



TNN-BIOLOGIE DE
LA REPRODUCTION
4 rue de la Chine
75020 Paris

Référentiel prise en charge AMP

Ref : EP-TN-BR-PLUS-ORG-PG-008

Version : 04

Applicable le : 16-01-2024



CENTRE DE FERTILITE TENON

REFERENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES COUPLES ET PERSONNES EN AMP



Modifications apportées par rapport à la version précédente

V2 05/07/2021

V3 06/05/2022 Dr E Mathieu d'Argent, Dr Sermondade, Dr Ly

V4 01/06/2023 Dr E MATHIEU d'ARGENT, Dr SERMONDADE

V5 19/10/2023 Dr L.BARDET, Dr K.KOLANSKA, Dr L.SELLERET, Dr N.SERMONDADE

Centre de Fertilité de l'hôpital TENON
APHP.6

Pr Rachel LEVY – Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET – Dr Kamila KOLANSKA



SOMMAIRE

1	Objet et domaine d'application.....	3
2	Politique générale de prise en charge.....	3
3	Bilan diagnostic a minima.....	5
3.1	Bilan féminin.....	5
3.2	Bilan masculin.....	6
4	Cas particuliers	7
4.1	Risque Viral.....	7
4.2	Patientes obèses.....	7
4.3	Réserve ovarienne altérée	7
5	Politique d'inclusion	8
5.1	AMP intraconjugale ou avec tiers donneurs	8
5.2	Préservation de la fertilité.....	10
5.3	Don de spermatozoïdes.....	11
5.4	Don d'Ovocytes et accueil d'embryons.....	12
6	Politique de choix des traitements et règles de monitoring	13
7	Politique de choix des techniques spécifiques au laboratoire	15
8	Politique de Transfert.....	16
8.1	Politique de transfert pour les Transferts « frais »	16
8.2	Politique de transfert pour les Transferts d'embryons congelés.....	17
8.3	POLITIQUE DE REALISATION DES INSEMINATIONS INTRA UTERINE (IIU)	18
9	Politique de congélation.....	18
10	Validité du référentiel	18



1 Objet et domaine d'application

Ce document précise les règles de prise en charge des patients établies d'un commun accord entre les membres de l'équipe pluridisciplinaire (cliniciens, biologistes, andrologues/urologues, psychologues).

Ces règles permettent de garantir une prise en charge homogène des patients par tous les intervenants du centre.

Il concerne les personnes présentant un projet parental, c'est-à-dire tout couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée, ainsi que les femmes adressées pour autoconservation ovocytaire pour indication médicale ou non.

Il s'applique aux étapes :

- De prise en charge et de diagnostic des patients,
- D'inclusion des patients en tentatives,
- D'annulation et de déclenchement,
- De mise en œuvre de techniques spécifiques au laboratoire,
- De transfert, de culture prolongée et de congélation embryonnaire.

2 Politique générale de prise en charge

- Les procédures d'identité-vigilance sont scrupuleusement respectées par tous les acteurs, à toutes les étapes.
- Les demandeurs de prise en charge en AMP sont adressés en consultation à un des médecins du centre en fonction de leurs spécificités, après interrogatoire par le secrétariat :
 - Risque Viral : Dr Selleret, Dr Kolanska
 - Autoconservation ovocytaire pour raison médicale (Préservation de Fertilité) : Pr Chabbert-Buffet, Dr Bardet, Dr Vinsonneau, Dr Stout, Dr Hours, Dr Monnet
 - Autoconservation ovocytaire sans indication médicale : Dr Vinsonneau, Dr Bardet, Dr Stout, Dr Hours, Dr Monnet.
 - Don d'ovocytes, accueil d'embryons : Dr Bardet, Dr Stout, Dr Monnet
 - Femmes non mariées et couples de femmes : Dr Bardet, Dr Kolanska, Dr Vinsonneau, Dr Stout, Dr Hours, Dr Monnet
 - Autres : tous les consultants
- Les couples bénéficient des consultations suivantes (Présentielles ou Virtuelles) :
 - 1^{ère} consultation : évaluation des étiologies de l'infertilité et/ou du contexte : remplissage le plus exhaustif possible du dossier Médifirst, prescription des examens complémentaires nécessaires, prescription de consultations spécialisées ou demande d'avis si nécessaire ; prescription de la consultation de biologie, remise des consentements à l'AMP, présentation de la réunion d'information (lieu, dates, caractères obligatoires), formulaires d'ALD.



- 2^{ème} consultation : le dossier est complété avec les éléments administratifs (en particulier les consentements légaux à l'AMP-formulaires APHP, et l'attestation de visualisation des documents d'information) et médicaux apportés par le(s) patient(s) : information sur le rôle du staff, les courriers à venir (compte rendu du staff puis ordonnances pour le traitement d'AMP), et la date approximative de l'entrée dans le circuit thérapeutique, ainsi que le rythme de prise en charge (IIU tous les 2 mois, FIV et TEC tous les 3 mois).
 - Consultation de biologie : systématique et obligatoire. Elle permet : synthèse du dossier ; vérification des éléments administratifs et réglementaires ; explication du déroulé des interventions d'un point de vue biologique (différentes techniques d'AMP).
 - Consultation obligatoire de documents d'information sur le site « Centre de Fertilité » de Tenon (Accès à un dossier guide de l'Agence de biomédecine, plusieurs films d'information spécifiques au centre, de nombreux documents et brochures), attestée par une attestation de consentement à l'AMP (Dernière version : mai 2022)
- Toutes les demandes de prise en charge en AMP pour un projet de naissance (couples hétérosexuels, couples de femmes, femmes non mariées) et en autoconservation d'ovocytes (avec raison médicale ou non), quelle que soit la technique envisagée, sont discutées en **staff multidisciplinaire d'AMP** : le staff hebdomadaire clinico-biologique d'AMP se tient tous les mardis à partir de 14h30. Cependant, dans certaines indications listées, le passage au staff multidisciplinaire d'AMP n'est pas obligatoire : il est remplacé par un compte rendu de dossier (CRD), rédigé par le médecin clinicien en charge du dossier, envoyé au couple, et enregistré, comme les Compte-Rendu de staffs sur MDF et ORBIS.

Liste des dossiers à staffer (Réunion de service du 14/12/2021, modifiée 05/10/2023)

1. Dossiers d'autoconservation ovocytaire pour raison médicale (PF) :

Parcours de transition, indication oncologique et traitements gonadotoxiques ou à risque (y compris les maladies auto-immunes), indications chirurgicales à discuter avant préservation, baisse de la réserve ovarienne isolée, 2^{ème} et 3^{ème} cycles si moins de 4 ovocytes prélevés par stimulation ou au total plus de 10 ovocytes vitrifiés.

2. Dossiers d'autoconservation ovocytaire sans indication médicale :

BMI >35 kg/m², ATCD médico-chirurgical notable et selon l'appréciation du clinicien, du biologiste et du psychologue.

3. Dossiers d'AMP :

a. Dossiers à ne pas staffer :

i. Âge 22-39 ans, BMI < 35 kg/m², AMH 1.0-5.0 ng/ml, sans ATCD notable : A ACCEPTER

ii. Âge > 38 ans et AMH < 0.5 ng/ml ou âge > 40 ans et AMH < 1 ng/ml : A RECUSER

b. Dossiers à discuter :

i. Demande d'avis collégial à la demande du clinicien ou du biologiste en charge du dossier

ii. Risque viral : au staff viral



- iii. Obésité : au Staff OPIOM
- iv. ATCD de prise en charge antérieure dans un autre centre
- v. Après 2 tentatives infructueuses dans le centre
- vi. Utilisation de spermatozoïdes autoconservés et/ou chirurgicaux

En ce qui concerne les critères de prise en charge en fonction de l'âge, le centre de Tenon suit la loi de Bioéthique 2021 et les arrêtés attenants.

En cas d'âge féminin de 40 ans et plus, pour une première demande de prise en charge (Cf procédure spécifique), un courrier type est adressé au couple demandant :

- Un compte rendu de dossier par le médecin référent du couple (Gynécologue, médecin traitant, urologue...)
- Les résultats des tests d'évaluation de la réserve ovarienne, et éventuellement un spermogramme.

A réception, les dossiers complets sont discutés en staff et aboutissent ou non à la proposition d'un RDV en AMP clinique (Cf critères de réserve ovarienne altérée infra).

Tous les dossiers sont à nouveau présentés systématiquement au staff clinico biologique :

- Avant la 3^{ème} tentative de FIV-ICSI
- Après 3-4 IIU (poursuite en IIU ou passage en FIV-ICSI).

3 Bilan diagnostique

Ce paragraphe précise les examens minimums (y compris réglementaires) à envisager avant d'inclure un couple ou une femme non mariée en tentative. Des examens complémentaires peuvent être prescrits par chaque clinicien référent, en fonction des données médicales du couple ou de la femme non mariée.

Les tableaux suivants présentent :

- Les examens obligatoires, a minima, dans le centre avant décision : Ils sont identifiés par un point.
- Les examens fortement recommandés, mais non obligatoires, identifiés par une croix.

Toutes les informations du bilan sont à renseigner dans le dossier commun clinico-biologique (logiciel MEDIFIRST)

3.1 Bilan féminin

Examens et explorations	IIU	FIV	ICSI	Commentaires
Evaluation du Bilan de Réserve Ovarienne (BRO) : Dosages hormonaux plasmatiques à J3 : FSH, E2, AMH, LH, PRL, TSH, Glycémie à jeun	●	●	●	<i>Le bilan doit dater de moins d'1 an à l'inclusion.</i>
Echographie pelvienne : Comptage du nombre de	●	●	●	



Follicules Antraux (CFA), élimination d'un hydrosalpinx, recherche d'endométriase				
Evaluation de l'état tubaire et/ou de la cavité utérine : Hystérogographie et/ou Hystéroscopie et/ou Hystérosonographie et/ou HYFOSY et/ou CR de coelioscopie antérieure	●	●	●	
Un frottis récent ou un test HPV (Selon recommandations)	●	●	●	
Une mammographie en cas de signe d'appel ou d'antécédent, ou après 38 ans	●	●	●	
Immunisation vérifiée contre la rubéole	●	●	●	
Sérologie de dépistage de la toxoplasmose datant de moins de 6 mois avant une 1 ^{ère} tentative d'AMP	●	●	●	<i>Sérologie à proposer 1 fois par an pour les femmes non immunisées.</i>
Sérologies hépatite B et C, VIH, syphilis datant de moins de 6 mois avant une 1 ^{ère} tentative d'AMP	●	●	●	<i>Une première tentative, à Tenon ou à l'extérieur, correspond à une IIU faite ou une ponction faite ; un abandon en cours de stimulation ne correspond pas à une 1^{ère} tentative. Sérologie à renouveler à la demande et à proposer 1 fois par an.</i>
Prélèvement Vaginal	X	X	X	<i>A proposer selon contexte, notamment si endométriose, bilan d'échec d'implantation ou de fausse couche</i>

3.2 Bilan masculin s'il y a lieu

Examens et explorations	IIU	FIV	ICSI	Commentaires
Spermogramme - spermocytogramme - TMS	●	●	●	<i>Au moins 1 spermogramme + TMS réalisé dans un laboratoire de référence</i>
Spermoculture	●	●	●	<i>Au moins 1 spermoculture réalisée au cours du bilan</i>
Sérologies Hépatite B et C, VIH, Syphilis datant de moins de 6 mois avant une 1 ^{ère} tentative d'AMP	●	●	●	<i>Une première tentative, à Tenon ou à l'extérieur, correspond à une IIU faite ou une ponction faite ; un abandon en cours de stimulation ne correspond pas à une 1^{ère} tentative. Sérologie à renouveler à la demande et à proposer 1 fois par an.</i>
Echographie testiculaire	X	X	X	<i>A réaliser en cas d'azoospermie, d'anomalie importantes du spermogramme, ou selon</i>



				contexte
Caryotype			●	En cas de numération spermatique : < 5M/mL
Recherche d'une microdélétion du chromosome Y			X	En cas d'azoospermie ou de numération <1M/mL
Recherche ACAS			X	Selon contexte
Fragmentation de l'ADN spermatique	X	X	X	Selon les indications, notamment en cas d'échec de culture prolongée
Bilan hormonal			●	En cas d'azoospermie, d'oligozoospermie sévère, de troubles de l'érection /éjaculation ou selon contexte

4 Cas particuliers

Différents cas particuliers donnent lieu à un circuit spécialisé.

4.1 Risque Viral

Les patients présentant *a priori* un risque viral sont adressés au Dr Selleret (ou au Dr Kolanska pour l'hépatite B ou C).

Sont réalisés en consultation l'ensemble des prescriptions prévues par les recommandations de bonne pratique (RBP).

Les staffs concernant les couples à risque viral sont différents selon les virus incriminés et incluent les spécialistes de la pathologie virale et les spécialistes prévus par les RBP (psychiatres par exemple), ainsi qu'un biologiste spécialisé (Dr Haj Hamid).

Le cas particulier du virus Zika fait appel à l'expertise de ces 2 médecins spécialistes en cas de difficulté de prise en charge ; en dehors des cas particuliers, les RBP les plus récentes sont suivies par chacun des cliniciens.

En cas de modification des RBP, les changements sont exposés par ces 2 médecins à l'ensemble des membres du staff.

4.2 Patientes obèses

Pour les patientes infertiles dont le BMI est supérieur à 40, une prise en charge multidisciplinaire est organisée avec l'équipe de nutrition de la Pitié Salpêtrière, donne lieu à une prise en charge globale, et à un staff spécialisé dans le circuit « OPIOM ». Les dossiers de ces patientes sont validés en staff d'AMP de Tenon.

4.3 Réserve ovarienne altérée



Depuis le staff du 21/12/2016, confirmé après le bilan du service de mars 2019, la prise en charge en FIV (+/- ICSI) est conditionnée à l'âge et l'AMH :

- **Chez les patientes de 38 et 39 ans, l'AMH doit être supérieure à 0.5 ng/mL**
- **Chez les patientes de 40 ans et plus, l'AMH doit être supérieure à 1 ng/mL**

4.4 Don d'ovocytes et accueil d'embryons, double don, don de spermatozoïdes

Des staffs spécifiques sont organisés de manière mensuelle pour les couples hétérosexuels ayant recours à ce type d'AMP.

Pour les donneurs de gamètes et d'embryons, un staff mensuel clinico-biologique est organisé, ainsi qu'un staff génétique (avec le service du Dr HERON, PSL) où sont présentés les dossiers nécessitant un avis génétique ou oncogénétique spécialisé (circuit de consultations spécialisées si nécessaire).

Un staff bi-mensuel est organisé pour les femmes non mariées et les couples de femmes. Il suit le référentiel de prise en charge de l'APHP.

4.5 Autoconservation ovocytaire pour raison non médicale

Le centre d'AMP de Tenon suit le Référentiel de prise en charge de l'APHP.

4.6 Autres

D'autres staffs spécialisés, internes ou externes à l'hôpital TENON, permettent de présenter certains dossiers spécifiques :

- Staff Oncologique de Tenon (jeudi matin),
- Staff Chirurgical multidisciplinaire (bimensuel, le mardi après-midi) en particuliers pour les prises en charge complexes en endométriose,
- Staff Andrologique (mensuel, avec l'équipe d'urologie de TENON) dont prise en charge pour biopsie testiculaire,
- Staffs de prise en charge des dysphories de genre pour la préservation de fertilité (équipe de chirurgie de Tenon, RCP trans/adulte à Cochin, RCP pédiatrique à PSL),
- Staff OPIOM (mensuel, Prise en charge infertilité et surpoids avec l'équipe de la Pitié Salpêtrière-E3N),
- Staffs DSD (dysgénésie gonadique) (trimestriels : Trousseau et Robert Debré).

5 Politique d'inclusion

5.1 AMP intraconjugale ou avec tiers donneurs

L'objet de ce chapitre est de préciser quels sont les critères de prise en charge des couples et femmes non mariées pour chacune des techniques proposées.

Les critères d'inclusion définis ci-dessous, lorsqu'ils sont réunis, permettent une inclusion simple (validation rapide au staff). Ils sont établis en fonction des différentes techniques.



Un dossier qui ne correspond pas à l'ensemble des critères sera plus longuement discuté en réunion hebdomadaire de staff pluridisciplinaire : l'accord d'un spécialiste pourra être éventuellement demandé avant toute prise en charge.

Cas des IUI intraconjugales ou avec tiers donneur

Critères Couple Infertilité ou projet parental

Critères Madame Hystérogaphie présentant au moins une trompe perméable, absence d'endométriose profonde ou ovarienne sévère. Tenir compte de l'âge de la femme.

Critères Monsieur **TMS** > 1 million de spz avec **survie** à 24h positive. et **Spermoculture négative** dans le bilan. (Hors IAD)

Cas des FIV classiques

Critères Couple Infertilité, absence d'indication à une IUI, ou échecs antérieurs de stimulations et/ou de 3 à 6 échecs d'inséminations intra utérines bien menées avec sperme normal ou modérément altéré compatible avec une FIV classique, infertilité idiopathique (sauf femme jeune et délai court d'infertilité)

Critères Madame **Infertilité tubaire** : absolue ou relative
IMC < 40 (à discuter en fonction des comorbidités)

Endométriose

Troubles de l'ovulation (PCO, PCOS) ayant entraîné un échec de stimulations et/ou IUI

Critères Monsieur **TMS** > 1×10^6 avec mobilité progressive suffisante et **survie** à 24h positive. **Spermoculture** dans le bilan. A discuter au cas par cas en tenant compte de tous les paramètres spermatiques. (Hors FIV avec sperme donneur).

Cas des FIV avec ICSI

Critères Couple **Echec de fécondation**, **taux de fécondation** très faible (<30%) ou **anomalie de la fécondation** (3PN) lors d'une tentative de FIV classique antérieure. Préservation de la fertilité avec conservation d'embryon.

Critères Madame Idem FIV classique.
Utilisation d'ovocytes réchauffés.

Critères Monsieur **Paramètres spermatiques non compatibles avec la FIV.**
Spermatozoïdes chirurgicaux
ACAS IgG > 80% et/ou fixés sur la tête spermatique
Tératospermie monomorphe (globozoospermie)



Dyskinésie flagellaire

*Si **Auto-conservation ou paillette de don** : Nombre de paillettes et/ou nombre de spz mobiles par paillette incompatible avec une IUI ou une FIV classique.*

5.2 Autoconservation ovocytaire pour raison médicale (préservation de la fertilité)

Le centre AMP de TENON est détenteur de l'autorisation ARS pour les activités biologiques d'autoconservation de gamètes et tissus germinaux. Une collaboration est mise en place avec certains centres ou unités d'oncologie, publics/privés, adultes/enfants de la région, plusieurs services de médecine interne ou de neurologie parisiens, ainsi que les autres centres d'AMP de l'APHP pratiquant la préservation de la Fertilité (Jean Verdier, Antoine Béclère, Cochin), en particulier pour la continuité des soins qui est assurée par roulement pendant les périodes de fermeture des laboratoires d'AMP (répartitions annuelles).

Tout patient dont la fertilité risque d'être prématurément altérée est susceptible de bénéficier d'une technique de préservation, dans le centre d'AMP pour les jeunes femmes, ou au CECOS pour les enfants, adolescents et hommes.

Toute demande de préservation de fertilité (urgente ou non) est adressée par mail ou téléphone à la secrétaire de PF qui donne un rendez-vous :

- Avec le Pr Chabbert-Bufferet, responsable de cette activité
 - o En cas d'urgence, à l'un des médecins disponibles du centre.
- Avec le Dr Bardet, Dr Stout, Dr Hours, Dr Monnet, Dr Kolanska, Dr Vinsonneau pour les indications médicales non urgentes
- Avec le Pr Nathalie Chabbert-Bufferet et le Dr Bardet pour les dysphories de genre
- Avec les biologistes du CECOS pour les enfants, les adolescents et les hommes

- Il existe par ailleurs une ligne directe (oncofertilité femmes 06 13 06 33 98 ; oncofertilité hommes et enfants 06 17 56 50 16, Plateforme de PF de l'APHP 08 00 45 45 45) qui permet à tous les correspondants d'adresser en urgence les patients concernés. Ces lignes téléphoniques sont respectivement gérées par le Pr Chabbert- Bufferet ou son interne et par les biologistes du CECOS. Les rendez-vous sont donnés dans les 24h en cas de demande urgente.
- Tous les patients sont également reçus en consultation par les biologistes. Les infirmières prélèvent les bilans nécessaires.
- Tous les dossiers sont discutés en staff « Préservation de Fertilité » (1^{ère} partie du staff multidisciplinaire hebdomadaire d'AMP), sauf extrême urgence. Dans ce cas, la décision est prise en concertation entre les cliniciens, les biologistes et les spécialistes de la maladie concernée.
- Dans les situations complexes non urgentes, masculines ou féminines, les dossiers peuvent être discutés en RCP d'oncologie de Tenon (Jeudi matin), ou en staff multidisciplinaire chirurgical de Tenon (mardi après-midi, 1 semaine sur 2, en particulier en cas d'endométriome complexe).

Les techniques possibles comprennent : l'autoconservation ovocytaire par vitrification après stimulation ovarienne, ou sans stimulation ovarienne (MIV), la vitrification embryonnaire, la congélation de tissu ovarien.



5.3 Autoconservation ovocytaire pour raison non médicale

Le centre de Fertilité de Tenon est autorisé pour l'autoconservation d'ovocytes pour raison non médicale (Arrêté du 30/12/2021). Les limites d'âge ont été fixées par le décret du 28 septembre 2021 : à partir du 29^e anniversaire et jusqu'au 37^e anniversaire (au moment de la ponction).

Depuis le 1^{er} mai 2022, les RDV de consultation pour une 1^{ère} demande d'autoconservation ovocytaire sont pris *via* Doctolib. Les consultations suivantes sont données par le secrétariat d'AMP clinique.

La constitution d'un dossier complet (médical et administratif) est demandée aux patientes, qui doivent le fournir lors de la 1^{ère} consultation. A l'issue de celle-ci, les éventuels documents ou examens manquants sont prescrits, une prise en charge en ALD est remise et une consultation de biologie est organisée.

Lors de la 2^{ème} consultation médicale, si le dossier est complet, ou lors de la réception de tous les documents demandés, la prescription du traitement est faite, celui-ci est expliqué par l'équipe clinique. Un compte-rendu de dossier est rédigé par le clinicien, enregistré dans MDF et ORBIS et adressé s'il y a lieu au médecin traitant de la patiente. Le dossier est discuté au staff multidisciplinaire si l'équipe le juge nécessaire.

5.4 Don de spermatozoïdes

Le CECOS de TENON est autorisé pour les activités de don de spermatozoïdes.

Donneurs de spermatozoïdes

Les candidats au don sont recrutés selon les critères réglementaires, ils sont reçus en consultation par les biologistes, généticiens et psychologues du service. Plusieurs recueils de sperme suivis de congélation de spermatozoïdes sont organisés selon les disponibilités du candidat au don. Une consultation médicale ainsi qu'un bilan biologique valident le parcours.

Les candidats au don de spermatozoïdes peuvent prendre contact au CECOS (par téléphone, mail, contact sur le site de la fédération des CECOS ou le site dondespermatozoides.fr). Ils sont ensuite recontactés afin d'organiser les différents rendez-vous à leur convenance.

Tous les dossiers des donneurs de spermatozoïdes sont staffés (staff CECOS, mensuel).

Les frais de déplacement peuvent être remboursés afin de garantir la neutralité financière du don.

Couples et femmes non mariés receveurs de don de spermatozoïdes

En cas d'AMP avec tiers donneur de spermatozoïdes, le couple receveur est reçu par les cliniciens, biologistes et psychologues du CECOS (au niveau -1). Le dossier est constitué selon la réglementation. Les dossiers sont staffés, la date de disponibilité des paillettes est donnée au couple.

L'âge limite d'ouverture du dossier de la femme qui va porter la grossesse a été fixé au 42^e anniversaire (cf référentiel APHP), sauf cas particulier (la femme dispose d'ovocytes congelés). La décision de la technique de 1^{ère} intention dépend de l'âge, de l'AMH, du contexte médical (cf référentiel APHP).

Une consultation par les cliniciens du centre d'AMP est alors organisée pour définir la technique appropriée. Le dossier est discuté en staff AMP clinico-biologique.



5.5 Don d'ovocytes et accueil d'embryons

Notre centre (service d'AMP et CECOS) est autorisé à réaliser le don d'ovocytes et l'accueil d'embryons.

Le don d'ovocytes est géré par un clinicien (Dr Bardet, Dr Stout, Dr Monnet), un biologiste (Dr Sermondade, Dr Dupont, Dr Rivet-Danon, Dr Ly), l'équipe des psychologues d'AMP et du CECOS, l'équipe de génétique du Dr Héron (PSL) et d'oncogénétique (Pr Benusiglio).

Les candidates donneuses contactent le centre par le biais du secrétariat d'AMP dédié au don (par mail ou par téléphone, coordonnées vérifiées régulièrement sur le site de l'Agence de Biomédecine). Un questionnaire génétique (validé par les Dr Heron et Benusiglio) est envoyé aux candidates donneuses (questionnaires en ligne via APHP). En cas de contre-indication génétique (selon la grille établie par les CECOS), un courrier est adressé à la candidate donneuse pour la prévenir et lui proposer un RV de consultation avec un médecin, un généticien ou un psychologue. En l'absence de contre-indication évidente, la candidate donneuse bénéficie d'un **hôpital de Jour dédié aux donneuses d'ovocytes** (4 places le mardi matin) au cours duquel seront réalisés : une consultation biologique, une consultation médicale (avec un arbre généalogique), un entretien psychologique, un prélèvement sanguin et une échographie pelvienne sur place. A l'issue de cette consultation multidisciplinaire et après accord du staff, la stimulation de la donneuse est organisée et planifiée (sauf contre-indication ou demande d'examen ou d'informations complémentaires, ou découverte d'une contre-indication au don).

Les couples receveurs d'ovocytes sont également reçus initialement par le clinicien. En l'absence de contre-indication, les couples sont reçus par le biologiste et le psychologue. Les dossiers sont staffés quand ils sont complets. Les couples sont revus tous les ans par le clinicien pour s'assurer du maintien de la demande de don, jusqu'à sa réalisation.

L'âge limite d'ouverture du dossier de la conjointe a été fixé à 40 ans, sauf cas particulier.

Un staff « Don d'ovocytes » qui concerne donneuses et couples receveurs a lieu le mercredi après-midi environ toutes les 4-6 semaines.

Les appariements sont proposés par le biologiste et validés ensuite.

Accueil d'embryons

De façon réglementaire, chaque couple ou femme non mariée disposant d'embryons congelés est interrogé annuellement sur son souhait quant au devenir du/des embryon(s) congelé(s).

4 choix sont proposés : le maintien de la cryoconservation une année supplémentaire, l'arrêt de la cryoconservation, le don à la recherche, et le don en vue d'accueil.

Dans ce dernier cas, le dossier médical est étudié par les biologistes référents de l'activité de don et d'accueil d'embryons (*recommandations et bonnes pratiques en accueil d'embryons, Agence de la Biomédecine*). Si le dossier semble éligible, le couple est reçu en consultation par le biologiste référent, le psychologue et le généticien. Un bilan biologique est prélevé le même jour ou prescrit si nécessaire.

La gestion du dossier, la proposition d'appariement, l'anonymisation des données médicales, le rapatriement des embryons le cas échéant, sont réalisés par les biologistes.

Des conventions ont été signées avec différents centres d'AMP privés et publiques de la région et non autorisés pour l'activité d'accueil (Cherest, la Muette, les Diaconesses, les Bluets, Delafontaine, Institut Mutualiste Montsouris, Laboratoire ZTP, Hôpital Jean Verdier) afin de définir les modalités d'organisation.



Les couples et femmes non mariées demandant un accueil d'embryons sont suivis et pris en charge sur le même modèle que les couples receveurs d'ovocytes.

Le double don : possible depuis la révision de la loi de bioéthique promulguée le 2 août 2021, ses indications sont les mêmes que celles de l'accueil d'embryons. Les couples ou femmes non mariées concernées suivent le même parcours que les couples et femmes non mariées demandant un accueil d'embryons. Généralement, les 2 options leur sont proposées, et, sauf désaccord ou cas particulier, ils sont inscrits dans les 2 listes d'attente.

6 Politique de choix des traitements et règles de monitoring

Le choix des protocoles de stimulation est laissé à l'appréciation de chaque clinicien. Les protocoles sont définis par écrit (schéma explicatif), mis à jour en collaboration avec le coordinateur du centre, et sont remis à la patiente avec l'ordonnance, par courrier.

Protocole Agoniste long	avec agoniste retard (Decapeptyl 3 mg) avec agoniste rapide (Decapeptyl 0,1 mg, Synarel 2 pulvérisations par jour)
Protocole Agoniste court	avec agoniste rapide (Decapeptyl 0,025 mg)+/- programmation par OPS (Minidril)
Protocole Antagoniste	Orgalutran à 0,25 mg (ou générique) Orgalutran à 0,25 mg (ou générique)+ programmation avec Provames
Cycle spontané modifié	Cycle naturel avec ajout de FSH et antagonistes en fin de stimulation

Indication FIV / ICSI	Protocoles préconisés
<i>Femme avec bilan de réserve ovarienne normal quelque soit l'âge</i>	1 ^{ère} intention : Protocole Antagoniste ou Protocole Antagoniste avec Provames (dit antagoniste programmé) 2 ^{ème} intention : Protocole Agoniste long <ul style="list-style-type: none"> ▪ avec agoniste rapide dose normale ▪ avec agoniste retard
<i>Femme < 35 ans avec bilan de réserve ovarienne normal et qui présente une endométriose</i>	1 ^{ère} intention : Protocole Antagoniste 2 ^{ème} intention : Protocole Agoniste long <ul style="list-style-type: none"> ▪ avec agoniste rapide dose normale ▪ avec agoniste retard
<i>Femme avec bilan de réserve ovarienne perturbé ou avec un antécédent de mauvaise réponse ovarienne</i>	Protocole Agoniste court (Flare-up) programmé ou protocole antagoniste programmé, avec fortes doses de gonadotrophines, avec LH éventuellement ou protocole antagoniste programmé avec citrate de clomiphène, avec fortes doses de gonadotrophines, avec LH éventuellement
<i>Femme avec syndrome OPK ou like (ovaires multifolliculaires)</i>	1 ^{ère} intention : Protocole Antagoniste, éventuellement pré-traitement par Duphaston



<i>Femme avec un antécédent de réponse ovarienne excessive</i>	Protocole Antagoniste
<i>Autoconservation ovocytaire et don d'ovocytes</i>	Protocoles possibles Antagoniste, programmé ou non, Random start ou non Agoniste court (flare up) ou long PPOS Déclenchement par DT si possible

Les pratiques de stimulation mises en œuvre au sein du centre sont en cohérence avec les règles de bonnes pratiques définies dans l'Arrêté du 22 juin 2015.

Le monitoring des stimulations ovariennes du centre a lieu de manière quotidienne (sauf le dimanche) en équipe, à 13h.

Dans ce cadre, les règles suivantes de monitoring sont mises en œuvre :

Technique	Nb Follicules et tailles	Commentaires
IIU	<u>DECLENCHEMENT si</u> 1 à 2 follicules \geq 16-18 mm	Au-delà de ces valeurs, il convient de sursoir à la réalisation de l'IIU. <i>En cas de réponse tri-folliculaire, les cas limites (rang élevé de tentative, âge limite) peuvent être discutés au staff de monitoring (Quotidien, 13h).</i>
FIV / ICSI	<u>CRITERES DE MATURETE OVOCYTAIRE :</u> Majorité de la cohorte folliculaire comprise entre 16 et 23 mm <u>ANNULATION si :</u> Moins de 3 follicules \geq 16 mm	En dehors de ces valeurs, une justification doit être documentée dans le dossier.
Autoconservation d'ovocytes après stimulation ovarienne	<u>DECLENCHEMENT si :</u> Majorité de la cohorte folliculaire comprise entre 16 et 23 mm Autres situations à discuter au cas par cas	



<p>Conversions</p>	<p><u>Pas de conversion IIU-> FIV</u></p> <p><u>Conversion FIV -> IIU</u></p>	<p>Dans la mesure où les informations réglementaires n'ont pas été données et que les consentements n'ont pas été signés en amont.</p> <p>Possible en cas de réponse insuffisante, sous réserve qu'au moins une trompe soit perméable, que le spermogramme soit compatible avec la technique d'IIU, que le couple donne son accord.</p>
<p>Freeze all</p>	<p><u>Indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Progestérone ≥ 1.6 ng/mL le jour du déclenchement - Endomètre d'aspect inadéquat (polype, fibrome, endomètre fin ou épais) - Risque d'HSO - Préservation de la fertilité par congélation embryonnaire - Autres après discussion multidisciplinaire 	
<p>Déclenchement par agonistes</p>	<p>Pas de transfert embryonnaire si risque confirmé d'HSO ou décision clinico-biologique</p> <p>Transfert embryonnaire possible dans les autres cas, avec protocole de substitution (HCG, Estrogènes et progestérone)</p>	<p>Plus de 20 follicules > 14mm au jour du déclenchement</p> <p>Plus de 19 ovocytes à la ponction</p> <p>Signes cliniques d'HSO le jour de la ponction ou le jour du transfert</p> <p>Décision collégiale de transfert différé</p>
<p>Double déclenchement</p>	<p>Nombre de follicules matures ≤ 5</p> <p>Autoconservation ovocytaire (si pas de CI à hCG)</p> <p>Indications discutées en staff multidisciplinaire ou de monitoring</p>	

7 Politique de choix des techniques spécifiques au laboratoire



Le choix des techniques de FIV et d'ICSI et de culture prolongée se fait au cas par cas et en fonction de l'ensemble des données clinico-biologiques et selon les procédures et méthodes du laboratoire. La politique globale au sein du centre est la suivante :

Technique	Critères indicatifs
ICSI	<ul style="list-style-type: none">• En fonction de la décision initiale du staff• Systématique en cas de sperme testiculaire et de don d'ovocytes• En fonction des paramètres spermatiques le jour de la tentative• En fonction de la qualité des paillettes de spermatozoïdes• En cas d'utilisation d'ovocytes décongelés
Culture prolongée	<ul style="list-style-type: none">• Systématique pour transfert frais au stade blastocyste si possible, avec e-SET• Sauf en cas de décision clinico-biologique (en fonction du nombre d'embryons obtenus, de la qualité embryonnaire, des antécédents)• Embryons surnuméraires après transfert à J3 des embryons frais• Cohorte d'embryons non transférables à J2/J3• Freeze all (sauf cas particuliers)

8 Politique de Transfert

8.1 Politique de transfert pour les Transferts « frais »

Lors de la phase de diagnostic

En consultation, le clinicien indique au couple que le transfert d'un seul embryon est privilégié. Dans des cas particuliers, tenant compte du rang de tentative et de l'âge féminin, un transfert de 2 embryons peut être discuté. Cette information est alors notée sur la feuille de stimulation du dossier clinique « consignes biologiques » sur le dossier Medifirst. Le choix final du nombre d'embryons à transférer se décide le jour du transfert lors du staff de transfert, en concertation avec le clinicien, le biologiste et le couple.

Au cours de la tentative

L'équipe biologique contacte systématiquement le couple ou la femme non mariée à J2 de la tentative afin de l'informer des éléments pertinents concernant la tentative en cours (nombre d'ovocytes mis en fécondation, nombre d'embryons obtenus,...). La stratégie de transfert et/ou de congélation est alors expliquée, ainsi que ses avantages et ses limites. Dans la majorité des situations, une culture prolongée est décidée et le couple/la femme non mariée convoqué(e) à J5 pour le transfert. En fonction des éléments cliniques et biologiques observés au décours de la tentative, le transfert peut avoir lieu à J1, J2 ou J3.

En raison de la non-synchronisation de l'endomètre, les transferts à J6 ne sont pas recommandés. En cas d'absence d'obtention de blastocystes à J5 mais présence d'au moins 1 blastocyste utile à J6, un freeze all est indiqué, sauf cas particuliers.



En cas de freeze all, le couple ou la femme non mariée est contacté(e) par l'équipe biologique lors de la clôture du dossier (généralement à J6) afin de communiquer le nombre d'embryons finalement congelés.

Le jour du transfert

Après synthèse de l'ensemble du dossier du couple, le nombre d'embryons transférés est décidé en fonction des données cliniques du couple et des données biologiques : nombre d'embryons obtenus, qualité embryonnaire, possibilité de congélation embryonnaire.

- Le nombre d'embryons transférés est de 1 dans la majorité des cas, en particulier en cas de :
 - Contre-indication médicale à la grossesse gémellaire (malformation utérine, utérus cicatriciel, syndrome de Turner, obésité morbide...)
 - Demande du couple
- Le transfert de 2 embryons est éventuellement proposé au cas par cas en fonction de l'âge de la patiente, du rang de tentative et de la qualité des blastocystes.
- Le transfert de 3 embryons **doit rester EXCEPTIONNEL et justifié dans le dossier du couple**. Il est décidé en concertation avec le clinicien référent du couple, le biologiste et le couple, en fonction de l'ensemble des données médicales.
- La présence des 2 membres du couple le jour du transfert frais est préférable mais non obligatoire.

Les dossiers nécessitant une réflexion particulière pour des raisons biologiques (pauci-fécondation, échec de fécondation, cohorte ovocytaire de mauvaise qualité, embryons fragmentés) et/ou cliniques (protocole de stimulation, problème de transfert embryonnaire...) seront représentés en commission multidisciplinaire AMP par le médecin référent ou le biologiste.

8.2 Politique de transfert pour les Transferts d'embryons congelés

Pour les transferts d'embryons congelés, le transfert d'un seul embryon est à privilégier, a fortiori en cas de blastocystes congelés.

Dans le cas contraire, le nombre d'embryons à transférer doit :

- être discuté entre le couple et le médecin référent +/- le biologiste avant la tentative
- être écrit par le médecin référent sur la fiche de stimulation (« consignes biologiques » sur le dossier de stimulation MEDIFIRST)
- être revérifié lors du staff de transfert.

L'accord de décongélation est signé par les 2 membres du couple le jour du transfert. La présence des 2 membres du couple est **indispensable**. En cas de force majeure, le couple contacte les biologistes pour décider d'une éventuelle signature anticipée ou le jour même mais transmise par e-mail. Ces demandes particulières sont systématiquement discutées au staff hebdomadaire. Le biologiste se réserve la possibilité de sursoir à la décongélation en cas de non-conformité du dossier, avec report de la tentative.



8.3 Politique de réalisation des inséminations intra utérines (IIU)

Les critères médicaux pour la réalisation des IIU, avec sperme de conjoint ou sperme de donneur, dans le centre sont les suivants :

- Toute IIU dont le Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés obtenus après optimisation (NSMI) est **> 1 Million** est réalisée d'emblée.
- Toute IIU dont le Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés obtenus après optimisation (NSMI) est **< à 1 Million sera discutée au cas par cas** en fonction du dossier du couple. Un 2^{ème} recueil ou la décongélation d'une 2^{ème} paillette peuvent être réalisés. Un commentaire est rédigé dans MDF et/ou un mail est adressé au clinicien référent du couple ainsi qu'à l'AMP. Le dossier sera représenté en commission clinico-biologique pour décider de la poursuite ou non des IIU.

En cas d'échec de 3 IIU, le dossier est rediscuté en staff afin de décider d'un passage en FIV/ICSI, de la poursuite des IIU ou de l'arrêt de prise en charge.

9 Politique de congélation

La politique de congélation mise en œuvre au laboratoire est présentée ci-dessous.

Dans la majorité des cas, les embryons sont congelés au stade blastocyste.

Dans certaines situations exceptionnelles des congélations peuvent être proposées à J2-J3 si les critères suivants sont respectés.

Stade congélation	Qualité embryonnaire minimale
48 h (J2)	3 à 5 cellules Ta Tb Aa
	<i>Si embryon(s) à 2 cellules ou à 3 cellules et/ou fragmentés, poursuite de la culture, au moins jusqu'à J3</i>
72 h (J3)	7 à 10 cellules Ta Tb Aa
	<i>Si embryon(s) de morphologie non satisfaisante, poursuite de la culture jusqu'à J5</i>
J5 / J6	<i>Blastocystes de type B3-4-5 AA, AB, BA, BB, AC, CA, BC, CB</i>
	<i>Si blastocystes autres : à discuter au cas par cas</i>

10 Validité du référentiel

Le référentiel de prise en charge est valide pour une durée de deux ans à partir de son adoption par l'ensemble des praticiens cliniques et biologiques. Cette validité est renouvelable de façon tacite en l'absence de modification.



TNN-BIOLOGIE DE
LA REPRODUCTION
4 rue de la Chine
75020 Paris

Référentiel prise en charge AMP

Ref : EP-TN-BR-PLUS-ORG-PG-008

Version : 04

Applicable le : 16-01-2024



Néanmoins, des amendements peuvent y être apportés, sous réserve de leur approbation par le coordinateur et le responsable du centre, lors du staff clinico-biologique hebdomadaire du centre. Une nouvelle version sera alors rédigée, datée et diffusée à l'ensemble de l'équipe clinico-biologique par voie informatique.