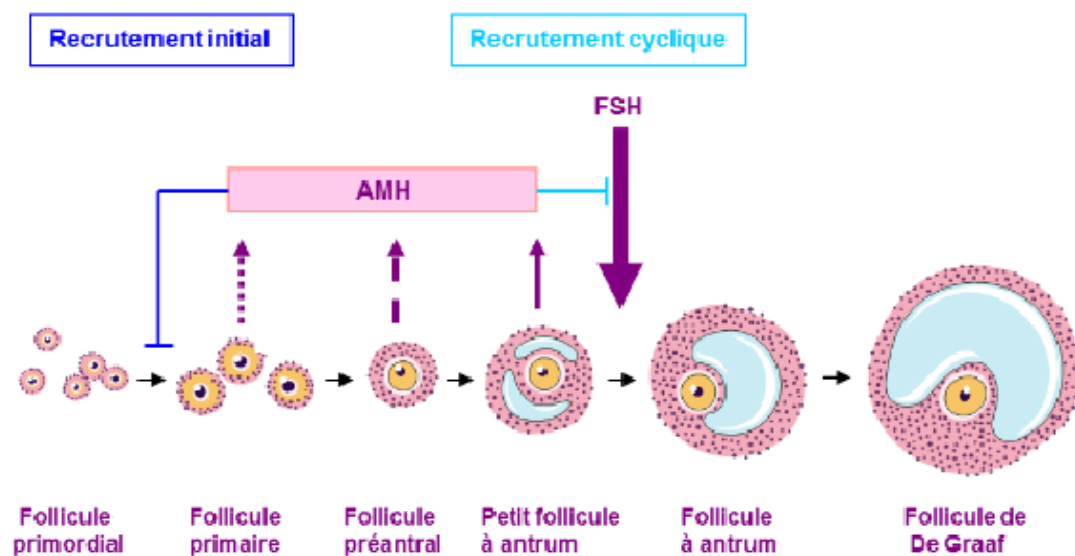
#### 3.2 Origine chez la femme

Chez la femme, l'absence de sécrétion initiale d'AMH engendre l'évolution des canaux de Müller en trompes, utérus et partie haute du vagin. L'AMH est alors produite par les cellules de la granulosa dès la 32<sup>ème</sup> semaine de gestation, sa production est continue jusqu'à la fin de la période d'activité génitale. Après la ménopause, le taux d'AMH devient indétectable. En clinique, la valeur d'AMH est augmentée dans le syndrome des ovaires polykystiques et diminuée dans l'insuffisance ovarienne prématurée.

Des études récentes montrent également que la valeur de l'AMH pourrait être prédictive de la période ménopausique chez la femme : ce dosage serait notamment plus utile que celui de la FSH, de l'œstradiol ou de l'inhibine B (Kruszyńska et al., 2017).

### 3.3 AMH et folliculogénèse

Si l'on s'intéresse maintenant aux différents rôles de l'AMH et son implication dans la croissance folliculaire chez la femme : on sait que cette hormone est importante pour initier cette croissance et la progression du stade de follicule primaire vers les autres stades (cf **Figure 10**).



**Figure 10 :**

Modèle schématique de l'action de l'AMH selon les stades folliculaires (Dewailly et al., 2014)

Durant la folliculogénèse, l'expression de l'AMH débute dans les follicules primaires et devient plus élevée dans les follicules pré-antraux et petits antraux de moins de 4 mm de diamètre. Puis son expression diminue ensuite progressivement pour devenir absente dans les follicules de plus de 8 mm de diamètre (Weenen et al., 2004).

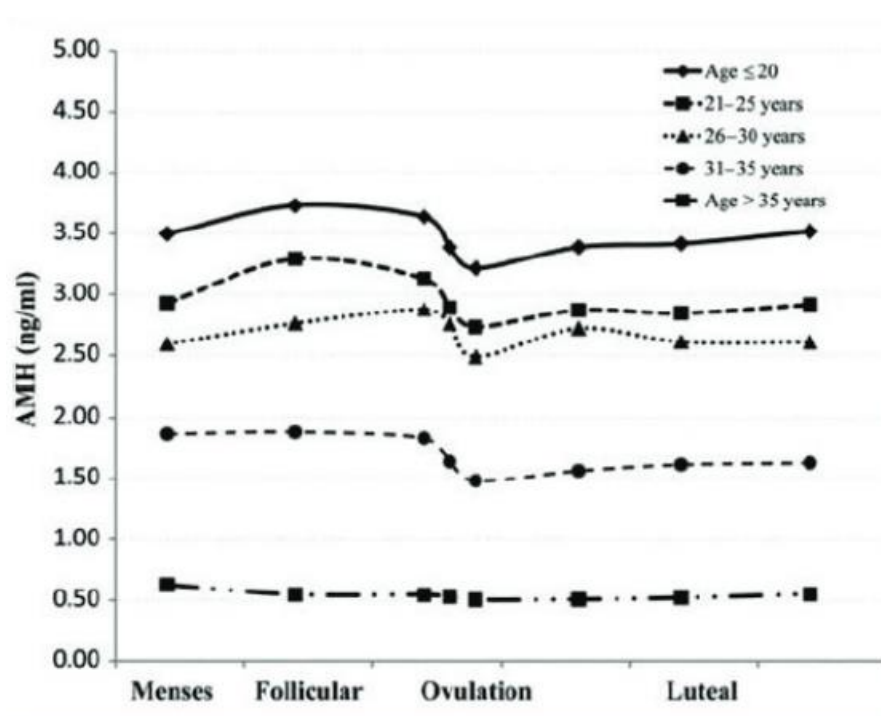
De plus, l'AMH inhibe l'initiation de la croissance des follicules primordiaux évitant alors une déplétion prématurée du pool folliculaire primordial.

Néanmoins on ne sait pas aujourd’hui clairement si les follicules pré-antraux et antraux ayant la plus forte expression sont majoritaires dans la contribution à la valeur de l’AMH sérique (Jeppesen et al., 2013).

### 3.4 Évaluation de la réserve ovarienne

Si aujourd'hui il n'existe pas de véritable consensus sur des valeurs « normales » d'AMH, celle-ci semble être un meilleur marqueur pour la prédiction de la réponse ovarienne dans une stimulation que la FSH, l'œstradiol ou l'inhibine B (La Marca et al., 2010). C'est pourquoi nous l'avons retenu en critère dans ce travail.

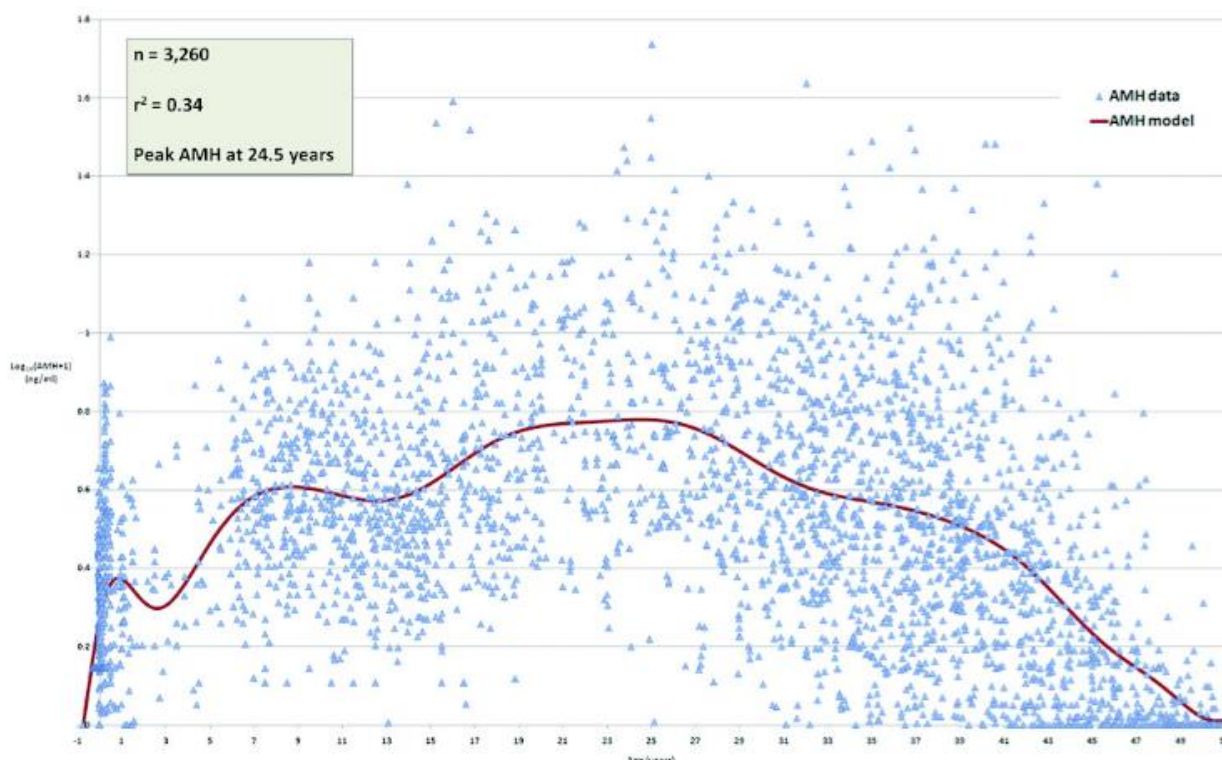
S'il a été observé une certaine variation intra-cycle de l'AMH, cette variation n'est pas suffisamment importante pour justifier un changement dans la pratique clinique actuelle (cf **Figure 11**).



**Figure 11 :**

Valeurs moyennes d'AMH en fonction du cycle menstruel chez des patients normo-ovulantes (Kissell et al., 2014)

Lorsque nous parlons de dosage de l'AMH, il se pose alors la question de valeurs « normales ». Le principal facteur influençant l'AMH est l'âge de la femme : le pic d'AMH apparaît ainsi être à 24,5 ans et il existerait une variation des taux d'AMH de 34 % uniquement lié à l'âge. Puis, à partir de 25 ans en parallèle avec le nombre de follicules antraux, les taux d'AMH déclinent jusqu'à la ménopause (**Figure 12**).



**Figure 12 :**

Évolution du taux d'AMH chez la femme. Le taux d'AMH en fonction de l'âge est représenté par la ligne rouge, qui prend en compte 3260 valeurs signalées par un triangle bleu (Kelsey et al., 2011).

Aucune valeur stricte n'est donnée pour définir une diminution de la réserve ovarienne, il existe néanmoins des valeurs « tendances » concernant l'AMH : la norme basse serait entre 0,5 à 1,1 ng/mL pour certains (Ferraretti et al., 2011) et 1,2 ng/mL selon les critères Poséidon (Shi et al., 2019). Une valeur haute de 3,5 ng/mL est proposée par quelques études (Toner et al., 2013 ; Zarek et al., 2015)

En pratique, l'AMH est régulièrement utilisée pour évaluer le degré de réponse de la femme lorsqu'une technique de FIV est envisagée. Il doit être noté que l'AMH est fortement associée au nombre d'ovocytes recueillis, marqueur de réponse à la stimulation ovarienne (Gleicher et al., 2010).

S'il existe une corrélation positive entre l'AMH et le rendement lors d'une stimulation ovarienne, que cela soit pour les cas de réponses satisfaisantes ou de mauvaises réponses à la stimulation (La Marca et al., 2010), la relation entre l'AMH et les grossesses cliniques n'est pas établie (Iliodromiti et al., 2014).



## 4) Parcours en FIV

Si l'on s'intéresse au parcours en FIV des couples, il existe plusieurs étapes clés illustrées par la **Figure 13**.



**Figure 13 :**

Résumé d'un parcours de prise en charge d'un couple en FIV

(<https://pma-fertilite.fr/traitements/etapes-de-fiv/>)

### 4.1 Stimulation ovarienne

L'objectif d'un traitement hormonal de stimulation ovarienne est d'entraîner le développement simultané de plusieurs follicules. Physiologiquement, dans 99% des cas environ, un seul follicule arrive à maturité lors d'un cycle, le reste de la cohorte ayant initié une croissance se destinant à l'atrésie. A l'intérieur du follicule est contenu l'ovocyte, le gamète femelle, qui sera fécondé si la rencontre avec un spermatozoïde a lieu. Le follicule ovulatoire évoluera alors en corps jaune et la sécrétion de progestérone augmentera. En l'absence de fécondation ou de développement embryonnaire, cela aboutira alors à la régression du corps jaune menant à la décidualisation de l'endomètre avec apparition des règles marquant le début du cycle suivant.

Lors d'un traitement de stimulation en FIV, le but est d'entraîner la croissance d'une cohorte folliculaire dans sa globalité.

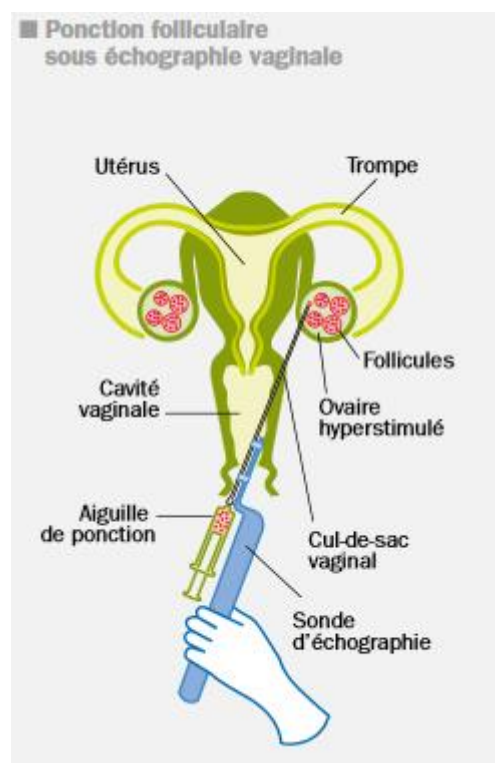
Il existe 2 principaux types de protocoles de stimulation ovarienne : le protocole agoniste et le protocole antagoniste. Le choix du type de protocole sera décidé par le clinicien selon les résultats du bilan de réserve ovarienne pratiqué lors des premières consultations.

L'intégralité du traitement s'effectue par des injections sous-cutanées quotidiennes et une surveillance régulière par des échographies ovariennes et des bilans sanguins. La durée de ce traitement est variable : de 15 jours à 1 mois environ.

Le traitement de stimulation prend fin lors du déclenchement de l'ovulation : il a lieu lorsque la croissance des follicules et les dosages sanguins sont satisfaisants. L'ovulation sera induite par une injection d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) qui possède une structure similaire à l'hormone lutéinisante (LH). Elle mime alors le pic de LH et induit l'ovulation 36 heures après environ.

#### 4.2 Ponction folliculaire et fécondation

La **Figure 14** représente le principe de ponction ovarienne avec recueil du liquide folliculaire contenant l'ovocyte.



**Figure 14 :**

Schéma de réalisation d'une ponction ovarienne (Guide de l'assistance médicale à la procréation, Livret ABM)

La ponction ovarienne est réalisée sous guidage échographique avec une aiguille montée sur la sonde d'échographie. Cette dernière vient au contact de chaque ovaire à travers la paroi vaginale ; l'aiguille traversant cette paroi. Un système de pompe permet l'aspiration du liquide folliculaire contenant l'ovocyte.

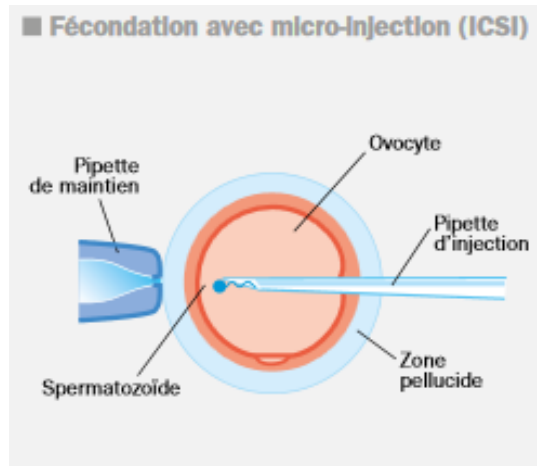
Le geste nécessite une courte hospitalisation durant une journée, et l'anesthésie peut être soit par prémédication soit au bloc opératoire (rachi-anesthésie ou anesthésie générale).

Le laboratoire récupère ensuite les tubes avec le liquide folliculaire et isole, grâce à une loupe binoculaire, les ovocytes associés. Leur nombre sera variable selon plusieurs paramètres, notamment ceux détaillés plus précisément dans ce travail que sont l'âge de la femme et l'AMH.

Le même jour que la ponction ovarienne, le conjoint doit alors réaliser dans le service un recueil de sperme par masturbation en respectant un délai d'abstinence de 2 à 8 jours. Le laboratoire effectue une séparation par gradient de densité pour éliminer le plasma séminal et obtenir une préparation concentrée en spermatozoïdes les plus mobiles (dans la mesure du possible).

Pour la fécondation, il existe deux techniques distinctes afin de mettre en contact les gamètes. La première est la FIV classique : environ 75 000 spermatozoïdes mobiles contenus dans la préparation finale sont inséminés dans le milieu de culture contenant les ovocytes. L'ensemble sera ensuite observé le lendemain pour évaluer la maturité nucléaire des ovocytes et le taux de fécondation.

La seconde technique est l'ICSI : elle est réservée aux couples dont les paramètres spermatiques de l'homme sont très altérés ou lors d'une diminution ou échec de fécondation en FIV classique. La principale différence avec la FIV classique est le traitement enzymatique obligatoire (par hyaluronidase) des ovocytes avant de réaliser l'injection du spermatozoïde. En effet, seuls les ovocytes matures sur le plan nucléaire pourront être injectés (cf **Figure 15**). De plus, chaque ovocyte sera alors injecté par un seul spermatozoïde, choisi spécifiquement par l'opérateur de l'ICSI.



**Figure 15 :**

Représentation schématique d'une ICSI (Guide de l'assistance médicale à la procréation, Livret ABM)

### 4.3 Développement embryonnaire

L'observation des ovocytes est effectuée à J1 (le lendemain de la ponction ovarienne) : on notifie le nombre de globules polaires et le nombre de pronuclei. Cela permet d'apprécier le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'ovocytes fécondés, et les éventuelles anomalies de fécondation. Un ovocyte mature et fécondé s'appelle alors un zygote et rassemble 2 pronuclei et 2 globules polaires (cf **Figure 16**).



**Figure 16 :**

Représentation photographique d'un zygote (Laboratoire de FIV, CHRU de Tours)

Plusieurs mitoses successives vont se produire pour passer du stade zygotique au stade blastocyste. La culture embryonnaire in vitro s'achève à J6. Il existe une classification permettant d'apprécier la qualité embryonnaire selon le nombre de cellules, leur régularité et la présence de fragments cytoplasmiques.

Un embryon de « top qualité » est classé « 411 » et contient 4 cellules régulières sans fragment (cf **Figure 17**). Cet embryon est celui qui possède le meilleur potentiel d'implantation (Gerris et al., 1999 ; Van Royen et al., 1999).



**Figure 17 :**

Représentation photographique d'un embryon « 411 » (Laboratoire de FIV, CHRU de Tours)

Selon les stratégies de transfert et les habitudes d'un centre, l'embryon pourra être transféré à J2, à J3 ou placé en culture prolongée pour atteindre le stade de blastocyste. Dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours, la majorité des transferts est effectuée à J5.

L'observation à J5 permet une autre appréciation morphologique : soit l'embryon est resté bloqué, soit il a évolué jusqu'au stade de blastocyste (chronologie appropriée). Pour évaluer l'aspect morphologique d'un blastocyste, Gardner et Schoolcraft ont identifié 3 paramètres morphologiques (Gardner DK et al., 1999). Une classification a été créée, avec ces éléments pour permettre une meilleure sélection des blastocystes à transférer et à congeler (cf **Tableau 1**).

**Tableau 1 :**

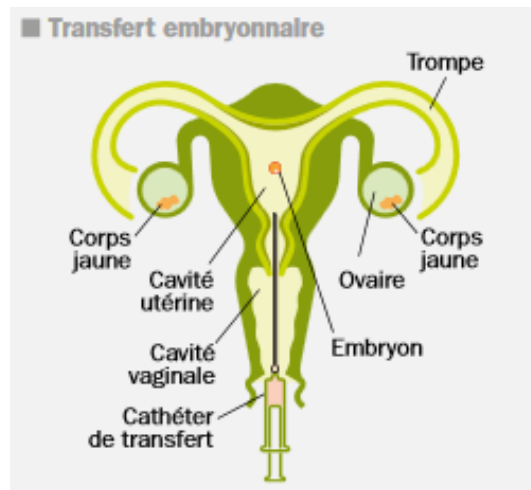
Classification de Gardner et Schoolcraft : critères de qualité d'un blastocyste (Gardner DK et al., 1999)

Degré d'expansion du blastocèle	<b>B1</b>	Blastocyste non expansé Blastocèle <50% du volume de l'embryon
	<b>B2</b>	Blastocyste non expansé 50% < Blastocèle <100% du volume de l'embryon
	<b>B3</b>	Blastocyste non expansé Blastocèle=100% du volume de l'embryon
	<b>B4</b>	Blastocyste expansé Amincissement de la zone pellucide
	<b>B5</b>	Blastocyste expansé Rupture de la zone pellucide
	<b>B6</b>	Blastocyste expansé Séparation de la zone pellucide et du blastocyste
Aspect des cellules de la masse cellulaire interne	<b>A</b>	Cellules regroupées à un pôle du blastocyste
	<b>B</b>	Cellules éparses
	<b>C</b>	Absence de regroupement cellulaire
Aspect des cellules du trophoctoderme	<b>A</b>	Cellules formant un épithélium régulier avec de nombreuses cellules
	<b>B</b>	Cellules formant un épithélium irrégulier
	<b>C</b>	Epithélium lisse, irrégulier, pauvre en cellules

Ainsi, un blastocyste est classé de B1 à B6 : l'évolution est corrélée à l'expansion du blastocyste et au volume du blastocèle. Les lettres (A, B ou C) qui suivent évaluent la masse cellulaire interne et le trophoctoderme. Plus la masse cellulaire est compacte et regroupe de nombreuses cellules, plus la lettre est précocée. De même, pour le trophoctoderme, la lettre A correspond à un épithélium cohésif avec de nombreuses cellules.

#### 4.4 Transfert embryonnaire et éventuelle congélation

Le nombre d'embryon transféré est discuté au préalable en consultation avec le couple pris en charge. Le geste en lui-même est rapide (environ 5 minutes) : un cathéter contenant l'embryon est glissé à travers le col de l'utérus et l'embryon est déposé délicatement dans le fond utérin (cf **Figure 18**).



**Figure 18 :**

Représentation schématique d'un transfert embryonnaire (Guide de l'assistance médicale à la procréation, Livret ABM)

Un traitement par progestérone est prescrit à la suite de la ponction ovarienne afin de préparer la muqueuse utérine à la nidation.

Des blastocystes surnuméraires peuvent être obtenus : ceux ayant de bons critères morphologiques seront alors congelés par un système de vitrification (congélation ultra rapide). Des critères de qualité sont exigés afin que le processus de congélation/décongélation n'inflige pas un taux de lyse trop important. Ces embryons surnuméraires pourront alors être transférés dans un second temps si le couple le souhaite, et sont « rattachés » à la ponction initiale dont ils sont issus.

#### 4.5 Test de grossesse

Un test de grossesse par dosage sanguin de  $\beta$ -hCG sera réalisé environ une semaine après le transfert de blastocyste. Si le résultat est positif, un test de confirmation sera réalisé 48 heures plus tard, ainsi qu'une échographie pour évaluer la bonne évolutivité de la grossesse et la présence de sac(s) utérin(s).

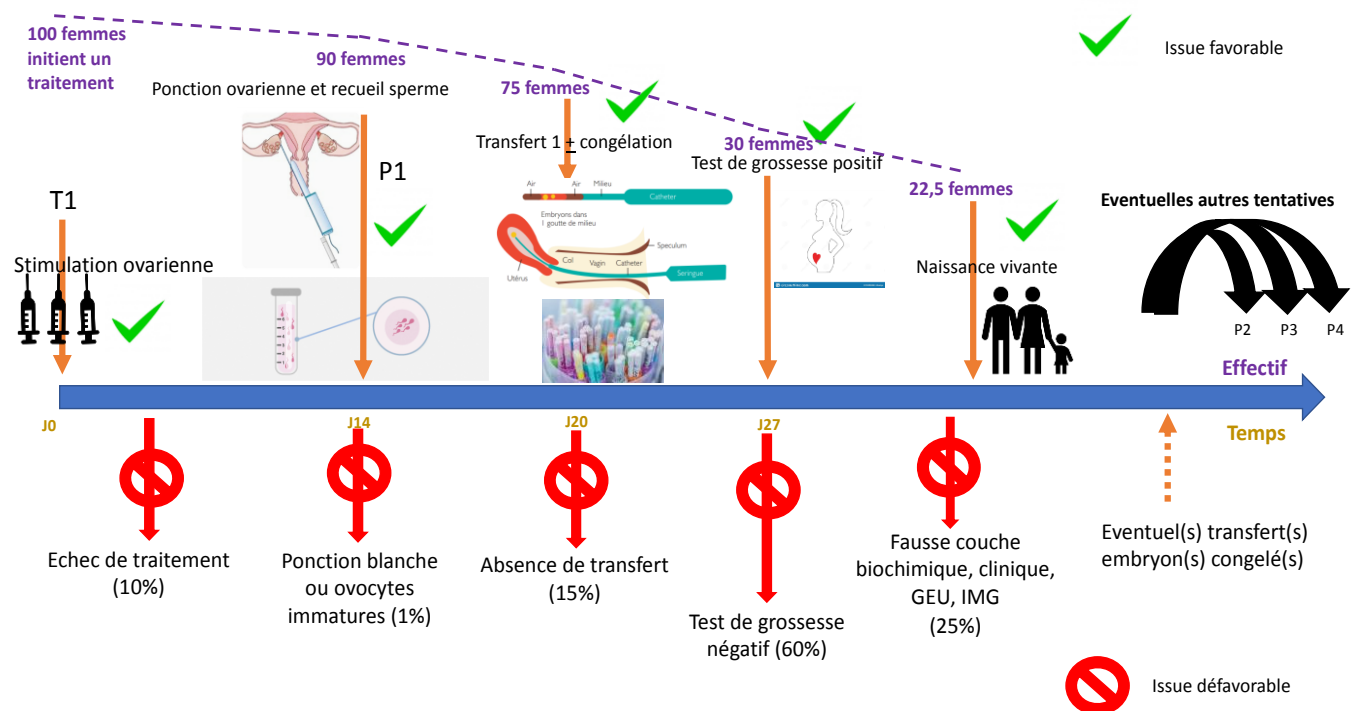


## 5) Expression des résultats en FIV

Si l'on considère l'ensemble des étapes clés, plusieurs événements interviennent de façon positive ou négative sur un parcours et modifient alors les chances de succès d'un couple.

### 5.1 Issues des échéances d'un parcours en FIV

La chronologie d'un parcours global est schématisée sur la **Figure 19**.



**Figure 19 :**

Résumé des principales échéances d'un parcours en FIV

Lors d'un cycle débuté en FIV, la femme commence son traitement de stimulation ovarienne (T1) et environ 10% des femmes n'iront pas jusqu'à la ponction d'ovocytes (échec de traitement). La cause majoritaire est l'absence de réponse suffisante au traitement hormonal avec une balance bénéfices /risques défavorable à la ponction.

Parmi celles qui vont bénéficier de la ponction (P1), environ 1% n'obtiendra aucun ovocyte à la ponction ou aucun ovocyte mature sur le plan nucléaire.

Ensuite, suite à la mise en fécondation avec les spermatozoïdes, plusieurs cas de figures peuvent exister : échec total de fécondation (absence de zygote à J1), absence de division cellulaire (zygotes bloqués à J2) ou alors absence de blastocyste (embryon bloqué à J6). A J6, l'ensemble de ces configurations aboutissent alors à une absence de transfert (15%).

Si le transfert a lieu, environ 40% de ces patientes auront un dosage de  $\beta$ -hCG positif et donc un début de grossesse (« grossesse biochimique »).

Ensuite, il existe un risque de fausse couche biochimique, clinique, de grossesse extra-utérine (GEU) et d'interruption médicale de grossesse (IMG). Le tout avoisine 25% des femmes et permet d'estimer à 22,5% environ la probabilité d'obtenir un accouchement par cycle de stimulation initié.

Si le couple obtient un ou des embryon(s) congelé(s), il n'est pas nécessaire de recommencer un traitement de stimulation comme initialement mais un traitement plus simple sera proposé pour préparer l'endomètre. En revanche, en cas d'épuisement de tous les embryons congelés, le couple devra alors à nouveau répéter son parcours depuis le début. Cette démarche est alors possible à 4 reprises par projet parental.



## 5.2. Expression des résultats par cycle

Il existe une grande variabilité d'expression des résultats en FIV. En effet, comme il s'agit d'un ratio, les identités du numérateur et du dénominateur font varier considérablement les chiffres selon les choix. Ainsi, si l'on souhaite comparer des résultats entre plusieurs centres pour évaluer leur efficacité et leur performance, il est important de s'assurer de comparer la même fraction.

Le **Tableau 2** présente les différents ratios possibles selon le numérateur et le dénominateur.

**Tableau 2 :**

Différents types de présentation de résultats pour un centre de FIV

Numérateur	Dénominateur
 β hCG + <i>Effectif simulé : 30</i>	Traitements débutés <i>Effectif simulé : 100</i> 
Grossesses cliniques <i>Effectif simulé : 27</i>	Ponctions réalisées <i>Effectif simulé : 90</i>
Grossesses évolutives <i>Effectif simulé : 25</i>	Transferts effectués <i>Effectif simulé : 75</i>
Naissances <i>Effectif simulé : 22,5</i>	

Ainsi, un succès est exprimé par le ratio **numérateur/dénominateur** : plus le numérateur est élevé et plus le dénominateur est faible, plus le ratio retenu sera élevé (donc flatteur).

On peut ainsi présenter plusieurs résultats du plus flatteur au plus péjoratif :



1. β hCG + / transferts effectués : **30/75=40%**

...



2. Naissances / traitements débutés : **22,5/100=22,5%**

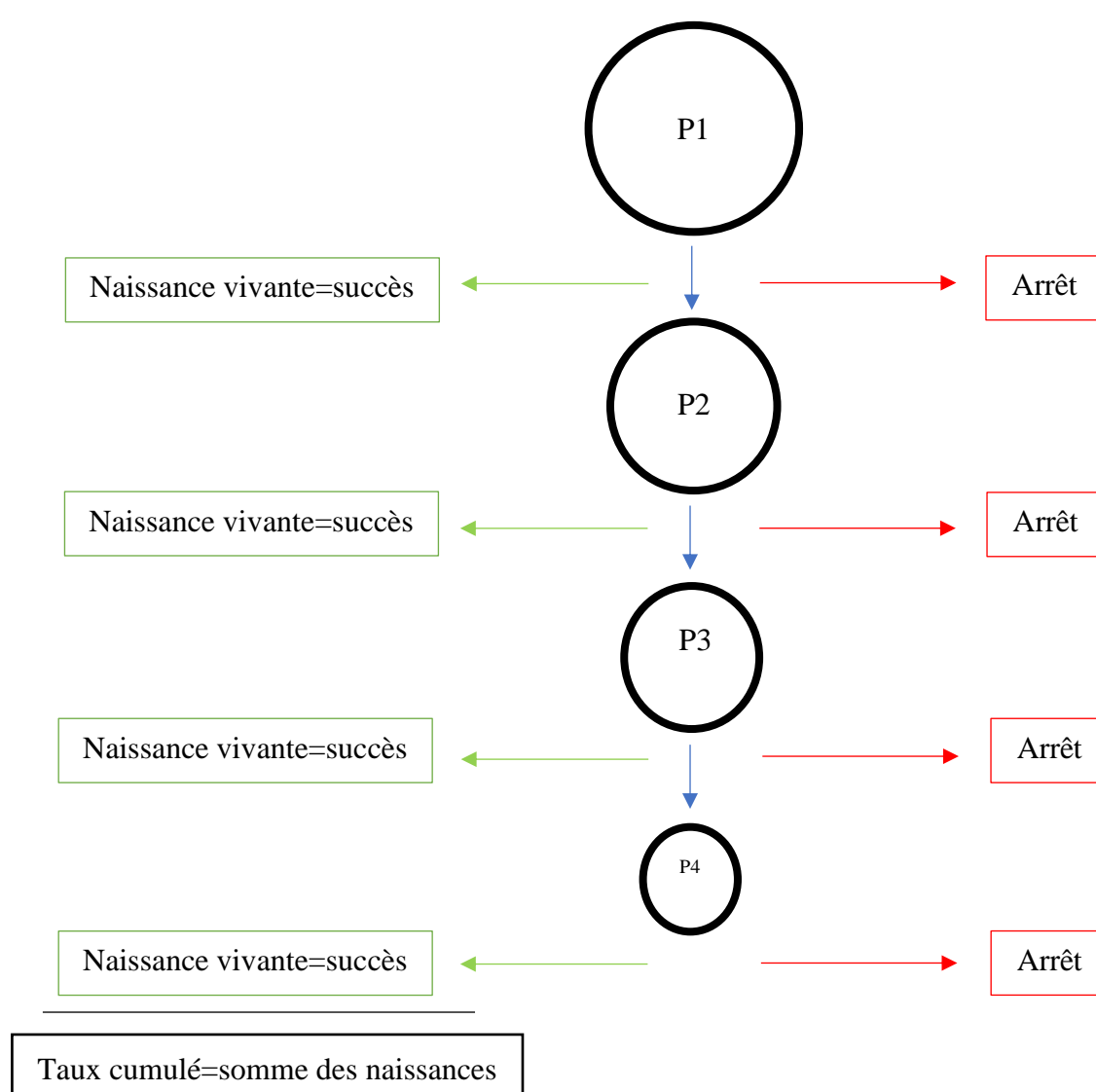
Selon les numérateurs et dénominateurs choisis, les valeurs peuvent donc être très différentes et varier pratiquement du simple au double.

La présentation la plus habituelle des résultats dans un centre de FIV est le taux de grossesse clinique par ponction. Mais les couples pris en charge ont accès à 4 tentatives par projet parental avec la possibilité de bénéficier de transferts d'embryons congelés. Le taux cumulé de naissance vivante comptabilise l'ensemble des cycles réalisés par les couples en intégrant les transferts d'embryons congelés. Ce calcul donne alors une vision plus globale et réaliste d'un parcours en FIV.

### 5.3 Expression des résultats en taux cumulé

Comme évoqué précédemment, l'expression des résultats en taux cumulé inclut le fait de pouvoir répéter plusieurs cycles et d'y incorporer les résultats des transferts d'embryons congelés. Cette méthode de calcul, de plus en plus répandue, est fastidieuse puisqu'elle nécessite un suivi rigoureux des couples sur une longue période afin d'inclure les transferts d'embryons frais et congelés. L'avantage principal de cette présentation est de pouvoir informer les couples des chances de naissance, non pas sur un cycle unique de stimulation, mais sur ses possibilités globales de succès lors d'un parcours en FIV.

Le principe général de calcul de taux cumulé est présenté dans la **Figure 20**.



**Figure 20 :**

Schéma d'illustration du principe de taux cumulé

Si l'on prend en exemple la première tentative : l'effectif initial à la première ponction est appelé P1. Cela peut soit aboutir à un succès (naissance vivante) soit aboutir à un arrêt de prise en charge quelle que soit la raison, ou se prolonger par une nouvelle ponction, générant l'effectif P2. Ce système suit le même raisonnement pour les ponctions suivantes. Ainsi l'effectif à chaque ponction sera de plus en plus faible.

Le taux cumulé à la quatrième ponction sera alors la somme des succès de l'ensemble des ponctions (somme des naissances) sur l'effectif initial de départ (effectif à P1).

Il faut bien retenir que, par définition, le principe de taux cumulé comptabilise les naissances vivantes à chaque ponction pouvant être obtenues à l'issue d'un transfert d'embryon frais ou congelé si le couple en dispose.

Les objectifs de ce travail ont été de réaliser un bilan d'activité du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours en raisonnant en taux cumulé et en intégrant l'influence de l'âge féminin et de l'AMH.

En effet, les résultats en FIV sont impactés par différents paramètres : la stimulation nécessite la mobilisation du stock folliculaire et impose donc une évaluation de la réserve ovarienne au préalable. Si l'on sait que l'âge de la femme est le facteur pronostique principal, nous nous sommes également intéressés à l'AMH et à son impact sur les naissances cumulées.

L'arrêté du 30 juin 2017 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (Journal officiel de la République Française) rappelle l'obligation de délivrer une information claire, loyale et appropriée aux couples notamment sur les taux de réussite d'un centre d'AMP.

Cela a une vocation informative pour préciser les chances réelles et cumulées de naissances pour les couples. Ce travail peut s'avérer également utile pour les cliniciens du service lors des consultations, et également lors de la réunion d'information des couples préalable à toute FIV. Des résultats seront intégrés aussi dans le livret d'accueil délivré en début de parcours aux couples pris en charge dans notre centre.

## 2- MATERIELS ET METHODES

## **1) Conception et population à l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique concernant le service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'hôpital Bretonneau de Tours portant sur la période 2011-2017.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- couples ayant réalisé l'ensemble de leurs tentatives de FIV dans notre centre,
- couples ayant réalisé des cycles en intra conjugal avec sperme frais ou congelé.

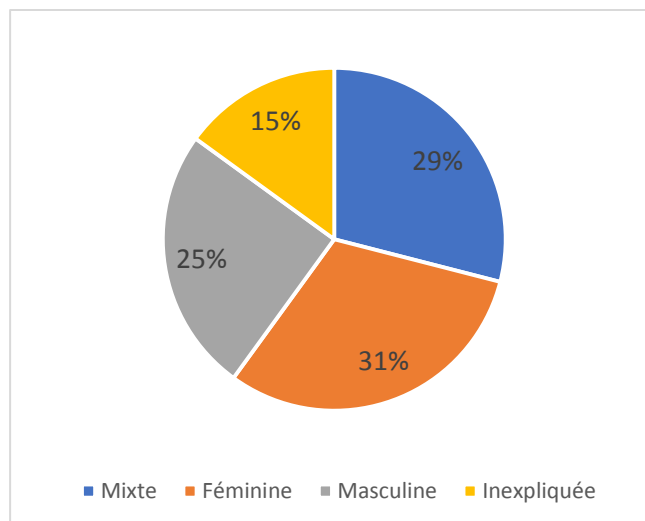
Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- couples pour lesquels un recours à un don de gamète (don d'ovocytes, don de sperme) ou un accueil d'embryons était nécessaire,
- couples pour lesquels les premières tentatives de FIV étaient effectuées dans un autre centre d'AMP que celui du CHRU de Tours.

A l'issue du respect de ces critères, la cohorte de patients a rassemblé 2440 couples ayant eu un parcours de FIV avec ou sans micro-injection dans notre centre. Parmi ces couples, nous avons exclu ensuite 79 d'entre eux pour lesquels l'AMH n'était pas disponible. Notre effectif final de l'étude comprenait donc 2361 couples. Les femmes étaient âgées de 18 à 43 ans avec une moyenne à 31,7 ans  $\pm$  4,63 et 1117 (47,3%) d'entre elles présentaient une stérilité primaire.

Les indications de FIV peuvent être soit masculine (oligo-asthénospermie), féminine (ovulatoire, tubaire, endométriose ou insuffisance ovarienne prématurée), mixte ou inexpliquée. La répartition dans notre étude était la suivante (cf **Figure 21**) :





**Figure 21 :**

Répartition des couples de l'étude selon l'indication à la FIV

Ainsi 720 couples présentaient une indication mixte, 769 étaient concernés par une indication féminine, 620 par une indication masculine et 372 couples avaient une infertilité inexpliquée.

## **2) Mesure de la réserve ovarienne**

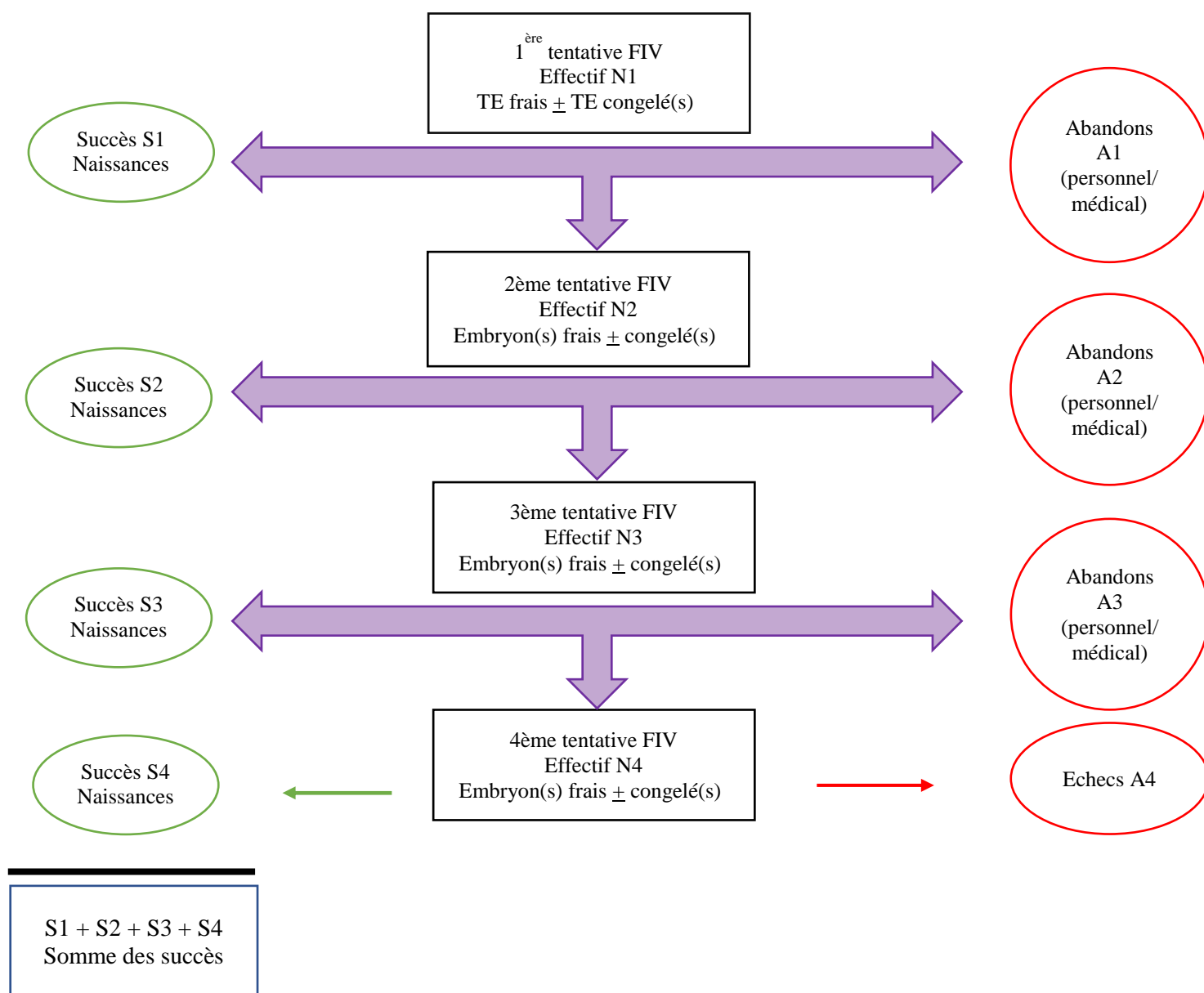
Le bilan de réserve ovarienne était prescrit à la patiente lors de la première consultation dans notre centre avec notamment le dosage de l'AMH. Les valeurs de cette hormone étaient mesurées dans notre CHRU (à partir de décembre 2016) par technique d'électrochimiluminescence de chez Roche Diagnostics (méthode Elecsys). Le coefficient de variation est de 1,2% et la limite de détection est 0,0098 ng/mL. Les demandes de dosage antérieures à décembre 2016 faisaient l'objet d'un envoi extérieur par le laboratoire de Médecine Nucléaire du CHRU.

Nous avons calculé les 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles de chacun des quatre groupes d'âge définis et avons alors constitué des groupes : AMH « basse » lorsque la valeur était inférieure au 25<sup>ème</sup> percentile, AMH « normale » entre le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile et AMH « haute » lorsque l'AMH était supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile.

### 3) Principe du calcul du taux cumulé

Le taux cumulé de naissance est défini par la somme des succès ( $S1+S2+S3+S4$ ). Ce succès peut être obtenu après transfert embryonnaire frais ou congelé pour chaque ponction. Les raisons d'abandon ( $A1, A2, A3, A4$ ) des couples pour chaque cycle peuvent être d'ordre personnel ou médical (cf **Figure 22**).

Le calcul du taux cumulé de naissance a été fait par décompte d'un succès défini comme l'obtention d'une naissance vivante, et les échecs sont définis par l'abandon ou l'absence de naissance après 4 tentatives de FIV maximum (avec transfert).



**Figure 22 :**

Principe global de calcul du taux cumulé

Les naissances obtenues par transferts d'embryons congelés sont donc rattachées à la ponction dont elles sont issues et se manifestent par un succès. A l'inverse, les fausses couches ne sont pas prises en compte comme une naissance vivante et sont comptabilisées dans les échecs.

Au niveau méthodologique, différents types de taux cumulés peuvent être présentés :

- Le taux cumulé « optimiste »,
- Le taux cumulé « pessimiste »,
- Le taux cumulé « réaliste ».

La principale variable qui diffère dans ces trois calculs est l'effectif des couples considérés dans la tentative suivante. En effet, les arrêts de prise en charge peuvent inclure soit des raisons médicales (mauvaise réponse au traitement de stimulation par exemple), soit des raisons personnelles ou des raisons inconnues. Cela va alors affecter l'effectif des tentatives ultérieures.

**Le taux cumulé « pessimiste »** est celui qui exclut dans l'effectif de la tentative suivante les couples qui arrêtent leur prise en charge quelle que soit la raison. C'est celui qui correspond à la réalité de la vie d'un centre de FIV sans extrapolation.

**Le taux cumulatif « optimiste »** intègre pour la tentative suivante les couples ayant arrêté leur prise en charge (quelle que soit la raison). L'effectif des abandons de chaque tentative est alors toujours nul. Le nombre de couples à chaque début de cycle est donc plus important que celui utilisé pour le calcul du taux cumulé « pessimiste ». Pour ces couples additionnels, il est appliqué la même chance de succès que pour les couples revenus naturellement pour une nouvelle tentative. Ils auront donc les mêmes chances de naissances que les couples poursuivant leur parcours. La valeur calculée sera alors plus élevée que la précédente d'où le terme « optimiste ».

**Le taux cumulé « réaliste »** ajoute uniquement les couples ayant arrêté leur prise en charge pour raison personnelle et exclut les couples ayant arrêté pour raison médicale. La valeur calculée finale est alors intermédiaire avec les deux précédentes.

#### **4) Définition des groupes à l'étude**

Les groupes d'âge des femmes ont été constitués en calculant initialement le taux cumulé « pessimiste » de naissance vivante pour chaque âge compris entre 18 et 42 ans ; ces résultats seront présentés initialement dans la partie « Résultats ». Nous avons ensuite rassemblé les âges dont les taux cumulés étaient proches afin de constituer des groupes spécifiques par leurs résultats.

#### **5) Analyses statistiques**

L'analyse des données recueillies a pu être faite par extraction du logiciel JFIV/Infofiv. Ce logiciel « métier » était l'outil de travail informatique du service pendant la période étudiée, saisi par le personnel médical et paramédical. Ces données ont ensuite été analysées grâce au logiciel de statistiques Stateview® software (version 5,0) : un premier fichier incluant tous les cycles a été créé (fichier cycle), en prenant en compte toutes les tentatives réalisées dans notre centre sur la période étudiée. Puis un second fichier a été créé afin de synthétiser les tentatives par couple (fichier cohorte) et permettre les calculs des taux cumulés de naissance. Les potentiels transferts d'embryons congelés ont bien évidemment été pris en compte et associés à la tentative de FIV concernée.

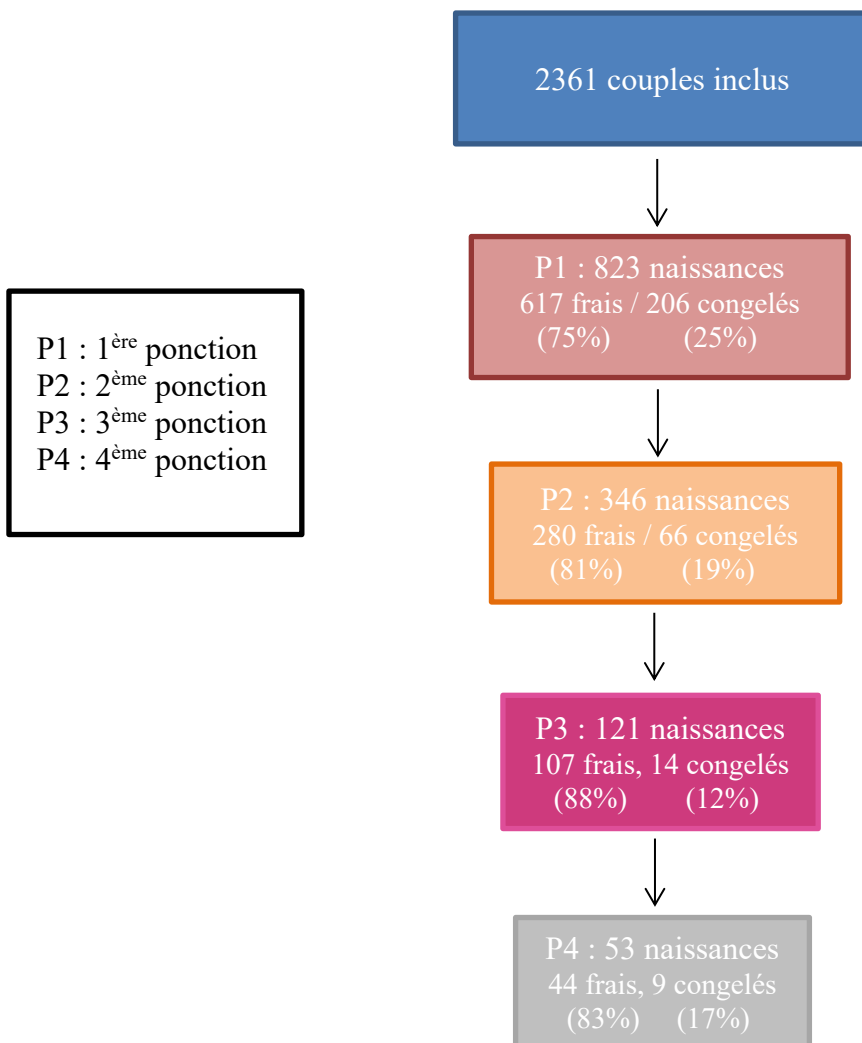
Les différences entre les variables qualitatives ont été comparées par le test du  $\chi^2$  et les différences entre des variables qualitatives et quantitatives par le test t de Student. Les différences étaient considérées comme significatives si la valeur de p était inférieure à 0,05.

# 3- RESULTATS

## 1) Caractéristiques générales de la population étudiée

Un total de 4463 cycles pour 2361 couples a été analysé dans notre étude, ce qui représente en moyenne 1,9 cycles par couple. Sur l'ensemble des couples, 1343 ont obtenu la naissance d'au moins un enfant vivant ce qui représente 56,9% de la population.

Parmi les naissances vivantes, 823 (61,3%) sont issues de la première ponction de FIV (incluant transferts frais et congelés), 346 (25,8%) de la deuxième ponction, 121 (9,0%) de la troisième ponction, et 53 (3,9%) de la dernière ponction (cf **Figure 23**).



**Figure 23 :**

Naissances vivantes après transferts frais et congelés en fonction du rang de la ponction

L'apport des transferts d'embryons congelés est significativement plus élevé à la première ponction (25%) que lors des ponctions suivantes. A partir des secondes ponctions, il

n'existe plus de différence significative sur le nombre de naissances issues des transferts congelés.

Les caractéristiques épidémiologiques de la population sont présentées dans le **Tableau 3** : les valeurs continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard et les valeurs nominales sont exprimées en pourcentage.

La moyenne d'âge des femmes au début du parcours de FIV était de 31,7 ans et celle des hommes de 34,2 ans. Près de trois quarts des femmes avaient des trompes normales, et environ un cinquième de la population féminine était atteinte d'endométrieose. L'indice de masse corporelle moyen était de 23,9 kg/m<sup>2</sup> et l'AMH moyenne des femmes était de 4,03 ng/mL.

**Tableau 3 :**

Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Age femme à la P1 (années)	31,7 $\pm$ 4,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 $\pm$ 4,8
AMH (ng/mL)	4,03 $\pm$ 4,25
Stérilité primaire (%)	47
Trompes normales (%)	74
Ovulation normale (%)	29
Présence d'endométrieose (%)	22
Age homme à la P1 (années)	34,2 + 6,1

**La proportion des naissances (25%) issues des transferts d'embryons congelés est la plus importante à la première ponction.**

**L'âge moyen des femmes de notre étude est de 31,7 ans à la première ponction et la valeur moyenne de l'AMH est 4,03 ng/mL.**

## **2) Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante en fonction de l'âge de la femme**

Nous rappelons au préalable une notion déjà évoquée auparavant : les âges des femmes pris en compte sont ceux enregistrés au début du parcours de prise en charge en FIV ; il ne s'agit pas forcément de l'âge de la femme au moment de la ponction (notamment pour les ponctions 2, 3 ou 4).

### **2.1 Calcul des taux cumulés selon l'âge individuel**

Dans le **Tableau 4** sont présentés les taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante selon l'âge de la femme et le rang de la ponction.

Le taux cumulé à P4 le plus élevé (71,4%) est observé à l'âge de 26 ans alors que le taux le plus faible (14,8%) concerne les femmes de 41-42 ans. De 18 à 33 ans, le taux cumulé à P4 est presque toujours supérieur à 60 % (59,7% pour les femmes de 33 ans). Un infléchissement est ensuite constaté à partir de 34 ans (56,9%), qui s'accroît à 37 ans (45,4%) et est encore plus marqué ensuite. Ainsi, une femme qui débute son parcours de FIV à plus de 40 ans ne possède que 15% de chances environ d'obtenir une naissance vivante après quatre ponctions de FIV.



**Tableau 4 :**

Taux cumulés « pessimistes » progressifs de naissance vivante en fonction de l'âge de la femme et du rang de la ponction

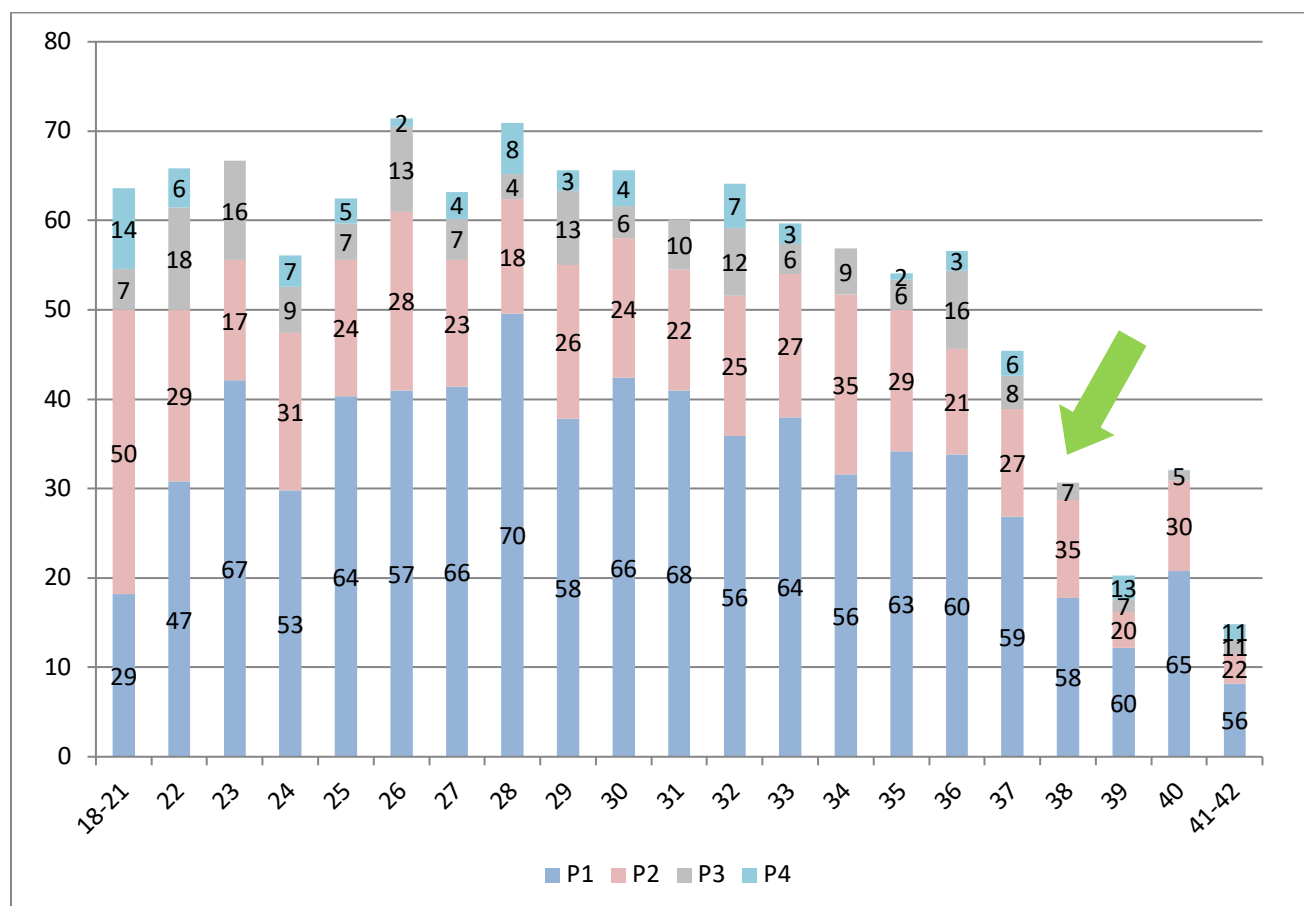
Age de la femme		Rang de la ponction			
		P1	P2	P3	P4
G1	[18-21]	18,2	50,0	54,6	63,6
	22	30,8	50,0	61,5	65,8
	23	42,1	55,6	66,7	66,7
	24	29,8	47,4	52,6	56,1
	25	40,3	55,6	59,7	62,5
	26	41,0	61,0	70,5	71,4
	27	41,4	55,6	60,2	63,2
	28	49,6	62,4	65,2	70,9
	29	37,8	55,0	63,3	65,6
	30	42,4	58,0	61,6	64,6
	31	41,0	54,5	60,1	60,1
	32	35,9	51,6	59,2	64,1
	33	38,0	54,0	57,4	59,7
G2	34	31,6	51,7	56,9	56,9
	35	34,2	50,0	53,4	54,1
	36	33,8	45,6	54,4	56,6
G3	37	26,9	38,9	42,6	45,4
	38	17,8	28,7	30,7	30,7
G4	39	12,2	16,2	17,6	20,3
	40	20,8	30,9	32,0	32,1
	[41-42]	8,2	11,5	13,1	14,8

<span style="display:inline-block; width:15px; height:15px; background-color:lightgreen; border:1px solid black;"></span> ≥ 60% de naissances à P4	<span style="display:inline-block; width:15px; height:15px; background-color:yellow; border:1px solid black;"></span> 20% à 35% de naissances à P4
<span style="display:inline-block; width:15px; height:15px; background-color:lightorange; border:1px solid black;"></span> 50% à 60% de naissances à P4	<span style="display:inline-block; width:15px; height:15px; background-color:red; border:1px solid black;"></span> < 15% de naissances à P4
<span style="display:inline-block; width:15px; height:15px; background-color:lightpurple; border:1px solid black;"></span> 40% à 50% de naissances à P4	

Nous avons alors constitué des groupes d'âge en fonction des taux de succès. Comme la légende du **Tableau 4** le met en évidence : un taux de succès stable à P4 est observé jusqu'à 33 ans (64,1% en moyenne) définissant le groupe 1. Ensuite un groupe 2 rassemblant les femmes âgées de 34 à 36 ans est identifiable. Le groupe 3 des femmes âgées de 37 et 38 ans est intermédiaire. Ensuite, les femmes âgées de 39 à 42 ans forment le groupe 4.

Une autre représentation des résultats est illustrée sur la **Figure 24**. Elle présente, pour chaque âge de la femme, le taux de naissance cumulé (transferts frais et congelés) par ponction en fonction du rang de la tentative.



**Figure 24 :**

Contribution de chaque rang de ponction après transferts frais et éventuellement congelés selon l'âge de la femme

La première ponction, avec les transferts associés (frais  $\pm$  congelés), est celle qui contribue majoritairement au succès du couple (environ 60% en moyenne). Cela n'est néanmoins pas le cas pour les femmes âgées de 18 à 21 ans qui affichent un succès plus important pour la deuxième tentative (50% pour P2 versus 29% pour P1).

La proportion des naissances issues des deux premières ponctions est proche de 80% pour toutes les femmes de l'étude.

Enfin, les chances d'obtenir une naissance vivante au-delà de la seconde ponction deviennent très réduites (< 20%) en général, quel que soit l'âge de la femme.

On constate ensuite une notion de seuil à l'âge de 37 ans avec une chute franche (notifiée par la flèche verte de la figure 24) des taux de succès (par cycle et cumulé).

Il est à noter qu'un petit rebond des naissances est constaté à 40 ans ; cela pourrait s'expliquer par une sélection accrue des couples dans notre centre à partir de cet âge pour la femme.

**Le taux cumulé de naissance vivante diminue avec l'âge de la femme.**

**La majorité des naissances (> 50%) est issue des ponctions 1  
(sauf pour les femmes de 18 à 21 ans).**

## 2.2 Stratification de l'âge de la femme : définition des groupes

Comme indiqué précédemment, nous avons défini 4 groupes différents :

- un groupe de femmes âgées de 18 à 33 ans (Groupe 1),
- un second de 34 à 36 ans (Groupe 2),
- les femmes de 37 et 38 ans forment un groupe distinct (Groupe 3),
- les femmes de 39 à 42 ans constituent un dernier groupe (Groupe 4).

- Caractéristiques cliniques des 4 groupes

Ces caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5 :**

Données cliniques des différents groupes définis selon l'âge de la femme

Age de la femme	Groupe 1 [18-33]	Groupe 2 [34-36]	Groupe 3 [37-38]	Groupe 4 [39-42]	<i>P global</i>
<b>n</b>	1508	456	209	188	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,8 <sup>ab</sup> ± 4,7	24,0 ± 4,8	24,8 <sup>a</sup> ± 5,1	24,8 <sup>b</sup> ± 5,2	0,0095
<b>AMH (ng/mL)</b>	4,47 <sup>abc</sup> ± 4,41	3,67 <sup>ade</sup> ± 4,40	2,94 <sup>bd</sup> ± 3,42	2,60 <sup>ce</sup> ± 2,33	< 0,0001
<b>Stérilité primaire (%)</b>	51 <sup>abc</sup>	41 <sup>a</sup>	39 <sup>b</sup>	41 <sup>c</sup>	
<b>Trompes Normales (%)</b>	76	71	70	68	
<b>Ovulation normale (%)</b>	29	28	30	26	
<b>Endométriose (%)</b>	22	22	18	17	
<b>Age homme à P1 (années)</b>	32,0 <sup>abc</sup> ± 5,0	37,3 <sup>ade</sup> ± 5,3	38,5 <sup>bdf</sup> ± 5,8	40,2 <sup>cef</sup> ± 5,9	< 0,0001

Les valeurs des lignes portant le même exposant sont significativement différentes (p<0,05).

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, un surpoids est défini par un  $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$  (Site internet OMS) : aucun groupe de notre étude n'appartient à cette définition. L'indice de masse corporelle (IMC) est significativement plus faible dans le groupe des femmes de 33 ans et moins par rapport au groupe des femmes âgées de 37-38 ans ( $p=0,0045$ ) et celui des femmes de 39 à 42 ans ( $p=0,0311$ ). La comparaison entre les autres groupes ne retrouve pas de différence significative.

Les autres variables continues qui figurent dans le **Tableau 5** sont l'AMH et l'âge de l'homme. Il existe alors des différences significatives attendues entre les groupes : plus l'âge de la femme augmente, plus la valeur de l'AMH diminue d'une part, et plus l'âge de son conjoint augmente d'autre part.

Concernant la proportion de stérilité primaire, elle est significativement plus élevée dans le premier groupe par rapport au second groupe ( $p=0,0001$ ), au troisième groupe ( $p=0,0015$ ) et au quatrième groupe ( $p=0,0099$ ).

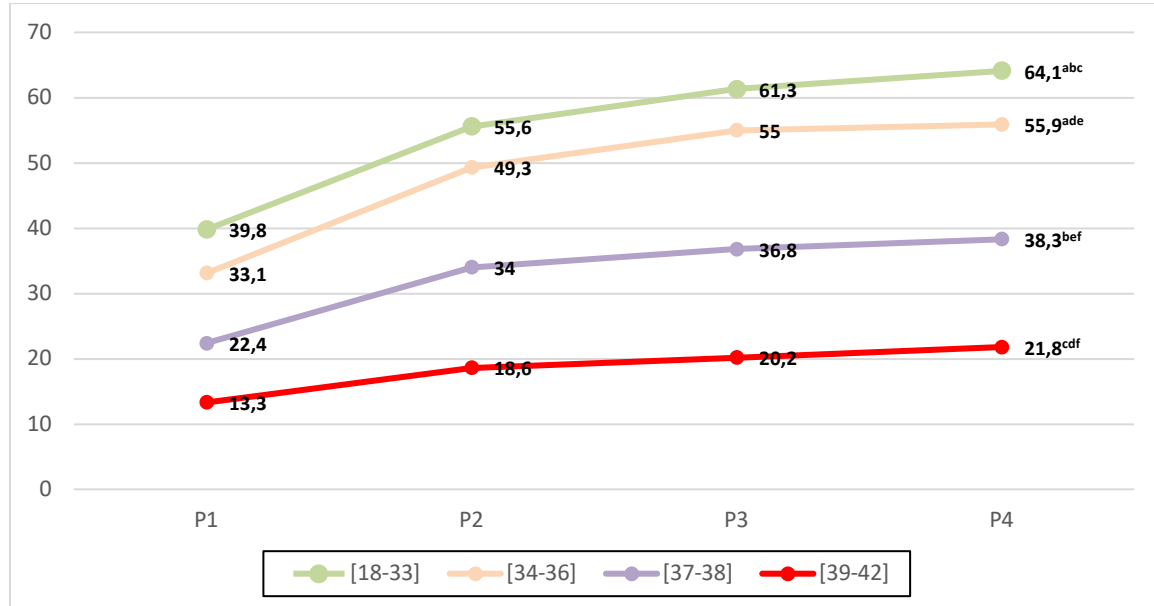
L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative entre les groupes concernant l'état des trompes normales, l'ovulation et l'endométriase.

**Les populations des groupes 1, 2, 3 et 4 étaient comparables sur l'état des trompes, l'ovulation ou la présence d'endométriase.**

**En revanche, elles n'étaient pas comparables sur les valeurs de l'AMH, de l'IMC, la proportion de stérilité primaire et l'âge de l'homme.**

- Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante selon les groupes

Les taux cumulés « pessimistes » pour chaque groupe d'âge sont présentés dans la **Figure 25**.



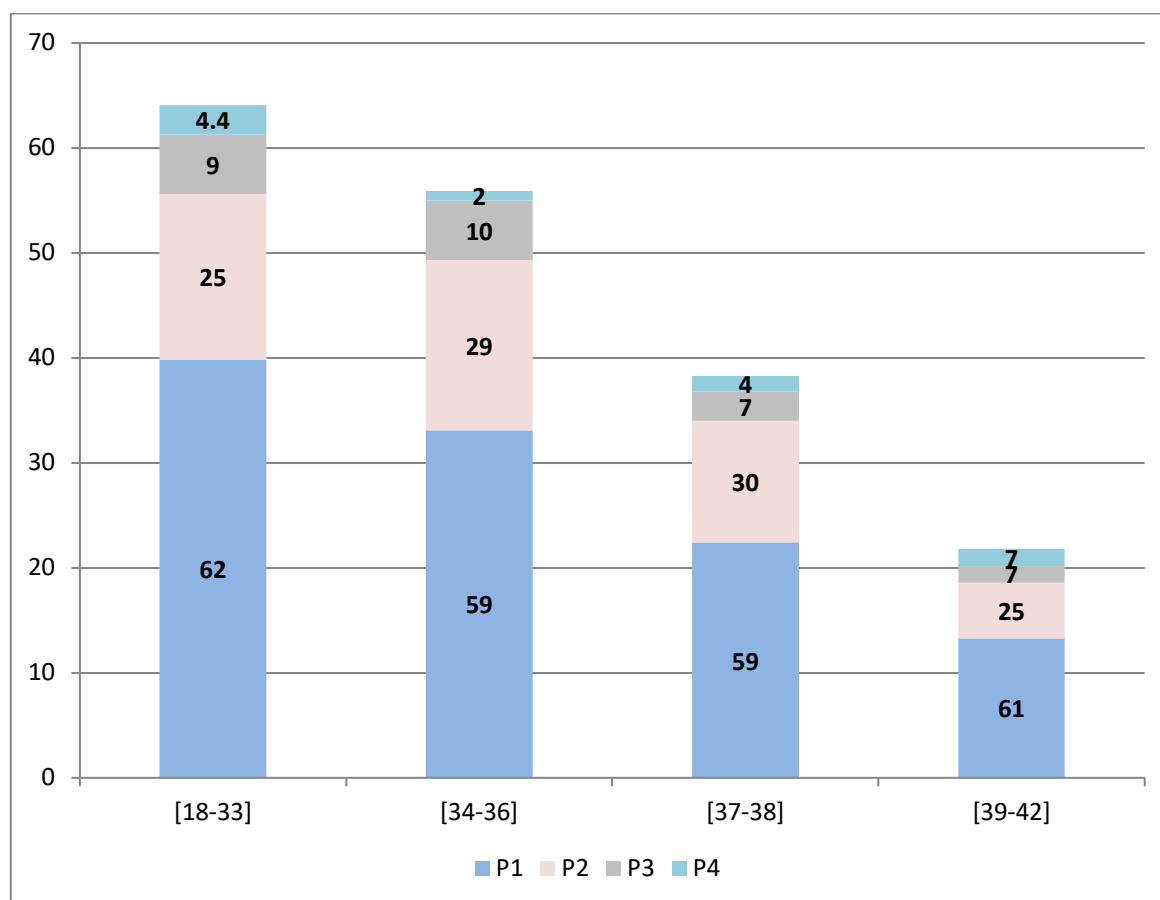
**Figure 25 :**

Taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante en fonction du groupe d'âge

De façon évidente, comme nous l'avons observé dans nos calculs en âge individuel, plus l'âge de la femme augmente, plus le taux cumulé diminue de façon significative. Il existe 3 fois plus de chances d'obtenir une naissance vivante dans un parcours de FIV lorsque la femme a 33 ans ou moins que lorsqu'elle a plus de 38 ans.

L'écart entre les courbes est le plus marqué à partir de 37 ans : il existe une importante diminution du taux cumulé pour les deux derniers groupes.

Nous avons évalué l'efficacité de l'apport de chaque ponction en fonction des groupes (cf **Figure 26**).



**Figure 26 :**

Proportion des naissances vivantes issues de chaque ponction après transferts frais et congelés selon les groupes d'âge

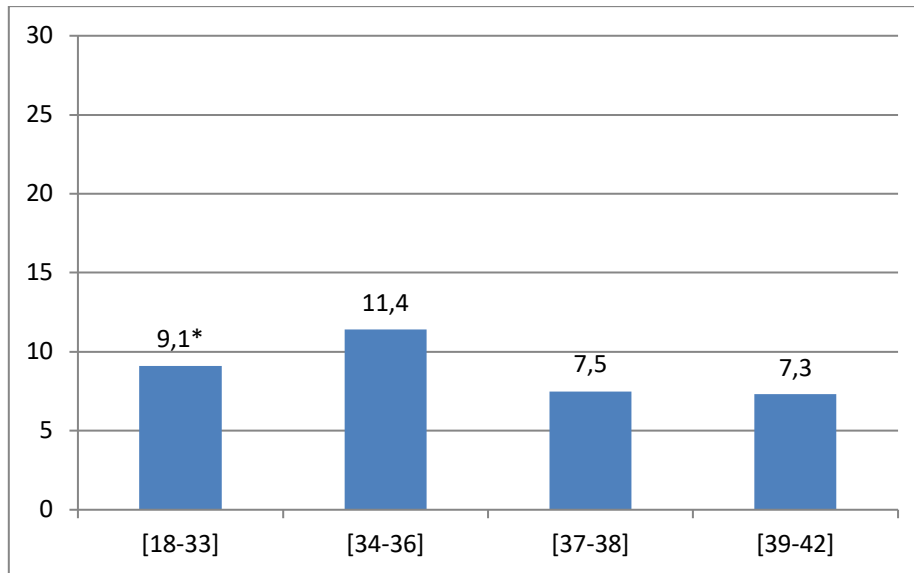
De manière générale, l'apport de chaque ponction est similaire entre les groupes : environ 60% des naissances vivantes sont issues de la première ponction, environ 30% de la seconde ponction, puis la troisième ponction permet de générer 10% des naissances vivantes et enfin, la dernière ponction n'engendre que 5% des naissances.

**Selon les groupes d'âge de la femme :**

- Le groupe des femmes les plus « jeunes » présente un meilleur taux cumulé de naissance vivante que le groupe des femmes les plus « âgées ».
- La proportion des naissances vivantes issues de chaque ponction est similaire entre les groupes d'âge.

- Taux de naissance multiple des 4 groupes

Les pourcentages de naissance multiple (gémellaire ou triple) en fonction des groupes d'âge de la femme sont illustrés sur la **Figure 27**.



**Figure 27 :**

Proportion de naissance multiple en fonction du groupe d'âge

Chez les femmes âgées de 18 à 33 ans, parmi les 967 naissances 9,1% étaient des grossesses multiples. Chez les femmes de 34 à 36 ans, on décompte 255 naissances avec 11,4% de grossesse multiple. Les femmes de 37 et 38 ans ont donné 80 naissances avec un taux de 7,5% de grossesse multiple. Le quatrième groupe est celui qui affiche la proportion la plus faible de naissance multiple avec 7,3% pour 41 naissances.

L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes ; le taux de grossesse multiple varie donc de 7,3% à 11,4%. Une seule grossesse triple est recensée dans notre étude : elle est notée par un astérisque chez les femmes de 18 à 33 ans.

**Il n'existe pas de différence significative sur les taux de grossesse multiple entre nos groupes à l'étude.**



- Contribution des transferts d'embryons frais et congelés

Si l'on s'interroge sur les éléments pouvant faire varier cette distribution : transferts frais versus transferts congelés, on peut s'intéresser à quelques paramètres biologiques pouvant être naturellement influencés par l'âge de la femme : le nombre d'ovocytes collectés à la ponction puis le nombre d'embryons transférés (cf **Tableau 6**).

**Tableau 6 :**

Paramètres biologiques des tentatives de FIV en fonction du groupe d'âge

Age de la femme	Nombre moyen d'ovocytes par ponction	Nombre moyen d'embryons obtenus à J2	Nombre moyen d'embryons transférés	Fréquence de congélation (%)	Nombre moyen d'embryons congelés si congélation
<b>Groupe 1</b> [18-33]	9,1 <sup>abc</sup> ± 5,0	5,1 <sup>ab</sup> ± 3,5	1,2 <sup>abc</sup> ± 0,4	41,7 <sup>ab</sup>	2,4 <sup>a</sup> ± 1,7
<b>Groupe 2</b> [34-36]	8,4 <sup>aef</sup> ± 4,7	4,8 <sup>cd</sup> ± 3,3	1,3 <sup>ade</sup> ± 0,4	39,2 <sup>cd</sup>	2,4 <sup>b</sup> ± 1,6
<b>Groupe 3</b> [37-38]	7,4 <sup>bc</sup> ± 4,3	4,2 <sup>ac</sup> ± 3,1	1,4 <sup>bdf</sup> ± 0,5	26,4 <sup>ac</sup>	2,1 ± 1,4
<b>Groupe 4</b> [39-42]	7,0 <sup>cf</sup> ± 3,8	3,9 <sup>bd</sup> ± 2,7	1,5 <sup>cef</sup> ± 0,5	23,7 <sup>bd</sup>	1,7 <sup>ab</sup> ± 0,9
<b><i>p global</i></b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0002

Les valeurs des colonnes portant le même exposant sont significativement différentes ( $p < 0,05$ ).

Le nombre moyen d'ovocytes obtenus à la ponction diminue de façon significative ( $p$  global  $< 0,0001$ ) lorsque l'âge de la femme augmente : 9 ovocytes environ pour les femmes de 18 à 33 ans versus 7 ovocytes chez les femmes de 39 ans et plus. Ce nombre d'ovocytes obtenu à J0 va influencer le nombre d'embryons obtenus à J2.

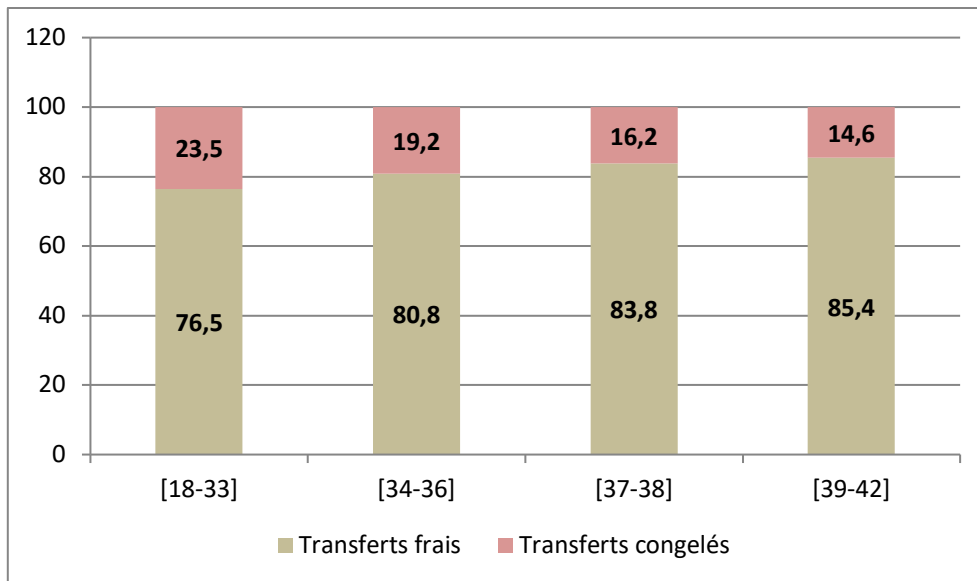
En effet, le nombre moyen d'embryons obtenus à J2 diminue également significativement : une femme du premier groupe d'âge obtient 5 embryons en moyenne par tentative alors que les femmes âgées de 39 à 42 ans n'obtiennent en moyenne que 4 embryons environ.

Par ailleurs, l'âge de la femme influence notre stratégie de transfert, le nombre d'embryons transférés augmentant avec l'âge de la femme. Ainsi au CHRU de Tours, à partir de 37 ans, la stratégie de transfert autorise le transfert si possible de 2 embryons ou blastocystes au lieu d'un seul, dès les tentatives 1 et 2.

Le nombre moyen d'embryon transféré impacte la fréquence de congélation des embryons surnuméraires. Ainsi, la fréquence de congélation et le nombre moyen d'embryons congelés diminuent également lorsque la femme est plus « âgée ». Il existe presque 2 fois plus de couples bénéficiant d'une congélation embryonnaire dans le premier groupe (41,7%) que dans le groupe 4 (23,7%). Cela est associé à un nombre moyen d'embryons congelés significativement plus élevé (2,4) dans le groupe des femmes de 18 à 33 ans par rapport au groupe des femmes âgées de 39 à 42 ans (1,7).

Une zone d'inflexion des résultats est observée à partir du groupe 3 : l'âge charnière de la femme à 37 ans est de nouveau mis en évidence dans ces résultats.

La contribution aux naissances vivantes des transferts d'embryons congelés tend à diminuer globalement avec l'âge sans atteindre la significativité (cf **Figure 28**).



**Figure 28 :**

Apport des transferts d'embryons frais et congelés sur les naissances vivantes selon l'âge de la femme

**La proportion des naissances vivantes issues des TEC diminue avec l'âge de la femme. Cela s'explique notamment par un nombre d'ovocytes recueillis à la ponction et un nombre d'embryons obtenus à J2 plus bas, et donc une fréquence de congélation et un nombre moyen d'embryons congelés plus faibles également.**

### **3) Taux cumulés de naissance vivante en fonction de l'AMH et des groupes d'âge**

#### **3.1 Répartition des valeurs d'AMH dans les groupes**

Les groupes d'AMH ont été défini spécifiquement avec le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentiles pour chaque groupe d'âge (cf **Tableau 7**).

**Tableau 7 :**

Distribution des valeurs d'AMH en fonction des groupes d'âge

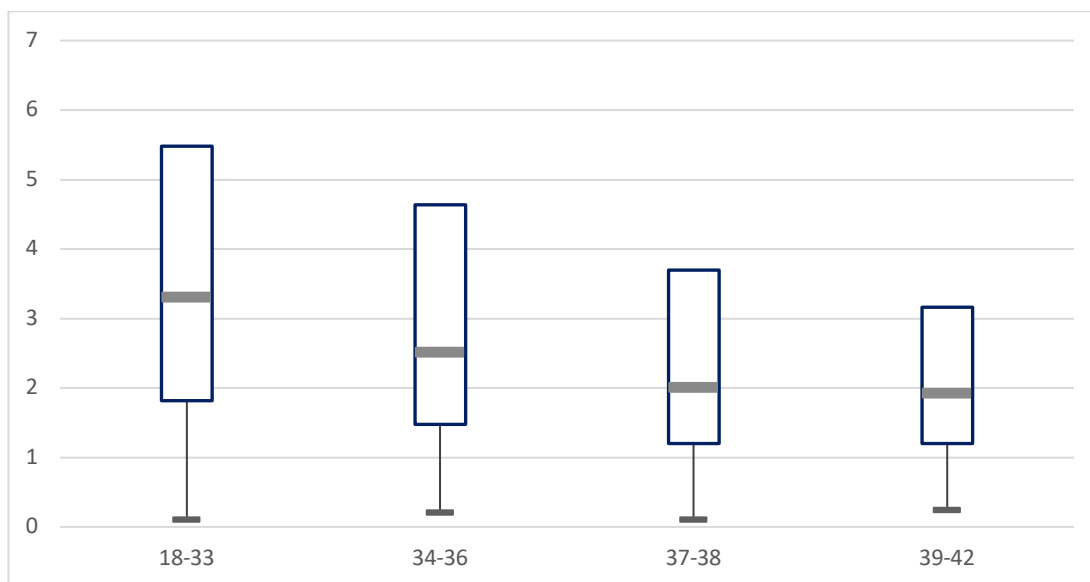
<b>Groupe</b>	<b>Valeur minimale</b>	<b>25<sup>ème</sup> percentile</b>	<b>Médiane</b>	<b>75<sup>ème</sup> percentile</b>	<b>Maximum</b>
<b>Groupe 1 [18-33]</b>	0,1	1,82	3,30	5,48	50,8
<b>Groupe 2 [34-36]</b>	0,2	1,48	2,5	4,64	67,0
<b>Groupe 3 [37-38]</b>	0,1	1,2	2,0	3,7	40,0
<b>Groupe 4 [39-42]</b>	0,24	1,2	1,92	3,16	15,0

La valeur minimale de l'AMH est globalement similaire entre les trois premiers groupes de femmes. Néanmoins, la valeur du groupe 4 est étonnement la plus élevée, elle s'explique possiblement par des critères de sélection des couples concernant la femme dans notre centre à partir d'un certain âge.

Ensuite, le 25<sup>ème</sup> percentile, la médiane et le 75<sup>ème</sup> percentile sont décroissants avec l'âge de la femme. Il est à noter que le 25<sup>ème</sup> percentile des deux derniers groupes aboutit à la même valeur=1,2 ng/mL.

Enfin, les valeurs maximales sont du même ordre de grandeur jusqu'à 38 ans. Seule la valeur du dernier groupe est nettement plus faible.

La **Figure 29** présente la répartition des valeurs d'AMH en fonction des groupes d'âge de femmes.



**Figure 29 :**

Répartition des valeurs d'AMH en fonction des groupes d'âge

Cette figure permet d'illustrer la répartition décroissante des valeurs de l'AMH en fonction du groupe. Celle-ci est la plus marquée entre les trois premiers groupes. En revanche, les deux derniers groupes présentent une répartition plus similaire.

Ces résultats nous ont permis de créer 3 groupes d'AMH :

- le groupe AMH « basse » : il est constitué des femmes ayant une valeur d'AMH inférieure au 25<sup>ème</sup> percentile,
- le groupe AMH « normale » : il rassemble les femmes avec une AMH située entre Q1 et Q3 (50% de l'effectif),
- le groupe AMH « haute » : les femmes avec une valeur d'AMH entre Q3 et le maximum y sont regroupées.

**Plus les groupes d'âge sont élevés et plus les valeurs d'AMH sont basses et réparties étroitement.**

### 3.2 Taux cumulés « pessimistes » en fonction des groupes d'AMH

Le **Tableau 8** présente les résultats des taux cumulés « pessimistes » de naissance vivante selon les groupes d'âge et d'AMH. Chaque effectif « n » est indiqué dans la case correspondante, le nombre en gras correspond au taux cumulé à P4 et les trois autres nombres au-dessus sont ceux cumulés après les ponctions 1, 2 et 3, respectivement.


**Tableau 8 :**


Calculs des taux cumulés de naissance en fonction des groupes d'AMH


Age de la femme	Valeur AMH		
	Basse ( $\leq 25^{\text{ème}}$ p)	Normale	Haute ( $\geq 75^{\text{ème}}$ p)
<b>G1 [18-33]</b> n=1508	n=380 36,3 – 48,4 – 54,2 <b>56,8<sup>abc12o</sup>%</b>	n=751 40,7 – 56,1 – 62,5 <b>65,8<sup>abc1o</sup>%</b>	n=377 41,4 – 61,8 – 66,0 <b>68,2<sup>ab2o</sup>%</b>
<b>G2 [34-36]</b> n=456	n=114 27,2 – 41,2 – 43,0 <b>43,0<sup>ad12o</sup>%</b>	n=228 30,7 – 49,1 – 56,1 <b>57,5<sup>ade1o</sup>%</b>	n=114 43,9 – 57,9 – 64,9 <b>65,8<sup>c2o</sup>%</b>
<b>G3=[37-38]</b> n=209	n=51 21,6 – 35,3 – 37,3 <b>39,2<sup>bo</sup>%</b>	n=106 19,8 – 26,4 – 31,3 <b>32,1<sup>bdf1o</sup>%</b>	n=52 28,8 – 48,1 – 48,1 <b>50,0<sup>ad1o</sup>%</b>
<b>G4 [39-42]</b> n=188	n=48 18,8 – 25,0 – 25,0 <b>25,0<sup>cd0</sup>%</b>	n=93 11,8 – 15,1 – 16,1 <b>17,2<sup>cefo</sup>%</b>	n=47 10,6 – 19,1 – 23,4 <b>27,7<sup>bcd0</sup>%</b>


Les valeurs des colonnes portant le même exposant alphabétique sont significativement différentes ( $p < 0,05$ ).


Les valeurs des lignes portant le même exposant numérique sont significativement différentes ( $p < 0,05$ ).

 Taux cumulé « très bon » (>60%)

 Taux cumulé « faible » (30%-40%)

 Taux cumulé « bon » (50%-60%)

 Taux cumulé « mauvais » (<30%)

 Taux cumulé « moyen » (40%-50%)

D'une manière générale on remarque un déclin progressif des résultats pour chaque âge en fonction de l'AMH jusqu'à 38 ans.

-Les taux cumulés les plus élevés, classés « très bons » et supérieurs à 60%, sont observés chez les femmes [18-33] (groupe 1) avec une AMH « normale » ou « haute » et chez les femmes du groupe 2 [34-36] avec une AMH « haute ».

-Un taux cumulé « bon » (entre 50% et 60%) concerne les femmes [18-33] avec une AMH « basse », les femmes [34-36] avec une AMH « normale » et les femmes [37-38] avec une AMH « haute ».

-Un résultat « moyen » (entre 40% et 50%) concerne les femmes [34-36] avec une AMH « basse ».

-Un taux cumulé « faible » (entre 30% et 40%) est observé chez les femmes [34-36] avec une AMH « faible » ou « normale ».

-Enfin les taux cumulés « mauvais » (inférieurs à 30%) sont recensés chez les femmes de 39 ans et plus et cela quelle que soit la valeur de leur AMH.

**Jusqu'à 36 ans, plus la valeur de l'AMH est élevée plus les taux cumulés de naissance vivante augmentent.**

**Dans le groupe des femmes [37-38], seules celles ayant une AMH supérieure ou égale au 75<sup>ème</sup> percentile se distinguent par un taux cumulé significativement plus élevé que les femmes avec une AMH « normale »**

**La valeur de l'AMH n'améliore pas significativement le taux cumulé de naissance vivante chez les femmes [39-42].**

#### 4) Taux cumulés « optimistes » de naissance vivante selon l'âge de la femme

Dans le principe du calcul du taux cumulé « optimiste » de naissance vivante, les couples ayant arrêté leur prise en charge sont intégrés au calcul en supposant qu'ils auraient les mêmes chances de succès que ceux qui continuent (pas de distinction entre les arrêts pour raison médicale ou pour raison personnelle). Tous les effectifs d'abandons aux 3 premières tentatives sont donc nuls et l'on applique le même taux de naissance par ponction que celui établi pour le calcul des taux cumulés « pessimistes ».

##### 4.1 Chez les femmes âgées de 18 à 33 ans

**Tableau 9 :**

Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes du premier groupe

A/Taux cumulé « pessimiste »	B/Taux cumulé « optimiste »
<p style="text-align: center;">P1=1508</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">600 naissances (39,8%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">234 abandons</div> </div> <p style="text-align: center;">P2=674</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">238 naissances (35,3%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">148 abandons</div> </div> <p style="text-align: center;">P3=288</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">86 naissances (29,9%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">82 abandons</div> </div> <p style="text-align: center;">P4=120</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">43 naissances (35,8%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">77 échecs</div> </div> <p style="text-align: center; background-color: #FFDAB9;"><b>967/1508=64,1%</b></p>	<p style="text-align: center;">P1=1508</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">600 naissances (39,8%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">0 abandon</div> </div> <p style="text-align: center;">P2=908</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">321 naissances (908 x 35,3%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">0 abandon</div> </div> <p style="text-align: center;">P3=587</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">176 naissances (587 x 29,9%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">0 abandon</div> </div> <p style="text-align: center;">P4=411</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;">147 naissances (411 x 35,8%)</div> <div style="text-align: center;">↓</div> <div style="text-align: right;">264 échecs</div> </div> <p style="text-align: center; background-color: #ADD8E6;"><b>1244/1508=82,5%</b></p>



Avec ce mode de calcul et pour cette tranche d'âge, le gain en termes de naissances vivantes serait de 18,4%.

#### 4.2 Chez les femmes âgées de 34 ans à 36 ans

**Tableau 10 :**

Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes du deuxième groupe

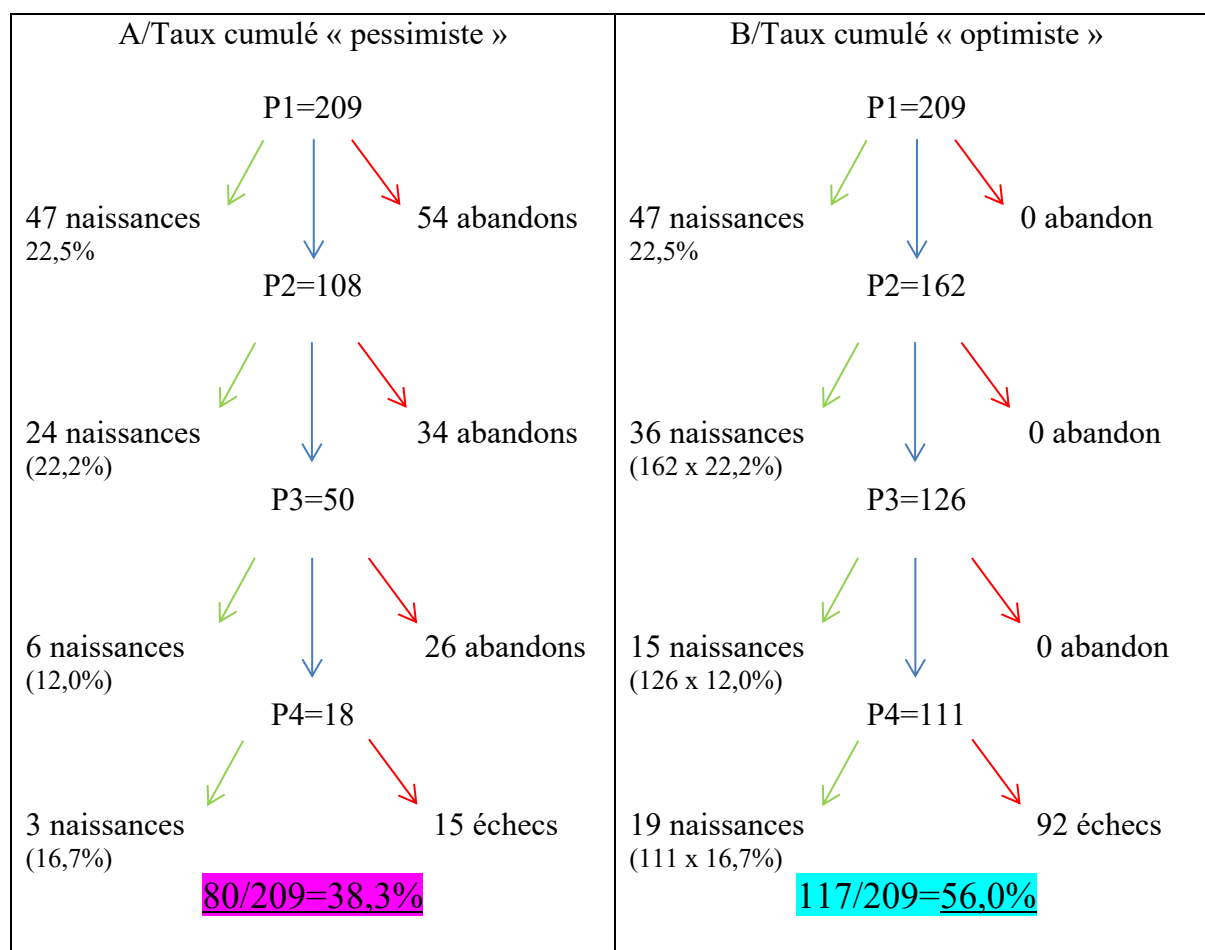
A/Taux cumulé « pessimiste »	B/Taux cumulé « optimiste »
<p>P1=456</p> <p>151 naissances 33,1%</p> <p>100 abandons</p> <p>P2=205</p> <p>74 naissances (36,1%)</p> <p>54 abandons</p> <p>P3=77</p> <p>26 naissances (33,8%)</p> <p>27 abandons</p> <p>P4=24</p> <p>4 naissances (16,7%)</p> <p>20 échecs</p> <p><b>255/456=55,9%</b></p>	<p>P1=456</p> <p>151 naissances 33,1%</p> <p>0 abandon</p> <p>P2=305</p> <p>110 naissances (305 x 36,1%)</p> <p>0 abandon</p> <p>P3=195</p> <p>66 naissances (195 x 33,8%)</p> <p>0 abandon</p> <p>P4=129</p> <p>22 naissances (129 x 16,7%)</p> <p>107 échecs</p> <p><b>349/456=76,5%</b></p>

Avec ce mode de calcul et pour cette tranche d'âge, le gain en termes de naissances vivantes serait de 20,6%.

### 4.3 Chez les femmes âgées de 37 et 38 ans

**Tableau 11 :**

Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes de 37 ans et 38 ans

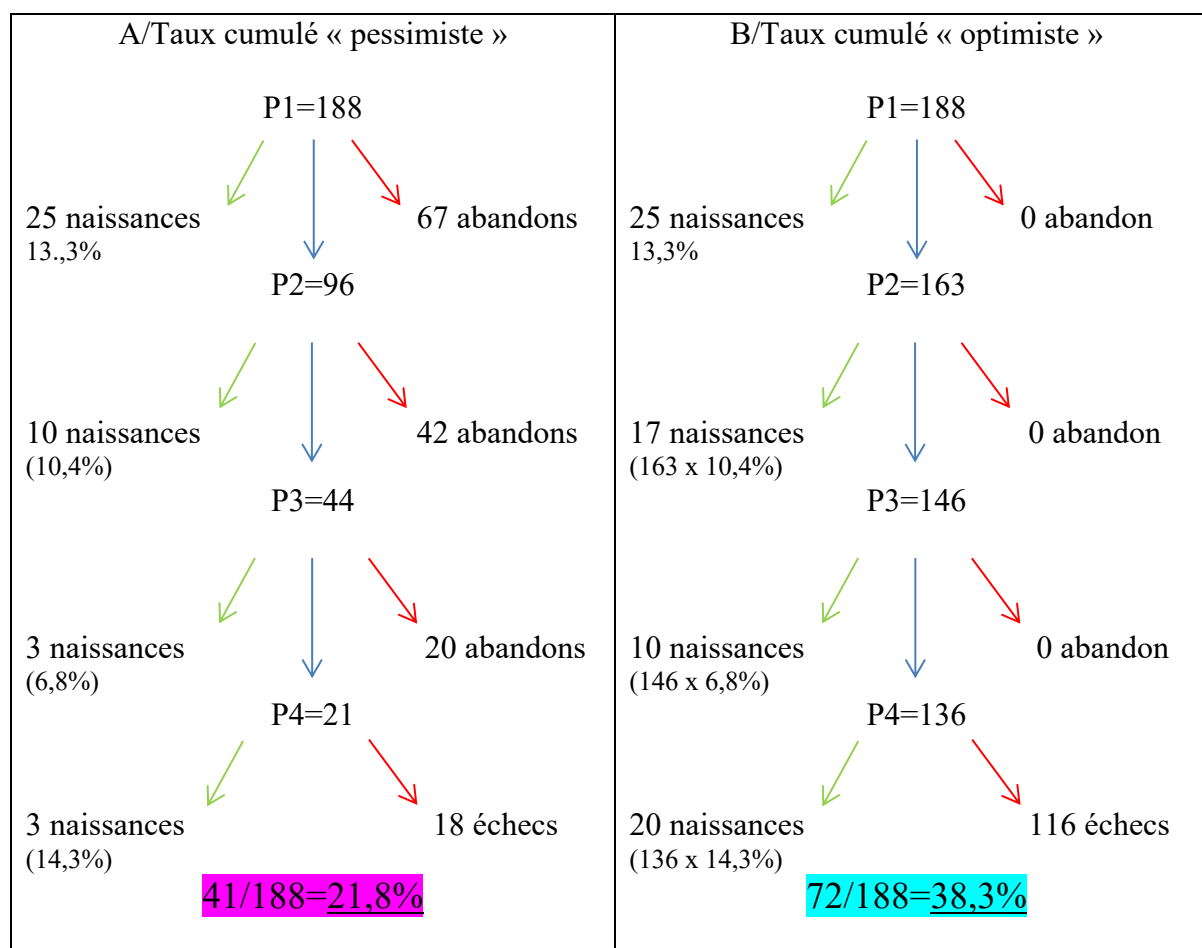


Avec ce mode de calcul et pour cette tranche d'âge, le gain en termes de naissances vivantes serait de 17,7%.

#### 4.4 Chez les femmes âgées de 39 ans et plus

**Tableau 12 :**

Comparaison des taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » chez les femmes de 39 à 42 ans



Avec ce mode de calcul et pour cette tranche d'âge, le gain en termes de naissances vivantes serait de 16,5%.

Nous observons évidemment une augmentation du nombre de naissances vivantes dans chacun des groupes par rapport aux taux cumulés « pessimistes ».

Le gain est sensiblement le même, quels que soient les groupes d'âge et se situe à près de 20 %.

**La comparaison entre les taux cumulés « pessimistes » et « optimistes » permet d'objectiver des taux « optimistes » toujours supérieurs aux « pessimistes » dans chaque groupe étudié.**

## 4- DISCUSSION

La congélation embryonnaire augmente progressivement (De Mouzon et al., 2010). Ainsi, elle concerne 38% des couples au CHRU de Tours sur la période étudiée 2011-2017.

L'intérêt du raisonnement en taux cumulé de naissance vivante est donc plus parlant pour les couples pris en charge dans notre centre. Il permet non seulement de prendre en compte les probabilités de naissances issues des TEC en plus des transferts d'embryons frais, mais aussi d'associer l'ensemble des tentatives réalisées par le couple.

Si le taux de succès (grossesse ou naissance) par cycle est le plus fréquemment communiqué, il ne renseigne pas sur la vision globale du parcours d'un couple. Néanmoins, il est encore largement utilisé en raison de sa simplicité de calcul. En effet, la difficulté dans le calcul du taux cumulé réside dans le suivi des couples tout au long de leur parcours, avec parfois des arrêts ou des tentatives réalisées dans un autre centre. Il est alors difficile d'obtenir les informations de couples ayant déjà réalisés des prises en charge dans un ou (d') autre(s) centre(s) d'AMP, de connaître les issues des transferts ou les causes d'arrêt. Ce calcul nécessite aussi un suivi fastidieux sur plusieurs années.

L'objectif de ce travail était de fournir les résultats de notre centre en taux cumulé de naissance vivante : le plus proche de la réalité pour les couples. Ainsi, sur une période de sept ans, nous avons calculé ce taux cumulé en fonction de l'âge de la femme au début de sa prise en charge d'une part, et en fonction de l'AMH d'autre part. Plus de 2300 couples et 4400 cycles ont été analysés et exploités afin de fournir des résultats adaptés à ces deux paramètres étudiés.

## 1) Influence de l'âge de la femme sur les taux cumulés

Plusieurs articles ont commencé à présenter des résultats en taux cumulé de naissance vivante : une équipe suédoise a publié en 2002 les résultats de 974 couples sous la forme de taux cumulé après 3 cycles de FIV. Les calculs étaient déclinés sous trois formes : « optimiste », « réaliste » et « pessimiste » et étaient, respectivement, après 3 cycles de 65,5%, 63,1% et 55,5% (Olivius et al., 2002). Une équipe américaine a réalisé également ces calculs après 6 cycles chez 6164 patientes sous traitement de FIV (Malizia et al., 2009). Les taux cumulés de naissance vivante étaient de 72% (pour le calcul « optimiste ») et de 51% (pour le calcul « pessimiste »).

Maheshwari a publié un article s'intéressant aux différentes méthodes de calculs des taux cumulés (Maheshwari et al., 2015). Il a notamment précisé la multiplicité des numérateurs (première naissance vivante ou nombre total de naissances issues d'un parcours global), et des dénominateurs (toute femme débutant un traitement de stimulation ou nombre de femmes ayant subi une ponction ovocytaire). Ainsi, pour un couple, sur une période moyenne de parcours de 2 ans, le choix le plus approprié est le ratio première naissance vivante sur nombre de femmes ponctionnées (cf **Tableau 13**).

### **Tableau 13 :**

Différentes suggestions de calculs de taux cumulés en fonction des paramètres d'étude de population (Maheshwari et al., 2015).

	<b>Suggested parameters</b>	<b>Account for</b>
Short term	Live birth episodes/woman/ one egg collection in a 2-year period	First live birth
Medium term	Live birth episodes/woman/one egg collection in a 5-year period	All live birth episodes (including second and further live birth) from one egg collection
Long term	Live birth episodes per woman/3 egg collections over 10 years	All live births from 3 egg collections

S'il existe une variabilité au niveau du calcul en lui-même, il en est de même pour d'autres paramètres. En effet, la comparaison des articles scientifiques révèle des difficultés puisque les facteurs d'inclusion et d'exclusion de la population peuvent faire varier considérablement les résultats. A titre d'exemple, le nombre de cycles maximum, l'âge des femmes étudiées, la stratégie de transfert ou le type de technique d'AMP, ont un impact important sur les chiffres finaux rendus par l'étude.

### 1.1 Comparaison des taux cumulés selon l'âge de la femme

Notre étude a mis en évidence un taux cumulé « pessimiste » global à 4 cycles à 56,9%.

En comparaison avec d'autres études, le taux global de ce travail est du même ordre de grandeur. De Neubourg et son équipe ont calculé, chez 1047 femmes, un taux cumulé « pessimiste » à 51% après 3 cycles, et 58% après 6 cycles (De Neubourg et al., 2010).

Une étude américaine rassemblant 14 265 couples, a montré un taux cumulé « pessimiste » à 51,9% après 4 cycles, et 53,8% après 11 cycles de FIV (Stern et al., 2010). Une équipe française a calculé un taux « pessimiste » à 44,4% après 4 cycles chez 1001 couples pris en charge en FIV (Pouly et al., 2012).

De même, Khalife et son équipe ont retrouvé un taux cumulé « pessimiste » de 61,9% après 4 cycles de FIV chez 547 femmes étudiées (Khalife et al., 2020).

Nous avons constaté que le taux cumulé décline progressivement avec l'âge de la femme, et cela de façon plus marquée à partir de 37 ans.

Malizia et son équipe ont retrouvé les mêmes résultats : plus l'âge de la femme augmente plus les taux cumulés de naissance vivante diminuent (Malizia et al., 2009). Il en est de même avec l'étude de Bodri qui a montré, de façon similaire une décroissance des naissances avec l'augmentation de l'âge de la femme de 26 à 52 ans (Bodri et al., 2014).

Une étude américaine incluant 3262 patientes a également confirmé cette notion. Les femmes les plus « jeunes » avaient le taux cumulé le plus élevé alors que les femmes les plus « âgées » avaient le taux cumulé le plus faible (Abuzeid et al., 2014).

Goldman et ses co-auteurs montrent également que plus l'âge de la femme augmente plus le taux cumulé de naissance vivante diminue (Goldman et al., 2019).

Afin de mettre en lumière l'impact de l'âge de la femme sur la qualité ovocytaire, Hogan et ses-auteurs ont calculé le taux cumulé de naissance vivante chez des femmes de 40 ans et plus en constituant un groupe avec ovocytes autologues et un groupe avec don d'ovocytes (Hogan et al., 2020). Cette étude a démontré que le taux cumulé était significativement plus élevé chez les femmes ayant eu recours à un don d'ovocytes par rapport à celles ayant utilisé leurs propres gamètes.

Dans notre travail, le taux cumulé à la quatrième ponction est le plus élevé chez les femmes de 26 ans (71,4%) et le plus faible chez celle de plus de 40 ans (14,8%).

Peu d'articles de la littérature fournissent des résultats de taux cumulés en fonction de l'âge individuel de la femme, car il est fastidieux d'effectuer ces calculs en âge individuel de 18 ans à 42 ans. Ainsi, la très grande majorité des articles constituent des groupes d'âge pour présenter leurs résultats.



## 1.2 Regroupement en groupes d'âge pertinents

Le choix de définir 4 groupes d'âge dans ce travail fait suite aux résultats obtenus lors des calculs en âge individuel. En effet pour gagner en puissance statistique, il est apparu pertinent de rassembler les âges avec des taux cumulés semblables définissant nos groupes G1 [18-33] ans, G2 [34-36] ans, G3 [37-38] ans et G4 [39-42] ans.

Il a ainsi été observé dans cette étude que plus la valeur du groupe d'âge est élevée plus le taux cumulé de naissance vivante diminue significativement. Cette diminution de chances de naissance est encore plus importante à partir de 37 ans.

Il peut s'avérer difficile de comparer nos résultats avec la littérature car les tranches d'âge définies dans les études sont très variables. Cependant, la même tendance à la diminution du taux cumulé avec l'âge de la femme est retrouvée de manière globale dans l'ensemble des études.

Hu et son équipe ont retrouvé un taux cumulé de naissance vivante, après un cycle, plus faible chez les femmes de plus de 35 ans par rapport aux femmes plus jeunes (Hu et al., 2020).

Une étude libanaise incluant 547 femmes a classé les femmes en 3 tranches d'âge : inférieur ou égal à 35 ans, 36 à 39 ans et supérieur ou égal à 40 ans (Khalife et al., 2020). Les taux cumulés ont été donnés jusqu'à 6 cycles. On peut alors comparer le premier groupe à notre G1 (18-33 ans). Après 4 cycles, il est retrouvé un taux cumulé de 66% versus 64% dans nos résultats. De même, la dernière tranche d'âge de cette étude peut être comparée à notre groupe 4 : il est retrouvé alors 22% de taux cumulé chez les femmes de 40 ans et plus, comme dans notre travail.

Kim a publié une étude comparant le taux cumulé de naissance vivante chez des femmes considérées comme « mauvaises » répondeuses (plus de 40 ans et AMH inférieure à 1,1 ng/mL) versus un groupe contrôle (Kim et al., 2020). Le taux cumulé dans le groupe contrôle était significativement plus élevé que dans le groupe des « mauvaises » répondeuses (44,9% versus 10,8% après 3 cycles).

De même, une autre étude chinoise a également étudié les femmes âgées de plus de 40 ans (Yin et al., 2019) en distinguant les « mauvaises » répondeuses et les normo-répondeuses. Le taux cumulé de naissance vivante par ponction chez les femmes âgées de 40 à 43 ans était plus élevé chez les femmes classées normo-répondeuses (15,8% contre 4,3% chez les « mauvaises » répondeuses).

### 1.3 Grossesses multiples et stratégie de transfert

Selon l'Agence de la Biomédecine, la proportion d'accouchements gémellaires en FIV en France en 2016 était de 13,3% et celle des accouchements triples de 0,2%. En ICSI, les chiffres sont, respectivement, de 12,8% et 0,1%. Globalement, le nombre moyen d'embryons transférés augmente, de façon significative, avec l'âge de la femme.

Au CHRU de Tours, le nombre d'embryons transférés dépend de l'âge de la femme : si la femme a moins de 37 ans, le transfert d'un seul embryon lui sera proposé pour ses deux premiers transferts. Si la femme a 37 ans et plus, on lui proposera d'emblée le transfert de 2 embryons. Cette stratégie a pour but d'augmenter le taux de grossesse chez les femmes plus « âgées » sans augmenter significativement le taux de naissance multiple. En effet, on sait que les grossesses multiples sont associées à un risque accru de complications : pré-éclampsie, diabète gestationnel, retard de croissance intra-utérin ou naissance prématurée (Norwitz et al., 2005).

Les taux de naissance multiple de notre étude varient de 7,3% à 11,4% selon les groupes d'âge sans différence significative entre ceux-ci. On dénombre une seule grossesse triple dans le groupe des femmes de 18 à 33 ans.

De Neubourg a présenté dans son étude un taux de naissance gémellaire plus faible que le nôtre, puisqu'il était seulement de 6,7% (De Neubourg et al., 2010).

A l'inverse, nos taux de naissance multiple sont bien inférieurs à ceux dans d'autres pays. Au Liban, une étude rapporte 38,4% de grossesses multiples : 83,1% de grossesses gémellaires et 15,7% de grossesses triples (Khalife et al., 2020). Cela est évidemment dû à une stratégie de transfert différente de la nôtre puisque la moyenne d'embryons transférés dans cette étude est de 2,7. D'autres taux de grossesse multiple sont encore plus élevés dans des pays d'Amérique du Sud ou d'Asie du Sud-Est (Ishihara et al., 2015).

Une équipe française a calculé le taux cumulé de naissance vivante en fonction du nombre d'embryons transférés chez des femmes de moins de 36 ans ayant une bonne fonction ovarienne (Fauque et al., 2010). Le groupe ayant le transfert d'un seul embryon ne présentait pas de taux cumulé plus faible par rapport au groupe ayant eu le transfert de 2 embryons. Par contre, le taux de naissance multiple était significativement différent avec 37,5% de naissance gémellaire pour les femmes ayant bénéficié du transfert de 2 embryons contre 3,5% dans l'autre groupe.

Une étude canadienne a comparé, chez les femmes âgées de 40 à 43 ans, le taux cumulé de naissance vivante entre un groupe ayant un transfert d'un blastocyste à J5 (puis le transfert de ses embryons surnuméraires congelés) et un groupe ayant un transfert de 2 blastocystes à J5 (Tannus et al., 2017). Le taux cumulé de naissance vivante était similaire dans les 2 groupes, mais le taux de naissance multiple était significativement plus faible dans le groupe de transfert d'un seul blastocyste.

Si le choix de transférer un seul embryon chez des femmes jeunes avec une bonne réserve ovarienne ne représente pas un handicap pour obtenir une naissance vivante, il se pose alors de définir une population qui pourrait bénéficier de ces transferts mono-embryonnaire. Les paramètres à définir concerne l'âge de la femme, sa réserve ovarienne et bien sur le nombre et la qualité des embryons obtenus.

#### 1.4 Evolution des naissances issues de TEC selon l'âge maternel

La proportion des naissances issues des transferts d'embryons congelés évolue selon l'âge de la femme : plus l'âge augmente, plus l'apport des naissances issues d'embryons congelés est faible (23,5% dans le groupe des femmes de 18-33 ans versus 14,6% dans le groupe des femmes âgées de 39 ans et plus). Cela peut s'expliquer d'une part, par un nombre moyen d'embryons obtenus à J2 significativement plus faible chez les femmes les plus « âgées » et d'autre part par le fait que le nombre d'embryons transférés à l'état frais augmente avec l'âge ; réduisant de fait le nombre d'embryons surnuméraires congelables.

Devant les améliorations méthodologiques et technologiques de la culture puis de la congélation embryonnaire, les taux de naissance issues des TEC augmentent progressivement (Evans et al., 2014). Guerif et son équipe ont d'ailleurs rapporté un meilleur taux d'implantation pour les TEC lorsque les blastomères étaient intacts (22%) en comparaison aux embryons en partie lysés (7,2%) (Guerif et al., 2002).

L'émergence du freeze-all en FIV est aujourd'hui d'actualité pour des raisons thérapeutiques ou logistiques.

## **2) Taux cumulés et AMH**

D'après notre étude, pour chaque classe d'âge, une valeur d'AMH plus élevée est globalement associée à un meilleur taux cumulé de naissance vivante. Cependant, cela devient moins évident à partir de 37 ans où l'influence de l'AMH sur le taux cumulé n'est plus aussi marquée.

Hu et son équipe retrouvent, chez 9494 femmes, une augmentation du taux cumulé au premier cycle avec l'augmentation de l'AMH (Hu et al., 2020) : une AMH comprise entre 5 et 7 ng/mL offre le taux cumulé le plus élevé.

### **2.1 Choix des groupes d'AMH**

Dans ce travail, nous avons défini des groupes d'AMH en constituant les 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles propres à chaque groupe d'âge de femmes, définissant ainsi des groupes « AMH basse », « AMH normale » et « AMH haute ». D'autres études ont également utilisé cette méthode : une équipe française a étudié les taux cumulés de naissance vivante en fonction de l'âge et l'AMH pour des couples suivis en inséminations intra utérines (IIU). Ils ont alors constitué les classes d'AMH avec les 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles (Moreau et al., 2019). Les groupes d'âge constitués dans cette étude ne sont pas similaires aux nôtres, mais les valeurs des 25<sup>ème</sup> percentiles sont du même ordre de grandeur que celles de notre étude (de 1,6 ng/mL à 1,0 ng/mL en augmentant dans leurs tranches d'âge, et de 1,8 à 1,2 ng/mL dans notre étude).

Zhang et son équipe ont également créé leurs groupes d'AMH de la même façon avec une cohorte de 9431 femmes (Zhang et al., 2019). Le groupe des femmes de moins de 35 ans affiche un 25<sup>ème</sup> percentile à 1,32 ng/mL et un 75<sup>ème</sup> percentile à 3,99 ng/mL, alors que celui des femmes de 35 ans et plus présente un 25<sup>ème</sup> percentile à 0,62 ng/mL et un 75<sup>ème</sup> percentile à 2,41 ng/mL. Ces valeurs sont assez différentes de celles calculées dans notre travail.

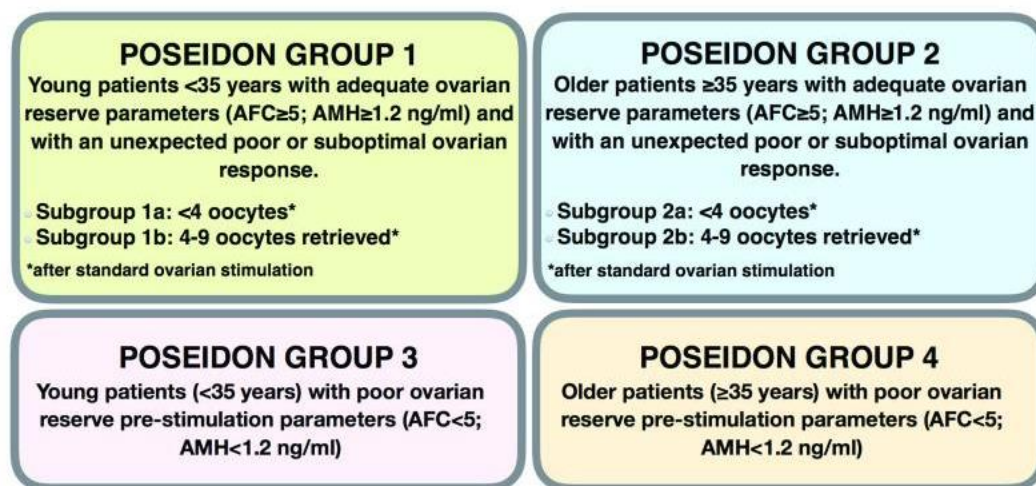
Quant aux valeurs de taux cumulés, Zhang observe des taux cumulés qui s'étendent de 56% à 73% dans le groupe des femmes « jeunes », alors que nous observons dans nos groupes un taux cumulé de 43 % à 68%. Dans le groupe des femmes plus « âgées », il observe des taux cumulés de 20% à 53% pour celles ayant une « AMH haute ». Dans notre étude, ils se situent entre 17% et 50%.

D'autres études ont plutôt défini des valeurs chiffrées afin de répartir les valeurs d'AMH dans différents groupes. Une équipe chinoise a ainsi créé des groupes d'AMH de 0 à 1 ng/mL puis de 1 à 3 ng/mL et ainsi de suite (Hu et al., 2020). Elle a alors observé que le taux cumulé augmente avec les valeurs de l'AMH (et significativement lorsque l'AMH est comprise en 3 et 7 ng/mL).

Alson et son équipe ont également choisi de faire un groupe d'AMH inférieure à 10 pmol/L, entre 10 et 30 pmol/L et supérieure à 30 pmol/L (Alson et al., 2018) mais ont, quant à eux, calculé des taux de naissance. Il a d'ailleurs retrouvé une association entre la valeur d'AMH et le taux de naissance vivante.

## 2.2 Taux cumulé chez les femmes de « mauvais » pronostic

Une nouvelle classification est apparue en 2016 pour les patientes avec une réserve ovarienne diminuée ou une réponse décevante au traitement de stimulation en AMP (Humaidan et al., 2016). Le groupe POSEIDON a ainsi défini 4 groupes de femmes selon l'âge, le CFA et la valeur de l'AMH (cf **Figure 30**).



**Figure 30 :**

Définition des 4 groupes de patientes avec un pronostic défavorable en AMP selon la classification POSEIDON (Humaidan et al., 2016)

Il doit être noté que la valeur seuil de l'AMH à 1,2 ng/mL retrouvée dans la classification, correspond à notre 25<sup>ème</sup> percentile défini dans nos groupes d'âge 3 et 4. Ainsi les femmes

classées dans ces deux groupes et avec une « AMH basse » pourraient alors appartenir au groupe POSEIDON 4.

Selon Abdullah et ses co-auteurs, les taux cumulés « pessimistes » après 3 cycles de FIV chez les groupes POSEIDON 1, 2, 3 et 4 sont de 77%, 43%, 51% et 22% respectivement (Abdullah et al., 2020). Il en est de même pour Leijdekkers qui retrouve globalement, dans son étude une diminution des taux cumulés, après 18 mois, avec l'élévation du groupe POSEIDON (Leijdekkers et al., 2019). Les femmes POSEIDON 1 ont un taux cumulé « pessimiste » situé entre 63 et 67%, celles POSEIDON 2 présentent un taux cumulé « pessimiste » entre 41% et 52%. Le groupe POSEIDON 3 affiche un taux à 58% et le groupe POSEIDON 4 un taux à 37%.

De nombreuses études se sont intéressées au pronostic des femmes en FIV notamment pour les femmes appartenant aux groupes POSEIDON 3 et 4. Ainsi Liu et son équipe ont publié une étude de 260 femmes classées dans les derniers groupes POSEIDON (Liu et al., 2020). Ils ont alors démontré que l'âge et l'AMH étaient significativement corrélés au taux cumulé de naissance vivante : des valeurs optimales de seuils de 36,5 ans et de 0,725 ng/mL ont été retrouvées pour prédire une naissance vivante sur un cycle de stimulation ovarienne.

Les femmes ayant une AMH inférieure à 1,2 ng/mL font l'objet de nombreuses études suite à la classification POSEIDON : l'une d'elle démontre d'ailleurs que les taux de naissances ne sont pas plus élevés en FIV qu'en IIU pour les femmes ayant cette faible AMH (Sapet et al., 2020). En effet, cette équipe française a étudié 462 femmes ayant une AMH inférieure à 1,2 ng/mL et a démontré des taux de naissances similaires en FIV (13,0%) et en IIU (13,3%). En FIV, plus de 40% des femmes n'ont pas obtenu leur transfert ; cela suggère alors que la diminution de réserve ovarienne n'est pas une indication de FIV par rapport à l'IIU.

Si l'on compare ces résultats avec notre étude, les femmes classées « AMH faible » dans nos groupes 3 et 4 sont celles ayant une AMH inférieure à 1,2 ng/mL. Le taux cumulé au premier cycle est de 21,6% pour le groupe 3 et 18,8% pour le groupe 4, nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux de l'étude citée précédemment.

Les femmes de plus de 40 ans sont aussi étudiées plus spécifiquement. Kim a publié une étude comparant le taux cumulé de naissance vivante chez des femmes considérées mauvaises répondeuses (plus de 40 ans et AMH inférieure à 1,1 ng/mL) versus un groupe contrôle (Kim et al., 2020). Le taux cumulé dans le groupe contrôle était significativement plus élevé que dans le groupe des « mauvaises » répondeuses (44,9% versus 10,8% après 3 cycles).

On peut d'ailleurs s'interroger sur la répartition des valeurs d'AMH dans notre groupe des femmes de 39 à 42 ans : la valeur du 25<sup>ème</sup> percentile est la même que celle du groupe des femmes de 37 à 38 ans et la répartition des valeurs est similaire entre ces 2 groupes sur la Figure 29. Un biais de sélection concerne les femmes de 39 ans et plus : les habitudes de notre centre sont de sélectionner les dossiers de ces femmes. En effet, lorsqu'elles ont une AMH inférieure à 1 ng/mL, il est habituel de refuser une prise en charge en FIV.

Enfin, si l'AMH reste un marqueur majeur de réserve ovarienne, il permet d'en évaluer la quantité et non la qualité. Une étude française de Guerif montre que l'AMH est associée à un nombre d'ovocytes réduit à la ponction mais elle ne permet pas de prédire la maturité nucléaire de ceux-ci ni la qualité des embryons précoces obtenus (Guerif et al., 2009).



### **3) Taux cumulés optimistes**

Les taux cumulés « optimistes » majorent l'effectif des couples réalisant un nouveau cycle puisque cela suppose que chaque couple continue son parcours sans arrêt de parcours, et avec la même probabilité de succès.

Ce mode de calcul a été utilisé dans notre travail car ce type de résultat est publié dans la littérature. Globalement, il objective entre 15% et 20% de gain en termes de naissances vivantes.

Au final, ce taux cumulé « optimiste » est le plus élevé chez les femmes les plus « jeunes » (82,5%) et le plus faible chez les femmes les plus « âgées » (38,3%). La différence se situe ainsi du simple au double.

En comparaison avec la littérature, Osmanagaoglu a retrouvé un taux cumulé « optimiste » après 4 cycles de FIV à 76% (Osmanagaoglu et al., 1999). Ce résultat concerne les femmes ayant moins de 37 ans et est donc comparable à nos résultats dans les groupes 1 et 2 (82,5% et 76,5%).

Un autre taux n'a pas été calculé dans ce travail, il se situe entre le taux « optimiste » et le taux « pessimiste » : c'est le taux « réaliste ». Comme son nom l'indique, il s'approche plus de la réalité d'un centre de FIV car il permet de dissocier les arrêts de prise en charge pour cause personnelle ou médicale. Il inclut alors à la tentative suivante uniquement les arrêts pour cause personnelle en supposant que si ces couples avaient poursuivi leur prise en charge ils auraient eu les mêmes chances de succès que ceux qui n'abandonnent pas.

Une étude s'est intéressée aux causes d'arrêt de parcours des couples prises en charge en AMP (Gameiro et al., 2012). La cause la plus importante (près de 40%) est le report ou l'arrêt de traitement. C'est ensuite la charge psychologique (19%) qui est le deuxième élément d'arrêt, puis les problèmes relationnels ou personnels (17%).

Il existe des études qui évaluent l'impact d'autres paramètres que ceux analysés dans ce travail, sur le taux cumulé de naissance vivante.

Pour en citer quelques-unes, De Croo et ses co-auteurs ont calculé le taux cumulé de naissance par ponction en fonction de **la stratégie de transfert (stade clivé versus stade blastocyste)** (De Croo et al., 2019). Il a été démontré que le taux cumulé était plus élevé au stade blastocyste en comparaison avec le stade clivé (25,5% versus 23,7%) mais sans différence significative.

Abuzeid et ses co-auteurs ont, quant à eux, calculé le taux cumulé « optimise » de naissance vivante selon **le jour de transfert et l'âge de la femme** (Abuzeid et al., 2014). A la différence de la précédente étude citée, cette dernière a effectué le calcul du taux cumulé à la fin de 3 cycles de FIV. Ils ont également retrouvé un taux cumulé « optimiste » plus élevé au stade blastocyste (66% pour les transferts à J3 contre 79% pour les transferts à J5).

Deux équipes (Australie et de Nouvelle-Zélande) se sont intéressées au nombre optimal d'ovocytes à recueillir à la ponction pour avoir le taux cumulé par ponction le plus élevé possible (Law et al., 2019). Chez les femmes de 18 à 35 ans, un plateau à environ 72% de taux cumulé par ponction est atteint pour 25 ovocytes. Pour celles âgées de 36 à 44 ans, il n'existe pas de valeur seuil indicative d'un palier. Plus le nombre d'ovocytes recueillis augmente, plus le taux cumulé augmente sans atteindre de plateau. A partir de 45 ans, il faut environ 9 ovocytes pour atteindre un taux cumulé à 5%.

Enfin dans un autre contexte, Cameron et son équipe ont étudié les taux cumulés de naissance vivante en classant **les femmes selon leur parité** : aucune grossesse précédente, un antécédent de fausse couche ou une naissance vivante auparavant (Cameron et al., 2017). Ils ont alors trouvé que le taux cumulé « pessimiste » à 4 cycles était le plus élevé chez les femmes ayant déjà eu une naissance vivante (52%), et que ce taux était plus élevé chez les femmes ayant un antécédent de fausses couches (43%) que chez les nulligestes (32%).

Ce travail est, à notre connaissance, la première étude à rapporter des calculs de taux cumulés de naissance vivante en fonction de l'âge de la femme et de l'AMH après 4 cycles de FIV. Nous avons calculé initialement des taux en âge individuel avant de regrouper certains âges. Il n'est pas retrouvé dans la littérature de calculs de taux cumulés sans regroupement sur l'âge pour le moment. Nous avons inclus nos patientes durant une période de 7 ans dans le but de constituer une cohorte assez importante afin d'être comparable aux autres études actuellement publiées. Les groupes d'AMH n'ont pas été classés sur la base de la classification de POSEIDON puisque le CFA n'est pas entré en compte dans notre étude. En effet, il ressort que ce paramètre est moins pertinent que l'âge de la femme et l'AMH pour prédire la réponse à un traitement de stimulation en FIV (Référentiel ESHRE).

Même si nous avons réalisé les calculs de taux « optimistes » en fonction de l'âge de la femme, les taux exprimés en fonction de l'AMH sont les taux « pessimistes », les plus proches de la réalité et plus explicites pour un couple pris en charge. Les taux « optimistes » peuvent être faussement flatteurs même s'ils sont retrouvés dans de nombreuses publications, générant des valeurs souvent très élevées.

Enfin dans ce travail de thèse, nous avons également choisi d'utiliser une naissance vivante comme succès dans la définition du taux cumulé, plutôt que l'obtention d'une grossesse débutante qui n'est finalement pas l'aboutissement final d'un couple pris en charge. De nombreux événements peuvent intervenir pendant une grossesse ne permettant pas la naissance vivante d'un enfant.

La limite principale de ce travail concerne notre méthodologie. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective donc à faible puissance. Ensuite, les femmes ayant arrêté leur traitement de stimulation, quelle que soit la raison, n'ont pas été comptabilisées comme un cycle puisqu'elles n'ont pas été ponctionnées. Cet effectif exclu, rend un taux cumulé légèrement plus flatteur qu'il ne l'est réellement. Cela concerne surtout les femmes avec une faible réponse ovarienne (essentiellement les femmes plutôt « âgées » avec une AMH faible). Toutefois, à notre connaissance, aucun article n'a été publié à ce jour en intégrant les femmes initiant un traitement, dans un calcul de taux cumulé de naissance.

# 5- CONCLUSION

Ce travail a permis de faire un état des lieux des naissances en termes de taux cumulés. Avec la place de plus en plus importante de la congélation embryonnaire, le principe de calcul de taux cumulé permet de prendre en considération les naissances issues de TEC. Cette approche donne alors une vision globale et plus informative aux couples en début de parcours.

L'association d'un système de congélation performant et d'une stratégie de transfert adaptée aux âges et aux rangs de ponction des patientes, a permis d'atteindre un taux cumulé « pessimiste » global à 56,9%. En d'autres termes, un couple qui commence son parcours de FIV dans notre centre a plus d'une chance sur deux d'obtenir une naissance vivante à la fin de son parcours.

Afin d'affiner nos résultats, nous avons établi des classes d'âge et d'AMH. Ce travail met alors en évidence :

- un taux cumulé « pessimiste » de naissance vivante plus élevé chez les femmes « jeunes » en comparaison avec les femmes les plus « âgées »,
- un taux de naissance multiple à environ 8%. Malgré un nombre d'embryons transférés croissant avec l'âge, la fréquence des grossesses gémellaires ne suit pas la même courbe.
- un apport de la congélation embryonnaire plus important chez les femmes plus « jeunes » : elles obtiennent alors plus d'embryons congelés et plus de naissances suite aux TEC.
- un taux cumulé « pessimiste » croissant avec la valeur de l'AMH jusqu'à 36 ans, puis ensuite une stabilité du taux quelle que soit la valeur de l'AMH.

L'évaluation de la réserve ovarienne représente un critère majeur de prise en charge actuel dans un centre de FIV. C'est pourquoi nous avons retenu et analysé deux paramètres forts permettant de statuer sur la fonction ovarienne chez une femme : son âge et la valeur de son AMH.

Si l'idéal serait de permettre une prise en charge personnalisée des patientes, il est cependant difficile de raisonner sur deux paramètres précis seuls. Une prise en charge globale et multiparamétrique serait plus appropriée avec notamment l'estimation du CFA, l'IMC, puis la qualité embryonnaire lors du transfert ainsi que la synchronisation endométriale. Si nous nous sommes principalement intéressés aux paramètres féminins, les caractéristiques du sperme entrent également en jeu dans la réussite d'une tentative de FIV. Un modèle de calcul statistique existe d'ailleurs pour évaluer les probabilités d'obtention d'un embryon euploïde

pour le transfert : « the ART calculator » (Esteves et al., 2019). Il prend alors en compte uniquement trois éléments : l'âge de la femme, l'origine du sperme et le nombre d'ovocytes matures. L'ensemble ayant un impact fort sur les naissances vivantes en AMP.

## 6- BIBLIOGRAPHIE

- Abdullah R K, Liu N, Zhao Y, Shuang Y, Shen Z, Zeng H, Wu J. Cumulative live-birth, perinatal and obstetric outcomes for POSEIDON groups after IVF/ICSI cycles: a single-center retrospective study. *Sci Rep*. 2020 Jul 16;10(1):11822.
  
- Abuzeid M I, Bolonduro O, La Chance J, Abozaid T, Urich M, Ullah K, Ali T, Ashraf M, Khan I. Cumulative live birth rate and assisted reproduction: impact of female age and transfer day. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(3):145-9.
  
- Alson S S E, Bungum L J, Giwercman A, Henic E. Anti-müllerian hormone levels are associated with live birth rates in ART, but the predictive ability of anti-müllerian hormone is modest. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun; 225:199-204.
  
- Bodri D, Kawachiya S, De Brucker M, Tournaye H, Kondo M, Kato R, Matsumoto T. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2014 May;28(5):572-81.
  
- Bretherick KL, Fairbrother N, Avila L, Harbord SHA, Robinson WP. Fertility and aging: do reproductive-aged Canadian women know what they need to know? *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2162-8.
  
- Broer S, Mol B, Hendriks D, Broekmans F. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):705-14.
  
- Cameron N J, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon D J. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod* . 2017 Nov 1;32(11):2287-2297.
  
- Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986 Jun 6;45(5):685-98.



- Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattéi MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Frézal J. Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet.* 1987;44(1):2-6.
  
- Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):268-73.
  
- De Croo I, Colman R, De Sutter P, Tilleman K. Blastocyst transfer for all? Higher cumulative live birth chance in a blastocyst-stage transfer policy compared to a cleavage-stage transfer policy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019 Jun ;11(2):169-176.
  
- De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla J A, Ferraretti A P, Korsak V, Kupka M, Nygren K G, Nyboe Andersen A, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010 Aug;25(8):1851-62.
  
- De Neubourg D, Daels C, Elseviers M, Mangelschots K, Vercruyssen M, Van Royen E. Cumulative live-birth delivery after IVF/ICSI since the progressive introduction of single-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jun;20(6):836-42.
  
- Dewailly D, Yding Andersen C, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey T W, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson S M, Visser J A, Wallace W H, Anderson R A. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* May-Jun 2014;20(3):370-85.
  
- Esteves S C, Carvalho J F, Bento F C and Jonathan Santos, The POSEIDON Group. A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 ; 10: 99.

- Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update*. 2014;20:808–21.
  
- Fauque P, Jouannet P, Davy C, Guibert J, Viallon V, Epelboin S, Kunstmann J-M, Patrat C. Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):927-35
  
- Ferraretti A P, La Marca A, Fauser B C J M, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE Consensus on the Definition of 'Poor Response' to Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: The Bologna Criteria. *Hum Reprod* 2011 Jul;26(7):1616-24.
  
- Forman E J, Upham K, Cheng M, Zhao T, Hong K H, Treff N R, Scott Jr R T. Comprehensive chromosome screening alters traditional morphology-based embryo selection: a prospective study of 100 consecutive cycles of planned fresh euploid blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2013 Sep;100(3):718-24.
  
- Franasiak J M, Forman E J, Hong K H, Werner M D, Upham K M, Treff N R, Scott Jr R T. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* . 2014 Mar;101(3):656-663.e1.
  
- Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak C M. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*. Nov-Dec 2012;18(6):652-69.
  
- Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3434-40.

- Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Van de Meerssche M, Valkenburg M. Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 1999 Oct;14(10):2581-7.
  
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D H. Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Jun 17;8:64.
  
- Goldman R H, Farland L V, Thomas A M, Zera C A, Ginsburg E S. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6): 617.e1-617.e13.
  
- Guerif F, Bidault R, Cadoret V, Couet ML, Lansac J, Royere D. Parameters guiding selection of best embryos for transfer after cryopreservation: a reappraisal. *Hum Reprod*. 2002 May;17(5):1321-6.
  
- Guerif F, Lemseffer M, Couet M-L, Gervereau O, Ract V, Royère D. Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Sep;70(4):230-4.
  
- Hansen K., Knowlton NS., C. Thyer A, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*, Volume 23, Issue 3, March 2008, Pages 699–708.
  
- Hogan R G, Wang A Y, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol B W, Sullivan E A. Having a baby in your 40s with assisted reproductive technology: The reproductive dilemma of autologous versus donor oocytes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 May 18.
  
- Hu K-L, Liu F-T, Xu H, Li R, Qiao J. Association of serum anti-Müllerian hormone and other factors with cumulative live birth rate following IVF. *Reprod Biomed Online*. 2020 May;40(5):675-683.

- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R and Esteves S C. The novel POSEIDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology’ and its proposed marker of successful outcome. Version 1. F1000Res. 2016; 5: 2911. Published online 2016 Dec 23.
  
- Iliodromiti S, Anderson R A, Nelson S M. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. Nov-Dec 2015;21(6):698-710.
  
- Irani M, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Xu K. Does maternal age at retrieval influence the implantation potential of euploid blastocysts? *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr;220(4):379.e1-379.e7.
  
- Ishihara O, Adamson G D, Dyer S, De Mouzon J, Nygren K G, Sullivan E A, Zegers-Hochschild F, Mansour R. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007. *Fertil Steril* . 2015 Feb;103(2):402-13. e11.
  
- Jeppesen J.V., Anderson R.A., Kelsey T.W., Christiansen S.L., Kristensen S.G., Jayaprakasan K., Raine-Fenning N., Campbell B.K., Yding Andersen C. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular Human Reproduction*, Volume 19, Issue 8, August 2013, Pages 519–527.
  
- Journal officiel de la République française, Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l’arrêté du 11 avril 2008.  
Site internet : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20170630\\_rbpamp.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20170630_rbpamp.pdf)
  
- Kelsey Thomas W, Wright P, Nelson S M, Anderson R A, Wallace W H. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6(7):e22024.
  
- Khalife D, Nassar A, Khalil A, Awwad J, Musa A A, Hannoun A, El Taha L, Khalifeh F, Abiad M, Ghazeeri G. Cumulative Live-Birth Rates by Maternal Age after One or Multiple

In Vitro Fertilization Cycles: An Institutional Experience. *Int J Fertil Steril*. 2020 Apr;14(1):34-40.

- Kim S J, Lee D, Kim S K, Jee B C, Kim S H. Cumulative live birth rate after up to three consecutive embryo transfer cycles in women with poor ovarian response. *Clin Exp Reprod Med*. 2020 Jun;47(2):135-139.

- Kissell K A, Danaher M R, Schisterman E F, Wactawski-Wende J , Ahrens K A, Schliep K, Perkins N J, Sjaarda L, Weck J, Mumford S L. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod* . 2014 Aug;29(8):1764-72.

- Kruszyńska A and Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. Published online 2017 Jun 30.

- La Marca A, Sighinolfi G., Radi D., Argento C., Baraldi E., Carducci Artensio A., Stabile G., Volpe A.. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, Volume 16, Issue 2, March-April 2010, Pages 113–130.

- La Marca A, Sunkara S K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. Jan-Feb 2014;20(1):124-40.

- Law Y J, Zhang N, Venetis C A, Chambers G M, Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2019 Sep 29;34(9):1778-1787.

- Leijdekkers J A, Eijkemans M J C, Van Tilborg T C, Oudshoorn S C, Van Golde R J T, Hoek A, Lambalk C B, Peter de Bruin J, Fleischer K, Mochtar M H, Kuchenbecker W K H, Laven J S E, Mol B W J, Torrance H L, Broekmans F J M, OPTIMIST study group. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum Reprod*. 2019 Jun 4;34(6):1030-1041.

- Liu K E, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Aug;39(8):685-695.
  
- Liu L, Zhou C. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count differ in their ability to predict cumulative treatment outcomes of the first complete ovarian stimulation cycle in patients from POSEIDON groups 3 and 4. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jul 19.
  
- Magnus M C, Wilcox A J, Morken N H, Weinberg C R, Håberg S E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019 Mar 20;364:l869.
  
- Maheshwari A, McLernon D, Bhattacharya S. Cumulative live birth rate: time for a consensus? *Hum Reprod.* 2015 Dec;30(12):2703-7
  
- Malizia B A, Hacker M R, Penzias A S. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):236-43.
  
- Miao YL, Kikuchi K, Sun QY, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum Reprod Update.* 2009 Sep-Oct;15(5):573-85
  
- Moragianni VA, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;22(3):189-92.
  
- Moreau J, Gatimel N, Simon C, Cohade C, Lesourd F, Parinaud J, and Léandri R. Age-specific anti-Mullerian hormone (AMH) levels poorly affects cumulative live birth rate after intra-uterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Jul; 3: 100043. Published online 2019 May 13
  
- Nagaoka S I, Hassold T J, Hunt P A. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012 Jun 18;13(7):493-504.
  
- National Institute for Clinical Excellence 2004 Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline 11 (website: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

- Norwitz E R, Edusa V, Park J S. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol* . 2005 Oct;29(5):338-48.
  
- Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):505-10.
  
- Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod* . 1999 Oct;14(10):2651-5.
  
- Pouly J-L, Ouziel L, Gremeau A S, De Mouzon J, Janny L, Vignancour S, Dejou L, Brugnon F. Factors affecting the cumulative live birth rate in IVF cycles. Retrospective analysis of a 1001 couples cohort. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Apr;40(4):219-25.
  
- Rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine, site internet : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm#t3>
  
- Richards JS, Pangas S A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010 Apr;120(4):963-72.
  
- Sapet C, GavaillecA, Sesques A, Freour T, Subtil F, Salle B. Results of in vitro fertilization versus intrauterine insemination in patients with low anti-Müllerian hormone levels. A single-center retrospective study of 639+ 119 cycles. *Gynecol Obstet Hum Reprod* . 2020 Jul 17;101874.
  
- Shapiro B S, Daneshmand S T, Desai J, Garner F C, Aguirre M, Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jul;33(1):50-5.
  
- Shi W, Zhou H, Tian L, Zhao Z, Zhang W and Shi J. Cumulative Live Birth Rates of Good and Low Prognosis Patients According to POSEIDON Criteria: A Single Center Analysis of

18,455 Treatment Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 409. Published online 2019 Jun 26.

- Site internet Agence de la biomédecine : rapport médical et scientifique 2018.

<https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-la-procreation>

- Site internet: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- Statistiques Insee, Insee Première, numéro 1642, paru le 27 mars 2017. Site internet : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>.

- Stern J E, Brown M B, Luke B, Wantman E, Lederman A, Missmer S A, Hornstein M D. Calculating cumulative live-birth rates from linked cycles of assisted reproductive technology (ART): data from the Massachusetts SART CORS. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1334-40.

- Tannus S, Cohen Y, Son W-Y, Shavit T, Dahan M H. Cumulative live birth rate following elective single blastocyst transfer compared with double blastocyst transfer in women aged 40 years and over. *Reprod Biomed Online*. 2017 Dec;35(6):733-738.

- Te Velde E R , Scheffer G J, Dorland M, Broekmans F J, Fauser B C. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 Oct 25;145(1-2):67-73.

- The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589.

- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M L, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste J M, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991 Jul;6(6):811-6.

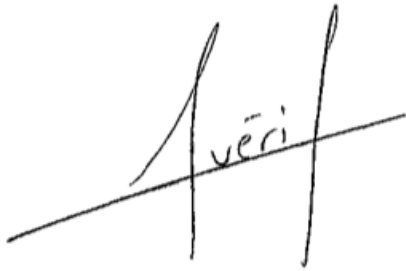
- Toner J P, Seifer D B. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril* . 2013 Jun;99(7):1825-30.



- United States Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Site internet : [www.cdc.gov/art/NationalSummary\\_SuccessRates.htm](http://www.cdc.gov/art/NationalSummary_SuccessRates.htm)
  
- Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, Eestermans W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Human Reproduction*, Volume 14, Issue 9, September 1999, Pages 2345–2349.
  
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10.
  
- Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *Plos One*. 2010 Jan 27;5(1):e8772.
  
- Weenen C, Laven J S E, Von Bergh A R M, Cranfield M, Groome N P, Visser J A, Kramer P, Fauser C.J.M., Themmen A P.N.. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction*, Volume 10, Issue 2, February 2004, Pages 77–83.
  
- Yin H, Jiang H, He R, Wang C, Zhu J, Cao Z. Cumulative live birth rate of advanced-age women more than 40 with or without poor ovarian response. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;58(2):201-205.
  
- Zarek S M. , Mitchell E M., Sjaarda L A, Mumford S L., Silver R M., Stanford J B., Galai N, White M V., Schliep K C., DeCherney A H., and Schisterman E F. Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov; 100(11): 4215–4221. Published online 2015 Sep 25.
  
- Zhang B, Meng Y, Jiang X, Liu C, Zhang H, Cui L, and Chen Z-J. IVF outcomes of women with discrepancies between age and serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 ; 17: 58. Published online 2019 Jul 16.



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Veri', is written over a horizontal line.

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

## PETIT Claire

97 pages – 13 tableaux – 30 figures

### Résumé

**Introduction :** Selon les données de l'Agence de la Biomédecine, aujourd'hui en France, environ 30% des enfants nés après Assistance Médicale à la Procréation sont issus de Transferts d'Embryon Congelé (TEC). Un mode de calcul appelé taux cumulé de naissance vivante présente l'intérêt d'intégrer tous les cycles y compris les TEC. Pour un couple, l'estimation de ses chances de succès sous cette forme est plus informative car ce taux évalue la probabilité de naissance à l'issue d'un parcours global de FIV.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au sein du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHRU de Tours. 2361 couples pris en charge en FIV intraconjugale ont été inclus durant la période 2011-2017. Nous avons calculé le taux cumulé de naissance vivante de la première à la quatrième ponction en fonction de l'âge de la femme et de la valeur de l'hormone anti-Müllerienne (AMH).

**Résultats :** 4463 cycles ont été réalisés au total sur cette période. Le taux cumulé de naissance vivante pour l'ensemble de la population était de 56,9%. La contribution des TEC aux naissances était de 25%, 19%, 12% et 17% pour les ponctions 1, 2, 3 et 4, respectivement. Chez les femmes les plus jeunes (18-33 ans), le taux cumulé de naissance vivante était de 64,1%. Un premier palier a été observé à 34 ans (56,9%), puis un second à 37 ans (45,4%). Une franche diminution (14,8%) caractérise les femmes de 41-42 ans. Le taux de naissance multiple est globalement stable, autour de 10%, quel que soit l'âge de la femme. La proportion de naissances issues de TEC tend à diminuer avec l'âge de la femme (23,5% dans le groupe 18-33 ans versus 14,6% dans le groupe 39-42 ans) mais sans atteindre la significativité. L'analyse du taux cumulé de naissance vivante en fonction de l'AMH et de l'âge de la femme montre un déclin progressif. Les taux cumulés les plus élevés (supérieurs à 65,0%) sont observés chez les femmes de 18-33 ans avec une « AMH normale » ou « haute ». Chez les femmes de 34-36 ans, une « AMH haute » est requise pour atteindre ces résultats. Chez les femmes de 39-42 ans, le taux cumulé de naissance vivante est toujours beaucoup plus faible (25%) quelle que soit la valeur de l'AMH.

**Conclusion /Discussion :** L'analyse du taux cumulé de naissance vivante éclaire sur l'efficacité globale de la prise en charge en FIV. Il est à noter qu'à partir de 39 ans, le taux cumulé de naissance vivante n'est pas amélioré par une AMH favorable (« normale » ou « haute »).

**Mots clés :** Taux cumulé de naissance vivante, âge maternel, hormone anti-Müllerienne

### Jury :

Président du Jury : Professeur Emmanuelle BLANCHARD-LAUMONNIER

Directeur de thèse : Professeur Fabrice GUERIF

Membres du Jury : Professeur Karine MAHEO  
Professeur Dominique ROYERE  
Docteur Cynthia FRAPSAUCE

Date de soutenance : 15 octobre 2020