

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Don d'ovocytes au CHRU de Lille entre 2016 et 2019 :
comparaison entre donneuses nullipares et multipares,
données épidémiologiques,
*facteurs pronostiques de grossesse évolutive.***

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2021 à 14 heures
au Pôle Formation
par **Philippine GRUCHALA-DECOUVELAERE**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Laura KELLER

Avertissement

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

Liste des abréviations

AMH	Hormone anti-müllérienne
AMP	Assistance médicale à la procréation
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme
FIV	Fécondation in vitro
ICSI	Injection intracytoplasmique de spermatozoïde
IMC	Indice de masse corporelle
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
DO	Don d'ovocytes
TEC	Transfert d'embryon congelé
TEF	Transfert d'embryon frais
THS	Traitement hormonal substitutif

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	1
INTRODUCTION	3
I. Généralités	3
II. Législation en France.....	3
III. Quelques chiffres	6
IV. Les indications du don d'ovocytes.....	7
1) Insuffisance ovarienne prématurée.....	7
2) Baisse de la réserve ovarienne.....	8
3) Don d'ovocytes pour éviter la transmission d'une pathologie génétique	9
4) Autres.....	9
V. Objectifs de l'étude	10
MATÉRIELS ET MÉTHODES	12
I. Nature de l'étude	12
II. Population de l'étude	12
III. Recueil de données	12
IV. Les donneuses	14
1) Parcours préalable au don.....	14
2) Stimulation ovarienne	15
3) Déclenchement et ponction ovocytaire	15
4) Traitement post ponction des ovocytes	16
5) Nombre de couples receveurs	16
V. Les couples receveurs	17
1) Parcours préalable au don.....	17
2) Fécondation in vitro.....	19
3) Culture embryonnaire	20
4) Préparation endométriale.....	22
5) Transfert embryonnaire.....	23
6) Grossesse.....	23
VI. Analyses statistiques	25
RÉSULTATS	26
I. Les candidates au don d'ovocytes au CHRU de Lille entre 2016 et 2019	26
1) Toutes les patientes.....	26
2) Refus du don.....	26
3) Les donneuses.....	27
II. Description des donneuses.....	28
III. Description des couples receveurs	31
IV. Résultats globaux des tentatives d'ICSI en DO.....	32
1) Résultats des tentatives d'ICSI avec transfert d'embryons frais.....	32
2) Taux cumulatifs de grossesse par couple receveur.....	33
V. Résultats concernant les ovocytes ayant été vitrifiés	33
VI. Comparaison entre donneuses nullipares et multipares	34
1) Comparaison entre donneuses nullipares et multipares.....	34
2) Donneuses nullipares et préservation ovocytaire	37

VII. Facteurs pronostiques de grossesse évolutive	39
1) Chez les donneuses	39
2) Chez les couples receveurs	41
DISCUSSION	42
I. Caractéristiques des donneuses	42
1) Parité, gestité, âge des donneuses d'ovocytes.....	42
2) Réserve ovarienne.....	46
3) Tabagisme actif.....	47
4) IMC	48
5) Stimulation et résultats de la ponction	48
II. Caractéristiques des receveuses.....	50
1) Résultats de la tentative.....	50
2) Ovocytes frais ou vitrifiés	51
3) Autres caractéristiques des couples receveurs	52
III. Faiblesses de l'étude	54
IV. Taux de grossesse	55
CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE	57
FIGURES, TABLEAUX, IMAGES	63

RÉSUMÉ

Contexte : Suite à la révision des lois de bioéthique en 2011 et la parution de ses décrets d'application en 2015, le don de gamètes est autorisé pour les hommes et les femmes n'ayant jamais procréé. Cela a permis une augmentation du nombre de donneuses d'ovocytes dans un contexte où les couples en attente de gamètes sont toujours plus nombreux et le délai d'attente long. Il est intéressant de se demander si les résultats des dons des femmes nullipares sont les mêmes que pour les donneuses multipares.

Méthode : Cette étude observationnelle rétrospective réalisée au CHRU de Lille avait pour objectifs d'étudier les données épidémiologiques des donneuses d'ovocytes, de comparer les donneuses nullipares et multipares, ainsi que d'analyser les facteurs pronostiques de grossesse évolutive. Nous avons inclus dans l'analyse tous les dons réalisés entre 2016 et 2019.

Résultats : 185 donneuses (dont 66 nullipares et 119 multipares) ont été incluses dans l'étude. Il y a eu 189 ponctions et les ovocytes recueillis ont été attribués à 199 couples receveurs, par le biais de 284 cycles d'ICSI. Les donneuses nullipares sont significativement plus jeunes que les multipares. Les dons ayant permis le plus de grossesses évolutives sont ceux de femmes plus jeunes, ayant une meilleure réserve ovarienne, et pour qui plus d'ovocytes matures ont été recueillis lors de la ponction. Il n'y avait pas de différence significative en terme de grossesse que le don soit issu d'une femme nullipare ou multipare. Les taux de grossesse par transfert d'embryon frais dans notre étude sont : 39,15% pour les grossesses débutantes et 30,23% pour les grossesses évolutives. Les taux cumulatifs de grossesses pour les couples receveurs sont 60,3% pour les grossesses débutantes et 43,7% pour les grossesses évolutives.

Conclusion : Dans le parcours d'une donneuse, il est important de connaître les facteurs pronostiques de grossesse; le but étant d'obtenir plus d'ovocytes matures pour permettre des chances de grossesse à la receveuse, tout en évitant au maximum la prise de risque pour la donneuse. Les dons issus de femmes jeunes avec une bonne réserve ovarienne semblent aboutir à plus de grossesse tandis que la parité des donneuses n'a pas d'impact significatif dans notre étude.

INTRODUCTION

I. Généralités

Le don d'ovocytes est une technique de recours en assistance médicale à la procréation, destinée aux couples infertiles, et permettant une fécondation in vitro d'ovocytes d'un tiers donneur avec les spermatozoïdes du conjoint de la receveuse. Cela permet ainsi de sursoir au problème ovocytaire (qualitatif ou quantitatif) présent au sein du couple.

Les indications du don sont variées : insuffisance ovarienne idiopathique ou iatrogène, altération de la qualité ovocytaire, baisse de la réserve ovarienne liée à l'âge, risque de transmission d'une maladie génétique, etc.

La première grossesse obtenue suite à un don d'ovocytes a été décrite en 1983 par une équipe australienne (1). L'année suivante (2), la même équipe rapportait chez une autre patiente, souffrant d'une insuffisance ovarienne prématurée, la première naissance secondaire à un don d'ovocytes.

II. Législation en France

En France, le don d'ovocytes se pratique depuis la fin des années 1980 (3). Quelques années plus tard, c'est grâce aux premières lois de bioéthique de 1994 (4) que les grands principes législatifs et éthiques du don de gamètes ont été érigés. Les lois de bioéthique ont été ensuite révisées en 2004 (5) puis 2011 (6), permettant une évolution de la pratique du don d'ovocytes et de sperme, notamment en élargissant les donneurs potentiels.

Trois grands principes régissent le don en France : gratuité, anonymat, et consentement.

Les femmes qui donnent leurs ovocytes ne bénéficient pas de rémunération, elles sont par contre indemnisées des frais que leur démarche a pu engendrer (frais de transport, indemnisation d'une éventuelle perte de salaire liée à une absence ou à une hospitalisation). Les couples receveurs sont également totalement pris en charge en France par la sécurité sociale, dans le cadre de l'AMP.

La donneuse doit consentir de façon éclairée au don d'ovocytes.

A ce jour, le principe d'anonymat du don de gamète est toujours en vigueur : la donneuse ne sait pas à qui ses ovocytes sont destinés et le couple receveur tout comme l'enfant à naître ne pourront pas accéder à des données pouvant identifier la donneuse.

Le don de gamète (et notamment d'ovocytes) s'adresse à des couples composés d'un homme et d'une femme, en âge de procréer, afin de remédier à une infertilité féminine ou d'éviter une pathologie génétique transmissible à l'enfant. Comme toute technique d'assistance médicale à la procréation en France, la femme au sein du couple receveur doit être âgée de moins de 43 ans.

Les conditions requises pour donner ses ovocytes sont les suivantes : avoir entre 18 et 37 ans, être en bonne santé. Si la donneuse est en couple, en plus de son propre consentement, le consentement de son conjoint doit également être recueilli.

Jusqu'à 2011, seuls les hommes ou femmes ayant déjà procréé avaient le droit de donner leurs gamètes. Dans la révision des lois de bioéthique de 2011, un changement majeur apparaît : les femmes nullipares ont désormais également le droit de donner leurs ovocytes.

Suite à cette révision de la loi, ces femmes nullipares se voient aussi offrir la possibilité de conserver à des fins personnelles une partie des ovocytes qui auront été recueillis au décours du don.

Dans le cas où la donneuse souhaite préserver des ovocytes, la loi stipule qu'au moins 5 ovocytes matures parmi ceux recueillis lors de la ponction doivent être destinés au don ; la répartition se fait donc comme suit :

≤ 5 ovocytes matures	Tous les ovocytes sont destinés au don, la préservation pour la donneuse ne peut se faire.
5 < ovocytes matures ≤ 10	5 ovocytes matures sont destinés au don, les ovocytes supplémentaires peuvent être vitrifiés pour elle si la donneuse en a fait la demande.
> 10 ovocytes matures recueillis	Au moins la moitié des ovocytes matures est destinée au don ; les autres ovocytes peuvent être préservés pour la donneuse.

Il faudra attendre le décret d'application d'octobre 2015 (7) et l'arrêté de décembre 2015 (8) pour que ces changements soient effectifs dans les centres agréés pour le don.

III. Quelques chiffres

En France, un tiers donneur intervient dans 4% des tentatives initiées d'assistance médicale à la procréation.

Selon le dernier rapport de l'Agence de la Biomédecine (9), en 2018, 777 femmes ont donné leurs ovocytes, permettant à 1137 couples de bénéficier d'un don. Parmi les donneuses, 61,6% avaient déjà procréé et 36,3% étaient nullipares. Dans 42,9% des cas où c'est une femme nullipare qui a donné ses ovocytes, la donneuse a bénéficié d'une autoconservation.

En fin d'année 2018, il y avait toujours environ 2870 couples inscrits sur les listes d'attente du don. Le dernier rapport de l'Agence de la Biomédecine met en avant le fait que depuis 2017, le nombre annuel de demandes acceptées de recours au don est supérieur au nombre de couples qui ont effectivement pu bénéficier d'une tentative d'AMP avec don dans l'année. Cela reflète le fait que malgré une augmentation régulière de l'activité de don en France, l'offre reste insuffisante pour répondre à la demande des nombreux couples en attente.

Toutefois, en 2016, après l'ouverture de la possibilité à ceux n'ayant jamais procréé de donner leurs gamètes, le nombre de donneurs et de donneuses a augmenté de 38% dans notre pays, et le nombre de ponctions ovocytaires en vue du don reste croissant depuis plusieurs années.

IV. Les indications du don d'ovocytes

Le don d'ovocytes est destiné à des couples dont l'infertilité est majoritairement d'origine ovocytaire : soit les ovocytes sont en quantité insuffisante, soit leur qualité est altérée. Dans tous les cas, les techniques conventionnelles intraconjugales de procréation médicalement assistée sont impossibles ou ont échoué précédemment.

1) Insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par une perte de la fonction ovarienne avant 40 ans, se manifestant par des troubles du cycle présents pendant minimum 4 mois (aménorrhée ou oligospanioménorrhée) et une élévation des gonadotrophines hypophysaires (FSH>25UI/L) mesurée à 2 reprises à au moins 1 mois d'intervalle (10).

Sa prévalence est d'environ 1 % avant l'âge de 40 ans.

Ses étiologies sont variées :

▶ Dans la majorité des cas, l'IOP est dite idiopathique : aucune cause connue à ce jour n'a été retrouvée lors du bilan étiologique

▶ Une anomalie génétique peut également expliquer l'IOP.

Il peut d'agir d'une anomalie du nombre de chromosome X, le syndrome de Turner étant l'étiologie d'IOP liée à l'X la plus fréquente.

L'anomalie peut également concerner la structure du chromosome X : délétion, translocation.

Une autre cause connue d'IOP est liée au gène FMR1 situé sur le chromosome X. Il existe sur ce gène une séquence répétée du triplet CGG. Au delà de 55 triplets, on parle de prémutation du gène, qui entraîne dans 15 à 25% des cas chez la femme une IOP.

D'autres pathologies génétiques plus rares existent : syndromes dont l'IOP fait partie, mutations de gènes impliqués dans la folliculogénèse, mutations de gènes exprimés dans l'ovocyte, ect.

▶ L'IOP peut être d'origine iatrogène.

La iatrogénie peut être médicamenteuse, avec principalement les chimiothérapies. L'altération ovarienne qui résulte des chimiothérapies dépend principalement de la classe thérapeutique utilisée, mais également de l'âge de la patiente, de la dose, de la durée du traitement. Les molécules les plus gonadotoxiques sont les agents alkylants, utilisés dans le traitement de nombreux cancers, notamment les hémopathies malignes.

La iatrogénie peut également être secondaire à une chirurgie : kystectomie ovarienne d'endométriomes, ovariectomie pour tumeurs ovariennes, ...

2) Baisse de la réserve ovarienne

La réserve ovarienne des patientes peut être altérée sans pour autant parler d'insuffisance ovarienne prématurée : il s'agit des cas de baisse de la réserve ovarienne.

Pour les patientes présentant une baisse de la réserve ovarienne ou une insuffisance ovarienne prématurée, la survenue d'une grossesse spontanée reste

possible mais faiblement probable, c'est la raison pour laquelle le recours au don d'ovocytes reste pour ces femmes leur meilleure chance de procréer.

3) Don d'ovocytes pour éviter la transmission d'une pathologie génétique

Une femme porteuse d'une pathologie dont la transmission est génétique ou ayant une mutation génétique équilibrée peut également avoir recours au don d'ovocytes afin de ne pas transmettre la pathologie ou une mutation déséquilibrée à son enfant. Parfois, ce choix se fait dans un contexte où le diagnostic pré implantatoire a échoué ou n'est pas réalisable.

4) Autres

Les couples peuvent également recourir au don d'ovocytes dans d'autres circonstances où la réserve ovarienne est normale : altération de la qualité ovocytaire (notamment dysmorphie ovocytaire), échec de stimulation ovarienne lors de tentatives intraconjugales précédemment menées.

V. Objectifs de l'étude

Nous avons d'abord souhaité décrire la population de donneuses d'ovocytes au CHRU de Lille entre 2016 et 2019.

Avec désormais plusieurs années de recul depuis le changement de loi et l'arrivée de nouveaux profils de donneuses dans notre centre (les donneuses nullipares), nous avons souhaité étudier si cela avait un impact sur les résultats des dons.

Tandis que pour certaines femmes multipares la facilité avec laquelle leurs enfants ont été conçus (11,12) et le fait de vouloir partager le bonheur d'avoir un enfant (13) sont des arguments les confortant dans leur démarche de don ; nous pouvons nous demander si le fait d'être nullipare et donc d'avoir une « fertilité non prouvée » pourrait entraîner une modification des paramètres du don.

La littérature au sujet de l'impact de la parité ou de la gestité des donneuses sur le résultat du don est discordante, il s'agit principalement d'études anciennes, avec des petits effectifs. Rotsztein (14) et Faber (15) ne trouvent pas d'impact significatif de la parité des donneuses tandis que pour Darder (11), les femmes ayant déjà procréé ont des ovocytes de meilleure qualité, un taux de fécondation et un taux de grossesse chez les receveuses plus élevés.

Ainsi nous avons comparé les données épidémiologiques des donneuses nullipares et multipares et comparé leurs réponses à la stimulation ovarienne. Nous avons également comparé chez les receveuses les taux de grossesse en fonction de la parité de la donneuse.

Devant un nombre croissant de couples en attente et une pénurie de gamètes, il est essentiel de connaître les paramètres pouvant influencer le résultat du don. C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité étudier les facteurs pronostiques de réussite, c'est à dire de grossesse, chez les donneuses.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, conduite dans le service de Procréation Médicalement Assistée du CHRU de Lille.

II. Population de l'étude

Toutes les femmes souhaitant donner leurs ovocytes qui se sont présentées entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2019 en consultation d'information au don dans notre centre lillois et qui ont eu une ponction ovocytaire avant le 1^{er} mars 2020 ont été incluses.

Les couples receveurs étudiés étaient ceux pour qui les ovocytes des donneuses précédemment décrites ont été attribués.

III. Recueil de données

Les données de cette étude ont été recueillies de manière rétrospective grâce aux dossiers informatisés des patients dans JFIV (logiciel de dossiers patients du service de procréation médicalement assistée) et SILLAGE (logiciel de dossiers patients du CHRU de Lille), ainsi que via les archives du CECOS de Lille.

Les paramètres étudiés pour les donneuses étaient :

- Données épidémiologiques : âge, statut conjugal, moyen par lequel elles avaient connu le don d'ovocytes, parrainage ou non un couple en attente de don, parité, indice de masse corporelle, consommation tabagique, réserve ovarienne (taux d'hormone anti-müllérienne et compte des follicules antraux),

- Paramètres de la stimulation ovarienne : dose de gonadotrophines utilisée, nombre de jours de stimulation, taux d'œstradiol au moment de la décision de déclenchement,
- Résultats de la stimulation : nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction, nombre d'ovocytes matures, immatures et lysés, éventuellement nombre d'ovocytes vitrifiés pour autoconservation.

Les paramètres étudiés pour les couples receveurs étaient :

- Données épidémiologiques : âge de la receveuse, consommation tabagique, indice de masse corporelle, raison du recours au don d'ovocytes, parité, échec de prise en charge intra conjugale antérieure, paramètres spermatiques du conjoint,
- nombre d'ovocytes attribués et statut des ovocytes attribués (frais ou après dévitrification),
- résultat de la tentative de don : nombre de zygotes, nombre d'embryons, qualité embryonnaire, nombre de transferts et nombre d'embryons transférés, grossesse débutante, grossesse évolutive.

Afin d'étudier les facteurs pronostiques de grossesse, notre critère de jugement principal était la présence d'une grossesse évolutive, définie comme la présence d'un embryon avec activité cardiaque lors d'une échographie précoce.

IV. Les donneuses

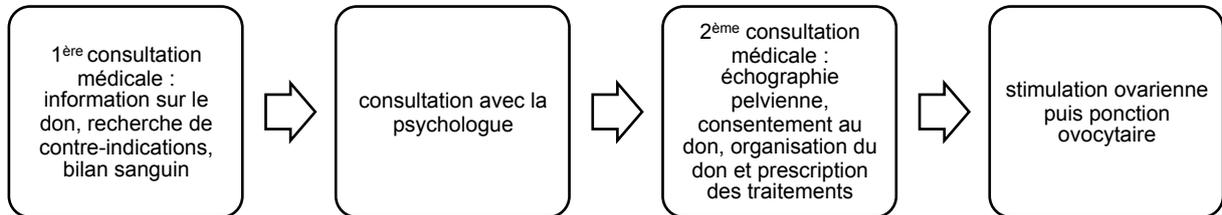


Figure 1 : résumé du parcours des donneuses d'ovocytes

1) Parcours préalable au don

La figure 1 résume le parcours des donneuses d'ovocytes de la 1^{ère} consultation jusqu'à la ponction ovocytaire.

Lors des premières consultations, les patientes ont reçu une information détaillée sur le don d'ovocytes : législation, stimulation ovarienne, déroulement de la ponction, risques associés. Les donneuses nullipares étaient également informées de la possibilité pour elles de conserver leurs gamètes au cours du don.

Un interrogatoire médical était réalisé afin de rechercher une contre-indication au don d'ovocytes (antécédent personnel ou familial, notamment risques cumulatifs génétiques). Un bilan biologique était prélevé pour réaliser les sérologies réglementaires dans le cadre du don de gamète (HIV, VHB, VHC, syphilis, CMV, HTLV) et réaliser un caryotype de la patiente. La réserve ovarienne des donneuses potentielles était évaluée à la fois par le dosage de l'hormone anti Müllerienne ainsi qu'un compte des follicules antraux lors d'une échographie pelvienne.

Si aucune contre indication d'ordre médical n'était relevée, les patientes étaient reçues pour un entretien avec une psychologue afin d'identifier ses motivations et de détecter une éventuelle pression exercée par un tiers.

Les patientes confirmaient leur volonté de donner leurs ovocytes via la signature d'un consentement éclairé.

Un entretien avec une sage-femme permettait l'éducation thérapeutique aux traitements de stimulation ovarienne.

2) Stimulation ovarienne

Toutes les patientes ont bénéficié d'un protocole antagoniste programmé. La parité de la patiente n'influçait pas le choix du protocole et des traitements de stimulation.

La dose de gonadotrophine était choisie au cas par cas selon l'âge, l'indice de masse corporelle et la réserve ovarienne des patientes. Cette dose pouvait être revue en cours de stimulation selon l'aspect échographique et les dosages hormonaux.

Un premier contrôle échographique et biologique (œstradiol, LH, progestéronémie) était réalisé au 6^{ème} jour de stimulation. Les contrôles ultérieurs étaient décidés en fonction des premiers résultats.

3) Déclenchement et ponction ovocytaire

Lorsqu'au moins 3 follicules avaient atteint la taille souhaitée (17-18 mm) et que les dosages hormonaux concordaient, le déclenchement de l'ovulation était

décidé. Il se faisait via une injection d'HCG recombinant, d'agoniste de la GnRH, ou les 2.

La ponction ovocytaire, par voie transvaginale, avait lieu 36 à 37 heures après le déclenchement. Il s'agissait d'une ponction à la seringue.

4) Traitement post ponction des ovocytes

Les ovocytes étaient ensuite traités dans notre laboratoire de biologie de la reproduction : récupération, décoronisation, évaluation microscopique de la maturité ovocytaire.

Les ovocytes matures étaient ensuite répartis entre le ou les couples receveurs.

Quand cela était possible compte tenu du nombre d'ovocytes recueillis et que la donneuse nullipare en avait fait la demande, les ovocytes pour autoconservation étaient vitrifiés.

5) Nombre de couples receveurs

Le plus souvent, les ovocytes issus d'un don étaient répartis entre deux receveuses dont l'endomètre avait été préparé parallèlement à la stimulation de la donneuse.

Par contre, si une autoconservation était prévue pour la donneuse, une seule receveuse était préparée en amont. Cela permettait d'éviter une annulation pour une autre receveuse si le nombre d'ovocytes était insuffisant.

Entre 3 et 8 ovocytes par couple receveur ont été généralement attribués. En cas de surplus en raison d'un plus grand nombre d'ovocytes matures à l'issue de la ponction, une banque ovocytaire était mise en place après vitrification des ovocytes supplémentaires.

Les ovocytes étaient attribués « frais » dans la majorité des cas, avec synchronisation de la donneuse et de la receveuse.

V. Les couples receveurs

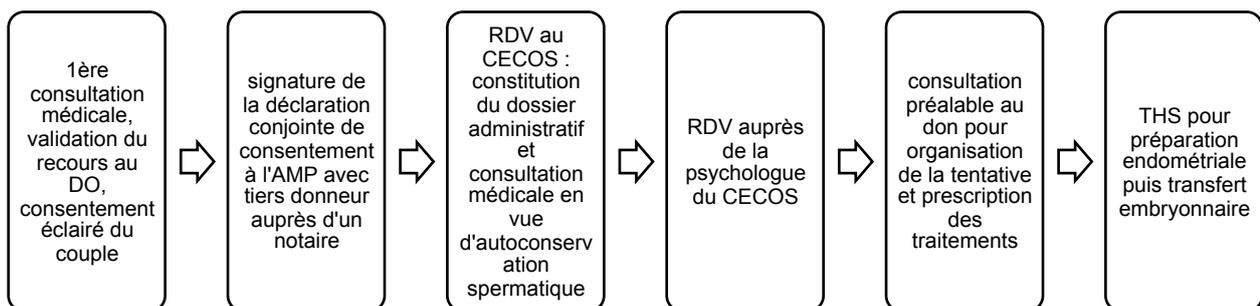


Figure 2 : résumé du parcours des couples receveurs

1) Parcours préalable au don

La figure 2 représente le parcours des couples en attente de don d'ovocytes, de la 1^{ère} consultation médicale jusqu'au transfert embryonnaire.

Les couples étaient reçus en consultation médicale afin de valider l'indication du recours au don d'ovocytes. Les modalités de la procédure leur étaient expliquées, notamment les principes du don, l'aspect législatif, le traitement hormonal substitutif en vue des transferts embryonnaires ultérieurs.

Le consentement éclairé des deux membres du couple était recueilli auprès de l'équipe médicale. Les couples devaient également rencontrer un notaire en vue de la signature de la déclaration conjointe de consentement à l'AMP avec tiers donneur. Avant mars 2019, cette procédure pouvait également se faire avec un juge au tribunal de grande instance.

Au préalable du don, une consultation médicale était organisée au CECOS pour constitution du dossier administratif et organisation d'une autoconservation spermatique via la congélation de pailles. Une nouvelle autoconservation était réalisée pour chaque tentative de don d'ovocytes. Cette congélation spermatique préalable permettait d'éviter que le conjoint de la receveuse ne croise la donneuse au sein de l'hôpital le jour de la ponction et donc du recueil de spermatozoïdes. L'autoconservation spermatique permettait également une souplesse d'organisation pour le centre et pour le conjoint de la receveuse, la planification de la tentative étant souvent difficilement prévisible.

Enfin, les couples rencontraient la psychologue du CECOS.

La receveuse était à nouveau reçue en consultation médicale avant que la donneuse dont les ovocytes lui avaient été attribués ne débute la stimulation, afin de démarrer de façon synchronisée le traitement hormonal substitutif de préparation endométriale.

En fonction du déroulement des tentatives (nombre d'ovocytes attribués, nombre d'embryons utiles obtenus), les couples inscrits dans notre centre pouvaient bénéficier de plusieurs dons.

Le délai entre la première consultation et le don était d'un an et demi à deux ans pour les couples receveurs.

2) Fécondation in vitro

Des ovocytes frais, parfois dévitrifiés, ont été attribués aux couples receveurs en fonction d'un appariement de certains caractères phénotypiques entre donneuse et receveuse.

La technique de Fécondation In Vitro avec Injection Intra Cytoplasmique du Spermatozoïde (image 1) était employée pour toutes les tentatives ; le jour de l'ICSI est considéré comme J0. Cette technique se faisait soit via des pailles décongelées de sperme autoconservées au CECOS, soit plus rarement via un recueil frais si les paramètres spermatiques trop altérés ne permettaient pas une congélation qualitative.



Image 1 : ICSI

3) Culture embryonnaire

À J1 de l'injection des ovocytes, la fécondation était vérifiée par analyse et compte des zygotes (image 2).



Image 2 : zygote

À J2 ou J3, les embryons étaient à nouveau évalués. Leur qualité était jugée par 3 critères : le nombre de cellules, leur régularité et la présence ou non de fragmentation. On pouvait alors dire s'ils étaient de qualité optimale (grade 1) ou de qualité moyenne (grades 2 et 3). Un embryon était considéré comme étant « grade 1 » s'il comptait 4 ou 5 cellules à J2 (image 3) ou 7 ou 8 cellules à J3 (image 4), qu'elles étaient régulières, et qu'il y avait moins de 10% de fragmentation.



Images 3 et 4 : Embryon à J2 et embryon à J3

La stratégie de notre centre était de privilégier la culture courte et le transfert embryonnaire à un stade précoce, c'est à dire à J2 ou J3.

Les embryons surnuméraires (non transférés en frais) étaient congelés au stade clivé s'ils étaient de qualité satisfaisante (congélation des embryons de grade 1, voire de grade 2 compte tenu de la préciosité du don).

Une culture prolongée jusqu'à J5 ou J6 était décidée pour les autres embryons (grade 3). Si un blastocyste (image 5) s'était formé et que sa qualité était satisfaisante, il était vitrifié.



Image 5 : blastocyste

Avant 2019, la congélation lente des embryons était réalisée dans notre centre. Après cette date, les embryons étaient conservés par technique de vitrification.

Un embryon est dit « utile » si sa qualité est jugée suffisante pour un transfert frais ou pour être vitrifié et transféré ultérieurement.

4) Préparation endométriale

Les receveuses bénéficiaient d'un traitement hormonal substitutif afin de rendre leur endomètre apte à l'implantation d'un embryon.

Dans un premier temps, la receveuse débutait un traitement par œstradiol (6 mg/jour). Quatorze jours plus tard, une échographie par voie vaginale était effectuée afin de mesurer la muqueuse et d'évaluer son aspect. Si l'aspect n'était pas satisfaisant, notamment si la muqueuse était trop fine (<7mm), les doses d'œstradiol pouvaient être majorées.

Dans un second temps, les biologistes appelaient les patientes le jour de l'ICSI afin de débiter un traitement par progestatif.

A partir de 2017, en plus du traitement par progestérone vaginale (400 mg, 2 fois/jour), les patientes recevaient également de la progestérone par voie intramusculaire (progestérone retard, 500 mg/semaine). Nos pratiques ont évolué au fil des années concernant le moment de l'introduction de la progestérone IM : soit en même temps que la progestérone vaginale, soit secondairement au transfert, soit ajout à partir du moment où une grossesse débutante était avérée.

À ce traitement hormonal, étaient ajoutés l'acide folique (0,4 mg par jour) ainsi que de l'aspirine à faible dose (100 mg par jour).

Lorsqu'au moment théorique du transfert embryonnaire frais la muqueuse endométriale de la receveuse était trop fine ou avait un aspect non satisfaisant, une stratégie de « freeze all » de la cohorte embryonnaire obtenue était mise en place ; et les embryons étaient transférés ultérieurement après dévitrification.

La préparation endométriale pour les transferts d'embryons congelés était effectuée selon les mêmes modalités.

5) Transfert embryonnaire

Le choix du nombre d'embryons transférés se faisait au cas par cas en concertation avec la patiente, les biologistes et le médecin référent ; en fonction du nombre d'embryons obtenus, de leur qualité et des antécédents de la patiente.

Pour la majorité des patientes, lorsqu'il n'y avait pas de contre-indication à une grossesse gémellaire (par exemple, le syndrome de Turner, en raison des complications obstétricales associées (16)), un transfert de deux embryons frais était effectué.

Le transfert embryonnaire se faisait sous contrôle échographique à l'aide d'un cathéter souple.

6) Grossesse

Quinze jours après la date théorique de début de grossesse soit le jour de l'ICSI, la receveuse réalisait un dosage plasmatique quantitatif de bêta HCG afin d'attester ou non d'une grossesse.

La grossesse débutante est définie par un taux de bêta HCG supérieur à 100 UI/L.

Lorsqu'une grossesse était avérée, aux alentours de 7 semaines d'aménorrhée, une échographie précoce était réalisée afin de déterminer le nombre de sacs gestationnels et l'évolutivité de la grossesse avec la présence d'une activité cardiaque embryonnaire.

Il était préconisé aux patientes de poursuivre le traitement hormonal substitutif ainsi que l'acide folique jusqu'à la fin du 3^{ème} mois de grossesse.

La figure 3 représente les parcours synchronisés de la donneuse et des couples receveurs à qui les ovocytes ont été attribués.

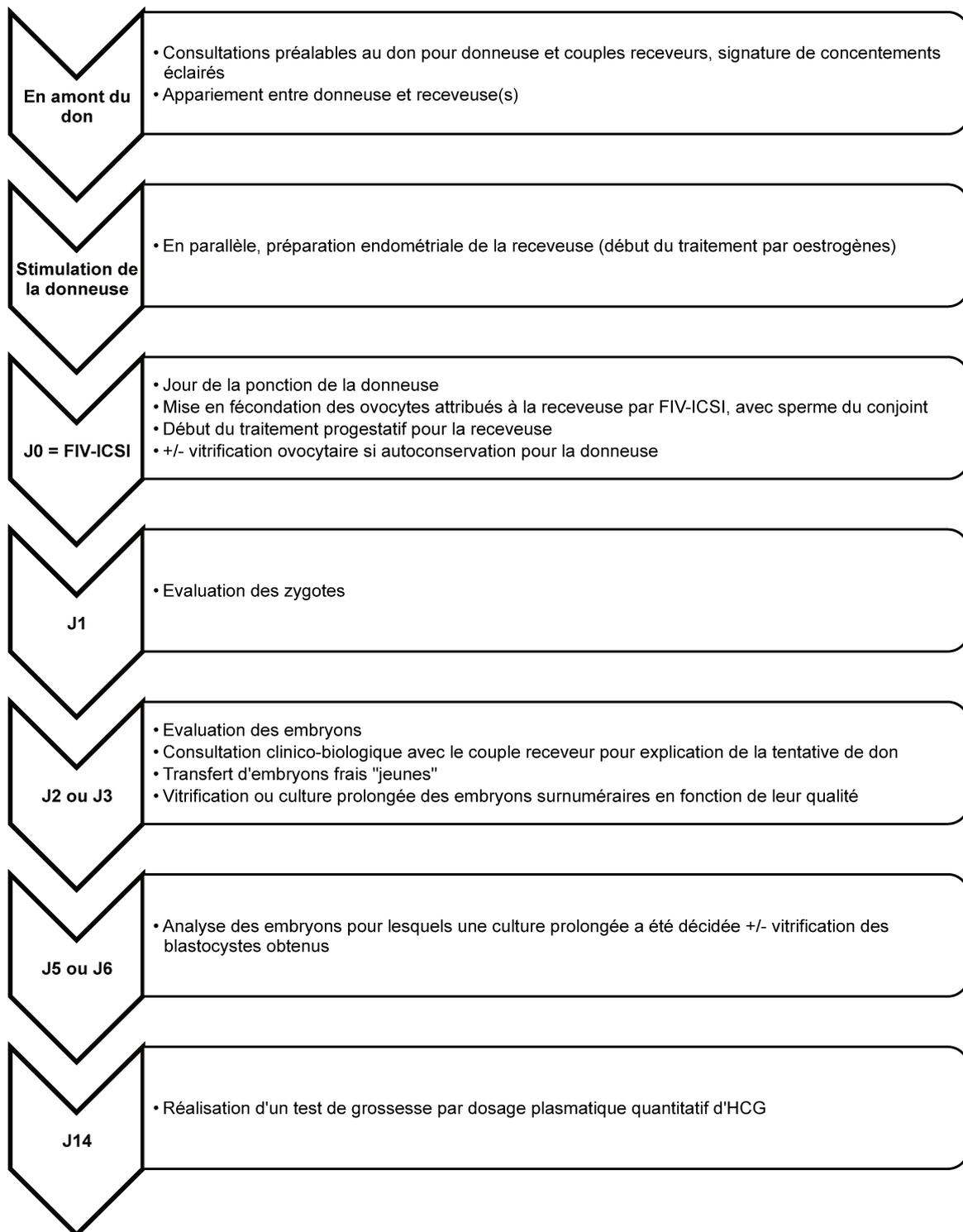


Figure 3 : Parcours synchronisés de la donneuse et des couples receveurs

VI. Analyses statistiques

Les données catégorielles sont exprimées en effectifs et pourcentages. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type dans le cas de la distribution gaussienne ou par la médiane et l'intervalle interquartile dans le cas contraire. La normalité des distributions est vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro Wilk.

Pour étudier les facteurs pronostiques de grossesse et pour comparer les donneuses nullipares et multipares nous avons utilisé des équations d'estimation généralisée (GEE, distribution binomiale, fonction de lien logit) pour les variables binaires. Les variables de comptage sont comparées entre les groupes à l'aide d'un modèle GEE avec une distribution binomiale négative et une fonction de lien log. Ces deux analyses prennent en compte la corrélation entre plusieurs tentatives réalisées chez la donneuse. La comparaison entre donneuses nullipares et multipares et la recherche de facteurs pronostiques de grossesse sont réalisées à l'aide du test de Khi-deux ou de Fisher exact sur les paramètres qualitatifs, et par le test de Mann-Whitney ou de Student sur les paramètres quantitatifs. Ces mêmes tests sont utilisés pour comparer les donneuses nullipares ayant préservé des ovocytes ou non.

Pour déterminer le seuil qui discrimine au mieux le nombre d'ovocytes totaux et matures pour lesquels le don aboutit à une grossesse évolutive, l'aire sous la courbe est réalisée et la valeur seuil qui maximise le critère de Youden est calculée. La sensibilité et la spécificité y sont également précisées.

Le seuil de significativité retenu est 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

RÉSULTATS

I. Les candidates au don d'ovocytes au CHRU de Lille entre 2016 et 2019

1) Toutes les patientes

Entre 2016 et 2019, 331 femmes ont entrepris la démarche d'un don d'ovocytes dans notre centre Lillois et ont bénéficié d'une consultation d'information préalable au don (figure 4).

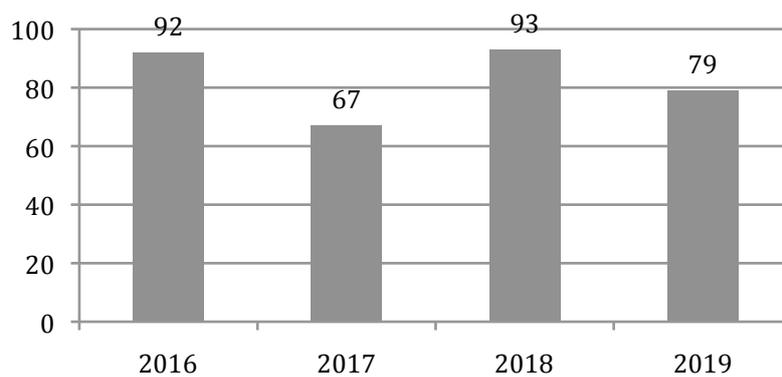


Figure 4 : Diagramme représentant le nombre de patientes ayant eu une consultation préalable au don entre 2016 et 2019

2) Refus du don

Parmi ces femmes, 102 ont été récusées au don pour diverses raisons (figure 5), soit 30,8%.

La principale cause de refus était une baisse de la réserve ovarienne avec une AMH basse, laissant présager une stimulation ovarienne insuffisante. Si des patientes nullipares étaient récusées pour cette raison, une préservation de la fertilité via une vitrification ovocytaire leur était proposée.

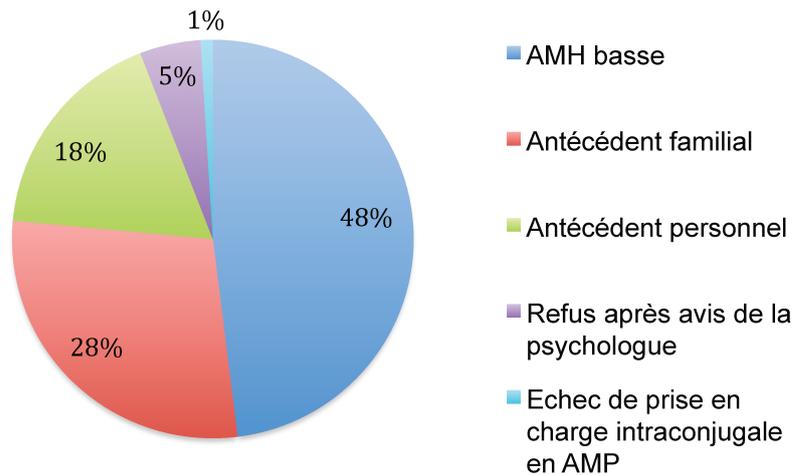


Figure 5 : Diagramme représentant les causes de refus des candidates au DO

44 patientes n'ont pas souhaité poursuivre la démarche à l'issue des consultations préalables au don.

3) Les donneuses

Parmi les femmes ayant bénéficié d'une première consultation dédiée au don d'ovocytes entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2019, c'est donc 185 patientes, soit 55,8%, qui ont effectivement bénéficié d'une stimulation ovarienne suivie d'une ponction d'ovocytes en vue du don.

4 femmes ont effectué 2 cycles de don durant cette période.

La figure 6 représente le diagramme de flux des donneuses.

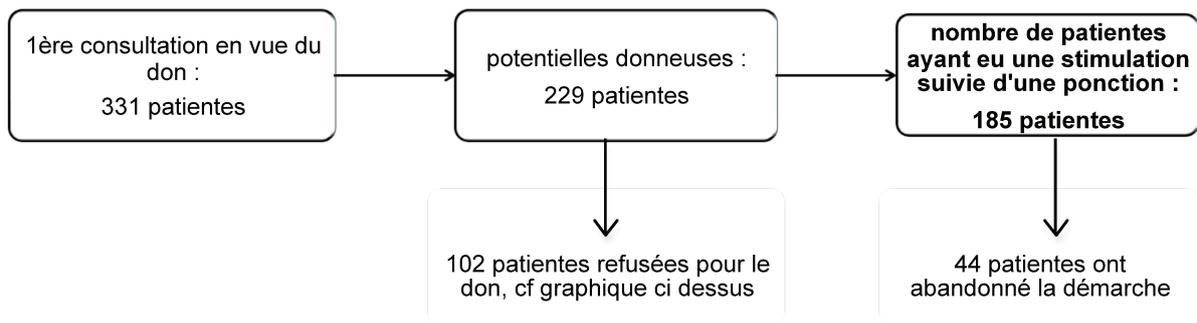


Figure 6 : Diagramme de flux des donneuses d'ovocytes

II. Description des donneuses

Les tableaux suivants reprennent les données concernant toutes les patientes de notre étude : données épidémiologiques (tableau 1), résultats de la stimulation, de la ponction ovocytaire et de la tentative de don (tableau 2).

185 donneuses ont eu au moins une ponction ovocytaire et 189 cycles ont été analysés.

Caractéristiques de la population des donneuses (n= 185)

Données épidémiologiques	
Parité	
Multiparité	119 (64,32%)
Nulliparité	66 (35,68%)
Statut conjugal	
Célibataire	37 (20%)
En couple	73 (39,46%)
Non renseigné	75 (40,54%)
Motivation du don	
Connaissance du DO par les médias	51 (27,57%)
Parrainage d'un couple en attente d'ovocytes	83 (44,86%)
Non renseigné	51 (27,57%)
Tabagisme actif	37 (19,58%)
Âge* (années)	31,5 [28,1-34,1]
BMI* (kg/m ²)	23 [21-25]
AMH* (pmol/l)	21,5 [14,6-33,5]
CFA*	24 [16-34]

*médiane [25ème-75èmepercentile]

Tableau 1 : Données épidémiologiques de la population de donneuses

Stimulation ovarienne et résultats de la ponction	
Dose totale de FSH (UI)	2831 ± 1178 (625-6300)
Durée de stimulation (jours)	10,42 ± 1,9 (6-20)
Taux d'œstradiol (ng/L)	1327 ± 799,3 (193-4112)
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	11,5 ± 6,5 (0-35)
Nombre ovocytes matures	7,8 ± 4,8 (0-25)
Résultats de la tentative de don	
Nombre de couples receveurs par don	1,6 ± 0,7 (0-4)
Nombre d'ovocytes attribués à des couples receveurs	7,4 ± 4,4 (0-18)
Nombre de zygotes obtenus	4,4 ± 3 (0-14)
Nombre d'embryons obtenus	4,3 ± 2,9 (0-14)
Nombre d'embryons utiles	3,2 ± 2 (0-9)
Nombre d'embryons de grade 1	1,4 ± 1,7 (0-8)

Les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard (min-max)

Tableau 2 : Résultats des tentatives de don

III. Description des couples receveurs

Dans notre étude, les ovocytes ont été attribués à 199 couples receveurs différents, qui ont parfois bénéficié de plusieurs dons ; c'est à dire que des ovocytes issus de donneuses différentes leur ont été attribués.

Il y a eu en tout 284 tentatives de don, chaque tentative correspondant à un cycle d'ICSI.

Parmi les couples receveurs, 78 avaient bénéficié auparavant de tentative d'AMP intraconjugale (39,19%). 21 couples bénéficiaient d'un don pour un deuxième enfant.

Les indications du recours au don sont diverses et présentées dans le graphique suivant (figure 7) :

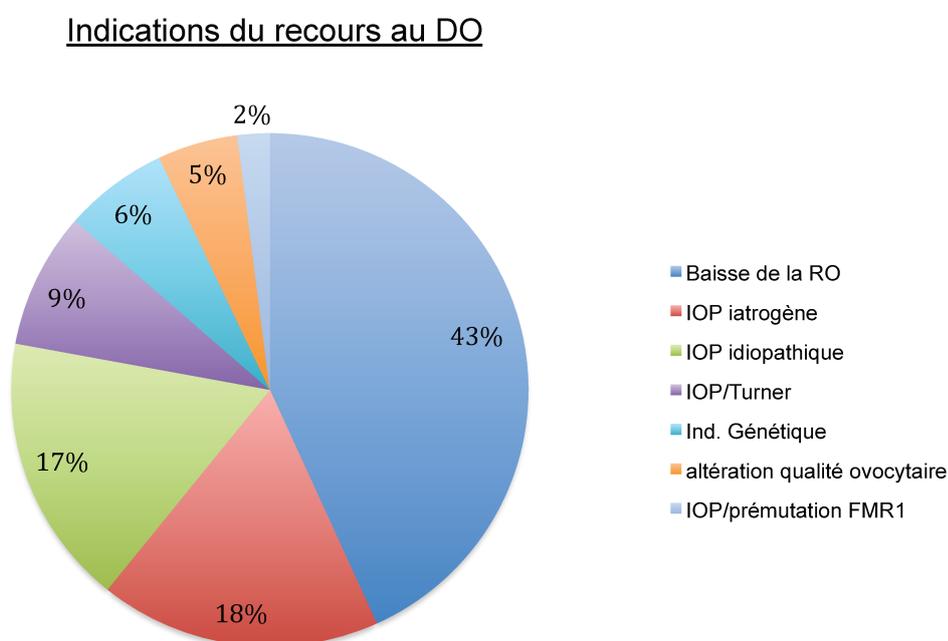


Figure 7 : diagramme représentant les indications du recours au DO

Le tableau suivant (tableau 3) résume les différentes caractéristiques des couples receveurs concernés par l'étude.

Caractéristiques de la population des couples receveurs (n=199)	
Âge de la receveuse* (années)	34,9 [31,68 – 37,95]
BMI de la receveuse* (kg/m ²)	23 [20-27]
Sperme du conjoint normal	130 (65,33%)
Tabagisme actif chez la receveuse	23 (11,56%)
Endométriose	35 (17,59%)

* médiane [25^{ème}-75^{ème} percentile]

Tableau 3 : caractéristiques de la population des couples receveurs

IV. Résultats globaux des tentatives d'ICSI en DO

1) Résultats des tentatives d'ICSI avec transfert d'embryons frais

La figure suivante (figure 8) représente les résultats des 284 cycles d'ICSI.

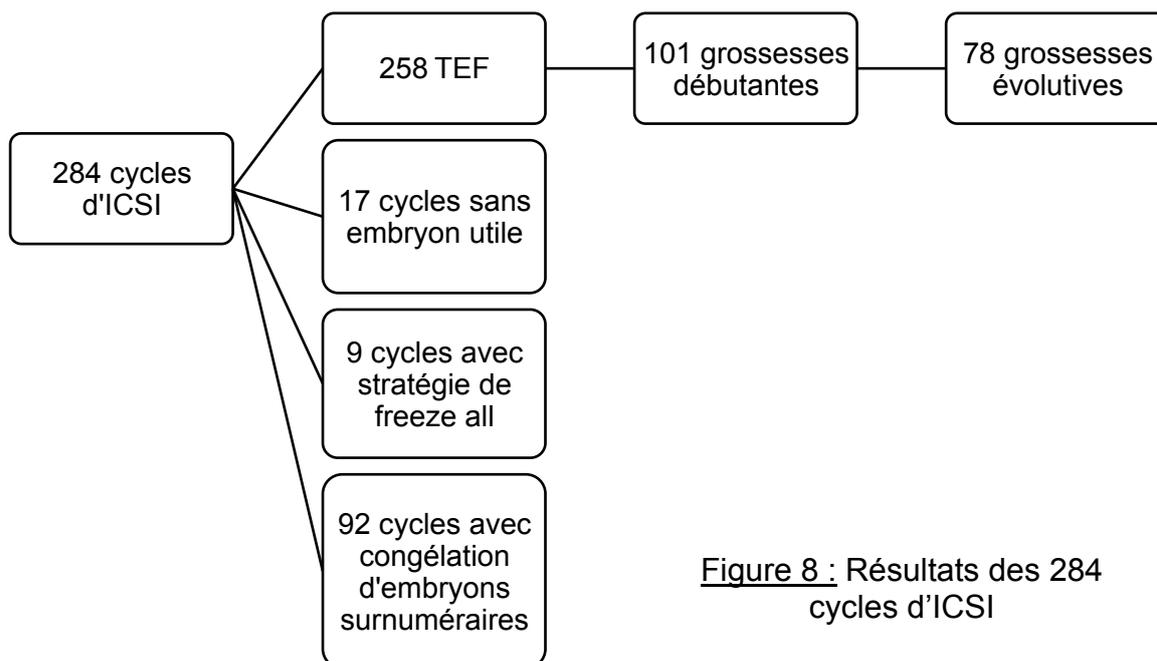


Figure 8 : Résultats des 284 cycles d'ICSI

Le taux de grossesse par transfert d'embryon frais est :

- 39,15% pour les grossesses débutantes,
- 30,23% pour les grossesses évolutives.

Dans 32,4% des tentatives, des embryons surnuméraires ont pu être congelés pour des transferts ultérieurs en cas d'échec du transfert d'embryon frais.

2) Taux cumulatifs de grossesse par couple receveur

Le taux cumulatif de grossesse pour les couples receveurs est :

- 60,3% pour les grossesses débutantes,
- 43,7% pour les grossesses évolutives.

Les grossesses prises en compte pour le calcul des taux cumulatifs sont celles issues des transferts d'embryons frais et congelés.

V. Résultats concernant les ovocytes ayant été vitrifiés

Pour 23 donneuses, tous ou une partie des ovocytes matures ponctionnés ont été vitrifiés. Les ovocytes ont été vitrifiés lorsque la donneuse avait des caractéristiques phénotypiques particulières sans receveuse correspondant à ce phénotype au moment du don, ou lorsque la stimulation a permis d'obtenir plus d'ovocytes que prévu et qu'aucune donneuse n'avait été préparée pour recevoir les ovocytes frais.

Le taux de survie des ovocytes lors de la dévitrification était de 85%.

Ces ovocytes ont été attribués à 25 couples permettant 25 cycles d'ICSI. En moyenne, 4,2 ovocytes par couple étaient injectés, avec un taux de fécondation à 67,4%. Ces tentatives ont abouti à 23 TEF permettant l'obtention de 4 grossesses évolutives, soit un taux de grossesse évolutive par transfert à 17,4%.

VI. Comparaison entre donneuses nullipares et multipares

1) Comparaison entre donneuses nullipares et multipares

Les tableaux suivants (tableaux 4 et 5) résument les différents paramètres ayant été comparés chez les donneuses nullipares et multipares.

Caractéristiques	Nullipares (n=66)	Multipares (n=119)	p
Données épidémiologiques			
Connaissance du don par les médias	22 (32,84%)	29 (24,17%)	0,2018
Parrainage d'un couple en attente d'ovocytes	19 (28,36%)	64 (53,33%)	0,001
Tabagisme actif	17 (26,98%)	20 (17,7%)	0,1473
Âge* (années)	29,3 [24,65-31,95]	32,6 [29,4-34,8]	<0,0001
BMI* (kg/m ²)	23 [20-24]	23 [21-26]	0,0891
AMH* (pmol/L)	21,55 [12,4-44]	21,45 [15,2-28,7]	0,5842
CFA*	27 [16-40]	23 [16-30]	0,1223

*médiane [25ème-75èmepercentile]

Tableau 4 : Comparaison des données épidémiologiques entre les donneuses nullipares et multipares

Caractéristiques	Nullipares (n=66)	Multipares (n=119)	p
Stimulation ovarienne et résultats de la ponction			
Dose FSH (UI)	2687 ± 1230 (625-5850)	2907 ± 1148 (750-6300)	0,2044
Durée de stimulation (jours)	10,2 ± 1,75 (6-14)	10,55 ± 1,97 (6-20)	0,2408
Taux œstradiol au déclenchement (ng/L)	1301 ± 856,1 (318-3920)	1342 ± 769,1 (193-4112)	0,4708
Nombre total d'ovocytes recueillis	11,72 ± 7 (1-35)	11,41 ± 6,23 (0-27)	0,9989
Nombre d'ovocytes matures	8,22 ± 5,41 (0-25)	7,53 ± 4,35 (0-17)	0,6758
Résultats de la tentative de don			
Nombre d'ovocytes attribués à des couples receveurs	7,09 ± 4,45 (0-18)	7,53 ± 4,35 (0-17)	0,3284
Nombre de couples receveurs	1,44 ± 0,7 (0-3)	1,62 ± 0,72 (0-4)	0,0683
Nombre de zygotes	4,19 ± 3,18 (0-14)	4,59 ± 2,94 (0-14)	0,2643
Taux de fécondation	58,11%	60,31%	
Nombre d'embryons obtenus	4 ± 2,96 (0-13)	4,42 ± 2,82 (0-14)	0,2498
Nombre d'embryons utiles	2,87 ± 1,77 (0-8)	3,46 ± 2,11 (0-9)	0,1030
Nombre d'embryons grade 1	1,27 ± 1,38 (0-6)	1,52 ± 1,81 (0-8)	0,7991
Nombre de grossesses débutantes par don	35 (55,56%)	58 (50,79%)	0,5506
Nombre de grossesses évolutives par don	31 (49,21%)	48 (42,11%)	0,3629

Les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard (min-max)

Tableau 5 : Comparaison des résultats des tentatives de don entre les donneuses nullipares et multipares

Les femmes multipares (85,71%) vivent plus souvent en couple que les femmes nullipares (32,5%) de façon significative ($p < 0,0001$).

Dans un peu plus de la moitié des cas (53,33%), les multipares qui donnent leurs ovocytes parrainent une proche en attente de gamètes dans notre centre. Cette démarche de parrainage est plus importante que chez les nullipares (28,36%).

En revanche, les nullipares sont plus souvent sensibilisées au don suite à une campagne médiatique (32,8%).

Les donneuses n'ayant jamais procréé sont significativement plus jeunes que les donneuses ayant déjà eu un enfant d'en moyenne 3,5 ans ($p < 0,0001$). Leur réserve ovarienne semble également plus importante (AMH et compte des follicules antraux), mais la différence est non significative.

Concernant la stimulation ovarienne, on note une tendance chez les nullipares à recueillir lors de la ponction plus d'ovocytes que chez les femmes multipares : en moyenne 8,22 ovocytes matures recueillis contre 7,53 chez les femmes multipares ; ce résultat n'est pas statistiquement significatif.

Les dons de femmes nullipares permettent en moyenne que 7,09 ovocytes soient attribués à 1,44 couple ; contre 7,53 ovocytes attribués pour 1,62 couple receveur dans le cas des dons issus de multipares.

Les ovocytes des femmes multipares permettent d'obtenir plus d'embryons utiles ($p = 0,103$) et permettent un plus grand nombre de transferts ($p = 0,0399$). Cependant, l'analyse n'a pas été ajustée sur le nombre d'embryons par transfert.

Une plus grande partie des dons issus de nullipares a permis d'aboutir à une grossesse débutante (55,5% des dons de nullipares) ou évolutive (50,8% des dons

de nullipares) par rapport au don issus de femmes ayant déjà procréé. Cependant, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p = 0,5506$ et $0,3629$).

Pour les receveuses à qui des **ovocytes de donneuses nullipares** ont été attribués, le taux global de grossesse par transfert est :

- 42,57% pour les grossesses débutantes,
- 32,67% pour les grossesses évolutives.

Concernant les receveuses à qui des **ovocytes de donneuses multipares** ont été attribués, le taux global de grossesse par transfert est :

- 34,37% pour les grossesses débutantes,
- 24,1% pour les grossesses évolutives.

2) Donneuses nullipares et préservation ovocytaire

66 femmes nullipares ont donné leurs ovocytes dans notre centre entre 2016 et 2019.

A l'issue des consultations préalables au don, 44 donneuses (66,7%) parmi les nullipares souhaitent préserver pour elles une partie des ovocytes recueillis lors de la ponction, et 17 d'entre elles (soit 38,6%) ont pu y accéder compte tenu de leur réponse ovarienne lors de la stimulation.

Elles avaient une moyenne d'âge de 27,8 ans (minimum : 19,4 ans; maximum : 36 ans) au moment de la ponction. En moyenne, 4,94 ovocytes ont été vitrifiés (minimum : 2; maximum : 9).

Les raisons pour lesquelles la préservation n'a pu être effectuée alors que la donneuse l'envisageait sont un nombre insuffisant d'ovocytes matures recueillis ou un changement d'avis de la donneuse après connaissance du nombre d'ovocytes potentiellement vitrifiés en vue de préservation de la fertilité.

Nous avons souhaité savoir si parmi les donneuses nullipares, le fait de préserver des ovocytes avait un impact sur les résultats du don d'ovocytes dans notre centre.

Les nullipares ayant bénéficié d'une préservation ovocytaire ont une réserve ovarienne significativement plus importante que les nullipares pour qui il n'y a pas eu de préservation : les médianes d'AMH et de CFA sont respectivement 41 [23,5-54,2] et 40 [25,5-49], contre 20 [11-36,4] et 24 [16-34] ($p=0,0035$ et $p=0,0078$)

Lors de la ponction, chez les donneuses pour qui une préservation a été réalisée, en moyenne $12,2 \pm 5,4$ ovocytes matures étaient recueillis, contre $6,8 \pm 4,7$ ovocytes pour les donneuses nullipares sans préservation ($p = 0,0003$).

En revanche, après vitrification pour préservation personnelle, il n'y avait pas de différence significative dans le nombre d'ovocytes attribués au don, le nombre de zygotes, d'embryons obtenus, et dans le nombre de couples receveurs parmi les nullipares.

De la même manière, il n'y avait pas de différence entre le taux de grossesses évolutives ou débutantes par don qu'il y ait eu préservation ovocytaire ou non pour la donneuse.

VII. Facteurs pronostiques de grossesse évolutive

1) Chez les donneuses

Le tableau 6 représente les résultats concernant les facteurs pronostiques de grossesse évolutive (paramètres chez les donneuses).

Paramètres des donneuses	Grossesse évolutive	Pas de grossesse évolutive	p
Données épidémiologiques			
Multipares	48 (60,76%)	66 (67,35%)	0,3629
Nullipares	31 (39,24%)	32 (32,65%)	
Tabagisme actif	23 (30,26%)	11 (12,36%)	0,0046
Âge* (années)	30,1 [26,3-33,2]	32,35 [29,3-34,4]	0,0035
BMI* (kg/m ²)	23 [21-25]	23 [21-25]	0,5372
AMH* (pomol/L)	23 [17,3-43,8]	20,5 [13,4-28,4]	0,0354
CFA*	26 [18-35]	24 [16-32]	0,2663
Stimulation ovarienne et résultats de la ponction			
Dose totale FSH (UI)	2619 ± 1182 (625-6300)	2898 ± 111 (750-5850)	0,0809
Durée de stimulation (jours)	10,31 ± 1,92 (6-16)	10,51 ± 1,89 (6-20)	0,6213
Taux d'œstradiol au moment du déclenchement (ng/L)	1248 ± 765,1 (210-3536)	1421 ± 810,6 (193-4112)	0,142
Nombre total d'ovocytes	13,7 ± 6,41 (3-35)	10,53 ± 6,04 (2-29)	0,0005
Nombre d'ovocytes matures	9,51 ± 4,7 (3-25)	7,09 ± 4,22 (1-18)	0,0003
Nombre de couples receveurs	1,8 ± 0,7 (1-4)	1,5 ± 0,58 (1-3)	0,0044

*médiane [25ème-75èmepercentile] ; les autres données sont exprimées en moyenne ± déviation standard (min-max)

Tableau 6 : Comparaison des données épidémiologiques et des résultats des tentatives de don entre donneuses dont les ovocytes ont permis une grossesse évolutive ou non

Un âge plus jeune de la donneuse est significativement associé ($p=0,0035$) à un taux plus élevé de grossesse évolutive chez les receveuses.

De la même manière, une réserve ovarienne plus importante est retrouvée pour les donneuses dont les ovocytes ont permis une grossesse : les médianes d'AMH et de CFA sont respectivement 23 [17,3-43,8] et 26 [18-35], contre 20,5 [13,4-28,4] et 24 [16-32] ($p=0,0354$ et $p=0,2663$).

L'indice de masse corporelle des donneuses n'avait pas d'impact significatif sur le taux de grossesse dans notre étude.

Pour les donneuses dont les ovocytes ont abouti à plus de grossesses évolutives, le nombre total d'ovocytes recueillis et le nombre d'ovocytes matures était significativement plus important que pour les dons n'ayant pas permis l'obtention d'une grossesse évolutive : respectivement 13,7 ovocytes dont 9,51 matures en moyenne, contre 10,53 ovocytes dont 7,09 matures ($p = 0,0005$ et $0,0003$).

Si l'on cherche à déterminer un seuil pour le nombre total d'ovocytes ponctionnés à partir duquel il y a plus de grossesses, on obtient une courbe ROC avec une aire sous la courbe égale à 0,6513. Le meilleur seuil apparaît être 11 ovocytes totaux avec une sensibilité et une spécificité de 65,8 et 58,2%.

De la même manière, pour les ovocytes matures, on obtient une courbe ROC avec une aire sous la courbe égale à 0,6573. Le meilleur seuil apparaît être 8 ovocytes matures avec une sensibilité et une spécificité de 63,3 et 61,2%.

2) Chez les couples receveurs

Nous avons fait une sous analyse pour étudier les facteurs pronostiques de grossesse chez les couples receveurs.

284 tentatives ont été analysées, correspondant à 284 cycles d'ICSI.

L'endométriose, un tabagisme actif de la receveuse et des anomalies spermatiques ne semblaient pas avoir d'impact sur les taux de grossesse.

En raison d'un trop grand nombre de variables et pour certaines indications d'un faible effectif, il n'a pas été possible d'étudier la relation entre survenue d'une grossesse et indication du recours au don d'ovocytes.

Il n'y avait pas de différence entre le nombre d'ovocytes injectés chez les couples ayant eu une grossesse par rapport à ceux n'ayant pas eu de grossesse.

En revanche, les tentatives ayant permis d'aboutir à une grossesse sont celles pour lesquelles il y a eu significativement plus de zygotes et d'embryons utiles.

DISCUSSION

I. Caractéristiques des donneuses

1) Parité, gestité, âge des donneuses d'ovocytes

Parmi les donneuses de notre centre, 35,68% des donneuses sont nullipares et 64,32% ont déjà procréé. Cela correspondant aux chiffres nationaux relayés par l'agence de la biomédecine en 2018 (9).

La majorité des donneuses sont multipares et sont le plus souvent en couple. C'est en général le cas lorsque le don est uniquement altruiste. A l'inverse, dans d'autres pays où le don d'ovocytes est une pratique rémunérée, les donneuses sont souvent plus jeunes, célibataires et nullipares (12).

Dans la littérature, peu d'études s'intéressent à l'effet de la parité des donneuses sur le taux de grossesse des receveuses. Il s'agit d'analyses anciennes, sur des petits échantillons de patientes, s'intéressant tantôt à la parité des patientes, tantôt à leur gestité ; avec des résultats discordants selon les études.

Plusieurs études dont la plupart ont été réalisées dans les années 1990 (14,15,17,18) ou plus récentes pour d'autres (19,20) ne trouvent pas d'impact de la parité des donneuses sur les taux de grossesse des receveuses. A noter que dans l'étude d'Hariton et al. (19) les auteurs montrent un meilleur taux de grossesse chez les receveuses quand les ovocytes sont issus de donneuses avec 2 enfants ou plus, mais dans une sous analyse univariée sans ajustement sur les autres facteurs.

Ces résultats sont en accord avec notre étude : nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme de taux de grossesse chez les receveuses que les ovocytes leur ayant été attribués soient issus d'une donneuse nullipare ou multipare.

A l'inverse, d'autres résultats sont trouvés par Darder et al. (11) dans une étude menée également dans les années 1990. Les donneuses nulligestes sont plus jeunes, mais leurs ovocytes sont de moins bonne qualité. Les donneuses avec enfant ont un taux de fécondation plus élevé, permettent l'obtention de plus d'embryons (pour un même nombre d'ovocytes recueillis que les nulligestes), et le taux de grossesse par transfert chez les receveuses est également plus élevé. Les mêmes résultats sont retrouvés après ajustement sur le taux de FSH à J3 et les paramètres spermatiques.

L'influence de la gestité a aussi été étudiée pour les cycles de FIV en dehors du don ; les résultats sont également discordants. Rabinson et al. ne trouve pas de différence (21), mais note cependant que les patientes multigestes sont plus âgées.

Deux idées peuvent être mises en avant concernant les donneuses nullipares.

D'un côté, il s'agit souvent de femmes plus jeunes, comme le montre notre étude, ce qui peut être considéré comme une force en terme de réserve et qualité ovocytaire, permettant entre autres d'obtenir une meilleure réponse à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée nécessaire pour le don (22,23).

Au contraire, ces femmes n'ayant jamais procréé pourraient être considérées comme des moins bonnes candidates au don d'ovocytes ; historiquement certains

programmes excluait les patientes nullipares car elles n'avaient jamais fait la preuve de leur fertilité (15). Il est également intéressant de se poser la question de la motivation au don de ces femmes nullipares, qui pour certaines à l'occasion du don voudraient avoir un retour sur leur fertilité potentielle. Une étude américaine montre que plus de la moitié des donneuses sans enfant aimerait savoir si le don a abouti à une naissance tandis que les femmes avec enfant sont significativement moins dans cette demande (13).

Chez les donneuses nullipares, il y a une tendance à avoir un peu moins d'embryons de qualité optimale (grade 1). Pourtant, même si cela reste non significatif, le taux de grossesse est plus important lorsque les ovocytes sont issus de ces donneuses nullipares. Cela pourrait être en partie expliqué par le fait que les embryons issus d'ovocytes de donneuses plus jeunes auraient des qualités intrinsèques permettant de meilleurs taux de grossesse. L'âge des femmes (donneuses) est en effet un facteur déterminant dans la réussite des tentatives de don.

La possibilité pour les donneuses nullipares de conserver des ovocytes pour elles-mêmes est de plus en plus connue. Bien que l'altruisme reste la première motivation évoquée, il reste parfois difficile de faire la part des choses entre le désir de préservation et le désir de don (24).

Grace aux règles de répartition, le nombre d'ovocytes attribués aux couples receveurs est identique que la donneuse vitrifie des ovocytes pour elle ou non. Nous avons également montré que les donneuses qui bénéficient d'une vitrification ovocytaire ont une réserve ovarienne plus importante. En moyenne, 4,9 ovocytes ont été vitrifiés. Certaines données montrent que les chances de grossesse sont raisonnables (40 à 45%) à partir de 8 ovocytes vitrifiés (25,26). Se pose alors la

question de l'intérêt de la préservation ovocytaire chez ces femmes jeunes, avec une réserve ovarienne confortable, pour qui peu d'ovocytes sont finalement préservés.

Bien que les femmes multipares soient plus âgées, le nombre d'ovocytes recueillis lors de leurs ponctions est semblable à celui observé chez les femmes nullipares.

Les femmes plus âgées ont une plus grande propension à avoir des enfants. Ainsi, afin d'étudier uniquement le facteur « parité », il aurait été intéressant d'apparier les patientes sur leur âge dans notre étude. Il aurait également été intéressant de faire les analyses en ajustant sur d'autres facteurs de confusion tels que la réserve ovarienne de la donneuse ou encore le nombre d'ovocytes attribués aux couples receveurs.

Dans notre étude, les dons des femmes plus jeunes sont ceux qui permettent l'obtention de plus de grossesses chez les receveuses.

Cela est en accord avec la majorité des données de la littérature, où un âge plus jeune de la donneuses est corrélé à des meilleurs taux de grossesse (14,18,27–29).

D'autres études ne trouvent pas d'influence de l'âge de la donneuse (20,30).

Contrairement à des idées reçues, certains travaux suggèrent que des femmes trop jeunes ne seraient pas les meilleures candidates au don. Humphries et al. (31) montrent dans leur étude qu'il existe une tendance à avoir moins de grossesse et moins de naissances vivantes quand la donneuse a moins de 25 ans par rapport aux donneuses de 25 à 30 ans. Cette tendance pourrait s'expliquer par

une moins bonne qualité embryonnaire et un taux d'aneuploïdie plus élevé chez ces femmes plus jeunes (32).

2) Réserve ovarienne

La réserve ovarienne, évaluée par le taux d'AMH et le compte des follicules antraux, est un paramètre majeur de l'évaluation initiale des candidates au don.

En effet, une réserve ovarienne trop basse prédit une réponse insuffisante à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (33), et une balance bénéfice-risque en défaveur du don pour la potentielle donneuse.

De façon concordante avec de précédentes données (34), nous avons montré que dans notre population, une meilleure réserve ovarienne chez les donneuses est associée à une meilleure réussite des tentatives de don.

Un taux plus élevé d'AMH est souvent corrélé à des meilleurs résultats de stimulation avec notamment un plus grand nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction (35,36) ; il n'y a cependant pas de corrélation entre taux de grossesse chez la receveuse et réserve ovarienne de la donneuse dans ces études.

Ebner et al. suggère une relation positive entre le taux d'AMH et la qualité ovocytaire (37), ce qui pourrait également expliquer en partie nos résultats.

3) Tabagisme actif

De manière surprenante, dans notre population, il y a un plus grand pourcentage de fumeuses parmi les donneuses dont les ovocytes ont abouti à une grossesse évolutive. Les défauts de notre analyse sur le tabac sont les données manquantes, le fait d'avoir considéré un tabagisme actif chez la donneuse quelque soit le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, le fait de ne pas avoir apparié le tabagisme sur les autres paramètres étudiés.

L'association négative entre consommation de tabac et fertilité a été montrée dans certaines études (38,39) : délais de conception allongés, une baisse de la réserve ovarienne chez les fumeuses, l'effet mutagène potentiel et altération de la qualité ovocytaire, un taux augmenté de grossesses extra utérines et de fausses couches. Il est également montré dans certaines études un succès moindre des tentatives de FIV (moins de grossesses cliniques) chez les fumeuses en comparaison avec les non-fumeuses. Toutefois, il est difficile de dire si ces taux inférieurs de grossesse sont expliqués par les paramètres ovocytaires ou à la réceptivité endométriale. Le modèle du don d'ovocytes permet de faire cette différence mais la littérature reste faible à ce sujet.

Fréour et al (40) montre que les donneuses présentant un tabagisme actif ont une réponse ovarienne significativement moins bonne que celles qui ne fument pas avec notamment un nombre inférieur d'ovocytes ponctionnés. Il n'est cependant pas retrouvé d'association négative entre la consommation tabagique des donneuses et les taux de grossesse chez les receveuses.

4) IMC

Cardozo et al. (41) montrent qu'un IMC plus important chez les donneuses est associé à une diminution du taux de grossesse clinique. Chez les patientes ayant un IMC plus élevé, la réponse à la stimulation hormonale est moins bonne avec moins d'ovocytes matures ponctionnés (42), et plusieurs études suggèrent une altération de la qualité ovocytaire (43,44).

Dans notre population, nous n'avons pas observé de différence de taux de grossesse en fonction de l'IMC des donneuses. Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité des donneuses de notre population avait un IMC normal, avec une médiane de 23 [21-25].

5) Stimulation et résultats de la ponction

Comme pour d'autres auteurs (45), nous ne retrouvons pas de différence en terme de durée de stimulation entre les groupes « grossesse évolutive » et « pas de grossesse évolutive. En revanche, alors que nous ne retrouvons pas non plus d'impact de la dose totale de FSH administrée à la donneuse lors de la stimulation, certains travaux suggèrent une diminution des taux de grossesse lorsque la dose totale de FSH est plus importante (46). L'hypothèse serait des modifications de la qualité ovocytaire, notamment épigénétiques, difficilement objectivables, sans retrouver plus d'aneuploïdie ovocytaire. Une dose de gonadotrophines totale injectée plus importante pourrait également être le reflet d'une moins bonne réserve ovarienne donc de résultats moins satisfaisants de la ponction.

Les données d'études précédemment menées sur la relation entre le nombre d'ovocytes ponctionnés chez la donneuse et le résultat du don en terme de taux de grossesse chez la receveuse sont discordantes.

Pour certains, le nombre d'ovocytes ponctionnés n'a pas d'impact sur le taux de grossesse chez les receveuses (18,47,48)

En revanche, d'autres résultats (19,49) montrent que plus le nombre d'ovocytes ponctionnés - et notamment le nombre d'ovocytes matures - est important, meilleurs sont les taux de grossesse des receveuses. De façon logique, il y a également plus de naissances vivantes lorsqu'il y a plus de zygotes et d'embryons clivés. Un plus grand nombre d'ovocytes ponctionnés permet également l'obtention de plus d'embryons utiles et donc la vitrification d'embryons surnuméraires.

Notre étude est en adéquation avec ces résultats : nous avons montré que les dons pour lesquels il y a eu plus d'ovocytes matures ponctionnés sont ceux qui ont permis le plus de grossesses.

Il existe un grand nombre d'études sur les tentatives intra conjugales (50) mais les résultats divergent. Certains travaux montrent une absence de bénéfice d'un grand nombre d'ovocytes ponctionnés (51,52). Cela est probablement lié à un environnement hormonal néfaste à l'issue de l'hyperstimulation contrôlée, notamment sur l'endomètre. Les transferts d'embryons frais issus du don d'ovocytes ne sont en outre pas concernés car l'endomètre de la receveuse est préparé de façon optimale grâce au traitement hormonal substitutif.

La méta analyse de Vermey et al. montre qu'il existe une corrélation entre le nombre d'ovocytes ponctionnés et le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus (53).

L'enjeu est de réussir une hyperstimulation contrôlée chez la donneuse permettant d'obtenir un nombre satisfaisant d'ovocytes, tout en évitant une stimulation trop importante pouvant aboutir à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Un des moyens de prévenir le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est l'usage du protocole antagoniste avec déclenchement par agoniste de la GnRH, permettant d'obtenir autant d'ovocytes matures qu'un déclenchement « classique » par HCG recombinant, mais surtout permettant une diminution des syndromes d'hyperstimulation modérée ou sévère (54).

Nous avons souhaité regarder s'il existait un nombre d'ovocytes ponctionnés et d'ovocytes matures obtenus à partir duquel le nombre de grossesses évolutives était plus important. L'aire sous la courbe et donc les valeurs de sensibilité et de spécificité obtenues, trop faibles, ne permettent pas que ce résultat soit contributif pour notre pratique clinique.

II. Caractéristiques des receveuses

Notre étude s'intéressait principalement aux caractéristiques des donneuses, mais il est également essentiel de s'interroger sur les caractéristiques des couples receveurs.

1) Résultats de la tentative

Dans une sous analyse de notre étude, nous avons montré que les tentatives ayant permis le plus de grossesses sont celles pour lesquelles il y a eu plus de

zygotes et plus d'embryons utiles ; le nombre d'ovocytes injectés étant similaire entre les couples ayant eu une grossesse ou non.

Braga et al. (55) retrouvent qu'un nombre plus élevé d'embryons de bonne qualité à un stade précoce est positivement associé au taux de grossesse des receveuses, comme Mirkin et al. (30), qui montrent qu'une meilleure qualité embryonnaire à J3, évaluée par des critères morphologiques, est associée à des taux plus élevés de grossesse.

Hariton et al. (19) ne montrent pas d'impact de la qualité embryonnaire mais montre que le nombre d'ovocytes obtenus (plus de 10), le nombre d'ovocytes fécondés et le nombre d'embryons obtenus au stade clivé sont en faveur d'un plus grand nombre de grossesses.

L'évaluation morphologique des embryons ne reflète qu'une partie de leur qualité, elle donne une petite idée de leur potentiel implantatoire, mais beaucoup d'autres facteurs interviennent (euploïdie, réceptivité utérine, ect.). Malgré un aspect d'embryon de bonne qualité d'un point de vue morphologique, notamment pour les embryons à un stade J3, les taux d'aneuploïdie restent élevés (56).

2) Ovocytes frais ou vitrifiés

Sur les tentatives de don étudiées dans notre analyse, le fait d'attribuer puis d'injecter les ovocytes frais aux receveuses ne semble pas être un facteur prédictif de grossesse par rapport à l'utilisation d'ovocytes dévitrifiés. Le nombre de tentatives avec des ovocytes dévitrifiés était faible, cela pourrait expliquer l'absence de résultat significatif pour ce paramètre.

La littérature suggère une diminution des taux de grossesses et de naissances vivantes lorsque des ovocytes vitrifiés sont utilisés dans le cadre du don (57–59).

Dans une étude publiée récemment, Cornet-Bartolomé et al. (60) ont analysé plus de 35000 ovocytes. Ils ont comparé les résultats des tentatives effectuées avec des ovocytes frais et des tentatives effectuées avec des ovocytes dévitrifiés issus d'un même cycle de don. Ils ont montré qu'avec les ovocytes dévitrifiés, les taux de fécondation, la qualité embryonnaire basée sur des critères morphologiques, les taux de grossesse biochimique et clinique étaient significativement moins bons. Cependant, lorsqu'ils comparent uniquement les tentatives où autant d'ovocytes frais que dévitrifiés ont été utilisés, les résultats en terme de taux de grossesse sont identiques.

Cela suggère que les moins bons taux de réussite avec les ovocytes dévitrifiés sont plutôt expliqués par une perte d'ovocytes lors du réchauffement et donc une diminution du nombre plutôt que par des anomalies ovocytaires intrinsèques qui auraient été induites par le processus de vitrification.

Le fait que les tentatives avec des ovocytes dévitrifiés semblent avoir de moins bons résultats doit tout de même être contrebalancé par les avantages de la vitrification ovocytaire : activité de « banque » d'ovocytes pour les phénotypes particuliers des donneuses, flexibilité d'organisation, limitation du risque d'annulation du cycle pour la receveuse en raison d'un endomètre non adéquat, ...

3) Autres caractéristiques des couples receveurs

Concernant le tabagisme actif des receveuses, les données semblent discordantes. Fréour et al. (40) ne retrouvent pas d'association entre tabagisme de la

receveuse ou de leur conjoint avec le taux de grossesse clinique ou le taux de naissance vivante ; mais l'étude de Soares et al. (61) suggère qu'il existerait un seuil de consommation à partir duquel la réceptivité utérine serait altérée et où les composants toxiques des cigarettes modifieraient les voies de signalisation complexes nécessaires à l'implantation embryonnaire (obtention de moins de grossesses chez les receveuses fumant plus de 10 cigarettes par jour mais pas de différence entre celles qui fument moins de 10 cigarettes par jour et celles qui ne fument pas).

L'âge des receveuses est également un paramètre à prendre en compte. En France, l'aide médicale à la procréation n'est autorisée que jusqu'à 43 ans, il s'agit donc de receveuses relativement jeunes par rapport à d'autres pays. Alors que dans plusieurs études l'âge n'influence pas le taux de grossesse (28–30,62,63) ; un âge supérieur à 45 ans serait péjoratif pour la réussite d'un transfert embryonnaire issu du don d'ovocytes dans d'autres (64,65). Cela pourrait s'expliquer par des anomalies vasculaires qui entraîneraient une perfusion utérine de moins bonne qualité et en conséquence une altération de la réceptivité endométriale.

Selon les données de la littérature, la présence d'endométriose chez les receveuses ne semble pas influencer la réussite du don d'ovocytes (66–68). Dans l'infertilité liée à l'endométriose (69,70), le poids des altérations de la qualité ovocytaire serait plus important que les anomalies endométriales. Cela explique que dans le cadre du don d'ovocyte, où l'ovocyte est issu d'un environnement « sain », il ne semble pas y avoir d'influence de l'endométriose sur les chances de grossesse.

Dans une méta analyse publiée en 2013 par Jungheim et al. (71), un IMC élevé chez la receveuse n'est pas corrélé avec des moins bonnes chances de réussite du don (pas de diminution des taux d'implantation, de grossesse, de naissance vivante). Bien qu'un IMC augmenté ne semble pas présumer pas d'une diminution des chances, il reste important de considérer le poids des receveuses en raison des risques obstétricaux accrus liés à l'obésité (72) : augmentation du risque de fausses couches, pré éclampsie, diabète gestationnel, ...

III. Faiblesses de l'étude

Le don d'ovocytes est un modèle particulier car il dépend à la fois des caractéristiques des donneuses et des receveuses. Il aurait donc été intéressant de réaliser des analyses multivariées permettant un ajustement sur les facteurs de confusion.

Un point faible de notre étude est que les receveuses incluses dans l'analyse n'ont pas toutes reçu le même traitement hormonal substitutif. Initialement, le traitement comportait des œstrogènes puis adjonction dans un second temps de progestérone par voie vaginale lorsque l'endomètre avait un aspect et une épaisseur satisfaisants. Les pratiques de notre centre ont ensuite évolué avec une majoration des doses de progestérone : les receveuses bénéficiaient en plus d'injection de progestérone intra musculaire. Cela a permis une diminution du taux de fausses couches (73).

Les autres points faibles de l'étude sont : un faible effectif, le design de l'étude avec analyse de données rétrospectives.

Certains embryons congelés issus de dons réalisés durant notre période d'inclusion n'étaient pas encore transférés au moment de l'analyse. Même s'il s'agit d'un nombre faible par rapport au nombre total de transferts pris en compte dans l'étude, cela a pu avoir un impact sur les résultats.

IV. Taux de grossesse

Pour les receveuses à qui des ovocytes de donneuses nullipares ont été attribués, il y a 32,7% de grossesses évolutives par transfert. Ce taux est par contre de 24,1% lorsqu'il s'agit d'ovocytes de donneuses multipares qui ont été attribués. Cela reflète la tendance à obtenir de meilleurs taux de grossesse avec des ovocytes de femmes nullipares et plus jeunes.

Les résultats de notre centre sont satisfaisants avec des taux de grossesse par transfert d'embryon frais de 39,15% pour les grossesses débutantes et 30,23% pour les grossesses évolutives.

Enfin, une notion intéressante est le calcul du taux cumulatif de grossesse pour les couples receveurs ; ce taux est de 60,3% pour les grossesses débutantes et 43,7% pour les grossesses évolutives : pour presque un couple sur deux dans notre centre, la démarche de don d'ovocytes aboutit à une grossesse évolutive.

CONCLUSION

La demande d'accès au don d'ovocytes pour les couples infertiles est en constante augmentation, mais le nombre de donneuses reste insuffisant pour répondre aux besoins de ces couples en attente.

Il est donc essentiel que les tentatives soient menées de la meilleure manière, notamment par la connaissance des facteurs pronostiques de grossesse chez les donneuses. Les dons issus de femmes plus jeunes, ayant une meilleure réserve ovarienne et un plus grand nombre d'ovocytes ponctionnés ont permis l'obtention de plus de grossesses chez les couples receveurs. Il est donc déterminant de réussir à obtenir un grand nombre d'ovocytes lors de la ponction via une hyperstimulation contrôlée, qui doit cependant rester raisonnable pour éviter tout risque chez la donneuse.

Plus la tentative a permis d'obtenir d'embryons notamment de bonne qualité chez les couples receveurs, plus importantes étaient leurs chances de grossesse évolutive.

Depuis 2015, les femmes sans enfants sont autorisées à donner leurs ovocytes. Cela a permis l'augmentation du nombre de donneuses depuis plusieurs années, avec notamment des donneuses plus jeunes. Les résultats des tentatives de don avec ovocytes de nullipares sont similaires à ceux des femmes multipares. Nous avons observé une tendance à ce que les dons de femmes nullipares plus jeunes aboutissent à plus de grossesses, mais il serait intéressant de poursuivre l'étude afin d'avoir un plus grand effectif (et donc une meilleure puissance statistique) pour confirmer ou non cette notion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J Clin Res Ed.* 12 mars 1983;286(6368):835-8.
2. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 12 janv 1984;307(5947):174-5.
3. Frydman R, Letur-Könirsch H, de Ziegler D, Bydlowski M, Raoul-Duval A, Selva J. A protocol for satisfying the ethical issues raised by oocyte donation: the free, anonymous, and fertile donors. *Fertil Steril.* avr 1990;53(4):666-72.
4. LOI n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (1). 94-654 juill 29, 1994.
5. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004-800 août 6, 2004.
6. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.
7. Décret n° 2015-1281 du 13 octobre 2015 relatif au don de gamètes. 2015-1281 oct 13, 2015.
8. Arrêté du 24 décembre 2015 pris en application de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000031794436>
9. Agence de la biomédecine [Internet]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/don-dovocytes-0>
10. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency†. *Hum Reprod.* 1 mai 2016;31(5):926-37.
11. Darder MC, Epstein YM, Treiser SL, Comito CE, Rosenberg HS, Dzingala L. The effects of prior gravidity on the outcomes of ovum donor and own oocyte cycles. *Fertil Steril.* mars 1996;65(3):578-82.
12. Bracewell-Milnes T, Saso S, Bora S, Ismail AM, Al-Memar M, Hamed AH, et al. Investigating psychosocial attitudes, motivations and experiences of oocyte donors, recipients and egg sharers: a systematic review. *Hum Reprod Update.* juin 2016;22(4):450-65.

13. Gezinski LB, Karandikar S, Carter J, White M. Exploring Motivations, Awareness of Side Effects, and Attitudes among Potential Egg Donors. *Health Soc Work.* mai 2016;41(2):75–83.
14. Rotsztejn DA, Ord T, Balmaceda JP, Asch RH. Variables which influence the selection of an egg donor. *Hum Reprod.* janv 1992;7(1):59–62.
15. Faber BM, Mercan R, Hamacher P, Muasher SJ, Toner JP. The impact of an egg donor's age and her prior fertility on recipient pregnancy outcome. *Fertil Steril.* août 1997;68(2):370–2.
16. Donadille B, Bernard V, Christin-Maitre S. How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):34–41.
17. Shulman A, Frenkel Y, Dor J, Levran D, Shiff E, Maschiach S. The best donor. *Hum Reprod.* oct 1999;14(10):2493–6.
18. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1999;14(11):2755–8.
19. Hariton E, Kim K, Mumford SL, Palmor M, Bortoletto P, Cardozo ER, et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2017;108(2):262–8.
20. 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.
21. Rabinson J, Bar-Hava I, Meltcer S, Zohav E, Anteby E, Orvieto R. Does gravidity influence the success of *in vitro* fertilization–embryo transfer cycles? *Gynecol Endocrinol.* janv 2006;22(4):175–8.
22. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research.* 2018;7.
23. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol.* 2018;9:327.
24. Kretz M, Ohl J, Letur H, Guivarch A, Catteau-Jonard S, De Mouzon J. Comparative survey of French oocyte donor's profile and motivations between nulliparous and multiparous donors, 2017-2018. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* oct 2020;48(10):736–45.
25. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod.* 1 juin 2012;27(6):1606–12.

26. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 1 mars 2016;105(3):755-764.e8.
27. Shavit T, Hasson J, al Ma'mari N, Son W-Y, Badeghiesh A, Samer T, et al. Oocyte Donation From Donor Older Than 35 Years. Is It Worth Trying? *Reprod Sci.* avr 2019;26(4):503-9.
28. Hogan RG, Wang AY, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol BW, et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study. *Fertil Steril.* oct 2019;112(4):724-30.
29. Wang YA, Farquhar C, Sullivan EA. Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Hum Reprod.* 1 janv 2012;27(1):118-25.
30. Mirkin S, Gimeno TG, Bovea C, Stadtmauer L, Gibbons WE, Oehninger S. Factors associated with an optimal pregnancy outcome in an oocyte donation program. *J Assist Reprod Genet.* oct 2003;20(10):400-8.
31. Humphries LA, Dodge LE, Kennedy EB, Humm KC, Hacker MR, Sakkas D. Is younger better? Donor age less than 25 does not predict more favorable outcomes after in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* août 2019;36(8):1631-7.
32. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):656-663.e1.
33. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* avr 2010;16(2):113-30.
34. Delesalle A-S, Robin G, Thomas-Desrousseaux P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Anti-Müllerian hormone serum level and other markers associated with pregnancy outcome in oocyte donation. *Reprod Biol Endocrinol.* déc 2016;14(1):4.
35. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, Leader B, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril.* 1 janv 2011;95(1):410-2.
36. Nakhuda GS, Douglas NC, Thornton MH, Guarnaccia MM, Lobo R, Sauer MV. Anti-Müllerian hormone testing is useful for individualization of stimulation protocols in oocyte donors. *Reprod Biomed Online.* févr 2011;22 Suppl 1:S88-93.
37. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2006;21(8):2022-6.

38. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2011;17(1):76-95.
39. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. févr 2009;15(1):31-44.
40. Fréour T, Massart P, García D, Vassena R, Rodríguez A. Revisiting the association between smoking and female fertility using the oocyte donation model. *Reprod Biomed Online*. nov 2018;37(5):564-72.
41. Cardozo ER, Karmon AE, Gold J, Petrozza JC, Styer AK. Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Hum Reprod*. 17 déc 2015;dev298.
42. Zhang JJ, Feret M, Chang L, Yang M, Merhi Z. Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. mai 2015;31(5):409-13.
43. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 1 avr 2017;107(4):840-7.
44. Robker RL. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology*. 1 août 2008;15(2):115-21.
45. Cohen A, Kappy M, Fazzari M, Gerber RS, Galperin S, Lieman H, et al. Length of ovarian stimulation does not impact live birth rate in fresh donor oocyte cycles: a SART CORS study. *J Assist Reprod Genet*. 1 déc 2020;37(12):3033-8.
46. Shaia KL, Acharya KS, Harris BS, Weber JM, Truong T, Muasher SJ. Total follicle stimulating hormone dose is negatively correlated with live births in a donor/recipient model with fresh transfer: an analysis of 8,627 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*. 17 juin 2020;
47. Letterie G, Marshall L, Angle M. The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles. *J Assist Reprod Genet*. mars 2005;22(3):115-7.
48. Hipp HS, Gaskins AJ, Nagy ZP, Capelouto SM, Shapiro DB, Spencer JB. Effect of oocyte donor stimulation on recipient outcomes: data from a US national donor oocyte bank. *Hum Reprod Oxf Engl*. 28 avr 2020;35(4):847-58.
49. Baker VL, Brown MB, Luke B, Conrad KP. Association between oocyte number retrieved with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. avr 2015;103(4):931-938.e2.

50. Law YJ, Zhang N, Kolibianakis EM, Costello MF, Keller E, Chambers GM, et al. Is there an optimal number of oocytes retrieved at which live birth rates or cumulative live birth rates per aspiration are maximized after ART? A systematic review. *Reprod Biomed Online*. 1 janv 2021;42(1):83–104.
51. McAvey B, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Polotsky AJ. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? *Fertil Steril*. 1 août 2011;96(2):332–5.
52. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2011;26(7):1768–74.
53. Vermey BG, Chua SJ, Zafarmand MH, Wang R, Longobardi S, Cottell E, et al. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 1 nov 2019;39(5):751–63.
54. Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril*. févr 2009;91(2):365–71.
55. Braga DP de AF, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Predictive factors for successful pregnancy in an egg-sharing donation program. *JBRA Assist Reprod*. 1 mai 2020;24(2):163–9.
56. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod*. févr 2014;20(2):117–26.
57. Kushnir VA, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N. New national outcome data on fresh versus cryopreserved donor oocytes. *J Ovarian Res*. 5 janv 2018;11(1):2
58. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril*. janv 2017;107(1):110–8.
59. Mascarenhas M, Mehlawat H, Kirubakaran R, Bhandari H, Choudhary M. Live birth and perinatal outcomes using cryopreserved oocytes: an analysis of the Human Fertilisation and Embryology Authority database from 2000 to 2016 using three clinical models. *Hum Reprod Oxf Engl*. 13 déc 2020;
60. Cornet-Bartolomé D, Rodriguez A, García D, Barragán M, Vassena R. Efficiency and efficacy of vitrification in 35 654 sibling oocytes from donation cycles. *Hum Reprod*. 1 oct 2020;35(10):2262–71.
61. Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*. 1 févr 2007;22(2):543–7.

62. Harris SE, Faddy M, Levett S, Sharma V, Gosden R. Analysis of donor heterogeneity as a factor affecting the clinical outcome of oocyte donation. *Hum Fertil Camb Engl.* nov 2002;5(4):193-8.
63. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 1997;12(4):827-9.
64. 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.* 1 mai 2014;101(5):1331-1336.e1.
65. 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.* 1 nov 2002;78(5):1038-45.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 12 juill 2017;10(1):43.
70. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 mai 2006;34(5):379-84.
71. 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.* 1 oct 2013;28(10):2720-7.
72. Liat S, Cabero L, Hod M, Yogev Y. Obesity in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 janv 2015;29(1):79-90.
73. Delcour C, Robin G, Delesalle A-S, Drumez E, Plouvier P, Dewailly D, et al. Weekly intramuscular progesterone for luteal phase support in women receiving oocyte donation is associated with a decreased miscarriage rate. *Reprod Biomed Online.* sept 2019;39(3):446-51.

FIGURES, TABLEAUX, IMAGES

<u>Tableau 1</u> : Données épidémiologiques de la population de donneuses.....	29
<u>Tableau 2</u> : Résultats des tentatives de don	30
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques de la population des couples receveurs.....	32
<u>Tableau 4</u> : Comparaison des données épidémiologiques entre les donneuses nullipares et multipares	34
<u>Tableau 5</u> : Comparaison des résultats des tentatives de don entre les donneuses nullipares et multipares	35
<u>Tableau 6</u> : Comparaison des données épidémiologiques et des résultats des tentatives de don entre donneuses dont les ovocytes ont permis une grossesse évolutive ou non	39
<u>Figure 1</u> : Résumé du parcours des donneuses d'ovocytes	14
<u>Figure 2</u> : Résumé du parcours des couples receveurs.....	17
<u>Figure 3</u> : Parcours synchronisés de la donneuse et des couples receveurs	24
<u>Figure 4</u> : Diagramme représentant le nombre de patientes ayant eu une consultation préalable au don entre 2016 et 2019	26
<u>Figure 5</u> : Diagramme représentant les causes de refus des candidates au DO.....	27
<u>Figure 6</u> : Diagramme de flux des donneuses d'ovocytes	28
<u>Figure 7</u> : Diagramme représentant les indications du recours au DO	31
<u>Figure 8</u> : Résultats des 284 cycles d'ICSI	32
<u>Image 1</u> : ICSI	19
<u>Image 2</u> : zygote.....	20
<u>Images 3 et 4</u> : Embryon à J2 et embryon à J3	20
<u>Image 5</u> : blastocyste	21

AUTEUR : GRUCHALA-DECOUVELAERE Philippine

Date de soutenance : 14 avril 2021

Titre de la thèse : Don d'ovocytes au CHRU de Lille entre 2016 et 2019 : comparaison entre donneuses nullipares et multipares, données épidémiologiques, facteurs pronostiques de grossesse évolutive

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : Don d'ovocytes, parité, grossesse

Résumé :

Contexte : Suite à la révision des lois de bioéthique en 2011 et la parution de ses décrets d'application en 2015, le don de gamètes est autorisé pour les hommes et les femmes n'ayant jamais procréé. Cela a permis une augmentation du nombre de donneuses d'ovocytes dans un contexte où les couples en attente de gamètes sont toujours plus nombreux et le délai d'attente long. Il est intéressant de se demander si les résultats des dons des femmes nullipares sont les mêmes que pour les donneuses multipares.

Méthode : Cette étude observationnelle rétrospective réalisée au CHRU de Lille avait pour objectifs d'étudier les données épidémiologiques des donneuses d'ovocytes, de comparer les donneuses nullipares et multipares, ainsi que d'analyser les facteurs pronostiques de grossesse évolutive. Nous avons inclus dans l'analyse tous les dons réalisés entre 2016 et 2019.

Résultats : 185 donneuses (dont 66 nullipares et 119 multipares) ont été incluses dans l'étude. Il y a eu 189 ponctions et les ovocytes recueillis ont été attribués à 199 couples receveurs, par le biais de 284 cycles d'ICSI. Les donneuses nullipares sont significativement plus jeunes que les multipares. Les dons ayant permis le plus de grossesses évolutives sont ceux de femmes plus jeunes, ayant une meilleure réserve ovarienne, et pour qui plus d'ovocytes matures ont été recueillis lors de la ponction. Il n'y avait pas de différence significative en terme de grossesse que le don soit issu d'une femme nullipare ou multipare. Les taux de grossesse par transfert d'embryon frais dans notre étude sont : 39,15% pour les grossesses débutantes et 30,23% pour les grossesses évolutives. Les taux cumulatifs de grossesses pour les couples receveurs sont 60,3% pour les grossesses débutantes et 43,7% pour les grossesses évolutives.

Conclusion : Dans le parcours d'une donneuse, il est important de connaître les facteurs pronostiques de grossesse; le but étant d'obtenir plus d'ovocytes matures pour permettre des chances de grossesse à la receveuse, tout en évitant au maximum la prise de risque pour la donneuse. Les dons issus de femmes jeunes avec une bonne réserve ovarienne semblent aboutir à plus de grossesse tandis que la parité des donneuses n'a pas d'impact significatif dans notre étude.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

**Assesseurs : Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN
Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laura KELLER