



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs pronostiques influençant les résultats des tentatives de don d'ovocytes.
Résultats à Lille entre 2005 et 2013.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2014 à 16h
au Pôle Formation

Par Anne-Sophie DELESALLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Madame le Docteur Patricia THOMAS

Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ-CAUX

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Sophie CATTEAU-JONARD

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	2
Introduction	3
Matériel et Méthodes	4
1) Population.....	4
2) Bilan avant le don d'ovocytes	4
3) Cycle de don d'ovocytes.....	5
4) Recueil des données.....	6
5) Analyse statistique.....	7
Résultats	8
1) Caractéristiques des donneuses	8
2) Paramètres de la stimulation.....	9
3) Facteurs prédictifs de succès de don d'ovocytes chez les donneuses.....	10
4) Caractéristiques des receveuses (Tableau 4)	11
5) Résultats du don d'ovocytes (Tableau 5)	12
6) Facteurs prédictifs de succès de don d'ovocytes chez les receveuses toute indication confondue .	13
7) Résultats en fonction des indications du don d'ovocytes	14
Discussion	16
Conclusion.....	25
Bibliographie.....	25

Liste des abréviations

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BMI : Body Mass Index

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

CMV : Cytomégalovirus

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

SOPK : Syndrome des ovaires polymicrokystiques

Introduction

Le don d'ovocytes est une technique particulière d'assistance médicale à la procréation (AMP) utilisée dans certains cas d'infertilité. En France, cette technique est régie par la loi de bioéthique révisée en 2004 et en 2011 (1,2). La particularité de la législation française est de respecter les principes de volontariat, de gratuité et d'anonymat dans le don de gamètes. A la fin de l'année 2011 en France, 1806 couples étaient en attente d'un don d'ovocytes pour 402 dons effectués la même année (3). Depuis quelques années, il est observé une augmentation de l'activité du don d'ovocytes, mais qui reste insuffisante pour pallier à toutes les demandes, entraînant un long délai d'attente chez les couples receveurs. En effet, il existe une pénurie de donneuses, s'expliquant par le manque d'information de la population générale, et par les contraintes personnelles que peut représenter un don d'ovocytes pour une donneuse (stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, temps mis à disposition...). Devant cette pénurie de donneuses et le long délai d'attente observé, il est important de connaître les facteurs influençant les résultats du don d'ovocytes autant chez les donneuses que chez les couples receveurs.

Le but de cette étude est d'évaluer si des paramètres relatifs aux donneuses, et aux couples receveurs influencent l'issue clinico-biologique d'une tentative de don d'ovocytes. Pour cela, nous avons comparé les tentatives dont le don a abouti à une grossesse aux autres tentatives, aussi bien chez les donneuses que chez les couples receveurs. De même, nous avons comparé les résultats des tentatives selon les indications du don d'ovocytes des receveuses.

Matériel et Méthodes

Tous les cycles de don d'ovocytes réalisés dans le centre de médecine de la reproduction du CHRU de Lille entre septembre 2005 et décembre 2013 ont été analysés de manière rétrospective. Les cycles de don d'ovocytes ont été réalisés en accord avec la loi de bioéthique.

1) Population

Les donneuses d'ovocytes sont reçues en consultation par le médecin référent du centre, elles doivent être âgées de moins de 38 ans et doivent avoir eu au moins un enfant. Un bilan complet clinique, paraclinique et psychologique est réalisé à la recherche de contre-indication au don.

Les patientes receveuses et leur conjoint sont orientés vers notre médecin référent du don d'ovocytes qui réalisera une évaluation complète de l'indication du don d'ovocytes. L'accord pour le don d'ovocytes est ensuite discuté en commission pluridisciplinaire en présence des médecins de la reproduction, des biologistes de la reproduction et des médecins du CECOS.

Ont été exclues de l'analyse :

- Les donneuses dont la stimulation a dû être arrêtée.
- Les donneuses n'ayant pas eu d'ovocytes à la ponction ou n'ayant pas eu d'ovocytes injectable.
- Les donneuses dont la ponction n'a pas été suivie d'un transfert chez une receveuse.
- Les receveuses n'ayant pas eu de transfert d'embryon après attribution des ovocytes.

2) Bilan avant le don d'ovocytes

Les donneuses bénéficient, après attribution d'un numéro d'anonymat, d'une évaluation clinique rigoureuse à la recherche d'une contre-indication au don d'ovocytes, notamment de pathologie héréditaire. Après cette consultation, elles formulent leur désir de donner leurs ovocytes après

information du caractère volontaire, anonyme et gratuit de celui-ci, en signant un consentement avec leur conjoint. A l'issue de la consultation, elles bénéficient d'une évaluation de la réserve ovarienne qui comprend :

- Un dosage plasmatique d'AMH et si la patiente est entre J2 et J5 du cycle, un dosage de FSH et d'œstradiol.
- Une échographie pelvienne avec compte de follicules antraux.

Les donneuses bénéficient également d'un bilan génétique comprenant un caryotype constitutionnel, et d'une évaluation psychologique au CECOS.

Les patientes receveuses et leur conjoint sont orientés vers le médecin référent du don d'ovocytes qui effectuera un bilan complet comprenant notamment une évaluation de la cavité utérine par hystérosalpingographie ou hystérocopie, une évaluation des paramètres spermatiques avec spermogramme, spermocytogramme et test de migration survie. Sont également réalisés l'ensemble des sérologies réglementaires avant toute prise en charge en don d'ovocytes (Sérologies VIH 1 et 2, Hépatite B, Hépatite C, Syphilis, CMV, HTLV et Chlamydiae). Après accord de la commission, les couples s'inscrivent au CECOS où ils rencontrent le médecin ainsi que le psychologue du service.

Enfin, en vue de l'appariement, les caractéristiques phénotypiques (origine géographique, couleur de la peau, des yeux et des cheveux, poids, taille) sont inscrites dans le dossier et une évaluation du statut sérologique vis-à-vis du CMV ainsi qu'une détermination du groupe sanguin sont réalisés chez les donneuses, les receveuses et le conjoint de la receveuse.

3) Cycle de don d'ovocytes

Les cycles de dons sont tous réalisés avec fécondation in vitro de type ICSI avec du sperme congelé préalablement au CECOS. L'ensemble des cycles sont réalisés dans le service de médecine de la reproduction du CHRU de Lille. L'appariement des donneuses avec les receveuses est effectué

avant la stimulation selon les caractéristiques phénotypiques, le statut sérologique vis-à-vis du CMV et le groupe sanguin. Une donneuse est appariée à un, deux ou trois couples de receveurs. Les receveuses ont bénéficié d'une préparation endométriale de manière synchrone à la stimulation de la donneuse. Cette préparation débute par l'administration d'un œstrogène par voie orale (Provames® 6mg/j), avec une évaluation de l'épaisseur endométriale qui est réalisée vers J17-J20 et qui est considérée comme satisfaisante pour une épaisseur ≥ 8 mm. Secondairement est associée l'administration de progestérone naturelle par voie intra-vaginale à la posologie de 800mg/j débutée le jour de la ponction ovocytaire de la donneuse.

Un protocole agoniste long a été utilisé pour la stimulation des donneuses entre septembre 2005 et décembre 2011 et, à partir de janvier 2012, un protocole antagoniste était utilisé. Les doses de stimulation étaient adaptées à leur bilan de réserve ovarienne afin de limiter les risques de mauvaise réponse ou d'hyperstimulation ovarienne. Le déclenchement était réalisé soit par HCG, soit par agoniste de la GnRH selon le protocole utilisé. La ponction était réalisée le surlendemain du déclenchement. Tous les ovocytes attribués étaient mis en fécondation in vitro de type ICSI, avec les spermatozoïdes du conjoint. Le transfert des embryons obtenus était réalisé à J2, J3 (plus rarement à J5) et, si la qualité embryonnaire le permettait, des embryons surnuméraires étaient congelés. Le transfert des embryons congelés était réalisé selon le statut ovulatoire des receveuses soit par un protocole de traitement hormonal substitutif par oestrogénothérapie orale et progestérone intra-vaginale, soit par une stimulation de l'ovulation par FSH recombinante avec déclenchement de l'ovulation par HCG. La receveuse effectuait un test de grossesse par β -HCG quantitatif 14 jours après le transfert d'embryon(s) pour déterminer l'issue de la tentative.

4) Recueil des données

Les données suivantes concernant les donneuses ont été recueillies : âge, BMI, parité, tabagisme, et résultats du bilan de réserve ovarienne.

Les données suivantes concernant les receveuses ont été recueillies : âge, BMI, indication du don d'ovocytes, âge du conjoint, paramètres spermatiques des pailles autoconservées au CECOS. Suivant l'indication du don d'ovocytes, les receveuses ont été réparties dans les 6 groupes suivants : syndrome de Turner, insuffisance ovarienne prématurée idiopathique, échecs de prise en charge en AMP intraconjugale, insuffisance ovarienne prématurée iatrogène, endométriose et génétique.

Pour toutes les stimulations des donneuses, la dose totale de gonadotrophines utilisée, l'œstradiol au moment du déclenchement, la durée de la stimulation, le nombre de follicules supérieurs à 13mm la veille du déclenchement ou à 15mm le jour du déclenchement (nombre de follicules matures) et le nombre d'ovocytes obtenus ont été recueillis.

Pour chaque couple receveur, le nombre d'ovocytes attribués, le nombre d'embryons obtenus, la qualité des embryons obtenus, le nombre d'embryons transférés, le nombre d'embryons congelés et le nombre de transferts effectués par cycle de don ont été notifiés. La qualité embryonnaire était évaluée par le rapport du nombre d'embryon « top quality » sur le nombre d'embryons total obtenu.

Une grossesse clinique est définie par la présence d'un sac gestationnel intra-utérin à l'échographie réalisée vers 6 semaines d'aménorrhée.

Une naissance est définie par tout accouchement ayant permis la naissance d'un enfant déclaré.

5) Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0 pour Windows).

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Mann Whitney pour les variables discontinues.

Selon les effectifs, les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-2 ou d'un test de Fisher exact.

Pour l'analyse multivariée, nous avons réalisé une régression logistique. Une analyse des facteurs de confusion potentiels a été réalisée avec un test de Kruskal-Wallis pour les valeurs à distribution non normale, et une analyse de la variance (analyse ANOVA) pour les valeurs à distribution normale.

Pour la comparaison des groupes de patientes receveuses, les patientes du groupe syndrome de Turner et génétique ont été exclues pour les causes respectives suivantes : groupe non comparable car la donnée du nombre d'embryons transférés est inférieure aux autres groupes, et faible effectif du groupe.

La comparaison d'un groupe avec l'ensemble des autres groupes a été réalisée par un test du Chi-2 pour chaque groupe comparé, le p obtenu a secondairement été multiplié par le nombre de tests réalisés pour le même groupe afin de prendre en compte les erreurs possibles liées au hasard. Le seuil de significativité retenu était celui de $p < 0,05$.

Résultats

Entre septembre 2005 et décembre 2013, 288 cycles de don d'ovocytes ont été réalisés dans notre centre. 131 donneuses ont eu une ponction d'ovocytes. Ces ovocytes ont été attribués secondairement à 199 patientes receveuses. Parmi ces 199 patientes, 71 ont bénéficié d'au moins 2 dons d'ovocytes. Sur une période de 8 ans, 406 cycles de transferts ont été réalisés dont 276 transferts d'embryons frais (68%) et 130 d'embryons congelés (32%).

1) Caractéristiques des donneuses

La moyenne d'âge des donneuses de notre centre était de $30,9 \pm 4,1$ ans [23,0 à 37 ans]. Le BMI moyen des donneuses était de $23,6 \text{ kg/m}^2$ et 28,24% d'entre-elles étaient en surpoids ou obèses ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$). 37,6% des donneuses étaient fumeuses. L'AMH qui représente le meilleur marqueur de la réserve ovarienne était en moyenne de $34 \pm 17,9 \text{ pmol/L}$ [12,8 à 69

pmol/L] (Tableau 1). Dans 88,5% des cas, il s'agissait de donneuses dites « relationnelles », qui ont effectué leur don pour qu'un couple de receveurs puisse obtenir un don plus rapidement.

Tableau 1: Caractéristiques des donneuses

	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (5 ^{ème} centile-95 ^{ème} centile)
Age de la donneuse	30,9 (\pm 4,1)	31,5 (23-37)
Parité	2,1(\pm 0,9)	2 (1-4)
BMI (kg/m²)	23,6 (\pm 3,8)	23 (18,5-31)
AMH (pmol/l)	34 (\pm 17,9)	29 (12,8-69)
Compte de follicules antraux	22,5 (\pm 10,6)	20 (10-43,8)

2) Paramètres de la stimulation

Pour les 131 stimulations effectuées dans cette période, la dose moyenne totale de gonadotrophines était de 2861 UI pour un œstradiol au moment du déclenchement à 2156 pg/mL. Le nombre moyen d'ovocytes en métaphase II recueillis était de $10,05 \pm 6$ [3 à 21,5] par ponction ayant permis l'obtention de $6,45 \pm 4,1$ embryons [1 à 13]. En moyenne, chaque ponction a permis d'obtenir $0,94 \pm 0,9$ [0 à 2,5] grossesses et $0,73 \pm 0,9$ [1 à 2] naissances (Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres des stimulations des donneuses

	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (5 ^{ème} centile-95 ^{ème} centile)
Nombre de follicules matures	15 (\pm 6,9)	14 (6-28)
Durée de la stimulation (j)	12,25 (\pm 1,7)	12 (10-15)
Oestradiolémie (pg/mL)	2156 (\pm 1142)	2046 (538-4031)
Dose totale de gonadotrophines (UI)	2861 (\pm 923)	2755 (1500-4473)
Nombre d'ovocytes injectables	10,05 (\pm 6)	9 (3-21,5)
Nombre d'embryons	6,45 (\pm 4,1)	6 (1-13)
Nombre de grossesses	0,94 (\pm 0,9)	1 (0-2,5)
Nombre de naissances	0,73 (\pm 0,9)	0 (0-2)

3) Facteurs prédictifs de succès de don d'ovocytes chez les donneuses

En dehors des paramètres de la stimulation, les donneuses dont le don a permis l'obtention d'une grossesse ont un taux d'AMH ($p=0,022$), significativement plus élevé que les autres donneuses (Tableau 3). Les deux groupes ne diffèrent pas pour l'âge ($p=0,523$), le statut tabagique ($p=0,897$), le compte de follicules antraux ($p=0,097$) la parité ($p=0,096$), et sont à la limite de la significativité pour le BMI ($p=0,051$).

Concernant les paramètres de la stimulation, le nombre de follicules matures ($p=0,008$), l'oestradiolémie au moment du déclenchement ($p<0,001$), la dose totale de gonadotrophines ($p=0,01$), le nombre d'ovocytes injectables recueillis ($p=0,04$) et le nombre d'embryons obtenus ($p<0,01$) sont significativement plus élevés chez les donneuses dont le don a permis l'obtention d'une grossesse. En revanche, la durée de stimulation ne diffère pas de manière significative entre les deux groupes (Tableau3).

Tableau 3: Caractéristiques des donneuses et de la stimulation sur la survenue de grossesse

	Grossesse obtenue	Pas de Grossesse obtenue	p
Nombre de patientes	81	50	
Age*	31 [23-37]	32 [24.9-37]	0,523
BMI \geq 25	22,2% (n=18)	38,0% (n=19)	0,051
Tabac	36,8% (n=25)	37,5% (n=15)	0,897
Parité*	2 [1-4]	1,9 [1-3,55]	0,096
AMH (pmol/l)*	31,5 [15,7-71,3]	24,9 [11,3-65,4]	0,022
Compte de follicules antraux*	20 [11-49]	18 [10-37]	0,097
Nombre de follicules matures*	15 [6,1-31,8]	12 [5,9-21]	0,008
Durée de la stimulation (j)*	12 [10-15]	12 [10-16]	0,276
Oestradiolémie (pg/mL)*	2571 [611,3-4306,5]	1324 [451,6-3627,6]	<0,001
Dose totale de stimulation(UI)*	2638 [1371-3953]	3063 [1800-4916]	0,001
Nombre d'ovocytes injectables*	11 [3-22]	7 [2,45-14,55]	0,004
Nombre d'embryons*	7 [2-14]	4,5 [1-10]	<0,001

*les résultats sont exprimés en médiane [5ème percentile-95ème percentile]

4) Caractéristiques des receveuses (Tableau 4)

L'âge moyen des receveuses était de $34,24 \pm 4,65$ ans et celui de leur conjoint de $35,92 \pm 4,63$ ans.

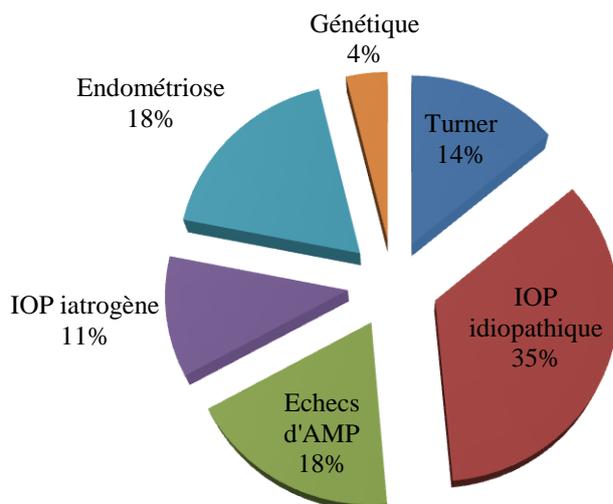
63% des couples ont amené une donneuse au centre afin d'obtenir un don plus rapidement, en effet, le délai d'attente moyen est de 33 mois sans donneuse et passe à 14,4 mois si le couple a amené une donneuse au centre.

Tableau 4: Caractéristiques des patientes receveuses

	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (5 ^{ème} centile-95 ^{ème} centile)
Age de la femme	34,24 (\pm 4,65)	34 (26-41)
Age du conjoint	35,92 (\pm 4,63)	36 (26,35-45,65)
BMI (kg/m²)	23,68 (\pm 5,51)	23 (18-33,90)
Numération spermatique (Million/mL)	62,45 (\pm 75,45)	38,10 (1,33-193)
% formes mobiles	59,51 (\pm 22,1)	65 (15-90)
% formes typiques	38,55 (\pm 18,66)	38 (11-69,30)

La répartition parmi les 288 cycles selon les indications du don étaient les suivantes : 40 (13,89%) pour un syndrome de Turner, 100 (34,74%) pour une IOP idiopathique, 53 (18,40%) pour des échecs d'AMP, 32 (11,11%) pour une IOP iatrogène, 52 (18,06%) pour une endométriose et 11 (3,82%) pour un problème génétique.

Figure 1 : Répartition des patientes selon l'indication du don d'ovocytes



5) Résultats du don d'ovocytes (Tableau 5)

A l'issue des 131 ponctions réalisées, 1272 ovocytes injectables ont été attribués aux 288 receveuses, soit une moyenne de 4.42 ovocytes attribués par cycle de don et par receveuse. Après fécondation in vitro de type ICSI, 833 embryons ont été obtenus soit 2,89 embryons par receveuse. Parmi les embryons obtenus, 644 ont été transférés dont 471 (73,1%) en frais, et 173 (26,9%) après décongélation. Au total, sur les 288 cycles de don, 406 transferts ont été réalisés dont 276 (68%) en frais et 130 (32%) après décongélation. En moyenne, 2,24 embryons ont été transférés par receveuse et par cycle de don avec un nombre moyen d'embryons par transfert de 1,59. Le taux d'implantation observé s'élevait à 22,98%. L'ensemble de ces cycles de don a permis d'obtenir 129 grossesses dont 99 après transfert frais et 30 après décongélation embryonnaire. Le taux de grossesse par transfert était donc de 31,77% au total. Au final, ces grossesses ont donné lieu à 104 naissances dont 83 en frais et 21 après transfert d'embryons décongelés. Le taux de naissance par transfert était donc de 25,62% sur l'ensemble des receveuses. 42 fausses couches sont survenues soit un taux de fausse couche observé de 32,56%. Enfin, si l'on considère le nombre de grossesses et le nombre de naissances obtenues par cycle de don (comprenant les transferts frais et les

transferts d'embryons congelés issus de la même cohorte ovocytaire), nous pouvons constater que 44,79% des cycles de don ont permis d'obtenir une grossesse et 36,11%, une naissance.

Tableau 5: résultats des cycles de don d'ovocytes

	Valeur
Nombre de cycles de don	288
Nombre de transferts	406
Nombre de grossesses	129
Nombre de fausses couches	42
Nombre de naissances	104
Nombre moyen d'ovocytes attribué par cycle	4,42
Nombre moyen d'embryons transférés	1,59
Taux d'implantation	22,98%
Taux de grossesse par transfert	31,77%
Taux de grossesse par cycle	44,79%
Taux de naissance par transfert	25,62%
Taux de fausse couche	32,56%

6) Facteurs prédictifs de succès de don d'ovocytes chez les receveuses toute indication confondue

Lorsque l'on compare les caractéristiques des patientes ayant obtenu une grossesse après un don d'ovocytes par rapport à celles n'ayant pas obtenu de grossesse, nous observons une différence statistiquement significative sur le nombre d'ovocytes attribués ($p=0,03$), le nombre d'embryons obtenus ($p<0.001$), le nombre d'embryons congelés ($p<0.001$) et le nombre de transferts effectués au total ($p=0,02$) qui sont plus élevés. En revanche, il n'existe aucune différence entre les deux groupes pour l'âge des membres du couple, les paramètres spermatiques, le BMI de la receveuse, la qualité embryonnaire et le nombre d'embryons transférés congelés (Tableau 6).

Tableau 6: Caractéristiques et comparaison des receveuses ayant obtenu une grossesse par rapport à celles n'en ayant pas obtenu

	Grossesse obtenue	Pas de grossesse obtenue	p
Age de la femme*	35 [26,5-41]	34 [26,5-41]	0,96
Age moyen de l'homme*	36 [26-43,2]	36 [27,5-46]	0,55
BMI (kg/m²)*	24 [17,6-34]	22 [18-33]	0,39
Numération spermatique (Million/mL) *	45,5 [1,02-213,6]	34,2 [1,44-180]	0,09
Mobilité (en %)*	65 [15,7-90]	60 [10-80]	0,75
Formes typiques (en %)*	42,5 [11,3-72]	33 [12-68]	0,43
Nombre d'ovocytes attribués*	4 [2-8]	4 [2-7]	0,03
Nombre d'embryons*	3 [1-7]	2 [1-5]	< 0,001
Qualité embryonnaire (en %)*	38,84 [0-100]	30,63 [0-100]	0,28
Nombre d'embryons congelés*	1 [0-4]	0 [0-2,5]	< 0,001
Nombre d'embryons transférés frais*	2 [1-2]	2 [1-2]	0,10
Nombre d'embryons transférés congelés*	2 [1-4]	1 [1-3]	0,07
Nombre de transferts*	1 [1-3]	1 [1-2]	0,02
Nombre de cycles	117	171	

*les résultats sont exprimés en médiane [5ème percentile-95ème percentile]

Si l'on regarde maintenant les différences en terme de naissance après un don d'ovocytes, les mêmes différences significatives sont observées que pour les grossesses obtenues après un don, excepté pour le nombre de transferts effectués au total (p=0,337). Parmi les patientes enceintes, celles ayant fait une fausse couche n'ont aucune différence significative sur les caractéristiques initiales (âge, poids, BMI et paramètres spermatiques) par rapport à celles ayant eu une grossesse évolutive (p>0.05).

7) Résultats en fonction des indications du don d'ovocytes

Nous observons certaines différences initiales dans les différents groupes. En effet, après exclusion des patientes ayant un syndrome de Turner et celles avec une indication génétique au don, il est observé une différence significative sur l'âge des receveuses et de leurs conjoints (p=0,024 et p=0,034), sur le BMI (p=0,014), et sur le pourcentage de formes typiques au spermogramme (p<0,001). Les patientes ayant eu un échec après AMP sont plus âgées (37 ± 4,33 ans), de même

que leur conjoint ($38 \pm 4,8$ ans), ceci s'expliquant par le fait que le parcours d'AMP intraconjugale a nécessité du temps auparavant contrairement aux autres patientes pour qui l'indication au don d'ovocytes a été posé beaucoup plus tôt. De même, ces mêmes patientes ont un BMI plus élevé ($25 \pm 5,55$) que les autres patientes (Tableau7)

Tableau 7: Caractéristiques des receveuses en fonction des indications

	IOP idiopathique	Echecs d'AMP	IOP iatrogène	Endométriose	p
Nombre de patientes	100	53	32	52	
Âge*	35 [26-41]	37 [28,6-42]	32,5 [28,5-42]	34 [27,5-40]	0,024
Âge du conjoint*	35 [27-46]	38 [31-45,4]	34,5 [27,2-45,4]	35 [26,5-46,4]	0,033
BMI (kg/m²)*	21 [18-34]	25 [18,5-36,1]	25 [20-31]	21 [18-31,2]	0,014
Numération spermatique (Million/mL) *	39,8 [0,28-180,4]	35,4 [1,42-224,4]	35,8 [0,07-176,8]	34,9 [1,4-159,8]	0,585
Mobilité (en %)*	60 [9-90]	60 [15-90]	60 [17,85-85]	70 [35,5-87,8]	0,3
Formes typiques (en %)*	46 [14-72,4]	30 [9-68]	25 [11,6-53,3]	28 [11,8-67,6]	<0,001
Qualité embryonnaire (en %)*	33 [0-100]	33 [0-100]	33 [0-100]	25 [0-100]	0,614
Nombre d'ovocytes par patiente*	4 [3-7]	4 [2-7,4]	4,5 [2,55-7,9]	5 [3-7]	0,103
Nombre d'embryons par patiente*	3 [1-6]	3 [1-4]	5 [1-6,45]	3 [1-5]	0,197

***les résultats sont exprimés en médiane [5ème percentile-95ème percentile]**

Pour les groupes comparés, la probabilité de survenue d'une grossesse après don d'ovocytes chez une patiente diffère de manière significative en fonction de l'indication du don ($p=0,007$), de même que la survenue d'une naissance après don ($p=0,042$). Lorsque l'on compare les groupes entre eux, il apparaît que le groupe des patientes avec une IOP idiopathique ont une tendance à avoir une probabilité de grossesse après don d'ovocytes plus importante que les autres groupes. Cette différence n'est statistiquement significative qu'avec le groupe des patientes avec une endométriose

($p < 0,001$). En revanche, pour ce dernier groupe, il n'existe pas de différence significative sur la probabilité de grossesse après don d'ovocytes par rapport aux groupes échecs d'AMP et IOP iatrogène.

Tableau 8: résultats du don d'ovocytes en fonction de l'indication

Indication du don	Nombre de cycles	Taux d'implantation	Taux de Grossesse	Taux de naissance	Taux de fausse couche
IOP idiopathique	100	31,74%	45,93%	38,52%	32,26%
Echecs d'AMP	53	21,67%	31,82%	34,85%	9,52%
IOP iatrogène	32	17,07%	21,57%	17,65%	27,27%
Endométriose	52	10,57%	16,67%	11,11%	50%
p	-	P<0,001	<0,001	<0,001	0,048

Pour le groupe de patientes ayant un syndrome de Turner (ce qui représente 40 cycles de don), le taux de grossesse par transfert est de 32,31%, le taux de naissance par transfert de 16,92%, le taux de fausse couche de 47,62% et le taux d'implantation de 28,99%. Le groupe n'a pas été comparé aux autres groupes puisque le nombre d'embryons transférés est moins important que dans les autres groupes (1,06 embryons par transfert contre 1,6 à 1,8 en moyenne dans les autres groupes.)

Discussion

Dans cette étude, nous avons voulu évaluer tous les facteurs pouvant avoir un impact sur les résultats du don d'ovocytes aussi bien chez les donneuses que chez les receveuses et leurs conjoints.

En effet, il est important de savoir si les critères que nous utilisons dans notre centre pour sélectionner les donneuses sont pertinents afin d'éviter de faire encourir des risques inutiles que pourraient représenter une stimulation ovarienne et une ponction ovocytaire.

Nous observons dans notre étude que les donneuses ayant permis une grossesse après don d'ovocytes ont une AMH significativement plus élevée. En revanche, il n'existe pas de différence

observée sur l'âge, la parité, le statut tabagique des donneuses et le comptes de follicules antraux. Concernant le BMI des donneuses, les résultats sont à la limite de la significativité.

Nous n'observons pas d'influence de l'âge de la donneuse sur l'issue d'un don d'ovocytes car celles-ci sont majoritairement jeunes. En effet, seulement 13,1% de nos donneuses sont âgées de plus de 35 ans, ceci s'expliquant par la loi française qui impose que les donneuses soient âgées de moins de 38 ans. De plus, l'utilisation des marqueurs de la réserve ovarienne comme le dosage de l'AMH nous permet de sélectionner les donneuses avec un bon potentiel de réponse ovarienne, ce qui nous fait refuser certaines donneuses plus âgées. La plupart des études ne retrouvent pas d'influence de l'âge de la donneuse sur les résultats des tentatives de don d'ovocytes non plus (4-6).

Il semble y avoir une tendance à une influence négative du BMI des donneuses sur les résultats des tentatives de don d'ovocytes. En effet, le surpoids et l'obésité sont responsables d'une altération de la qualité ovocytaire des femmes (7). Nos résultats ne sont cependant pas significatifs et l'analyse de la littérature est pauvre sur le sujet. Toutefois, notre population de donneuses ont toutes un BMI strictement inférieur à 35kg/m², en effet, au-delà de ce seuil elles sont refusées d'emblée.

Il semble donc que le marqueur le plus pertinent dans le choix des donneuses soit le dosage de l'AMH (p=0,022) évaluant la réserve ovarienne, celui-ci étant reconnu comme étant un excellent marqueur prédictif de la capacité de réponse à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée, et donc du nombre d'ovocytes qui pourront être recueilli (8). Dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques, il a été démontré que l'AMH était plus sensible et plus spécifique que le comptage folliculaire pour retenir le diagnostic de SOPK(9). Dans le modèle du don d'ovocytes, le compte de follicules antraux semble être également moins discriminant que l'AMH pour choisir les « meilleures » donneuses. Dans notre centre, les donneuses sont refusées si le taux d'AMH sérique est trop bas. Cependant, le seuil est difficile à déterminer devant le peu de donneuses dont nous disposons. De manière non surprenante, les donneuses ayant permis l'obtention d'une grossesse ont

un nombre de follicules matures au déclenchement, un taux d'oestradiolémie, un nombre d'ovocytes matures et un nombre d'embryons obtenus significativement supérieurs aux autres donneuses, tous ces paramètres étant témoins d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée efficace et de bonne qualité. L'évaluation de la réserve ovarienne par le dosage de l'AMH est donc l'élément clé avant de débiter toute stimulation chez une donneuse.

Le taux de grossesse par transfert observé dans notre centre est de 31,77% et un taux de naissance par transfert de 25,62%, ce qui est très satisfaisant lorsque nous nous référons aux résultats observés en France pour l'année 2011 (27,2% de grossesse par transfert et 21,2% de naissance par transfert) (10).

Pour les caractéristiques initiales des receveuses toutes indications confondues, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative sur l'âge des deux membres du couple, le BMI de la receveuse et les paramètres spermatiques entre les deux groupes. Plusieurs études ont cependant retrouvé certaines différences d'issues du don d'ovocytes selon les caractéristiques initiales des receveuses.

L'un des paramètres le plus analysé et discordant concerne l'âge de la receveuse. En effet, certaines études montrent une influence de l'âge des receveuses alors que d'autres ne l'observent pas. Sur un suivi de 10 ans représentant 9865 cycles de don, avec des receveuses de tout âge allant jusqu'à plus de 45 ans, Kawwass et al. (11), n'observent aucune influence de l'âge de la receveuse sur les issues du don d'ovocytes. Cependant, trois études récentes comprenant de nombreux effectifs montrent une diminution du taux d'implantation et du taux de grossesse, ainsi qu'une augmentation du taux de fausse couche pour les receveuses âgées de plus de 45 ans (12–14). La baisse des taux de grossesse et l'augmentation du taux de fausse couche pour un âge avancé peuvent s'expliquer par une diminution de la perfusion utérine, la diminution des récepteurs aux œstrogènes au niveau des cellules endométriales et une angiosclérose stromale, pouvant altérer la réceptivité endométriale (13,15). Ces études ayant une bonne puissance statistique confirment qu'il n'existe pas de

problématique concernant l'âge des receveuses dans notre centre, puisqu'en France, il existe une limite d'âge de 43 ans pour le remboursement des tentatives.

Concernant l'âge paternel, les résultats des études concernant le don d'ovocytes sont également discutables (16). En fertilité spontanée, il a été démontré que l'âge paternel était associé à une augmentation du délai pour concevoir (17,18). Lorsque les couples sont pris en charge en FIV, certaines études ont montré une influence de l'âge paternel avancé (à partir de 40 ans) sur les résultats (taux de grossesse, taux de naissance, taux de fécondation diminués) (19–21). Le modèle du don d'ovocytes est ici intéressant pour évaluer l'effet de l'âge masculin puisque le biais que peut représenter la qualité ovocytaire est à priori écarté. Une étude portant sur 1023 cycles de don d'ovocytes retrouve un taux de fausse couche significativement augmenté, un taux de naissance et un nombre de blastocystes obtenus à J5 significativement diminués pour les hommes âgés de plus de 50 ans (22), cependant trois autres études analysant entre 1083 et 4887 cycles de don d'ovocytes ne retrouvent aucune influence de l'âge paternel sur les issues du don d'ovocytes, même pour des âges de plus de 50 ans (23–25). Notre étude n'observe pas d'influence de l'âge masculin sur les résultats du don d'ovocytes. Cependant notre population ne comporte que 1% d'hommes âgés de plus de 50 ans, ce qui est un effectif probablement insuffisant pour observer une différence. Il est important de préciser que la loi française ne fixe aucune limite d'âge masculin aux tentatives de don d'ovocytes, notre centre fixe cette limite à 60 ans.

Indépendamment de l'âge paternel, l'analyse des paramètres spermatiques comme la concentration spermatique, la mobilité et le pourcentage de formes atypiques, n'est pas un marqueur très pertinent de l'influence des altérations spermatiques sur les résultats en AMP. Dans le modèle du don d'ovocytes, il a été démontré que ces paramètres n'influencent pas les taux de grossesse, les taux d'implantation et la qualité embryonnaire (26). Dans certains centres étrangers, une analyse de la fragmentation de l'ADN est réalisée. Sur 101 cycles de don, Esbert et al. (27) n'observent pas d'influence entre le taux de fragmentation de l'ADN et les issues du don d'ovocytes. En effet, il est

reconnu que dans le développement embryonnaire précoce, l'ovocyte est capable de réparer les dommages de l'ADN spermatique (28). Nous pouvons donc penser que l'ovocyte des donneuses est de bonne qualité, permettant alors d'équilibrer la qualité nucléaire du zygote s'il existe des altérations nucléaires spermatiques.

L'influence du BMI sur les chances de grossesse est connue en FIV mais elle est discutée concernant le don d'ovocytes. Bellver et al.(29) et Dessolle et al.(30) retrouvent sur respectivement 712 et 450 cycles de don d'ovocytes une forte augmentation du taux de fausse couche et un taux de grossesse diminué pour un BMI>30 kg/m². Cependant, ces études sont marquées par plusieurs biais comme l'exclusion des patientes présentant des fausses couches à répétition. Plus récemment, une méta-analyse n'observe aucune influence du BMI sur les issues du don d'ovocytes et sur l'implantation (31), cependant, les auteurs restent prudents sur cette interprétation devant l'hétérogénéité des études. En effet, l'influence d'un poids excessif sur la fertilité et sur les complications de la grossesse a largement été démontrée, confortant donc la nécessité de perte de poids chez les patientes en demande de don d'ovocytes.

Lorsque nous nous intéressons maintenant aux résultats des tentatives selon l'indication du don d'ovocytes, nous observons que la probabilité de survenue d'une grossesse ($p=0,0007$) et d'une naissance ($p=0,042$) diffère de manière significative entre les différents groupes. Lorsque nous comparons les groupes entre eux, il apparaît que le groupe des patientes avec une IOP idiopathique a de meilleurs résultats que tous les autres groupes (taux de grossesse de 45,93% contre 31,82%, 21,57% et 16,67% pour les autres groupes comparés). Il s'agit toutefois d'une tendance qui n'est pas significative pour les groupes de patientes avec des échecs d'AMP et une IOP iatrogène, mais qui est significative avec le groupe de patientes avec une endométriose.

L'IOP idiopathique semble être l'indication permettant d'obtenir de meilleures chances de grossesse après un don d'ovocytes. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces patientes dont le déficit

ovarien semble être la seule cause d'infertilité observée seraient indemnes de tout facteur utérin. De plus aucune tentative de conception n'a jamais été réalisée préalablement chez ces femmes en grande majorité. Le déficit oestrogénique associé aux patientes en IOP est responsable d'une atrophie endométriale et d'une hypovascularisation utérine témoin d'un défaut de compliance et d'une augmentation des index de résistance des artères utérines. Cependant, la substitution œstrogénique permet de restaurer un climat propice à l'implantation. Enfin, ces patientes sont toutes en aménorrhée, témoignant alors d'une absence de fonctionnement ovarien pouvant interférer avec la préparation endométriale des receveuses. Des meilleurs taux de grossesse en don d'ovocytes ont d'ailleurs été observés chez les patientes en aménorrhée (30,32), ceci allant dans le sens de notre étude.

Les patientes ayant recours au don d'ovocytes suite à une IOP iatrogène représentent une population très hétérogène. La plupart de ces patientes ont un déficit ovarien secondaire à des traitements gonadotoxiques et/ou à une irradiation.

L'impact de ces traitements sur l'ovaire est bien connu, mais il est important de prendre en compte les effets de celui-ci sur l'utérus et particulièrement dans le modèle du don d'ovocytes. En effet, un utérus irradié présente selon le degré d'irradiation une fibrose radio-induite avec une atrophie des glandes endométriales ainsi qu'une inflammation sous-épithéliale (33) pouvant altérer la réceptivité de l'endomètre. L'instauration d'une oestrogénothérapie aux doses habituelles ne permet pas toujours d'obtenir une perfusion utérine satisfaisante. Dans la littérature, peu d'études différencient ces patientes dans un groupe distinct, Saranti et al. (34) décrivent de moins bons résultats chez les receveuses en IOP secondaire à une irradiation et/ou une chimiothérapie par rapport aux autres groupes. Ceci étant confirmé par Sauer et al. (35) qui retrouvent un taux de fausse couche augmenté chez les patientes avec antécédent de chimiothérapie. Nos résultats sont à la limite de la significativité en comparant ce groupe aux patientes en IOP idiopathique ($p=0,06$). Le faible effectif de ce groupe étant probablement un facteur limitant à la pertinence de nos résultats.

Nous avons voulu différencier par un groupe distinct les patientes ayant une fonction ovarienne altérée dans le cadre d'une endométriose. Nos résultats montrent clairement que ce groupe de patientes a les taux de grossesse, de naissance et d'implantation les plus bas (respectivement 16,67%, 11,11% et 10,57%) en comparaison aux autres groupes. Ces valeurs sont statistiquement plus basses de manière significative ($p < 0,001$) lorsqu'elles sont comparées au groupe de patientes avec une IOP idiopathique (taux de grossesse de 45,93%, taux de naissance de 38,52% et taux d'implantation de 31,74%). Ce groupe nous a paru particulièrement intéressant à étudier puisque les mécanismes de l'endométriose sur l'infertilité sont encore mal connus et controversés. En effet, il a été démontré que l'endométriose affectait la réserve ovarienne, la qualité ovocytaire, la qualité embryonnaire, la fonction endocrine et ovulatoire de l'ovaire (36–39), tous ces paramètres étant alors écartés avec le recours au don d'ovocytes. Cependant, l'environnement utérin et la réceptivité endométriale semblent également mis en cause chez les patientes atteintes d'endométriose. En effet, certaines études ont observé que le fluide péritonéal et le sérum des femmes ayant une endométriose contenaient des valeurs anormales de cytokines inflammatoires, de facteurs de croissance, de prostaglandines et de macrophages, pouvant avoir un effet néfaste sur l'embryon transféré (39–44). Il a également été démontré qu'il existait une altération de la réponse immunitaire locale et une réduction de l'expression des protéines endométriales intervenant dans le processus d'implantation, se répercutant alors sur la réceptivité endométriale et sur l'implantation embryonnaire (39,40,45,46). La participation endométriale et utérine dans le mécanisme de l'infertilité pourrait expliquer notre taux d'implantation diminué dans ce groupe de patientes. De plus, les taux de grossesse sont diminués lors des tentatives avec ovocytes autologues et en don d'ovocytes lorsqu'il existe un transfert embryonnaire difficile (47,48), ce qui est plus fréquent lorsqu'il existe une endométriose pelvienne profonde. Enfin, nous n'avons pas analysé la présence éventuelle d'adénomyose associée dans ce groupe de patientes, mais nous pouvons supposer une prévalence plus importante que dans les autres groupes.

Cependant, l'analyse de la littérature est pauvre sur ce sujet et aucune étude n'a montré de différence sur les issues du don d'ovocytes entre les patientes avec une endométriose et les autres indications malgré des effectifs importants (11,49–51).

Le syndrome de Turner s'associe à une insuffisance ovarienne prématurée rendant la fertilité spontanée de ces femmes très rare. La grossesse chez ces patientes est marquée par le risque de survenue de complications importantes, notamment cardio-vasculaire puisque 50 à 75% de ces femmes sont porteuses d'une malformation cardiaque congénitale (52). Des recommandations pour la pratique clinique ont été établies imposant un bilan complet du retentissement du syndrome de Turner en pré-conceptionnel et une surveillance accrue est nécessaire pendant la grossesse. Afin d'éviter les grossesses gémellaires, il est recommandé de ne transférer qu'un seul embryon chez ces patientes (53). Pour cette raison, nous n'avons pas inclus ce groupe de patientes dans notre analyse statistique. Peu d'auteurs étudient ces patientes dans un groupe distinct, la plupart les ayant inclus dans un groupe général de patientes en insuffisance ovarienne prématurée. Notre taux de grossesse par transfert est comparable aux données de la littérature puisqu'il est compris entre 25 et 46% selon les études (54). La plupart des études ayant comparé les résultats de don d'ovocytes de patientes avec un syndrome de Turner avec les patientes ayant une autre indication montrent des résultats comparables (55–58). Cependant une étude a retrouvé des résultats inférieurs dans le cadre d'un syndrome de Turner avec 24% de grossesse par transfert, en imputant une altération de la réceptivité endométriale due à une déficience de certains gènes situés sur le chromosome X (59). En revanche, il a été clairement observé un taux de fausse couche accru dans ce groupe de patientes en don d'ovocytes avec un taux de fausse couche observé de 33 à 60% selon les séries (54), notre étude retrouvant un taux de fausses couches de 48%. Cette fréquence plus élevée de fausses couches dans ce groupe de patientes s'explique par l'hypoplasie et l'hypovascularisation utérine (58,60) fréquentes dans le syndrome de Turner. L'adaptation des doses d'oestrogénothérapie pour la

préparation endométriale ne diminuant pas le risque de fausses couches, il semble donc capital d'évaluer précisément l'environnement utérin de ces patientes avant un don d'ovocytes.

L'indication du don d'ovocytes est donc un facteur important influant directement sur les résultats du don d'ovocytes.

Une des principales limites de notre étude est le faible effectif de notre population, ce qui est le cas de toutes les études françaises devant la pénurie de donneuses, en comparaison à la littérature internationale où le recrutement des donneuses est beaucoup plus important avec un âge moyen parfois beaucoup plus bas.

En dehors des paramètres d'évaluation de la réserve ovarienne, il semble difficile devant le peu de donneuses disponibles dans notre centre de se baser sur des éléments cliniques initiaux pour autoriser le don. En dehors des antécédents personnels et familiaux contre-indiquant le don, les donneuses sont sélectionnées sur leur âge (< 38 ans) et leur BMI (<35kg/m²). Le dosage de l'AMH semble être le marqueur le plus pertinent pour évaluer la réponse ovarienne des donneuses, et reste à ce jour le principal élément que nous utilisons avant de débiter la stimulation. La plupart des donneuses sont sous contraceptif oral au moment du dosage de l'AMH, ce qui peut le sous-estimer. La détermination d'un seuil idéal est donc difficile. Il semble toutefois qu'un seuil d'AMH \geq 15pmol/L soit nécessaire pour l'obtention d'une bonne réponse des donneuses. En dessous de ce seuil, elles sont évaluées au cas par cas en tenant compte notamment du compte de follicules antraux.

Pour les receveuses, nous pouvons établir des groupes selon les indications du don, n'ayant pas les mêmes chances de grossesse après un don d'ovocytes. Ceci peut être un élément nous permettant d'accepter ou non la demande de ces couples à bénéficier d'un don d'ovocytes. Cependant la décision ne doit pas s'appuyer uniquement sur ce seul élément et doit tenir compte de l'ensemble des données du dossier.

Conclusion

Notre étude permet de mettre à jour l'importance de l'évaluation de la réserve ovarienne des donneuses par le dosage de l'AMH. Cet élément est prédictif de la réponse des donneuses à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée, et du nombre d'ovocytes qui seront attribués à un ou plusieurs couples de receveurs.

La décision d'accepter un couple de receveurs à pouvoir bénéficier d'un don d'ovocytes est parfois complexe. Le nombre de demandes d'inscription en don d'ovocytes est en augmentation constante et il est important de pouvoir s'appuyer sur des paramètres cliniques pour autoriser les couples à s'inscrire.

Notre étude met en évidence que l'indication du don d'ovocytes est un élément important qui influence les résultats du don d'ovocytes. Les meilleurs taux de grossesse sont obtenus dans le groupe de patientes avec une IOP idiopathique qui constituent la majorité des dons effectués dans notre centre.

Bibliographie

1. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
2. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.
3. Rapport annuel 2012 de l'agence de la biomédecine. :68.
4. Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF cycle outcomes. *Fertil Steril*. sept 2010;94(4):1292-5.
5. Shulman A, Frenkel Y, Dor J, Levran D, Shiff E, Maschiach S. The best donor. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 1999;14(10):2493-6.
6. Wong IL, Legro RS, Lindheim SR, Paulson RJ, Sauer MV. Efficacy of oocytes donated by older women in an oocyte donation programme. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 1996;11(4):820-3.
7. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. févr 2014;30(2):90-4.

8. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. avr 2010;16(2):113-30.
9. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 2011;26(11):3123-9.
10. Agence de la biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la procréation 2011 [Internet]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
11. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Kulkarni AD, et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. *JAMA*. 11 déc 2013;310(22):2426-34.
12. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996-1998. *Fertil Steril*. nov 2002;78(5):1038-45.
13. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2005;90(7):4399-404.
14. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. mai 2014;101(5):1331-6.
15. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1998;13(7):1819-24.
16. Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? *Fertil Steril*. janv 2013;99(1):30-6.
17. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2000;15(8):1703-8.
18. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril*. juin 2003;79 Suppl 3:1520-7.
19. Klonoff-Cohen HS, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol*. août 2004;191(2):507-14.
20. Ferreira RC, Braga DP de AF, Bonetti TC de S, Pasqualotto FF, Iaconelli A, Borges E. Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. *Fertil Steril*. avr 2010;93(6):1870-4.

21. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, et al. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biomed Online*. mai 2007;14(5):588-92.
22. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. juill 2008;90(1):97-103.
23. Bellver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reprod Biomed Online*. nov 2008;17(5):595-604.
24. Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, Kipersztok S, Stillman RJ, Levy MJ, et al. Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. janv 2011;95(1):147-51.
25. Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vernaev V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hum Reprod Oxf Engl*. 28 juill 2014;
26. Sakkas D, D'Arcy Y, Percival G, Sinclair L, Afnan M, Sharif K. Use of the egg-share model to investigate the paternal influence on fertilization and embryo development after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. juill 2004;82(1):74-9.
27. Esbert M, Pacheco A, Vidal F, Florensa M, Riqueros M, Ballesteros A, et al. Impact of sperm DNA fragmentation on the outcome of IVF with own or donated oocytes. *Reprod Biomed Online*. déc 2011;23(6):704-10.
28. Ashwood-Smith MJ, Edwards RG. DNA repair by oocytes. *Mol Hum Reprod*. janv 1996;2(1):46-51.
29. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. août 2007;88(2):446-51.
30. Dessolle L, Daraï E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2009;24(12):3082-9.
31. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 2013;28(10):2720-7.
32. Check JH, O'Shaughnessy A, Lurie D, Fisher C, Adelson HG. Evaluation of the mechanism for higher pregnancy rates in donor oocyte recipients by comparison of fresh with frozen embryo transfer pregnancy rates in a shared oocyte programme. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 1995;10(11):3022-7.
33. Letur-Könirsch H, Lefaix J-L, Delanian S. [Uterus after irradiation]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2005;33(9):605-9.
34. Saranti L, Allali F, Olivennes F, Schwab B, Rongieres-Bertrand C, Frydman R. [Results of oocyte donation in women with different indications, ages and therapeutic strategies]. *Contracept Fertil Sex* 1992. août 1997;25(7-8):643-6.

35. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet.* févr 1994;11(2):92-6.
36. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1995;10(12):3142-6.
37. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1995;10 Suppl 2:91-7.
38. Brizek CL, Schlaff S, Pellegrini VA, Frank JB, Worriow KC. Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis--an association with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* févr 1995;12(2):106-12.
39. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2006;34(5):379-84.
40. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol.* juin 2005;57(3):237-48.
41. Soares SR, Velasco JAG, Fernandez M, Bosch E, Remohí J, Pellicer A, et al. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril.* mars 2008;89(3):491-501.
42. Gazvani R, Smith L, Fowler PA. Effect of interleukin-8 (IL-8), anti-IL-8, and IL-12 on endometrial cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures derived from women with and without endometriosis. *Fertil Steril.* janv 2002;77(1):62-7.
43. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reprod Camb Engl.* févr 2002;123(2):217-26.
44. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simón C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update.* févr 2002;8(1):95-103.
45. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2001;96(1):21-34.
46. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update.* oct 1996;2(5):371-84.
47. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril.* oct 2004;82(4):850-6.
48. Ghaffari F, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M. Comparison of easy and difficult embryo transfer outcomes in in vitro fertilization cycles. *Int J Fertil Steril.* janv 2013;6(4):232-7.
49. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril.* juill 2000;74(1):31-4.

50. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet.* mars 1997;14(3):152-6.
51. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 1994;9(4):725-9.
52. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* oct 2012;167(4):517-22.
53. Agence de la biomédecine, CNGOF. Syndrome de Turner et grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. 2009.
54. Delbaere A, Englert Y. [Turner's syndrome and oocyte donation]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2002;30(12):970-8.
55. Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril.* nov 1995;64(5):995-8.
56. Pados G, Camus M, Waesberghe LV, Liebaers I, Steirteghem AV, Devroey P. Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod.* 9 janv 1992;7(8):1111-7.
57. Hens L, Devroey P, Van Waesberghe L, Bonduelle M, Van Steirteghem AC, Liebaers I. Chromosome studies and fertility treatment in women with ovarian failure. *Clin Genet.* août 1989;36(2):81-91.
58. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 1999;14(2):532-5.
59. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowki A, Lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril.* juin 1996;65(6):1249-52.
60. Leclercq G, Buvat-Herbaut M, Monnier JC, Vinatier D, Dufour P. [Turner's syndrome and pregnancy in donor oocytes and in vitro fertilization. Three case reports]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1992;21(6):635-40.

AUTEUR : DELESALLE Anne-Sophie

Date de Soutenance : 27 Novembre 2014

Titre de la Thèse : Facteurs pronostiques influençant les résultats des tentatives de don d'ovocytes. Résultats à Lille entre 2005 et 2013.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine de la Reproduction

DES + spécialité : Gynécologie Médicale

Mots-clés : Don d'ovocytes, facteurs pronostiques, endométriose, syndrome de Turner, insuffisance ovarienne prématurée.

Résumé :

Contexte : En France, les demandes de don d'ovocytes sont en constante augmentation malgré une pénurie de donneuses. La mise en évidence de facteurs pronostiques permettant d'optimiser les résultats des tentatives de don d'ovocytes est donc nécessaire chez les donneuses et les receveuses.

Méthode : Etude rétrospective entre 2005 et 2013 des tentatives de don d'ovocytes de 131 donneuses et de 199 couples de receveurs. Les caractéristiques cliniques et biologiques des donneuses comprenant l'évaluation de la réserve ovarienne et les paramètres de la stimulation ont été analysés. Pour les couples de receveurs, les caractéristiques de la receveuse, de son conjoint et les issues des tentatives ont été évaluées. Secondairement, nous avons comparé les résultats des tentatives selon l'indication du don d'ovocytes.

Résultats : Le taux de grossesse est de 31,77% par transfert et de 44,79% par cycle de don. Les donneuses ayant permis l'obtention d'une grossesse ont un taux d'AMH ($p=0,022$) plus élevé que les autres donneuses. Les groupes ne diffèrent pas pour l'âge, la parité, le BMI, le statut tabagique et le compte de follicules antraux. Aucune différence n'est retrouvée entre le groupe de receveuses ayant obtenu une grossesse par rapport aux autres sur les caractéristiques du bilan initial (âges des deux membres du couple, BMI de la receveuse, paramètres spermatisques). Le nombre d'ovocytes attribués ($p=0,030$), le nombre d'embryons obtenus ($p<0,001$), le nombre d'embryons ayant pu être congelés ($p<0,001$) et le nombre de transferts par cycle de don ($p=0,02$) est plus important dans le groupe de receveuses avec grossesse. Les taux de grossesse par transfert diffèrent ($p=0,04$) entre les groupes de receveuses selon l'indication du don : insuffisance ovarienne prématurée idiopathique (45,93%), échecs d'AMP (31,82%), insuffisance ovarienne prématurée iatrogène (21,57%) et endométriose (16,67%). Les patientes avec un syndrome de Turner ont un taux de grossesse par transfert de 32,31% et un taux de fausses couches spontanées précoces de 47,62%.

Conclusion : Le meilleur facteur prédictif de succès du don d'ovocyte reste l'évaluation de la réserve ovarienne, et en particulier l'AMH des donneuses afin d'adapter au mieux la stimulation ovarienne. Les résultats obtenus chez les receveuses ayant une insuffisance ovarienne prématurée idiopathique sont meilleurs que dans les autres groupes, et en particulier que dans le groupe endométriose.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Madame le Docteur Patricia THOMAS

Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ-CAUX

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie CATTEAU-JONARD