

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2002  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Fertilité et infertilité en préménopause : l'AMP

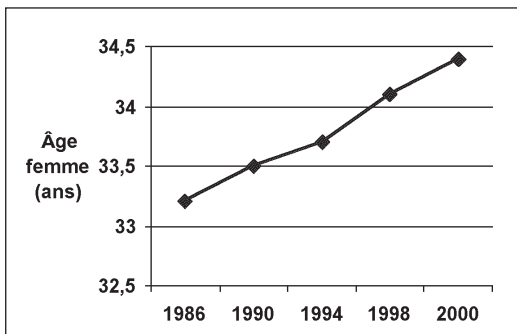
P. MONNIER-BARBARINO\*  
(Nancy)

## INTRODUCTION

La moyenne d'âge des patientes qui accèdent à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) augmente régulièrement chaque année comme l'attestent les bilans FIVNAT (figure 1). Entre 1986

Figure 1

Évolution de l'âge de la femme en FIV en France (14)



et 2000, les patientes ont en moyenne un an de plus.

S'il est bien établi que la fertilité féminine baisse avec l'âge, notre expérience nous démontre aussi que l'état civil n'est pas l'unique facteur à prendre en compte. D'autres paramètres environnementaux, génétiques

\* UF d'AMP – Maternité Régionale Universitaire  
10, rue du Docteur Heydenreich – BP 4213 – 54042 NANCY CEDEX

ainsi que l'histoire personnelle médico-chirurgicale sont autant d'éléments qui viennent interférer sur le résultat espéré, à savoir une mère et un enfant en bonne santé. En effet, il faut se garder d'un discours trop « mathématique » qui énonce les chances d'obtenir un test de grossesse positif. L'information du couple doit comporter, non seulement un volet quantitatif en termes « d'enfant dans les bras », mais aussi un volet qualitatif qui aborde les questions suivantes : quelle grossesse et quel enfant ?

En France, les lois de bioéthique du 29 juillet 1994 ont limité le cadre d'activité à des couples « en âge de procréer ». L'âge moyen de la ménopause physiologique étant sous nos latitudes de 50 ans, une certaine marge de manœuvre est laissée au corps médical tout en évitant les débordements largement médiatisés hors de nos frontières. Et justement, cette médiatisation participe à repousser toujours plus tard un projet parental en donnant l'illusion que la médecine peut passer outre sans limites à l'hypofécondabilité naturelle.

Alors que les exposés précédents ont analysé les possibilités d'évaluation de la fertilité, ainsi que la grossesse et ses risques à un âge avancé de la vie reproductive, ce travail se propose d'exposer les résultats d'une médicalisation de la reproduction chez la femme de 40 ans et plus, avant d'évoquer la stratégie thérapeutique qui est directement liée à ces résultats pour terminer sur les possibles voies d'avenir qui pourraient permettre d'espérer une amélioration des performances.

## QUELS RÉSULTATS ATTENDRE ?

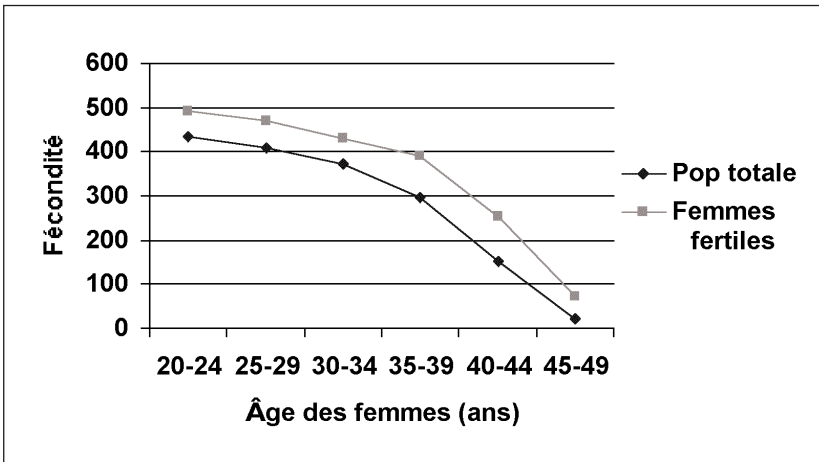
### A. Sur un plan quantitatif

Afin de pouvoir analyser avec une certaine pertinence les résultats d'une médicalisation de la reproduction, il convient tout d'abord de rappeler ce qu'il en est des résultats en fécondation spontanée dans la tranche d'âge qui nous intéresse ici, à savoir les patientes entre 40 et 49 ans. La courbe de fécondité, qui représente le fait d'avoir donné naissance à un enfant, suit une évolution décroissante avec l'âge des femmes dans une population naturelle (c'est-à-dire sans recours à une contraception). Mais le fait à souligner est qu'avant 35 ans, les femmes fertiles ont une

fécondité qui n'est pas très supérieure à celle de la population totale et l'évolution des deux courbes est parallèle. Après 35 ans, la fécondité de femmes fertiles baisse plus vite que celle de la population totale, donc, outre l'augmentation du taux de femmes stériles, la fécondité des femmes fertiles chute rapidement (figure 2) (25). Ainsi, après 35 ans, certaines femmes n'ont plus le temps de faire preuve de leur fécondité avant la ménopause.

Figure 2

Évolution de la fécondité selon l'âge de la femme dans une population totale qui n'a pas recours à la contraception. La fécondité est exprimée par le nombre de naissances pour 1000 femmes et par an (25)



De la notion de fécondité peut être calculée la probabilité de concevoir au cours d'un cycle, il s'agit de la fécondabilité. Comme la fécondité, l'évolution de la fécondabilité moyenne dans une population standard varie peu avant 30 ans puis baisse rapidement à partir de la 35<sup>e</sup> année (25).

Mais cette notion statistique à l'échelon d'un groupe devient toute relative à l'échelon de l'individu. Différents facteurs modulent ces calculs et en particulier : le temps, la qualité du sperme, la fréquence des rapports sexuels.

Les résultats en termes d'accouchement après stimulation ovarienne et insémination artificielle chez la femme de 40 ans et plus sont peu diffusés dans la littérature. Globalement le taux de

grossesses cliniques par cycle de traitement se situe, selon les équipes, entre 2 et 7 % (11, 12, 30, 33, 37, 42) (Tableau I). Les pourcentages d'accouchements sont de 1,2 à 5 % (11, 12, 30). L'équipe de Corsan (11) n'observe plus d'accouchement au-delà de 42 ans alors que pour Dickey et al., sur 124 cycles pratiqués entre 43 et 45 ans, le taux de grossesses cliniques est de 2,4 % et le taux d'accouchements de 1,6 % (12). Sur les 9963 cycles compilés par Stone et al., 378 cycles ont été menés chez des femmes âgées de 45 à 51 ans (42). Le taux de grossesses cliniques est de 0,8 % soit 3 grossesses (46, 47, 48 ans) et 2 patientes ont présenté un avortement spontané...

Tableau I

Taux de grossesses cliniques par cycle après stimulation ovarienne et insémination artificielle chez des patientes âgées de 40 ans et plus

Auteurs	Âge femmes	Nbre patientes	Nbre cycles	% Gr. cliniq./cycle	% acc./cycle
Pearlstone et al. (30)	≥ 40 ans	85	402	3,5	1,2
Plosker et al. (33)	> 40 ans			4	
Corsan et al. (11)	≥ 40 ans	168	469	6,96	5,2
Dickey et al. (12)	≥ 40 ans		466	6,2	2,8
Sahakyan et al. (37)	> 40 ans	47		7	
Stone et al. (42)	40 - 45 ans		2616	5,4	

En pratique, l'état civil n'est pas seul en cause et le concept d'âge ovarien est maintenant intégré dans les arbres décisionnels. Âge maternel de 40 ans ou plus et FSH majorée conduisent à des taux de grossesses évolutives quasi nuls (30). Le rang de la tentative de traitement doit également être pris en compte. Plusieurs études concordent pour dire qu'après 3 voire 4 cycles les chances de grossesse deviennent infimes (2, 37, 48).

La littérature est un peu plus riche en fécondation *in vitro* (FIV). Globalement, les résultats évoluent de façon inverse à l'augmentation de l'âge de la patiente. Ce constat est valable en FIV classique et en fécondation assistée (ICSI) (Tableau II) (14). Ainsi, si l'ICSI permet l'accès à la paternité dans des cas très sévères de stérilité masculine, un facteur limitant pour le couple reste l'âge de la femme.

## FERTILITÉ ET INFERTILITÉ EN PRÉMÉNOPAUSE : L'AMP

**Tableau II**

*Taux de grossesses cliniques par ponction sur la période 1996-2000 en fonction de l'âge maternel dans la base de données FIVNAT (14)*

Âge de la patiente (ans)	Grossesses cliniques FIV (%)	Grossesses cliniques ICSI (%)
25 – 29	23,1	27
35 – 37	21,3	24,5
40 – 41	15	15,4
42 – 44	9,5	9,6

Une stratification par âges illustre le fait qu'au-delà de 43 ans, s'il persiste quelques chances de grossesse, les taux d'accouchements sont infimes voire nuls dans certaines séries, lorsque l'AMP est effectuée avec les ovocytes de la patiente (Tableau III) (13, 36).

**Tableau III**

*Taux de grossesses cliniques et taux d'accouchements chez des patientes âgées de plus de 40 ans après fécondation in vitro*

Auteurs	Âge des patientes (ans)			
	41	42	43	44
FIVNAT (13)				
N cycles	5211	3643	2196	1341
G/ponction (%)	11,9	9,4	8,5	5,7
Acc/ponction (%)	7,9	6,3	5,7	3,8
Ron-El et al. (36)				
N cycles	142	110	68	33
G/ponction (%)	15	9	19	3
Acc/ponction (%)	7	2	7	0

Il est classique d'expliquer cette baisse d'efficacité de la médicalisation par une dégradation de la qualité ovocytaire et une diminution de la réceptivité endométriale. Plusieurs équipes ont montré que les taux de grossesses cliniques dans des programmes de don d'ovocytes chez des femmes de plus de 40 ans dépendent principalement de l'âge de la donneuse (1, 23, 38, 41). Pour d'autres, l'âge de la receveuse vient moduler les résultats, argument en faveur d'un rôle utérin associé (4, 7).

D'autres paramètres viennent modifier ces résultats. Ainsi, une relation entre taux plasmatiques élevés de FSH et taux de grossesses cliniques est également retrouvée comme plus haut. Récemment, Check et al. (9) ont montré qu'un taux de FSH plasmatique > 12mUI/ml à J2 du cycle influence peu le taux de grossesses cliniques chez des femmes âgées de 38 ans ou moins (32 % vs 28,6 %). Par contre, au-delà de 38 ans (âge moyen du groupe  $41,2 \pm 2,1$  ans), l'élévation de la FSH plasmatique est très péjorative avec un taux de grossesses cliniques de 5,5 % alors qu'il est de 30,3 % si la FSH est basse dans cette classe d'âge. Toutefois ce paramètre plasmatique a ses limites et certains analysent les résultats en fonction de la réponse ovarienne au traitement de stimulation. Les paramètres de la stimulation hormonale elle-même sont déjà un reflet de la qualité de la réponse (quantité de gonadotrophines, durée de la stimulation, taux d'estradiol le jour du déclenchement). L'équipe de van Steirteghem a, entre autres, évalué ses résultats chez des couples qui ont bénéficié d'une ICSI car l'homme avait une azoospermie, selon l'âge de la partenaire et le nombre d'ovocytes (40). Ainsi, globalement, si moins de 9 ovocytes sont recueillis, le pourcentage d'accouchements est de 14 % versus 36 % au-delà de 9. Mais, chez les patientes de 37 ans et plus, avec moins de 9 ovocytes obtenus, ce taux d'accouchements baisse à 4 % alors qu'il est encore de 22 % avant 37 ans. Lass et al. (22) ont également analysé leurs résultats selon la réponse thérapeutique, en prenant en compte le nombre d'embryons transférables. N'ont été incluses que les patientes dont le taux de FSH plasmatique en début de cycle était inférieur à 15 mUI/ml, sans signes cliniques de ménopause. Globalement, sur 1087 cycles et 471 patientes de 40 ans et plus, le taux de grossesses cliniques est de 11,3 %. Aucun accouchement n'a été observé au-delà de 45 ans. Si un seul embryon est obtenu, le taux de grossesses cliniques est de 3,3 % et il monte à 24,8 % si 2 embryons sont remplacés mais avec au moins 3 embryons transférables. Pour ces auteurs, une patiente âgée entre 40 et 44 ans avec une FSH de base < 15 mUI/ml et une bonne réponse ovarienne au premier cycle de FIV (soit au moins 3 embryons transférables) peut raisonnablement tenter 3 protocoles de traitement pour un taux cumulatif d'accouchements de 21 %.

## B. Sur un plan qualitatif

Hormis l'aspect quantitatif, le vieillissement de l'ovaire entraîne également une altération de la qualité ovocytaire. Des dégénérescences chromosomiques sont observées dans plus de 95 % des ovocytes non fécondés après fécondation *in vitro* (FIV ou ICSI) chez des femmes entre 40 et 44 ans, alors que ce pourcentage est de 24 % entre 24 et 34 ans (24).

La relation entre âge maternel et aneuploïdie est bien établie. Si la première anomalie évoquée est la trisomie 21, la majorité des autres trisomies est aussi sous l'influence de l'âge maternel. Mais l'âge maternel intervient également sur les disomies uniparentales (35) et le nombre des chromosomes sexuels. Les bases moléculaires de cette liaison sont encore mal comprises.

Dès 1984, l'expérimentation animale avait permis d'évoquer une relation entre déplétion ovocytaire et risque d'aneuploïdie dans la descendance chez des souris ayant subi une ovariectomie unilatérale (6). Chez la femme, une équipe américaine a mis en évidence un risque de ménopause plus précoce d'environ 1 an chez des patientes qui ont présenté un avortement spontané d'un embryon trisomique par rapport à des patientes ayant présenté un avortement spontané d'origine non chromosomique ou par rapport à des patientes ayant accouché d'un enfant chromosomiquement normal (20). Deux autres équipes ont établi une relation entre taux élevés de FSH et risque de trisomie 21 dans la descendance (27, 45). Freeman et al. (15) ont réalisé une enquête cas-témoin à partir de 267 familles avec un enfant atteint de trisomie 21 et 329 contrôles. Seules les trisomies 21 par non disjonction méiotique maternelle ont été finalement retenues, permettant ainsi d'analyser 189 familles. Les patientes avec antécédent de chirurgie ovarienne ou absence congénitale d'ovaire présentaient un risque de mettre au monde un enfant porteur de trisomie 21 très majoré par rapport au groupe témoin (OR ajusté 9,61, IC à 95 % 1,18-46,3).

Toutes ces études suggèrent que le statut physiologique ovarien, et plus particulièrement la diminution du pool ovocytaire, intervient dans le mécanisme de non-disjonction méiotique maternelle.

Aussi, ce risque génétique doit-il faire partie des informations données au couple avant leur prise en charge.



## QUELLE STRATÉGIE PROPOSER ?

La conduite à tenir passe par une information et une évaluation de la réserve ovarienne. Il est alors difficile de se faire entendre de couples dont la motivation est grande et qui sont bercés par un message médiatique de pouvoir médical sans limite. Aux difficultés pour obtenir effectivement une grossesse, s'ajoutent les risques d'une complication obstétricale qui sont incontestablement majorés, d'où une augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelle et fœtale. Outre le bilan gynécologique, la recherche d'une pathologie intercurrente doit être mise en œuvre.

### A. Réserve ovarienne diminuée

Le pronostic est très défavorable. En théorie le don d'ovocyte est envisageable, mais les conditions actuelles de réalisation ne favorisent pas sa mise en pratique dans ce contexte. L'adoption doit toujours être proposée. Pour certains, le meilleur test pronostique reste le test thérapeutique. Entre 40 et 42 ans, il peut éventuellement être discuté mais il est alors très important de fixer les limites de prise en charge avec le couple *avant* de débiter le traitement pour éviter un acharnement thérapeutique inutile.

### B. Réserve ovarienne correcte

Le bilan du couple doit être effectué rapidement mais sans omissions (outre le bilan ovarien, bilan utérin, bilan masculin).

• ***Une cause est mise en évidence, qui se surajoute à l'hypofécondité liée à l'âge :***

1. elle impose la FIV, qui sera réalisée après une information « éclairée » du couple.

2. elle est relative :

– d'origine masculine : certains ont montré un meilleur rapport coût-efficacité de l'ICSI par rapport à l'insémination artifi-

cielle lorsque le nombre total de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat est inférieur à 10 millions (46).

– d'origine féminine : des remaniement tubaires (trompe unique, antécédents de chirurgie...) donnent peu de grossesses après insémination d'où un recours à la FIV, d'autant que l'âge de la patiente est avancé.

• ***Aucune cause n'est objectivée : de quelques études coût-efficacité on peut conclure que :***

1. l'âge influençant les chances de conception, il influence également les ratios coût-efficacité. Ainsi à 38 ans, le coût d'une grossesse peut atteindre 175 % de celui d'une grossesse à 28 ans (16).

2. l'insémination artificielle est moins onéreuse que la FIV (10 000 à 17 000 \$ vs 50 000 \$) (17) mais la FIV a un meilleur taux de succès par tentative dans une étude randomisée sur 258 couples (16), ce qui incite à passer rapidement à la FIV à 40 ans et plus. Par ailleurs, d'autres travaux ont montré que les grossesses étaient obtenues dans les premiers cycles de traitement en insémination (cf. supra). C'est pourquoi dans ces contextes d'hypofertilité isolée, l'absence de grossesse après 3 cycles de stimulation ovarienne avec insémination artificielle bien conduits fait proposer la FIV tout en prenant en compte la lourdeur du traitement.

## C. Adaptations thérapeutiques

• ***Pour le clinicien***

– Dans la stimulation hors FIV, l'action anti-estrogénique du citrate de clomifène est à éviter à cet âge, d'autant que son efficacité, tout en étant supérieure au placebo, reste modeste (19). Les gonadotrophines sont donc privilégiées sans chercher à augmenter les posologies au-delà de 225 UI/j car, en dehors d'élévation du taux d'estradiol, le taux de grossesses ne sera pas influencé (26).

– En FIV, le protocole long avec agoniste du GnRH immédiat reste la meilleure solution. Les antagonistes de GnRH ne semblent pas défavorables dans ce contexte (8) mais nous manquons encore de recul.

– Le site de transfert a été remis un moment en cause, un transfert tubaire permettant d'améliorer les données par rapport à un transfert utérin. En fait, le seul paramètre significatif est

le nombre d'ovocytes transférés, donc l'âge ovarien prend le pas sur le site de transfert (34).

• **Pour le biologiste**

– L'éclosion assistée donne des résultats controversés chez la patiente « âgée » : favorable pour certains (39), elle est sans effet pour d'autres (3, 21). La technique serait à prendre en compte, le laser donnerait de meilleurs résultats que la solution de tyrode (18).

– La culture prolongée jusqu'au stade de blastocyste présente plusieurs avantages en théorie et, en particulier à cet âge, celui d'une sélection, bien qu'imparfaite, d'embryons plus souvent sains sur le plan génétique. Cependant le taux de développement des blastocystes est faible chez la femme de 40 ans et plus (22 % versus 40,5 % avant 40 ans (29)). En l'absence de grossesse, l'obtention de blastocystes constituerait un critère pour poursuivre la prise en charge avec les ovocytes de la patiente et ne pas passer au don d'ovocytes (29).

## QUELLES VOIES D'AVENIR ?

Différents concepts sont envisageables : une action préventive qui viserait à accroître la longévité de la fonction ovarienne ou une action « curative » qui aurait pour but d'améliorer la qualité des ovocytes ponctionnés ou des embryons replacés.

### A. Accroître la longévité de la fonction ovarienne

Le développement des techniques de cryopréservation du cortex ovarien pourrait constituer une alternative pour les femmes qui souhaitent reporter leur maternité. Mais de nombreuses questions restent encore en suspens sur les modalités de réutilisation du tissu ovarien ainsi conservé, et le risque obstétrical d'une grossesse tardive persiste !

La fragmentation plus fréquente de l'ADN dans les ovocytes âgés a été mise sur le compte d'une modification de l'expression des facteurs apoptotiques avec sur-expression de facteurs pro-apoptotiques comme Bax. L'équipe de Tilly a montré que les cellules du cumulus participaient à cette accélération de l'apoptose

dans un modèle de souris âgées (31). Des substances inhibant l'expression ou l'action des facteurs pro-apoptotiques pourraient allonger la durée de vie des gamètes.

## B. Améliorer la qualité des ovocytes et des embryons

Le diagnostic pré-implantatoire ne peut être proposé en France pour *screening* d'aneuploïdie en raison de l'âge maternel, mais plusieurs équipes de par le monde le pratiquent avec des résultats qui semblent intéressants (47). Notre équipe a initié une étude multicentrique du capital chromosomique du premier globule polaire chez des patientes de 38 ans et plus candidates à une ICSI. L'objectif est de ne micro-injecter que des ovocytes dont le capital chromosomique est correct afin d'augmenter les chances ultérieures de développement des embryons ainsi obtenus. Les premières grossesses constatées illustrent la faisabilité de la technique et l'étude se poursuit pour une analyse statistique correcte des résultats (32).

Une diminution de la production d'ATP en relation avec un dysfonctionnement mitochondrial a été mise en cause dans l'incapacité de poursuite de développement de certains embryons (44). Le transfert de cytoplasme d'ovocytes jeunes dans des ovocytes âgés a été proposé par Cohen (10). Cette équipe rapporte une série de 23 tentatives pour 21 couples avec un taux de grossesses cliniques de 52 %. Toutefois l'âge des patientes n'est pas précisé, le critère d'inclusion étant la répétition d'échecs d'implantation. Cependant l'analyse de l'ADN mitochondrial de 4 enfants nés à l'issue de cette technique a montré une hétéroplasmie modérée dans 2 cas, hétéroplasmie retrouvée également au sein de 6 des 13 embryons non viables (46 %) (5). Une autre équipe a proposé cette technique, mais en ayant recours à des ovocytes de donneuses préalablement cryopréservés, chez des patientes avec diminution de la réserve ovarienne : 15 patientes de 40 ans et plus ( $42,6 \pm 3,9$  ans) et 3 patientes avec élévation des taux de FSH (28). Une seule grossesse clinique a été obtenue, qui s'est achevée par un avortement spontané et une trisomie 15 a été diagnostiquée sur le produit d'expulsion.

Une dernière piste consiste en l'apport par voie orale d'antioxydants pour limiter le stress oxydatif et espérer améliorer le nombre et la qualité des ovocytes obtenus après stimulation ovarienne. Une étude effectuée chez la souris âgée a montré des

résultats positifs mais les doses de vitamines C et E données ne sont pas directement transposables à la femme car trop élevées (43).

**En conclusion,** les demandes tardives d'AMP ne doivent pas se heurter à un refus systématique de prise en charge de la part du corps médical. Dans le cas d'une cause identifiée de stérilité, la qualité du bilan pré-thérapeutique ainsi qu'une information correcte des chances de succès et des risques encourus permettent de fixer, avant toute prise en charge, les modalités pour éviter les stimulations inutiles et l'acharnement procréatif.

Il ne faut pas pour autant que les couples considèrent les techniques d'AMP comme une alternative banalisée face au vieillissement physiologique. En fait, comme nous l'avons vu, seules les patientes dont les ovaires sont les « moins vieillissants » ont des chances de conception. Mais est-il dans les rôles de l'AMP de venir compenser cette infécondité « démographique » ? De plus, les risques obstétricaux viennent s'ajouter à la lourdeur des procédures engagées.

Il faut donc encourager les patientes à mener de front apprentissage professionnel et maternité !

### Résumé

*Les médecins se trouvent confrontés à une demande grandissante d'Assistance Médicale à la Procréation au sein de couples pour lesquels la femme est âgée de 40 ans et plus. Spontanément, la fécondabilité moyenne (c'est-à-dire la probabilité de concevoir au cours d'un cycle) dans une population qui ne pratique pas la contraception varie peu avant 30 ans et baisse rapidement à partir de la 35<sup>e</sup> année. La médicalisation de la reproduction suit la même évolution, les pourcentages d'accouchements étant très faibles (0 à 8 % selon les techniques et l'âge de la patiente). S'ajoute une donnée supplémentaire, le coût, tant sur le plan économique que médical (effets secondaires+++). Outre les considérations mathématiques, le vieillissement ovarien entraîne également une altération de la qualité ovocytaire et donc des risques pour la qualité du conceptus, notamment sur le plan chromosomique. Enfin la grossesse de la femme « âgée » majore les risques obstétricaux, particulièrement si la patiente est nullipare.*

*Actuellement la conduite à tenir passe par une évaluation de la réserve ovarienne et une appréciation honnête de la balance succès possibles-risques encourus. En effet, la discussion doit être menée au cas par cas. Si la réserve ovarienne est diminuée, le pronostic est très défavorable. Si la réserve ovarienne semble correcte, deux situations sont possibles : (1) une cause identifiée de stérilité est mise en évidence, qui se surajoute à l'hypofécondité liée à l'âge. L'AMP peut avoir sa place après information complète du couple ; (2) aucune cause n'est objectivée et la première question est la place de l'AMP devant cette infécondité « démographique ». Sur un plan technique, 2 à 3 cycles d'induction d'ovulation avec insémination artificielle et le recours à la FIV en cas d'échec sont à discuter selon l'histoire du couple.*

### Bibliographie

1. Abdalla HI, ME Wren, A Thomas, L Korea. 1997. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 12:827-9.
2. Aboulghar M, R Mansour, G Serour, A Abdrzek, Y Amin, C Rhodes. 2001. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 75:88-91.
3. Bider D, A Livshits, M Yonish, Z Yemini, S Mashiach, J Dor. 1997. Assisted hatching by zona drilling of human embryos in women of advanced age. *Hum Reprod* 12:317-20.
4. Borini A, L Bianchi, F Violini, A Maccolini, M Cattoli, C Flamigni. 1996. Oocyte donation program: pregnancy and implantation rates in women of different ages sharing oocytes from single donor. *Fertil Steril* 65:94-7.
5. Brenner C A, JA Barritt, S Willadsen, J Cohen. 2000. Mitochondrial DNA heteroplasmy after human ooplasmic transplantation. *Fertil Steril* 74:573-8.
6. Brook JD, RG Gosden, AC Chandley. 1984. Maternal ageing and aneuploid embryos--evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 66:41-5.
7. Cano F, C Simon, J Remohi, A Pellicer. 1995. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 64:584-9.
8. Chang PL, KM Zeitoun, LK Chan, MH Thornton 2nd, MV Sauer. 2002. GnRH antagonist in older IVF patients. Retrieval rates and clinical outcome. *J Reprod Med* 47:253-8.
9. Check JH, P Nazari, M L Check, J K Choe, J R Liss. 2002. Prognosis following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in patients with elevated day 2 or 3 serum follicle stimulating hormone (FSH) is better in younger vs older patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 29:42-4.
10. Cohen J, R Scott, T Schimmel, J Levron, S Willadsen. 1997. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 350:186-7.
11. Corsan G, A Trias, S Trout, E Kemmann. 1996. Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: is it worthwhile? *Hum Reprod* 11:1109-12.
12. Dickey R P, SN Taylor, DN Curole, PH Rye, PY Lu. 1997. Ovulation induction

- and IUI in older women. *Hum Reprod* 12:199.
13. FIVNAT. 1997. Age et PMA. *Contra-cept Fertil Sex* 25:503-6.
  14. FIVNAT. 2002. Dossier FIVNAT 2001. Bilan des ponctions 2000. Organon, France, 64 p.
  15. Freeman SB, Q Yang, K Allran, LF Taft, SL Sherman. 2000. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 66:1680-3.
  16. Goverde AJ, J McDonnell, JP Vermeiden, R Schats, FF Rutten, J Schoemaker. 2000. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 355:13-8.
  17. Guzick DS, MW Sullivan, GD Adamson, MI Cedars, RJ Falk, EP Peterson, MP Steinkampf. 1998. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 70:207-13.
  18. Hsieh YY, CC Huang, TC Cheng, CC Chang, HD Tsai, MS Lee. 2002. Laser-assisted hatching of embryos is better than the chemical method for enhancing the pregnancy rate in women with advanced age. *Fertil Steril* 78:179-82.
  19. Hughes E, J Collins, P Vandekerckhove. 2002. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane review). Oxford : Update Software.
  20. Kline J, A Kinney, B Levin, D Warburton. 2000. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 67:395-404.
  21. Lanzendorf SE, F Nehchiri, JF Mayer, S Oehninger, SJ Muasher. 1998. A prospective, randomized, double-blind study for the evaluation of assisted hatching in patients with advanced maternal age. *Hum Reprod* 13:409-13.
  22. Lass A, C Croucher, S Duffy, K Dawson, R Margara, RM Winston. 1998. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women > or = 40 years of age. *Fertil Steril* 70:1030-4.
  23. Legro RS, IL Wong, RJ Paulson, RA Lobo, MV Sauer. 1995. Recipient's age does not adversely affect pregnancy outcome after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol* 172:96-100.
  24. Lim AS, MF Tsakok. 1997. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril* 68:265-71.
  25. Malinas Y. 1977. Essai sur la fécondité humaine. *Conc Med* S38:60 p.
  26. Manzi DL, KL Thornton, LB Scott, JC Nulsen. 1994. The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response. *Fertil Steril* 62:251-6.
  27. Nasser A, T Mukherjee, JA Grifo, N Noyes, L Krey, AB Copperman. 1999. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 71:715-8.
  28. Opsahl MS, LP Thorsell, ME Geltinger, MA Iwaszko, KL Blauer, RJ Sherins. 2002. Donor oocyte cytoplasmic transfer did not enhance implantation of embryos of women with poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 19:113-7.
  29. Pantos K, V Athanasiou, K Stefanidis, D Stavrou, T Vaxevanoglou, M Chronopoulou. 1999. Influence of advanced age on the blastocyst development rate and pregnancy rate in assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 71:1144-6.
  30. Pearlstone AC, N Fournet, JC Gambone, SC Pang, RP Buyalos. 1992. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 58:674-9.
  31. Perez GI, JL Tilly. 1997. Cumulus cells are required for the increased apoptotic potential in oocytes of aged mice. *Hum Reprod* 12:2781-3.
  32. Petit C, M Bergère, R Lombroso, P Monnier-Barbarino, J Selva, H Gérard. 2002. First pregnancies after first polar body biopsy laser-assisted and FISH analysis. *Hum Reprod* 17:59-60.
  33. Plosker SM, W Jacobson, P Amato. 1994. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod* 9:2014-21.
  34. Qasim SM, M. Karacan, GH Corsan, R Shelden, E Kemmann. 1995. High-order oocyte transfer in gamete intrafallopian transfer patients 40 or more years of age.

## FERTILITÉ ET INFERTILITÉ EN PRÉMÉNOPAUSE : L'AMP

Fertil Steril 64:107-10.

35. Robinson WP, S Langlois, S Schuffenhauer, B Horsthemke, RC Michaelis, S Christian, DH Ledbetter, A Schinzel. 1996. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn* 16:837-44.

36. Ron-El R, A Raziell, D Strassburger, M Schachter, E Kasterstein, S Friedler. 2000. Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertil Steril* 74:471-5.

37. Sahakyan M, BL Harlow, MD Hornstein. 1999. Influence of age, diagnosis, cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 72:500-4.

38. Sauer MV 1998. The impact of age on reproductive potential: lessons learned from oocyte donation. *Maturitas* 30:221-5.

39. Schoolcraft WB, T Schlenker, GS Jones, HW Jones, Jr. 1995. In vitro fertilization in women age 40 and older: the impact of assisted hatching. *J Assist Reprod Genet* 12:581-4.

40. Silber SJ, Z Nagy, P Devroey, M Camus, AC Van Steirteghem. 1997. The effect of female age and ovarian reserve on pregnancy rate in male infertility: treatment of azoospermia with sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 12:2693-700.

41. Stolwijk AM, GA Zielhuis, MV Sauer, CJ Hamilton, RJ Paulson. 1997. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil*

*Steril* 67:702-10.

42. Stone BA, JM Vargyas, GE Ringler, AL Stein, RP Marrs. 1999. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 180:1522-34.

43. Tarin JJ, S Perez-Albala, A Cano. 2002. Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the mouse. *Mol Reprod Dev* 61:385-97.

44. Van Blerkom J, PW Davis, J Lee. 1995. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 10:415-24.

45. Van Montfrans JM, M Dorland, GJ Oosterhuis, JM van Vugt, LT Rekers-Mombarg, CB Lambalk. 1999. Increased concentrations of follicle-stimulating hormone in mothers of children with Down's syndrome. *Lancet* 353:1853-4.

46. Van Voorhis BJ, M Barnett, AE Sparks, CH Syrop, G Rosenthal, J Dawson. 2001. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 75:661-8.

47. Wilton L. 2002. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review. *Prenat Diagn* 22:512-8.

48. Yang JH, MY Wu, KH Chao, SU Chen, HN Ho, YS Yang. 1998. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many treatment cycles are sufficient? *J Reprod Med* 43:903-8.