

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Influence du mode de déclenchement sur le nombre d'ovocytes matures  
dans le don d'ovocytes et la préservation de la fertilité :  
analyse rétrospective de 385 cycles.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2022 à 16h00  
au Pôle Formation  
par **Elsa DEHAUT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN**

**Madame le Docteur Laura KELLER**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Christine DECANTER**

---

# **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
CHU	Centre hospitalier universitaire
DO	Don d'ovocytes
FIV	Fécondation in vitro
GnRH	<i>Gonadotropin releasing hormone</i>
GnRH-a	Agonistes de la GnRH
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
ICSI	Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
IMC	Indice de masse corporelle
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
LH	Hormone lutéinisante
PHK	Préservation hors cancer
UI	Unité internationale
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>9</b>
I. Design de l'étude et population .....	9
II. Recueil de données et méthodologie .....	10
III. Évaluation de la réserve ovarienne .....	13
IV. Stimulation ovarienne et recueil ovocytaire.....	14
V. Analyse de la cohorte ovocytaire .....	16
VI. Analyses statistiques .....	17
VII. Déclarations des bases de données sources .....	19
<b>RÉSULTATS</b>	<b>20</b>
I. Descriptif global .....	20
II. Descriptif selon l'indication motivant la stimulation .....	24
III. Descriptif selon le mode de déclenchement.....	28
IV. Influence de l'indication menant à la stimulation ovarienne contrôlée sur les résultats.....	35
<b>DISCUSSION</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>47</b>

# RÉSUMÉ

**Contexte** : Les ovocytes immatures représentent 5 à 20% des ovocytes recueillis par ponction ovocytaire après hyperstimulation ovarienne contrôlée et ne peuvent actuellement pas être utilisés dans les techniques d'AMP conventionnelles. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'influence du mode de déclenchement de l'ovulation (hCG ou agonistes de la GnRH) sur le nombre d'ovocytes matures en don d'ovocytes et préservation de la fertilité.

**Méthode** : Étude rétrospective de données collectées prospectivement, incluant les donneuses d'ovocytes et patientes en parcours de préservation de la fertilité ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire entre janvier 2016 et octobre 2021 au CHU de Lille. Les caractéristiques clinico-biologiques des patientes et les issues de stimulations ont été recueillies et analysées.

**Résultats** : Après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, IMC, AMH, traitement anti-gonadotrope depuis plus de 6 mois, indication ayant mené à la stimulation ovarienne contrôlée, dose de FSH totale administrée), nous ne retrouvons pas de différences entre les deux modes de déclenchement concernant le nombre d'ovocytes en métaphase II obtenus par tentative et le taux de maturation. Le ratio folliculo-ovocytaire est significativement plus élevé en cas de déclenchement par hCG par rapport aux agonistes de la GnRH après ajustement. Nous ne retrouvons pas d'interaction significative entre l'indication ayant mené à la stimulation ovarienne et l'effet du mode de déclenchement sur les issues des recueils ovocytaires (ovocytes matures, taux de maturation et ratio folliculo-ovocytaire).

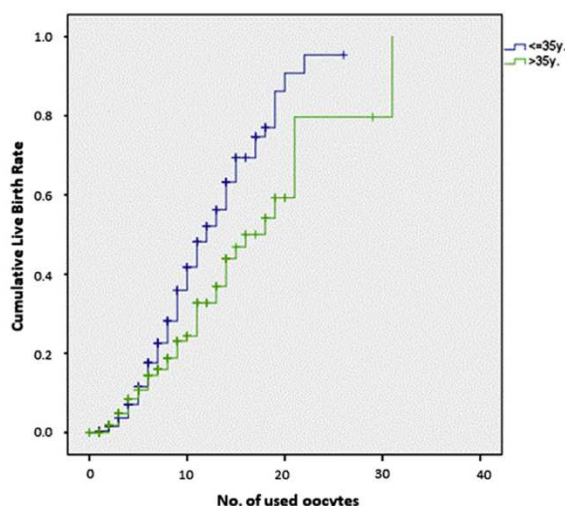
**Conclusion** : Le design de l'étude ne permet pas de conclure quant au mode de déclenchement le plus adéquat concernant la maturité ovocytaire, chez les donneuses d'ovocytes et les patientes préservant leur fertilité. Néanmoins, elle nous offre des perspectives de recherches et d'investigations complémentaires concernant le ratio folliculo-ovocytaire en fonction du mode de déclenchement ou le délai entre déclenchement par agonistes de la GnRH et ponction ovocytaire. Des dosages répétés de LH après injection de la GnRH, ou une adaptation du mode de déclenchement à la LH de base pourraient être proposés.

# INTRODUCTION

Que ce soit dans le domaine de la préservation de la fertilité, du don d'ovocytes ou en AMP intraconjugale, l'amélioration des résultats est la préoccupation principale des médecins de la reproduction (1).

Outre le nombre d'ovocytes, la notion de qualité ovocytaire est désormais reconnue comme essentielle à la réussite des tentatives (2). Elle est définie par un ovocyte de morphologie normale (mature en métaphase II, sans atrésie et sans dysmorphie) ayant toutes les capacités fonctionnelles permettant la fécondation et un développement embryonnaire normal (3).

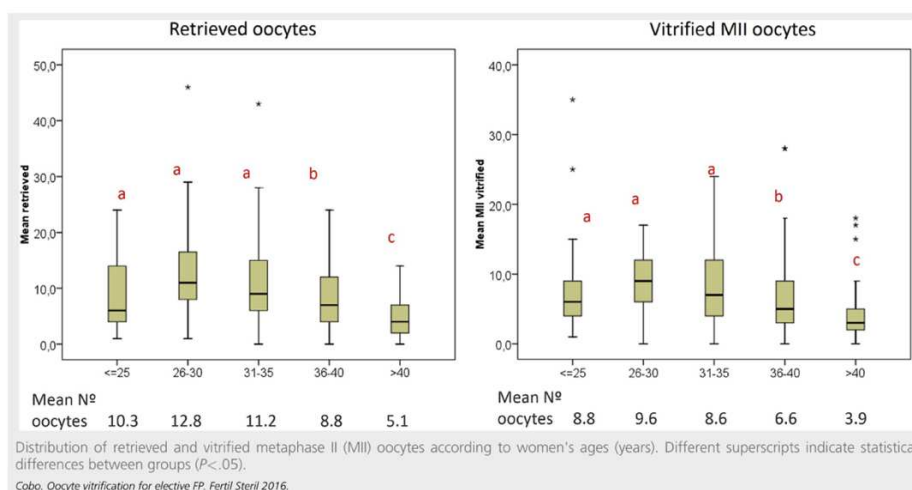
En préservation de la fertilité, un objectif de 10 ovocytes matures cryopréservés est en général fixé pour obtenir de bonnes chances de grossesse (4). Ce nombre augmente avec l'âge : l'utilisation de 10 ovocytes vitrifiés chez des patientes atteintes d'endométriose offrirait un taux de grossesses cumulées de 41,8% chez les patientes de moins de 35 ans, contre 24,3% chez les patientes plus âgées ( $p = 0,007$ ) (Figure 1) (5). Des résultats similaires ont été démontrés dans le cadre de la préservation sociétale (6).



**FIGURE 1** Kaplan-Meier plot of CLBR for endometriosis patients according to age and the number of oocytes used. Women aged  $\leq 35$  (blue) and women aged  $> 35$  (green). Overall comparisons (log-rank [Mantel-Cox], Breslow [generalized Wilcoxon] and Tarone-Ware) showed statistical differences ( $P = 0.002, 0.048, 0.011$ , respectively). CLBR = cumulative live birth rate; EFP = elective fertility preservation.

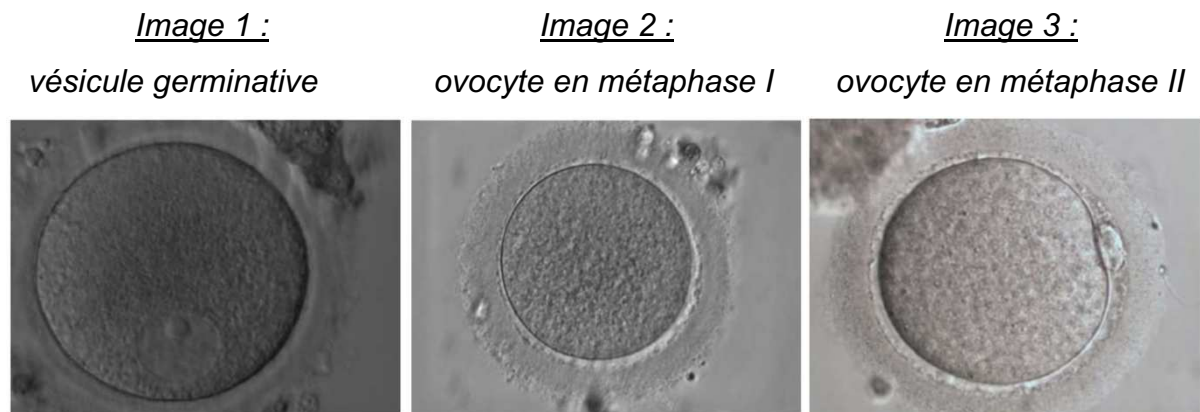
**Figure 1 :** Taux de naissances vivantes cumulé selon le nombre d’ovocytes utilisés après préservation de la fertilité pour endométriose, Cobo et al., Number needed to freeze : cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis, 2021 (5)

Cependant, le nombre d’ovocytes matures vitrifiés par tentative diminue avec l’âge : chez les patientes préservant leur fertilité pour raison sociétale ou médicale non oncologique, une moyenne de 8,6 ovocytes sont cryopréservés par cycle entre 31 et 35 ans contre 6,6 entre 36 et 40 ans (Figure 2) (4).



**Figure 2 :** Nombre d’ovocytes totaux et matures recueillis par cycle selon l’âge en préservation de la fertilité hors cancer, Cobo et Al., Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation, 2016 (4)

D'après plusieurs études, il semblerait qu'entre 5 et 20% des ovocytes recueillis après un cycle stimulé soient immatures (7–9). Ces ovocytes immatures (en métaphase I et vésicule germinative) ne peuvent pas, à l'heure actuelle, être utilisés dans les techniques d'AMP conventionnelles en raison de leur patrimoine génétique diploïde qui ne peut pas entraîner une fécondation euploïde, contrairement aux ovocytes en métaphase II haploïdes (10). Il est donc crucial de connaître les paramètres influençant la maturité ovocytaire afin d'améliorer les résultats en AMP.

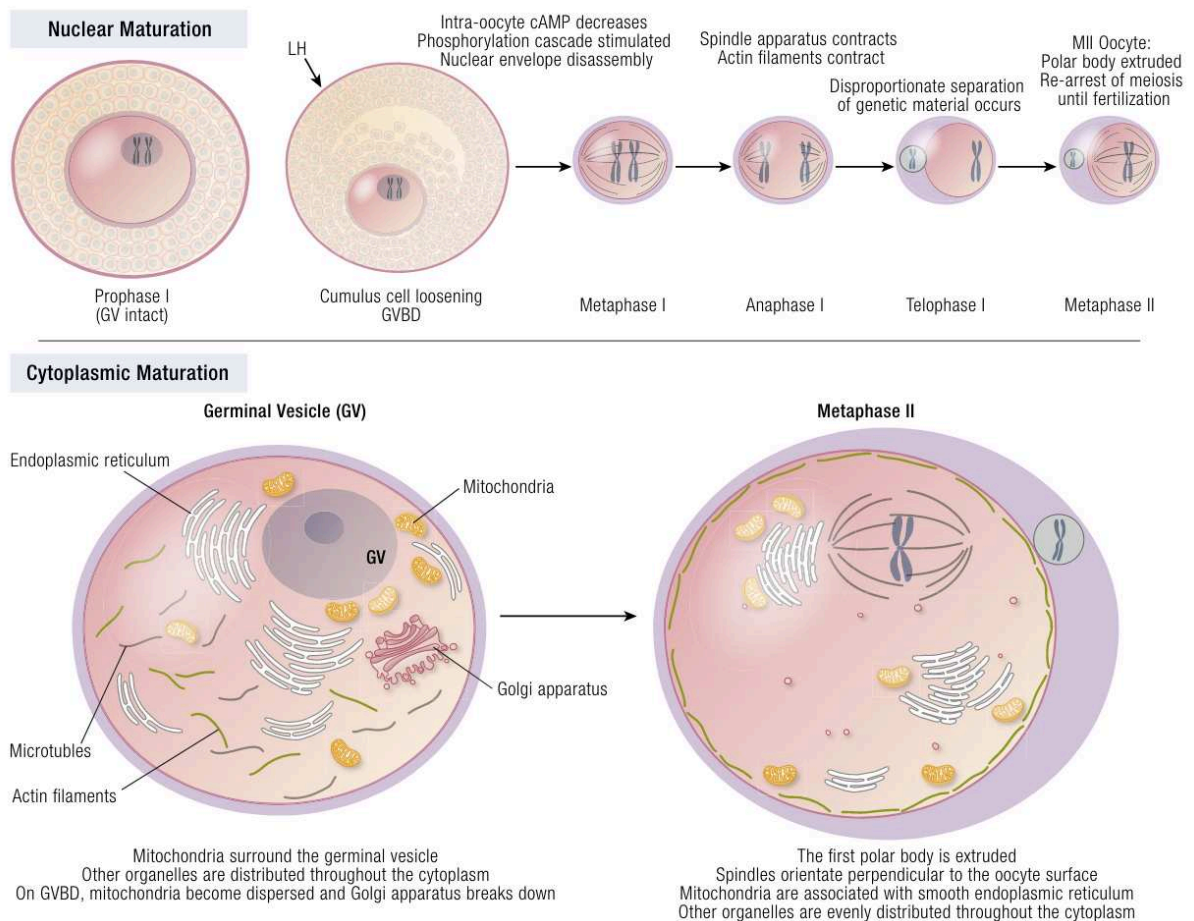


**Figure 3 :** Ovocyte au stade de vésicule germinative, métaphase I et métaphase II, d'après Rienzi L. et al., *The oocyte*, Human Reprod, 2012 (11)

L'ovogénèse commence dès la vie embryonnaire avec l'apparition des ovogonies qui se multiplient par mitose, puis deviennent des ovocytes primaires. Ceux-ci subissent une première méiose, puis restent bloqués en prophase I jusqu'à la puberté (12). A ce stade, les ovocytes sont caractérisés par leur noyau cellulaire visible sous la forme d'une vésicule germinative (VG) avec un nucléole central (figure 3, image 1). L'ovocyte primaire ne reprend sa maturation qu'au moment de l'ovulation (figure 4).



Physiologiquement, le pic de LH pré-ovulatoire entraîne une maturation ovocytaire avec la reprise de la méiose et le passage au stade de métaphase I (figure 3, image 2). L'expulsion du globule polaire marque la fin de la première méiose. Puis l'ovocyte secondaire poursuit sa division jusqu'au stade de métaphase II, stade auquel il acquiert la capacité à être fécondé par un spermatozoïde (13) (figure 3, image 3). Le pic de LH permet également la libération de l'ovocyte de la paroi folliculaire, puis son expulsion du follicule (14).



**Figure 4 : Maturation ovocytaire, d'après Abara et al., Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment, 2018 (15)**

L'ensemble de ces étapes permet à l'ovocyte d'obtenir sa compétence nucléaire (capacité à reprendre et à finir la méiose) et sa compétence cytoplasmique (capacité à synthétiser des protéines et de l'ARN indispensable au bon déroulement de la fécondation et au développement embryonnaire précoce) (16).

La qualité d'un ovocyte mature dépend du synchronisme entre sa maturation nucléaire et sa maturation cytoplasmique. A l'heure actuelle, seule la maturation nucléaire peut être appréhendée au microscope optique. Certains ovocytes considérés comme matures pourraient donc ne pas posséder les compétences cytoplasmiques suffisantes pour permettre la fécondation (17).

L'étape du déclenchement de l'ovulation est donc indispensable à l'obtention d'ovocytes matures, permettant la maturation ovocytaire avec le passage des ovocytes du stade de prophase I au stade de métaphase II (18).

La principale molécule utilisée pour induire la maturation ovocytaire finale dans les cycles de stimulation est classiquement l'hCG, qui agit en mimant l'action de la LH via leurs récepteurs communs (19). Les agonistes de la GnRH, décrits comme plus physiologiques, représentent une alternative plus récente (20). Leur utilisation s'est démocratisée lors de l'introduction des protocoles antagonistes, avec une prescription qui était dans un premier temps réservée aux patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne. En effet, le déclenchement par hCG, qui possède une demi-vie plus longue que la LH, est associé à une augmentation du risque d'hyperstimulation ovarienne par l'intermédiaire de la production d'angiotensine et de VEGF, entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire (20,21).

Les donneuses d'ovocytes ne bénéficient dans la majorité des cas que d'une seule ponction ovocytaire. Il est donc indispensable d'optimiser au maximum l'ensemble de leur prise en charge afin d'obtenir le plus grand nombre d'ovocytes matures, tout en garantissant la sécurité de ces femmes réalisant un geste altruiste. La balance bénéfice-risque entre le nombre d'ovocytes et l'hyperstimulation ovarienne doit donc constamment être prise en compte. Il en est de même chez les patientes en parcours de préservation de la fertilité dans un contexte de cancer, chez qui un seul cycle de stimulation ne pourra être réalisé avant le début des traitements anticancéreux en urgence.

Malgré l'impact bénéfique du déclenchement par agonistes de la GnRH sur la sécurité, leur utilisation ne s'est pas généralisée en raison d'un mauvais soutien de phase lutéale (phase se déroulant après l'ovulation et permettant l'implantation embryonnaire) en cas de ponction suivie d'un transfert embryonnaire (22). Des auteurs ont également décrit une réponse inadéquate aux agonistes de la GnRH chez certaines patientes, avec un nombre d'ovocytes diminué par rapport au nombre attendu, en lien avec une LH basse après le déclenchement (23,24).

De plus, leurs effets sur la maturité ovocytaire demeurent controversés dans la littérature. Une revue de la littérature et méta-analyse de 2021 a regroupé 12 études avec un total de 1 619 cycles de FIV-IVSI (25). Elle mettait en évidence un plus grand nombre d'ovocytes matures en cas de déclenchement par agonistes de la GnRH par rapport à l'hCG.

Quatre études rétrospectives récentes ont étudié le lien entre mode de déclenchement et maturité ovocytaire (26–29). Elles démontraient également une augmentation du

nombre d'ovocytes matures recueillis par cycle en cas de déclenchement par agonistes de la GnRH par rapport à l'hCG, mais étaient de faible puissance.

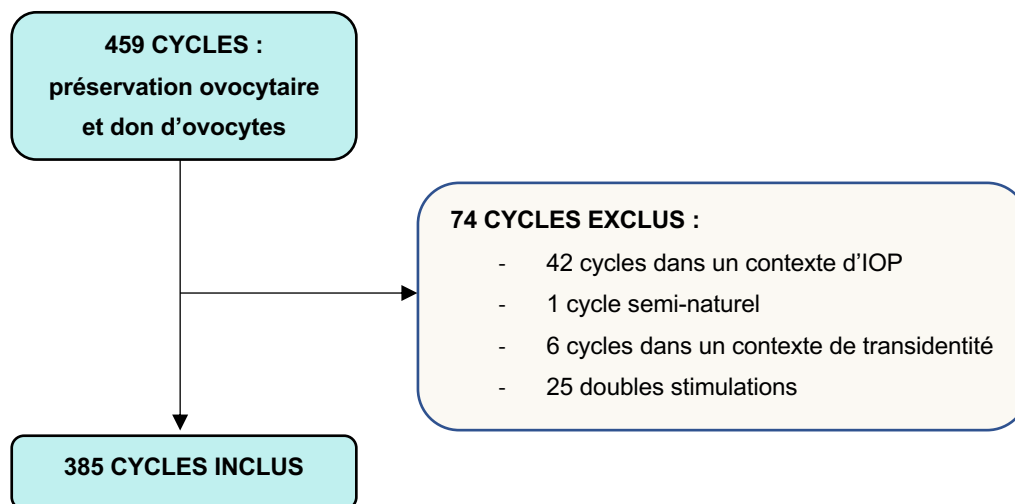
À notre connaissance, il n'existe à l'heure actuelle que quatre études randomisées prospectives étudiant le lien entre mode de déclenchement et maturité ovocytaire. Trois d'entre elles se sont déroulées chez des donneuses d'ovocytes et mettaient en évidence des résultats différents des études précédemment citées : un nombre comparable d'ovocytes matures, que les patientes bénéficient d'un déclenchement par hCG ou par agonistes de la GnRH (30–32). La quatrième étude retrouvait des résultats similaires aux trois précédentes chez des patientes en parcours de FIV-ICSI (33).

Les études de faible puissance et leurs résultats discordants ne permettent pas de définir à l'heure actuelle un mode de déclenchement idéal afin d'obtenir les meilleurs résultats en terme de maturité ovocytaire.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser rétrospectivement les données de notre base logicielle JFiv afin d'évaluer l'impact du mode de déclenchement (hCG ou agonistes de la GnRH) sur le nombre d'ovocytes matures éligibles à la vitrification, au sein de deux populations distinctes : celle du don d'ovocytes et de la préservation de la fertilité pour raison médicale (oncologique et non oncologique).

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## I. Design de l'étude et population



**Figure 5 : Flow chart de la population étudiée**

Nous avons mené une étude rétrospective à partir de données collectées prospectivement dans notre base de données nationale JFiv. Cette étude monocentrique s'est déroulée dans le service de médecine de la reproduction et de préservation de la fertilité du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. La période d'inclusion s'est étendue de janvier 2016 à octobre 2021.

Elle incluait les cycles de stimulation ovarienne des patientes ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire dans le cadre d'une préservation de la fertilité ou d'un don d'ovocytes. Ont été exclus les cycles des patientes en parcours de transidentité, les cycles de stimulation en protocole semi-naturel, les cycles des patientes préservant leur fertilité dans le cadre d'une insuffisance ovarienne prématurée, les cycles arrêtés avant la ponction ovocytaire et les doubles stimulations ovariennes. Au final, 385 cycles ont été étudiés (figure 5).

## II. Recueil de données et méthodologie

### a. Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies en utilisant les dossiers informatisés des patientes dans la base de données nationale JFiV.

Pour chaque cycle étudié, nous avons récolté les données épidémiologiques de la patiente :

- Son âge le jour de la ponction ovocytaire,
- Son IMC,
- Son statut tabagique,
- L'indication ayant motivé la stimulation ovarienne en vue de la ponction ovocytaire,
- La prise ou non d'un traitement anti-gonadotrope depuis plus de 6 mois.

Les paramètres de la stimulation ovarienne étudiés étaient :

- Le protocole de stimulation utilisé,
- La dose initiale de gonadotrophines,
- La dose totale de FSH injectée à la patiente,
- La durée de la stimulation ovarienne,
- Le taux d'œstradiol le jour de la décision du déclenchement,
- Le mode de déclenchement,
- La taille des follicules au moment du déclenchement. Nous distinguons les follicules de taille intermédiaire (diamètre moyen entre 12 et 15 mm) des follicules matures ( $\geq 15$  mm).

Pour chaque cycle étaient recueillis les résultats de la ponction ovocytaire :

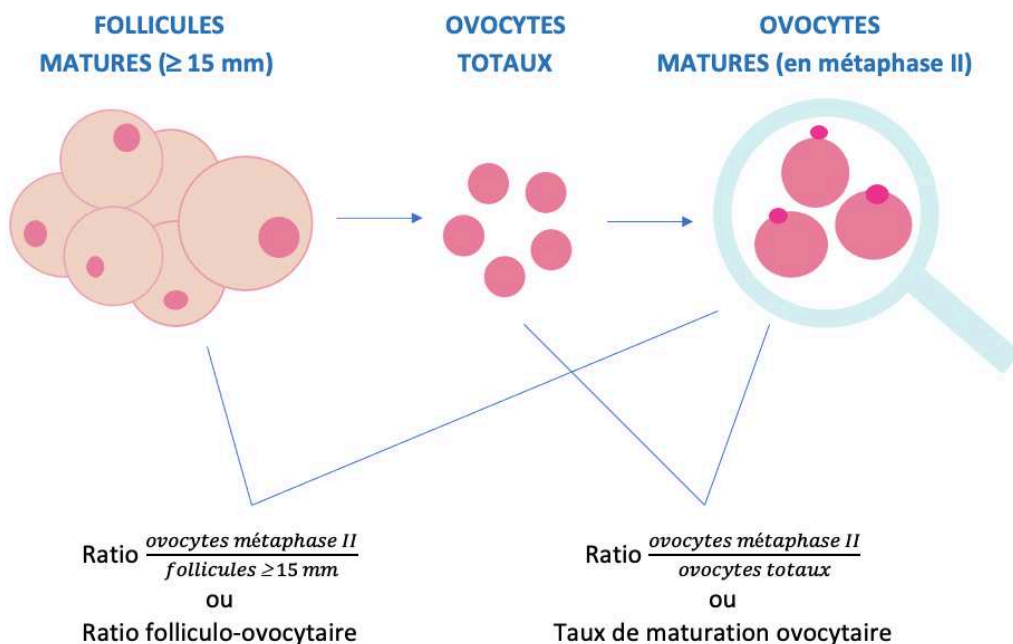
- Le nombre total d'ovocytes recueillis,
- Le nombre d'ovocytes en métaphase II (matures).

*b. Objectifs de l'étude*

L'**objectif principal** de cette étude est d'analyser l'impact du mode de déclenchement (hCG ou agonistes de la GnRH) sur le nombre d'ovocytes en métaphase II, au sein de notre population (donneuses d'ovocytes et patientes en parcours de préservation de la fertilité).

**Nos objectifs secondaires** sont d'analyser l'impact de ces mêmes modes de déclenchement sur :

- Le taux de maturation, défini par le nombre d'ovocytes en métaphase II divisé par le nombre d'ovocytes totaux.
- Le ratio folliculo-ovocytaire, défini par le nombre d'ovocytes en métaphase II divisé par le nombre de follicules  $\geq 15$  mm (figure 6).



**Figure 6** : Dehaut et Decanter, Illustration du ratio folliculo-ovocytaire et du taux de maturation, 2022



### III. Évaluation de la réserve ovarienne

Une évaluation de la réserve ovarienne de chaque patiente était réalisée avant de débuter la stimulation.

L'AMH était mesurée par la technique automatisée Access Dxi (Beckman Coulter).

Dans la majorité des cas, un comptage des follicules antraux était réalisé à l'aide d'un échographe Voluson E8 Expert (General Electric Systems, VELIZY, France) équipé d'une sonde vaginale de 5 à 9 MHz. Chaque follicule mesurant entre 2 et 9 mm de diamètre moyen était comptabilisé.

## IV. Stimulation ovarienne et recueil ovocytaire

### a. Protocoles de stimulation ovarienne

Chaque cycle d'hyperstimulation ovarienne contrôlée était induit par la combinaison de gonadotrophines (recombinantes ou urinaires) et d'analogues de la GnRH (agonistes ou antagonistes).

- Dans le cadre du don d'ovocytes, les patientes bénéficiaient d'un protocole antagoniste.
- En ce qui concerne la préservation pour raison non oncologique, le choix du protocole de stimulation était laissé au médecin prescripteur en fonction de la nature de la pathologie menant à la préservation ovocytaire, de la réserve ovarienne et d'un éventuel traitement antérieur par agonistes de la GnRH.
- En cas de préservation dans un contexte oncologique, le protocole random-start (démarrage aléatoire de la stimulation à n'importe quel moment du cycle) était fréquemment utilisé en fonction de la période du cycle dans laquelle se trouvait la patiente, mais également du délai autorisé par les oncologues avant de débiter le traitement curatif.

La dose quotidienne de gonadotrophines était adaptée à chaque patiente en fonction de son âge, de son IMC et de l'évaluation de sa réserve ovarienne.

Pendant la stimulation ovarienne, une surveillance régulière était menée par le dosage des paramètres hormonaux (œstradiol, LH et progestérone) couplé à une échographie pelvienne par voie vaginale. Elle permettait d'ajuster si nécessaire la dose quotidienne de gonadotrophines en fonction de la réponse ovarienne, et de décider de la date du déclenchement de l'ovulation et de la ponction ovocytaire.

### b. Déclenchement de la maturation ovocytaire

Le déclenchement était décidé quand au moins 3 follicules atteignaient une taille supérieure à 17mm. Trois modes de déclenchement pouvaient être utilisés :

- L'injection sous cutanée d'hCG recombinante (Ovitrelle®, choriogonadotrophine alpha, 250 µg, Serono Europe Limited) était classiquement employée.
- En cas de risque d'hyperstimulation ovarienne et de protocole antagoniste, un agoniste de la GnRH (Décapeptyl® 0,2mg, triptoréline, Ipsen pharma) pouvait être préféré.
- Plus rarement, un double déclenchement était réalisé (injection simultanée des deux molécules : hCG et agonistes de la GnRH).

### c. Ponction ovocytaire

Une échographie pelvienne par voie vaginale était systématiquement réalisée avant chaque ponction ovocytaire, afin de vérifier l'accessibilité des ovaires et l'absence d'ovulation précoce.

La ponction ovocytaire échoguidée avait lieu 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, au bloc opératoire, sous analgésie ou anesthésie locale.

Le fluide folliculaire recueilli était directement placé dans des tubes maintenus à 37 degrés puis transporté au laboratoire de biologie de la reproduction.

## V. Analyse de la cohorte ovocytaire

Le fluide folliculaire était examiné au laboratoire à l'aide d'une loupe binoculaire. Les ovocytes lysés étaient écartés, les autres étaient recueillis au sein de leur amas cellulaire périphérique nommé complexe cumulo-ovocytaire, puis décoronisés deux heures plus tard après incubation dans un environnement à la température de 37 degrés et enrichi à 5% de CO<sub>2</sub>.

La décoronisation se définit par la séparation des ovocytes de leur cumulus et est constituée de deux étapes. La première est une décoronisation enzymatique, qui consiste en une exposition rapide à une solution de hyaluronidase (Hyaluronidase in Fercult flushing medium FertiPro™, Belgique). La seconde étape est une dénudation manuelle des ovocytes à l'aide d'une pipette (Flexipet™, Cook, USA).

La décoronisation est indispensable à l'évaluation de la maturité ovocytaire. Après dénudation, la maturation était évaluée au microscope. On distinguait alors les ovocytes immatures (vésicules germinatives et métaphase I) des ovocytes matures (métaphase II).

## VI. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison des caractéristiques clinico-biologiques et de la stimulation ovarienne entre les modes de déclenchement et les indications de prise en charge, a été réalisée par le test du Chi-deux ou le test exact de Fisher en cas de variable catégorielle, par une analyse de la variance en cas de variable quantitative gaussienne, par un test de Kruskal Wallis en cas de variable quantitative non gaussienne, par un modèle d'équations d'estimation généralisée (GEE) (distribution binomiale négative, lien log) en cas de variable de dénombrement (nombre de follicules intermédiaires et nombre de follicules matures). En cas de test global significatif, des tests post hoc avec correction de Bonferroni ont été réalisés.

Le nombre d'ovocytes ponctionnés et le nombre d'ovocytes matures ont été comparés entre les deux types de déclenchement (les doubles déclenchements ayant été exclus pour ces analyses) à l'aide d'un modèle GEE (distribution binomiale négative, lien log). Le taux de maturation a également été comparé par le modèle GEE en considérant le nombre d'ovocytes matures comme variable dépendante et le nombre d'ovocytes matures comme offset (après transformation en log). Les rapports de risques et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet. Le ratio « nombre d'ovocytes matures / nombre de follicules matures » a été comparé entre les deux types de déclenchement à l'aide d'un modèle linéaire

mixte, les différences de moyennes et leur intervalle de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet. La distribution des résidus a été vérifiée.

L'ensemble des comparaisons a été ajusté sur les facteurs de confusion suivants : l'âge, l'IMC, l'AMH, la prise d'un traitement anti-gonadotrope au long cours, l'indication de prise en charge, la dose de FSH totale administrée.

L'interaction entre l'indication et le mode de déclenchement a été testée pour déterminer si l'indication avait un impact sur la relation entre le type de déclenchement et le recueil ovocytaire.

Les tests statistiques ont été effectués selon le risque  $\alpha$  bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

## VII. Déclarations des bases de données sources

JFiv est un registre national des tentatives d'AMP référencé au CHU de Lille par la déclaration DEC20150715-0002.

Les données de l'observatoire de la fertilité (centre lillois permettant d'évaluer les paramètres de la réserve ovarienne des patientes ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité) sont encadrées par une déclaration CNIL et une déclaration de collection biologique : DC-2008-642 et CNIL DEC2015-112. Les données concernant les donneuses d'ovocytes sont encadrées par la déclaration DEC19-233.

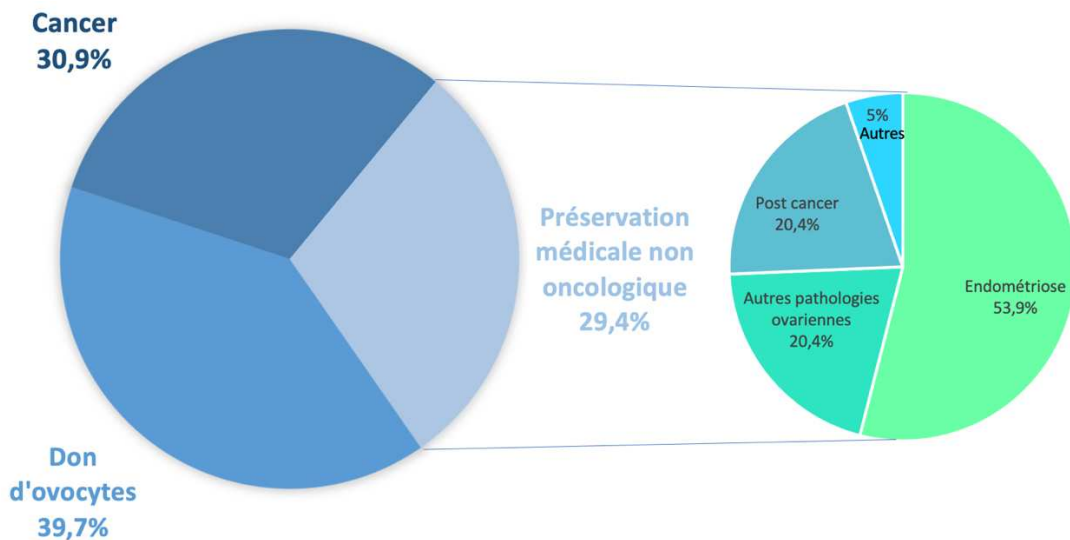
# RÉSULTATS

## I. Descriptif global

### a. Caractéristiques clinico-biologiques

Les indications des stimulations ovocytaires ayant mené à la ponction ovarienne sont détaillées dans la figure 7. Parmi nos 385 cycles de recueil ovocytaire étudiés :

- 153 (39,7%) ont été réalisés chez des donneuses d'ovocytes,
- 119 (30,9%) concernaient des patientes en parcours de préservation de la fertilité dans le cadre du cancer,
- 113 (29,4%) se déroulaient chez des patientes bénéficiant d'une préservation de la fertilité hors cancer, dont :
  - o 84 ont été réalisés dans le cadre de pathologies ovariennes organiques (61 pour d'endométriose et 23 pour d'autres pathologies ovariennes),
  - o 23 après traitement d'un cancer,
  - o 6 pour des causes génétiques ou médicales menant à une annexectomie ou à un traitement gonadotoxique (mutation BRCA, drépanocytose).



**Figure 7 :** Indications de prise en charge des patientes au sein de notre population



Les caractéristiques clinico-biologiques des patientes ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes**

Variable	Descriptif n = 385
AGE (années)	29,0 ± 5,1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 ± 4,3
TABAGISME ACTIF	72 (20,2%)
TRAITEMENT ANTI - GONADOTROPE ≥ 6 MOIS AVANT STIMULATION	117 (20,2%)
CFA	22,1 ± 13,9
AMH (pmol/L)*	16,9 [8,9 ; 27,5]

*Valeur quantitative : moyenne ± écart type, sauf \* en médiane [IQ] car variables non normales*

*Valeur qualitative : nombre (pourcentage)*

*b. Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées*

Les caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées**

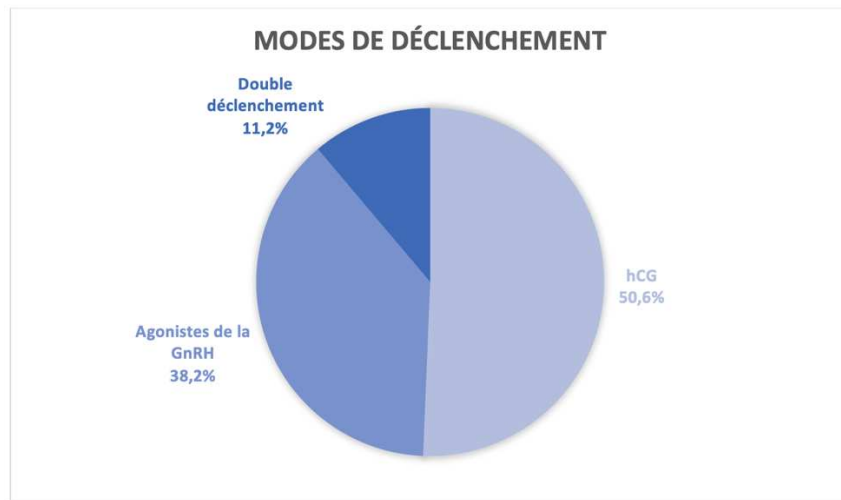
Variable	Descriptif
<b>TYPE DE PROTOCOLE</b>	
- Antagoniste	366 (95,1%)
- Agoniste	19 (4,9%)
<b>DOSE DE DEPART DE GONADOTROPHINES (UI)*</b>	300 [200 - 300]
<b>DOSE TOTALE DE FSH (UI)*</b>	2800 [2025 - 3750]
<b>DUREE DE STIMULATION (jours)</b>	10,8 ± 2,0
<b>MODE DE DECLENCHEMENT</b>	
• hCG	195 (50,6%)
• agoniste de la GnRH	147 (38,2%)
• double déclenchement	43 (11,2%)
<b>FOLLICULES INTERMEDIAIRES (12 à 15 mm)</b>	3,8 ± 3,5
<b>FOLLICULES MATURES (≥ 15 mm)</b>	9,0 ± 5,5
<b>OESTRADIOLEMIE (pg/mL)*</b>	1602,0 [955,0 – 2702,0]
<b>OVOCYTES TOTAUX</b>	9,6 ± 7,0
<b>OVOCYTES METAPHASE II</b>	6,9 ± 5,4
<b>OVOCYTES METAPHASE II / OVOCYTES TOTAUX**</b>	0,72
<b>OVOCYTES METAPHASE II / FOLLICULES ≥ 15 mm</b>	0,86 ± 0,77

*Valeur quantitative : moyenne ± écart type, sauf \* en médiane [IQ] car variables non normales*

*Valeur qualitative : nombre (pourcentage)*

*\*\* Ratio calculé de manière globale*

La majorité des patientes (366 soit 95,1%) a bénéficié d'un protocole antagoniste.



**Figure 8 : Répartition des modes de déclenchement au sein de notre population**

La figure 8 présente la répartition des modes de déclenchement au sein de la population générale. L'hCG a été utilisé comme mode de déclenchement dans 195 cycles (50,6%), les agonistes de la GnRH dans 147 cycles (38,2%). Une combinaison d'hCG et d'agonistes de la GnRH a été utilisée comme déclenchement dans 43 cycles (11,2%).

Il est important de souligner que parmi les patientes déclenchées par hCG, la majorité (48,7%) était en parcours de préservation de la fertilité pour raison non oncologique, alors que 74,8% des patientes déclenchées par agonistes de la GnRH étaient des donneuses d'ovocytes. Le double déclenchement concernait dans 60,5% des cas des patientes prises en charge dans un contexte oncologique.

## II. Descriptif selon l'indication motivant la stimulation

### a. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon l'indication

Nous avons par la suite comparé les caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon l'indication. Ces analyses sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon l'indication**

	Don d'ovocytes	Cancer	Hors cancer	p value
<b>EFFECTIF</b>	153 (39,7%)	119 (30,9%)	113 (29,4%)	
<b>AGE (années)</b>	30,5 ± 4,4 <sup>ac</sup>	27,9 ± 5,7	28,2 ± 4,9	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMC (kg/m2)</b>	23,5 ± 3,5	24,1 ± 4,8	23,8 ± 4,6	0,54
<b>TABAGISME ACTIF</b>	29 (20,0%)	26 (23,6%)	17 (16,8%)	0,047
<b>TRAITEMENT ANTI – GONADOTROPE ≥ 6 MOIS AVANT STIMULATION</b>	29 (19,1%)	30 (25,9%)	58 (58%) <sup>df</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>CFA</b>	27,0 ± 14,3 <sup>ac</sup>	21,3 ± 13,0 <sup>e</sup>	15,0 ± 10,7	<b>&lt; 0,001</b>
<b>AMH (pmol/L)*</b>	23,0 [15,5 – 37,0] <sup>ac</sup>	17,2 [8,0 – 30,8] <sup>e</sup>	9,1 [5,2 – 15,2]	<b>&lt; 0,001</b>

Valeur quantitative : moyenne ± écart type, sauf \* en médiane [IQ] car variables non normales

Valeur qualitative : nombre (pourcentage)

a : DO > cancer

c : DO > PHK

e : cancer > PHK

b : cancer > DO

d : PHK > DO

f : PHK > cancer

De ces résultats, nous pouvons retenir que :

- Les trois groupes étaient comparables concernant l'IMC et le tabagisme.
- Les donneuses d'ovocytes étaient significativement plus âgées que les patientes en parcours de préservation de la fertilité (30,5 ans le jour de la ponction ovocytaire) et possédaient des paramètres de la réserve ovarienne significativement plus élevés que les autres groupes.
- Concernant les patientes en parcours de préservation de la fertilité pour raison oncologique, elles possédaient une réserve ovarienne plus basse que les donneuses d'ovocytes mais plus haute que les autres patientes en préservation de la fertilité ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de patientes sous traitement anti-gonadotrope au long cours (25,9%) n'était pas significativement différent des donneuses d'ovocytes, mais plus bas que celui des patientes en parcours de préservation de la fertilité en dehors du cancer.
- Les patientes en parcours de préservation de la fertilité dans un contexte non oncologique avaient une réserve ovarienne significativement plus basse que les autres groupes et étaient plus fréquemment sous traitement anti-gonadotrope depuis plus de 6 mois (dans 58% des cas).

b. Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes selon l'indication de prise en charge

Les caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées en fonction de l'indication de prise en charge (don d'ovocytes, préservation pour raison oncologique ou non) sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes selon l'indication de prise en charge**

	Don d'ovocytes	Cancer	Hors cancer	p value
<b>DOSE DE DEPART (UI/J)*</b>	225 [150 - 300]	300 [225 - 300]	300 [225 - 375] <sup>d</sup>	< 0,001
<b>DOSE TOTALE FSH (UI)*</b>	2625 [1850 - 3600]	2850 [2250 - 3750] <sup>b</sup>	3300 [2250 - 4500] <sup>d</sup>	< 0,001
<b>DUREE DE STIMULATION (jours)</b>	10,5 ± 2,0	11,0 ± 2,0	11,1 ± 1,9 <sup>d</sup>	0,014
<b>FOLLICULES DE 12 A 15 MM</b>	3,9 ± 3,3 <sup>c</sup>	4,8 ± 4,2 <sup>e</sup>	2,7 ± 2,7	< 0,001
<b>FOLLICULES ≥ 15 MM</b>	10,6 ± 5,5 <sup>c</sup>	9,4 ± 6,1 <sup>e</sup>	4,3 ± 3,7	< 0,001
<b>OESTRADIOLEMIE (pg/mL)*</b>	1328 [884 - 2129]	2459 [1185-3435] <sup>b</sup>	1498 [823-3021]	0,010
<b>DECLENCHEMENT</b>				
- hCG	40 (26,1%)	60 (50,4%) <sup>b</sup>	95 (84,1%) <sup>df</sup>	< 0,001
- GnRH-a	110 (71,9%) <sup>ac</sup>	33 (27,7%) <sup>e</sup>	4 (3,5%)	
- hCG + GnRH-a	3 (2,0%)	26 (21,9%) <sup>be</sup>	14 (12,4%) <sup>d</sup>	
<b>OVOCYTES TOTAUX</b>	11,8 ± 7,2 <sup>c</sup>	9,9 ± 7,1 <sup>e</sup>	6,2 ± 4,8	< 0,001
<b>OVOCYTES METAPHASE II</b>	8,6 ± 5,5 <sup>c</sup>	7,4 ± 5,7 <sup>e</sup>	4,3 ± 3,7	< 0,001
<b>OVOCYTES METAPHASE II / FOLLICULES ≥ 15 mm</b>	0,91 ± 0,71	0,85 ± 0,58	0,79 ± 1,01	0,42
<b>OVOCYTES METAPHASE ii / OVOCYTES TOTAUX</b>	0,73 ± 0,25	0,73 ± 0,22	0,67 ± 0,29	0,31

Valeur quantitative : moyenne ± écart type

Valeur qualitative : nombre (pourcentage)

a : DO > cancer

c : DO > PHK

e : cancer > PHK

b : cancer > DO

d : PHK > DO

f : PHK > cancer

En résumé, nous pouvons retenir de ces résultats que :

- Concernant les donneuses d'ovocytes, la dose totale de FSH nécessaire à leur stimulation était significativement moins élevée que pour les patientes en parcours de préservation de la fertilité. Elles étaient significativement plus fréquemment déclenchées par agonistes de la GnRH (dans 71,9% des cas) que les autres.
- Les patientes en parcours de préservation de la fertilité dans un contexte oncologique présentaient un taux d'œstradiol au déclenchement significativement plus élevé que les donneuses d'ovocytes. Elles bénéficiaient d'un déclenchement par hCG dans 50,4% des cas, soit significativement plus fréquemment que les donneuses d'ovocytes mais moins que les patientes en parcours de préservation de la fertilité en dehors du cancer. Le double déclenchement était également significativement plus fréquent dans ce groupe.
- Les patientes en parcours de préservation de la fertilité en dehors du cancer présentaient une durée de stimulation significativement plus longue que les donneuses d'ovocytes. Elles présentaient significativement moins de follicules intermédiaires et matures le jour du déclenchement que les autres groupes. Le déclenchement par hCG était majoritaire, employé dans 84,1% des cas et significativement plus fréquemment que chez les autres patientes.

### III. Descriptif selon le mode de déclenchement

#### a. Caractéristiques clinico-biologiques selon le déclenchement

Nous avons par la suite comparé les caractéristiques clinico-biologiques des patientes en fonction du mode de déclenchement utilisé, sur l'ensemble de la population de notre étude : donneuses d'ovocytes, préservation dans un contexte oncologique et non oncologique. Ces résultats sont présentés dans le tableau 5.

De ces résultats, nous pouvons retenir que :

- L'IMC et la consommation de tabac n'étaient pas significativement différents entre les groupes.
- Les patientes déclenchées par hCG étaient dans 48,7% des cas prises en charge dans un contexte de préservation de la fertilité d'indication non oncologique. Elles possédaient un CFA et une AMH significativement plus bas que les autres.
- Les patientes déclenchées par agonistes de la GnRH étaient dans 74,8% des cas des donneuses d'ovocytes. Elles étaient significativement plus âgées que les autres et moins fréquemment sous traitement anti-gonadotrope au long cours (19,6% des patientes).
- Les patientes ayant bénéficié d'un double déclenchement étaient dans 60,5% des cas en parcours de préservation de la fertilité dans un contexte oncologique.



**Tableau 5 : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon le mode de déclenchement**

	hCG	GnRH-a	hCG + GnRH-a	p value
<b>EFFECTIF</b>	195 (50,6%)	147 (38,2%)	43 (11,2%)	
<b>AGE (années)</b>	28,5 ± 5,1	30,2 ± 5,0 <sup>be</sup>	27,1 ± 5,1	<b>0,001</b>
<b>IMC (kg/m2)</b>	23,6 ± 4,4	23,7 ± 3,9	24,5 ± 4,7	0,47
<b>TABAGISME ACTIF</b>	33 (18,6%)	32 (23,4%)	7 (16,7%)	0,49
<b>TRAITEMENT ANTI - GONADOTROPE ≥ 6 MOIS AVANT STIMULATION</b>	72 (39,3%) <sup>a</sup>	28 (19,6%)	17 (40,5%) <sup>f</sup>	<b>0,001</b>
<b>INDICATION</b>				
<b>Don d'ovocytes</b>	40 (20,5%) <sup>c</sup>	110 (74,8%) <sup>be</sup>	3 (7,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Préservation en contexte oncologique</b>	60 (30,8%) <sup>a</sup>	33 (22,5%)	26 (60,5%) <sup>df</sup>	
<b>Préservation non oncologique</b>	95 (48,7%) <sup>ac</sup>	4 (2,7%)	14 (32,5%) <sup>f</sup>	
<b>CFA</b>	17,2 ± 10,5	27,8 ± 15,4 <sup>b</sup>	23,4 ± 13,8 <sup>d</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>AMH (pmol/L)*</b>	10,5 [6,6 – 21,6]	23,0 <sup>b</sup> [15,5 – 37,0]	16,0 <sup>d</sup> [11,5 – 31,5]	<b>&lt; 0,001</b>

*Valeur quantitative : moyenne ± écart type, sauf \* en médiane [IQ] car variables non normales*

*Valeur qualitative : nombre (pourcentage)*

*a : hCG > GnRH-a*

*b : GnRH-a > hCG*

*c : hCG > double déclenchement*

*d : double déclenchement > hCG*

*e : GnRH-a > double déclenchement*

*f : double déclenchement > GnRH-a*

*b. Caractéristiques et issues des stimulations selon le déclenchement*

Le tableau 6 présente les caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées en fonction du mode de déclenchement. Les cycles ayant bénéficié d'un double déclenchement ont été exclus de ces analyses en raison d'un trop faible effectif.

**Tableau 6 : Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes contrôlées selon le mode de déclenchement**

	hCG	GnRH-a	RR	p value	RR ajusté	p value ajustée
<b>DOSE DE DEPART (UI/J)*</b>	300 [225 – 375] <sup>a</sup>	225 [125 – 300]		< 0,001		
<b>DOSE TOTALE DE FSH (UI)*</b>	3150 [2250-4500] <sup>a</sup>	2475 [1875-3300]		< 0,001		
<b>DUREE DE STIMULATION (jours)</b>	11,2 ± 2,1 <sup>a</sup>	10,5 ± 1,8		0,004		
<b>FOLLICULES DE 12 A 15 MM</b>	3,2 ± 3,1	4,1 ± 3,6 <sup>b</sup>		< 0,001		
<b>FOLLICULES ≥ 15 MM</b>	7,1 ± 4,0	11,2 ± 6,3 <sup>b</sup>		< 0,001		
<b>OESTRADIOLEMIE (pg/mL)*</b>	1366 [850 - 2176]	1756 [902 - 2873]		0,003		
<b>OVOCYTES TOTAUX</b>	7,6 ± 6,2	11,4 ± 6,9	1,50, IC95 [1,29 - 1,74]	<b>&lt; 0,001</b>	1,02, IC95 [0,88 – 1,18]	0,77
<b>OVOCYTES METAPHASE II</b>	5,4 ± 4,7	8,2 ± 5,4	1,51, IC 95 [1,28 - 1,79]	<b>&lt; 0,001</b>	0,97, IC 95 [0,82 – 1,15]	0,76
<b>OVOCYTES METAPHASE II / OVOCYTES TOTAUX</b>	0,71	0,70		0,91	0,96, IC95 [0,87 – 1,06]	0,40
<b>OVOCYTES METAPHASE II / FOLLICULES ≥ 15 MM</b>	0,77 [0,42 – 1,00]	0,71 [0,45 – 1,00]		0,98	hCG ajusté = 0,87 GnRH-a ajusté = 0,66	<b>0,016</b>

*Valeur quantitative : moyenne ± écart type, sauf \* en médiane [IQ] car variables non normales*

*Valeur qualitative : nombre (pourcentage)*

*Ratio ovocytes matures / ovocytes totaux : moyenne globale*

*Ratio ovocytes matures / follicules matures : médiane [IQ]*

*Variables d'ajustement : âge, IMC, AMH, prise ou non d'une contraception anti-gonadotrope au long cours, motif de prise en charge, dose de FSH totale administrée*

*a : hCG > GnRH-a*

*b : GnRH-a > hCG*

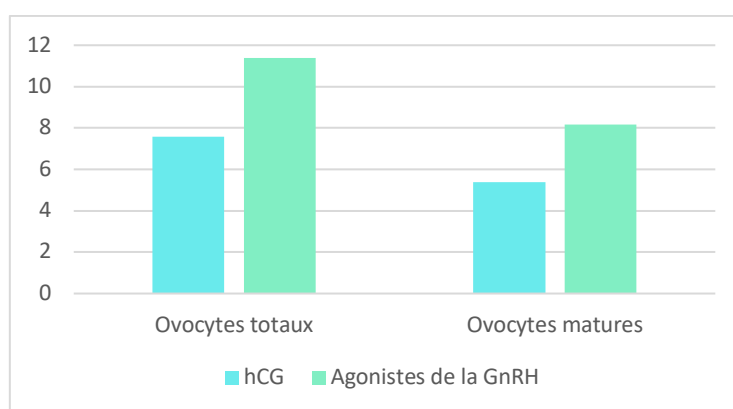
## 1. Caractéristiques des stimulations

De ces résultats, nous pouvons retenir que :

- Les patientes déclenchées par l'hCG bénéficiaient d'une dose de départ et d'une dose totale de FSH significativement plus élevées, ainsi que d'une durée de stimulation plus longue que les patientes déclenchées par agonistes de la GnRH.
- Au moment du déclenchement, le nombre de follicules intermédiaires et matures était significativement plus faible chez ces patientes déclenchées par hCG.

## 2. Nombre d'ovocytes totaux

Une moyenne de 7,6 ovocytes était obtenue par cycle dans le groupe déclenchement par hCG contre 11,4 dans le groupe déclenchement par agonistes de la GnRH, avec une différence significative entre les deux groupes ( $p < 0,001$ ). Le risque relatif était de 1,50, IC95 [1,29 – 1,74] : nous obtenions en moyenne 1,50 fois plus d'ovocytes avec le déclenchement par agonistes de la GnRH par rapport au déclenchement par l'hCG (tableau 6 et figure 9).



**Figure 9 :** Nombre d'ovocytes totaux et matures selon le mode de déclenchement

### **3. Nombre d'ovocytes matures**

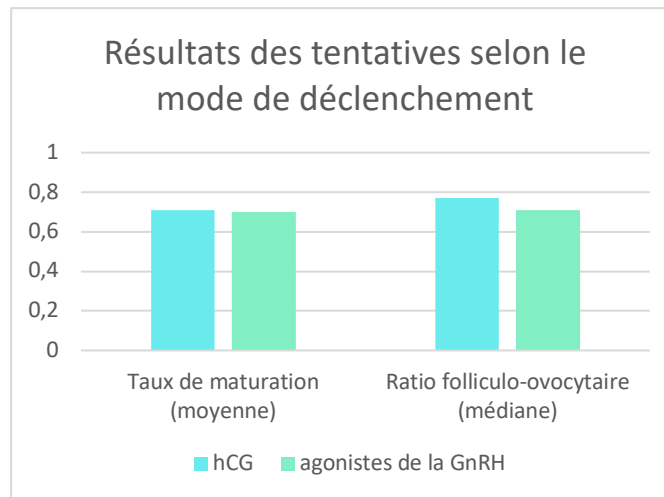
Dans un second temps, nous avons comparé le nombre d'ovocytes matures entre les deux groupes (tableau 6 et figure 9). Une moyenne de 5,4 ovocytes matures par cycle était obtenue dans le groupe déclenchement par hCG contre 8,2 dans le groupe déclenchement par agonistes de la GnRH, avec une différence significative entre les deux groupes ( $p < 0,001$ ). Le risque relatif était de 1,51, IC95 [1,28-1,79] : nous obtenions en moyenne 1,51 fois plus d'ovocytes matures avec le déclenchement par agonistes de la GnRH par rapport au déclenchement par l'hCG.

### **4. Taux de maturation et ratio folliculo-ovocytaire**

Par la suite, nous avons étudié :

- Le taux de maturation (défini par le nombre d'ovocytes en métaphase II divisé par le nombre d'ovocytes totaux)
- Le ratio folliculo-ovocytaire (défini par le nombre d'ovocytes en métaphase II divisé par le nombre de follicules  $\geq 15$  mm) (Figure 6)

Le taux de maturation a été calculé de manière globale : l'ensemble des ovocytes en métaphase II recueillis a été divisé par l'ensemble des ovocytes obtenus dans chacun des deux groupes.



**Figure 10 : Issues des recueils ovocytaires selon le mode de déclenchement**

Le taux de maturation était évalué à 0,71 dans le groupe « hCG », contre 0,70 dans le groupe « agonistes de la GnRH », avec  $p = 0,91$  (tableau 6 et figure 10). Nous ne retrouvons donc pas de différence significative entre les deux méthodes de déclenchement concernant le taux de maturation.

Le ratio folliculo-ovocytaire était exprimé en médiane, la distribution des données n'étant pas normale. Nous ne retrouvons pas non plus de différence significative entre les deux groupes : 0,77 dans le groupe « hCG » contre 0,71 dans le groupe déclenché par agonistes de la GnRH ( $p = 0,98$ ) (tableau 6, figure 10).

c. Caractéristiques et issues des stimulations selon le déclenchement, après ajustement sur les facteurs de confusion

Certains paramètres pouvant biaiser nos résultats, nous avons par la suite étudié l'impact des modes de déclenchement sur le recueil ovocytaire à l'aide d'une analyse multivariée prenant en compte les facteurs de confusion suivants :

- L'âge,
- L'IMC,
- L'AMH,
- La prise ou non d'un traitement anti-gonadotrope depuis plus de 6 mois,
- L'indication ayant mené à la stimulation ovarienne contrôlée,
- La dose de FSH totale administrée.

Les résultats de cette analyse sont également présentés dans le tableau 6.

Suite à cette analyse multivariée, seul le ratio folliculo-ovocytaire devenait significativement différent entre les deux modes de déclenchement, en faveur de l'hCG : nous obtenions un ratio moyen de 0,87 dans le groupe « hCG » contre 0,66 dans le groupe « agonistes de la GnRH » ( $p = 0,016$ ).

Après ajustement sur les facteurs de confusion, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux modes de déclenchement concernant :

- Le nombre d'ovocytes matures (RR ajusté = 0,97, IC 95 [0,82 – 1,15],  $p = 0,76$ ),
- Le nombre d'ovocytes totaux (RR ajusté = 1,02, IC95 [0,88 – 1,18],  $p = 0,77$ ),
- Le taux de maturation ovocytaire (RR ajusté = 0,96, IC95 [0,87 – 1,06],  $p = 0,40$ ).

#### IV. Influence de l'indication menant à la stimulation ovarienne contrôlée sur les résultats

Les analyses précédentes concernant les effets des deux modes de déclenchement sur le recueil ovocytaire ont été réalisées sur la population générale de notre étude. Cette population étant composée de groupes de patientes non comparables, nous avons voulu investiguer l'influence de l'indication du recueil ovocytaire (don d'ovocytes, préservation de la fertilité dans un contexte oncologique ou non oncologique) sur les résultats précédents. Nous avons donc testé l'interaction entre le mode de déclenchement et l'indication de prise en charge.

Nous ne retrouvons pas d'interaction significative entre l'indication de prise en charge et le mode de déclenchement sur :

- Le nombre d'ovocytes totaux ( $p = 0,77$ )
- Le nombre d'ovocytes matures ( $p = 0,79$ )
- Le taux de maturation ( $p = 0,84$ )
- Le ratio folliculo-ovocytaire ( $p = 0,78$ )

L'indication menant à la ponction n'impacte pas l'effet du déclenchement sur les paramètres du recueil ovocytaire : les résultats concernant les paramètres du recueil ovocytaire sont identiques quelle que soit l'indication (don d'ovocytes, préservation de la fertilité pour raison oncologique ou non).

# DISCUSSION

Cette étude rétrospective de données collectées prospectivement nous a permis de démontrer qu'au sein de nos 385 cycles, il n'existe pas de différence significative concernant le nombre d'ovocytes en métaphase II, le nombre d'ovocytes totaux et le taux de maturation selon le mode de déclenchement, après ajustement sur les facteurs de confusion. Seul le ratio folliculo-ovocytaire est significativement plus élevé en cas de déclenchement par hCG, après ajustement.

Nous ne retrouvons pas d'interaction significative entre l'indication ayant mené à la stimulation ovarienne et l'effet du mode de déclenchement sur les issues des recueils ovocytaires.

Ces résultats concernant le nombre d'ovocytes matures sont concordants avec les quatre seules études randomisées prospectives publiées étudiant le lien entre mode de déclenchement et maturité ovocytaire. Acevedo et al. (31), Melo et al. (32), Galindo et al. (30) et Bansal et al. (33) ont retrouvé un nombre comparable d'ovocytes matures, que le déclenchement soit réalisé par agonistes de la GnRH ou par hCG, respectivement au cours de 60, 100 et 212 cycles de don d'ovocytes, et 400 cycles de FIV-ICSI.

Le reste de la littérature est discordant : quatre études rétrospectives ont analysé le lien entre mode de déclenchement et maturité ovocytaire, étudiant entre 72 et 2104 cycles. Elles démontrent une augmentation du nombre d'ovocytes matures en cas d'utilisation des agonistes de la GnRH par rapport à l'hCG (26–29). Néanmoins, une revue de la littérature et méta-analyse de 2021 retrouve des résultats variables selon les populations (25).



Concernant les études rétrospectives, l'une d'elle menée à Londres par Jones et al. a été publiée en 2019 et portait sur 333 cycles de don d'ovocytes (26). Cependant, les populations n'étaient pas comparables : les agonistes de la GnRH étaient prescrits chez les bonnes ou moyennes répondeuses alors que l'hCG concernait les mauvaises répondeuses.

Cimadomo et al. retrouvaient, en 2021, un nombre d'ovocytes matures augmenté chez les patientes déclenchées par agonistes de la GnRH au cours de 2104 cycles de FIV-ICSI (27), mais elles présentaient une AMH et un nombre de follicules de plus de 15 mm significativement plus élevés que celles déclenchées par hCG.

Deux études portaient sur des cycles réalisés dans le cadre de la préservation de la fertilité pour raison oncologique. Cependant, elles incluaient de faibles effectifs : Pereira et al. ont étudié 72 cycles stimulés par gonadotrophines (28), et l'étude de Oktay et al. de 2010 ne concernait que 74 cycles menés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (29).

Ces quatre études rétrospectives ne portaient que sur une seule indication de vitrification ovocytaire, et non sur le recrutement global d'un centre. De plus, aucune de ces études n'a tenu compte de la prise d'un traitement anti-gonadotrope au long cours avant de débiter la stimulation ovarienne.

Dans leur revue de la littérature et méta-analyse publiée en 2021, Bourdon et al. retrouvaient également une augmentation du nombre d'ovocytes matures en cas de déclenchement par agonistes de la GnRH après avoir analysé 1619 cycles de FIV-ICSI issus de 12 études. Cependant, aucune différence n'était mise en évidence lors de l'analyse des études portant uniquement sur des cycles menés chez les donneuses d'ovocytes (25).

L'absence de différence concernant le taux de maturation entre les deux modes de déclenchement, après ajustement sur les facteurs de confusion, est en accord avec les deux seules études randomisées prospectives ayant étudié ce paramètre : celle de Melo et al. (32) et celle d'Acevedo et al (31). Les études rétrospectives de Jones et al (26) et Cimadomo et al. (27) retrouvent également des résultats comparables aux nôtres.

Devant l'absence d'interaction entre l'indication de prise en charge et le mode de déclenchement, nous pouvons appliquer nos résultats à chacune de nos populations prises séparément. Contrairement à nous, les deux études rétrospectives décrites précédemment, portant sur de faibles effectifs de patientes prises en charge dans un contexte oncologique, mettent en évidence une augmentation du taux de maturation en cas d'utilisation des agonistes de la GnRH (28,29).

Une étude rétrospective récente, menée par Herzberger et al., retrouve également des résultats différents entre deux populations : les taux de maturation étaient comparables selon les deux modes de déclenchement au sein de 96 cycles menés pour préservation sociétale, mais significativement 3,55 fois plus élevés en cas de déclenchement par agonistes de la GnRH dans le groupe pris en charge pour raison médicale (130 cycles), et ce, même après ajustement sur les facteurs de confusion (34). Cependant, les marqueurs de la réserve ovarienne n'étaient pas décrits et pris en compte dans ces facteurs, tout comme la prise d'un traitement anti-gonadotrope avant la stimulation.

Dans son étude rétrospective de 2018 portant sur 8216 cycles, A. Cobo a démontré que les patientes bénéficiant d'une préservation sociétale obtenaient significativement moins d'ovocytes cryopréservés par cycle que celles en parcours de préservation de

la fertilité dans un contexte oncologique (6). Cependant, elle n'avait pas pris en compte l'influence des modes de déclenchement de l'ovulation. De plus, les patientes souffrant d'un cancer étaient significativement plus jeunes que celles en parcours de préservation de la fertilité pour raison sociétale (respectivement 32,3 et 37,2 ans,  $p < 0,0001$ ), et possédaient de meilleurs paramètres de réserve ovarienne.

Dans notre étude, la différence avant ajustement concernant le nombre d'ovocytes matures et totaux, en faveur des agonistes de la GnRH, pourrait être expliquée par un biais de population : notre étude porte sur des sujets issus de populations variées et non comparables.

Ainsi, il existe un lien fort entre le mode de déclenchement et l'indication de prise en charge : 74,8% des déclenchements par agonistes de la GnRH concernaient des cycles de dons d'ovocytes, alors que l'hCG était utilisé dans 79,5% des cas dans un contexte de préservation de la fertilité.

Nous avons constaté que les patientes en parcours de préservation de la fertilité en dehors du cancer présentaient un CFA et une AMH plus bas que les autres, paramètres pouvant influencer la maturité ovocytaire (35–40). Ces patientes étaient dans 74,3% des cas prises en charge dans un contexte de pathologie ovarienne organique (endométriose avec atteinte ovarienne, tumeurs bénignes ovariennes). Dans notre population du CHU Lille, elles nous sont adressées, dans 89% des cas, après avoir bénéficié d'une chirurgie pouvant altérer leur réserve ovarienne (41). De plus, elles étaient dans 58% des cas traitées par contraception anti-gonadotrope au long cours, traitement décrit dans la littérature comme pouvant entraîner une baisse réversible de l'AMH et du CFA de 19 à 30%, et ainsi avoir une influence sur la réponse à la stimulation ovarienne (42–44).

Concernant les patientes prises en charge dans un contexte oncologique, il a été démontré en 2018 au cours d'une étude prospective menée dans notre centre qu'elles possédaient une AMH et un CFA significativement abaissés par rapport aux témoins et qu'elles obtenaient également significativement moins d'ovocytes matures (45).

Les donneuses d'ovocytes, majoritairement déclenchées par agonistes de la GnRH, présentaient de bons paramètres de réserve ovarienne, ne souffraient d'aucune pathologie, mais étaient significativement plus âgées que les patientes préservant leur fertilité. L'âge est connu comme pouvant entraîner une différence concernant le nombre d'ovocytes totaux et matures recueillis (4,46–49).

Les patientes déclenchées par hCG bénéficiaient d'une dose totale de FSH significativement plus importante que celles déclenchées par agonistes de la GnRH, ce qui est en accord avec d'autres études qui ont démontré que l'utilisation de faibles doses de gonadotrophines était significativement associée à un plus grand nombre d'ovocytes matures (3,50).

Le BMI est également décrit dans la littérature comme pouvant avoir un impact sur la réponse à la stimulation ovocytaire (51,52).

Nous avons donc pris en compte l'ensemble de ces facteurs de confusion par le biais d'une analyse multivariée.

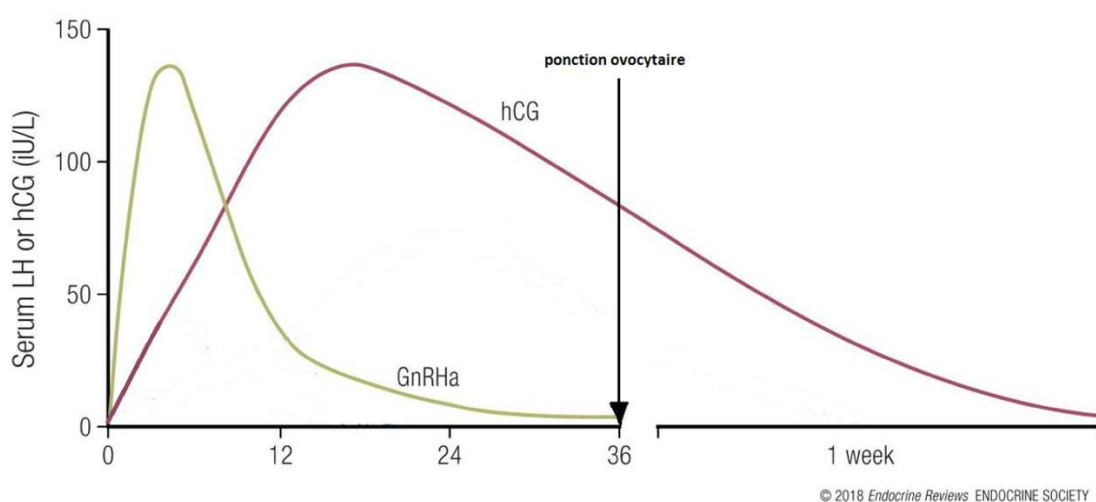
Seul le ratio folliculo-ovocytaire est significativement plus important en cas de déclenchement par hCG, après ajustement sur les facteurs de confusion. A notre connaissance, aucune publication n'a étudié ce paramètre en fonction du mode de déclenchement.

Le taux de maturation étant identique entre les deux groupes, nous pouvons supposer que dans notre population, l'hCG permettrait à un plus grand nombre d'ovocytes issus

de follicules matures de se détacher de la paroi folliculaire et d'être recueillis par aspiration lors de la ponction ovocytaire.

Le respect du délai entre déclenchement de la maturité ovocytaire et ponction est crucial afin d'obtenir le plus grand nombre d'ovocytes matures. De manière physiologique, l'intervalle entre le début de l'élévation de la LH et l'ovulation est de 36 heures. L'intervalle médian entre le sommet du pic de LH et l'ovulation est de 16,5 heures. Cependant, de grandes variations inter-individuelles existent, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 9,5 et 23 heures (53). De plus, lors d'un cycle naturel, la variation de la LH pré-ovulatoire se compose de trois phases : une phase ascendante de 4 heures, un plateau de 20 heures puis une phase descendante de 4 heures (19).

Après injection de l'hCG en sous-cutané, son activité LH-like atteint un pic en 20 à 22 heures (54,55), alors qu'après injection des agonistes de la GnRH par la même voie d'administration, le pic de LH est atteint en environ 4 heures, puis diminue progressivement pendant plus de 20 heures, sans phase de plateau (56) (figure 11).



**Figure 11 :** Profil d'induction de la maturation finale de l'ovocyte des molécules utilisées pour le déclenchement, d'après Abara et al., *Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment*, 2018 (15)

Nous pouvons donc nous poser la question de l'influence de l'intervalle entre le déclenchement de l'ovulation et la ponction ovocytaire sur la maturité ovocytaire. Au sein de notre étude, le même délai de 36 heures a été appliqué pour tous les cycles. À notre connaissance, une seule étude porte sur l'impact de ce paramètre en cas d'utilisation des agonistes de la GnRH : elle a été publiée en 2021 par Hershkop et al. et a étudié la relation entre maturité ovocytaire et délai du déclenchement à la ponction lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH, au cours de 220 cycles d'ICSI (57). Le même taux de maturation était retrouvé quelle que soit cette durée (entre 34 et 41h). Cependant, le nombre d'ovocytes matures et totaux recueillis augmentait de façon significative avec le temps d'attente. Le ratio folliculo-ovocytaire n'avait pas été étudié.

Concernant la durée entre le recueil par ponction et l'étude de la maturité ovocytaire, un délai de deux heures était toujours respecté avant de procéder à la décoronisation, ce qui est en accord avec les dernières études publiées (58). À notre connaissance, aucune étude ne s'intéressant à ce délai en fonction du mode de déclenchement n'a été menée.

Cette différence concernant le ratio folliculo-ovocytaire pourrait également être expliquée par une réponse insuffisante au déclenchement par agonistes de la GnRH chez certaines patientes, liée à un défaut de production de LH (59). En effet, alors que l'hCG mime l'action de la LH via leurs récepteurs communs, le déclenchement par agonistes de la GnRH nécessite la libération de LH et de FSH endogènes (19). L. Meyer et son équipe ont suggéré en 2015 que la prise d'une contraception orale au long cours était associée à un risque de réponse sous-optimale aux agonistes de la GnRH 20 fois plus élevé, probablement dû à une inhibition prolongée de l'axe hypothalamo-hypophysaire (23). Ce risque serait également plus important en cas d'IMC diminué, de LH de base basse ou d'utilisation de fortes doses de

gonadotrophines lors de la stimulation (60). Nous pouvons également penser qu'une altération de l'état général pourrait entraîner une modification ou une absence du pic de LH produit en réponse aux agonistes de la GnRH. Cependant, il serait intéressant de savoir si dans ces situations, le pic de LH est inexistant ou parfois uniquement retardé ou affaibli.

Afin de confirmer la réponse aux agonistes de la GnRH, certaines équipes suggèrent de réaliser un monitoring de la LH sanguine après le déclenchement. En cas de non élévation de la LH, une injection d'hCG peut alors être réalisée (61).

Notre faible effectif est une des principales faiblesses de notre étude, pouvant diminuer sa puissance. Cependant, notre analyse porte sur plus de cycles que trois des quatre études rétrospectives s'intéressant au lien entre nombre d'ovocytes matures et mode de déclenchement.

Son caractère unicentrique est également un frein à son extrapolation, tout comme sa longue durée d'inclusion. En effet, au cours de cette période, nous avons pu constater de multiples changements dans les attitudes cliniques et biologiques de notre centre.

Par ailleurs, nous avons inclus des patientes issues de trois indications de vitrification ovocytaire différentes et ayant des caractéristiques clinico-biologiques non comparables. Néanmoins, nous avons circonscrit ce défaut en démontrant l'absence d'interaction entre l'indication et le mode de déclenchement, sur l'ensemble des paramètres du recueil ovocytaire étudié. Nos résultats portant sur les issues de la stimulation sont donc extrapolables dans chacun de ces groupes pris séparément.

Cette étude est, à notre connaissance, la seule à avoir étudié le lien entre maturité ovocytaire et mode de déclenchement sur la population globale d'un centre

bénéficiant d'une vitrification ovocytaire. Cependant, notre service ne réalisait pas, à l'époque de l'inclusion, les préservations de la fertilité pour raison sociétale, non autorisées en France avant la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique.

De plus, le caractère rétrospectif de notre étude est limité par l'analyse exhaustive de données collectées prospectivement dans notre registre national JFIV. Le recueil prospectif de ces données nous a permis d'obtenir un faible nombre de données manquantes, et d'ajuster précisément sur les facteurs de confusion. Elle est d'ailleurs à notre connaissance la seule étude portant sur l'influence des modes de déclenchement sur la maturité ovocytaire à avoir pris en compte le traitement anti-gonadotrope depuis plus de six mois comme facteur de confusion.



# CONCLUSION

Le design de notre étude, même si elle porte sur des données exhaustives et collectées prospectivement, ne nous permet pas de conclure quant au mode de déclenchement le plus adéquat concernant la maturité ovocytaire, en fonction d'une indication ou d'une patiente donnée. Cependant, le choix du mode de déclenchement n'a pas entraîné de perte de chance concernant le nombre d'ovocytes en métaphase II vitrifiés, pour ces patientes ne bénéficiant dans la plupart des cas que d'une seule stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire.

Néanmoins, les résultats de cette étude offrent des perspectives de recherches complémentaires concernant le ratio folliculo-ovocytaire. Les différences concernant ce paramètre en faveur du déclenchement par hCG doivent être confirmées par des analyses prospectives, l'impact du mode de déclenchement sur le ratio folliculo-ovocytaire n'ayant pas été étudié dans la littérature.

De plus, notre analyse nous invite à penser qu'il faudrait peut-être modifier l'horaire de la ponction après un déclenchement par agonistes de la GnRH. Des études prospectives comparatives entre les ponctions 36 heures et 37 à 39 heures après injection de l'agoniste de la GnRH seraient nécessaires.

Toute patiente ne répondant pas de la même façon aux agonistes de la GnRH, un monitoring de la LH après injection de la molécule pourrait être intéressant afin d'adapter l'horaire du prélèvement ovocytaire à chaque patiente, et ainsi détecter les mauvaises répondeuses aux agonistes de la GnRH, mais également afin de mieux comprendre le profil de réponse à cette injection des patientes bénéficiant d'un blocage prolongé de l'axe hypothalamo-hypophysaire (aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, traitement anti-gonadotrope au long cours, altération de l'état général).

De plus, il pourrait être intéressant d'étudier la LH de base des patientes déclenchées par agonistes de la GnRH, afin de définir un seuil au-dessous duquel leur prescription est plus à risque d'entraîner une hyporéponse au déclenchement.

Nous devons donc affiner nos paramètres et nos critères de choix du mode de déclenchement sur le profil de la patiente (IMC, LH de base, prise d'un traitement anti-gonadotrope pendant plus de six mois, altération de l'état général) et le profil de sa réponse ovarienne à la stimulation (évaluation du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne).

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rossin-Amar B. Comment améliorer d'un point de vue clinique les résultats en FIV ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2006;34(9):774-80.
2. Clément P. Effets de la stimulation sur la qualité ovocytaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2007;35(9):890-7.
3. Antoine J, Fiori O, Mandelbaum J. Peut-on prévoir la qualité ovocytaire par la qualité de la réponse ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2006;35(5):47-8.
4. Cobo A, García-Velasco JA, Coello Aila, Domingo J, Pellicer A, Remohí J, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertility and Sterility. mars 2016;105(3):755-764.e8.
5. Cobo A, Coello A, de los Santos MJ, Giles J, Pellicer A, Remohí J, et al. Number needed to freeze: cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis. Reproductive BioMedicine Online. avr 2021;42(4):725-32.
6. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Human Reproduction. déc 2018;33(12):2222-31.
7. Ko DS, Lee SH, Park DW, Yang KM, Lim CK. Pregnancy and fertilization potential of immature oocytes retrieved in intracytoplasmic sperm injection cycles. Clinical and Experimental Reproductive Medicine. sept 2015;42(3):118-25.
8. Shin SB, Cho JW, Lee SH, Yang KM, Lim CK, Lee HS. Fertilization and pregnancy potential of immature oocytes from stimulated intracytoplasmic sperm injection cycles. Clinical and Experimental Reproductive Medicine. mars 2013;40(1):7-11.
9. Yang WJ, Liu FC, Hsieh JS, Chen CH, Hsiao SY, Lin CS. Matrix

metalloproteinase 2 level in human follicular fluid is a reliable marker of human oocyte maturation in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 4 sept 2015;13:102.

10. Sirait B, Jusuf AA, Wiweko B, Handayani N, Aubry DA, Muharam R. Potential Use of Immature Oocyte to Improve Fertility Preservation Outcome: A Narrative Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2022;15(1):3-11.

11. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. *Human Reproduction*. 1 août 2012;27(suppl 1):i2-21.

12. Cox E, Takov V. Embryology, Ovarian Follicle Development. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532300/>

13. Voronina E, Wessel GM. The Regulation of Oocyte Maturation. In: *Current Topics in Developmental Biology* [Internet]. Academic Press; 2003 [cité 29 mai 2022]. p. 53-110. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0070215303580036>

14. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>

15. Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel Concepts for Inducing Final Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization Treatment. *Endocrine Reviews*. 1 oct 2018;39(5):593-628.

16. Feuerstein P, Cadoret V, Dalbès-Tran R, Guérif F, Royère D. Le dialogue ovocyte-cumulus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. sept 2006;34(9):793-800.

17. Protocoles de traitement en fécondation in vitro [Internet]. site [fivfrance.com](http://www.fivfrance.com). [cité 6 août 2022]. Disponible sur: [https://www.fivfrance.com/page\\_protocoles.html](https://www.fivfrance.com/page_protocoles.html)

18. J. Bénard, M. Grynberg E. Physiologie ovarienne [Internet]. EM-Consulte. 2015 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/977524/physiologie-ovarienne>
19. Bahceci M, Boynukalin FK. The Ovulation: Triggering Ovulation with hCG Versus GnRH-Agonist. In: Encyclopedia of Reproduction [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 26 juin 2022]. p. 263-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383648742>
20. Fatemi HM, Garcia-Velasco J. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertility and Sterility*. avr 2015;103(4):870-3.
21. Youssef MA, Veen FV der, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Mohesen MN, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cité 18 juin 2022];(10). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd008046.pub4>
22. Leth-Moller K, Hammer Jagd S, Humaidan P. The Luteal Phase after GnRHa Trigger-Understanding An Enigma. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(3):227-34.
23. Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE, Rosenwaks Z, Cholst IN. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*. sept 2015;104(3):637-42.
24. Chen SL, Ye DS, Chen X, Yang XH, Zheng HY, Tang Y, et al. Circulating luteinizing hormone level after triggering oocyte maturation with GnRH agonist may predict oocyte yield in flexible GnRH antagonist protocol. *Human Reproduction*. mai 2012;27(5):1351-6.
25. Bourdon M, Peigné M, Solignac C, Darné B, Languille S, Pocate-Cheriet K, et

- al. Gonadotropin-releasing hormone agonist (alone or combined with human chorionic gonadotropin) vs. human chorionic gonadotropin alone for ovulation triggering during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *F&S Reviews*. oct 2021;2(4):353-70.
26. Jones BP, Al-Chami A, Gonzalez X, Arshad F, Green J, Bracewell-Milnes T, et al. Is oocyte maturity influenced by ovulation trigger type in oocyte donation cycles? *Human Fertility*. 2019;24(5):360-6.
27. Cimadomo D, Vaiarelli A, Petriglia C, Fabozzi G, Ferrero S, Schimberni M, et al. Oocyte competence is independent of the ovulation trigger adopted: a large observational study in a setting that entails vitrified-warmed single euploid blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1 juin 2021;38(6):1419-27.
28. Pereira N, Kelly AG, Stone LD, Witzke JD, Lekovich JP, Elias RT, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger increases the number of oocytes and embryos available for cryopreservation in cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertility and Sterility*. sept 2017;108(3):532-8.
29. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive BioMedicine Online*. juin 2010;20(6):783-8.
30. Galindo A, Bodri D, Guillén JJ, Colodrón M, Vernaev V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. janv 2009;25(1):60-6.
31. Acevedo B, Gomez-Palomarez JL. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertility and Sterility*. 1 déc 2006;86(6):1682-7.
32. Melo M, Busso C, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, et al. GnRH

agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reproductive BioMedicine Online*. oct 2009;19(4):486-92.

33. Bansal K, Sharma R, Damodar S. Comparison of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) and Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonist Trigger in ART. *Bengladesh Journal of Fertility and Sterility*. janv 2021;1 (2):4.

34. Herzberger EH, Knaneh S, Amir H, Reches A, Ben-Yosef D, Kalma Y, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Versus Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Triggering in Fertility Preservation Cycles. *Reproductive sciences*. 1 déc 2021;28(12):3390-6.

35. Ludwig M, Finas DF, Al-Hasani S, Diedrich K, Ortmann O. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Human Reproduction*. 1 févr 1999;14(2):354-8.

36. Esinler I, Bayar U, Bozdog G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertility and Sterility*. oct 2005;84(4):932-7.

37. Guerif F, Lemseffer M, Couet ML, Gervereau O, Ract V, Royère D. L'hormone antimüllérienne sérique n'est pas prédictive de la qualité ovocytaire en fécondation in vitro. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2009;70(4):e29-34.

38. Borges E, Braga DPAF, Setti A, Figueira R de C, Iaconelli Jr A. The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017;21(3):176-82.

39. Sayme N, Kljajic M, Krebs T, Maas DHA. The impact of anti-Müllerian hormone (AMH) on multiple pronuclei (PN) presence and oocyte maturity in ICSI treatments. *Gynecological Endocrinology*. 2 juill 2020;36(7):646-9.

40. Boucret L, Chao de la Barca JM, Moriniere C, Desquiret V, Ferre-L'Hotellier V, Descamps P, et al. Relationship between diminished ovarian reserve and mitochondrial biogenesis in cumulus cells. *Human Reproduction*. 1 juill 2015;30(7):1653-64.
41. Legrand C, Keller L, Collinet P, Barbotin AL, Béhal H, Rubod C, et al. Oocyte accumulation for fertility preservation in women with benign ovarian tumours with a history of previous surgery, multiple or large cysts. *Reproductive BioMedicine Online*. août 2021;43(2):205-14.
42. Bernardi LA, Weiss MS, Waldo A, Harmon Q, Carnethon MR, Baird DD, et al. Duration, Recency, and Type of Hormonal Contraceptive Use and Anti-Müllerian Hormone Concentrations. *Fertil Steril*. juill 2021;116(1):208-17.
43. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. déc 2012;25(6):612-9.
44. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod*. oct 2015;30(10):2364-75.
45. Decanter C, Robin G, Mailliez A, Sigala J, Morschhauser F, Ramdane N, et al. Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. *Reproductive BioMedicine Online*. mai 2018;36(5):543-51.
46. Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertility and Sterility*. avr 2020;113(4):836-44.
47. Lee HJ, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Moon SY. Oocyte Maturity in Relation to



Woman's Age in In Vitro Fertilization Cycles Stimulated by Single Regimen. *Yonsei Medical Journal*. 1 janv 2012;53(1):181-5.

48. Moore AK, Arny M, Lynch K, Grow DR. Oocyte maturation arrest more common in younger patients undergoing IVF/ICSI. *Fertility and Sterility*. sept 2007;88:S271.

49. Fiv.fr. L'autoconservation de ses ovocytes • Fiv.fr [Internet]. Fiv.fr. 2016 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/autoconservation-congelation-ovocytes-timefreeze/>

50. Shavit T, Shalom-Paz E, Samara N, Aslih N, Michaeli M, Ellenbogen A. Comparison between stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF with GnRH antagonist protocol. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. août 2016;32(8):629-33.

51. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and Sterility*. mars 2016;105(3):663-9.

52. Qiu M, Tao Y, Kuang Y, Wang Y. Effect of body mass index on pregnancy outcomes with the freeze-all strategy in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility*. déc 2019;112(6):1172-9.

53. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 $\beta$ , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone: II. Histologic dating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 15 avr 1981;139(8):886-95.

54. Norman RJ, Buchholz MM, Somogyi AA, Amato F. hCGbeta core fragment is a metabolite of hCG: evidence from infusion of recombinant hCG. *J Endocrinol*. mars

2000;164(3):299-305.

55. Chan CCW, Ng EHY, Chan MMY, Tang OS, Lau EYL, Yeung WSB, et al. Bioavailability of hCG after intramuscular or subcutaneous injection in obese and non-obese women. *Hum Reprod.* nov 2003;18(11):2294-7.

56. Vuong TNL, Ho MT, Ha TD, Phung HT, Huynh GB, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study. *Fertil Steril.* févr 2016;105(2):356-63.

57. Hershkop E, Khakshooy A, Simons J, Weiss A, Geslevich J, Goldman S, et al. Ideal lag time from ovulation to oocyte aspiration using a GnRH agonist trigger. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* sept 2021;50(7):102055.

58. Wang X, Xiao Y, Sun Z, Zhen J, Yu Q. Effect of the time interval between oocyte retrieval and ICSI on embryo development and reproductive outcomes: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 1 mars 2021;19:34.

59. Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, Nulsen JC, Benadiva CA, Engmann LL. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger. *Hum Reprod.* janv 2013;28(1):152-9.

60. Chang FE, Beall SA, Cox JM, Richter KS, DeCherney AH, Levy MJ. Assessing the adequacy of gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide to trigger oocyte maturation and management of inadequate response. *Fertility and Sterility.* oct 2016;106(5):1093-1100.e3.

61. Ganer Herman H, Horowitz E, Mizrachi Y, Farhi J, Raziel A, Weissman A. Prediction, assessment, and management of suboptimal GnRH agonist trigger: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* févr 2022;39(2):291-303.

**AUTEURE : Nom :** DEHAUT

**Prénom :** Elsa

**Date de soutenance :** 20 septembre 2022

**Titre de la thèse :** Influence du mode de déclenchement sur le nombre d'ovocytes matures dans le don d'ovocytes et la préservation de la fertilité : analyse rétrospective de 385 cycles.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité féminine

**DES + FST/option :** Gynécologie médicale, FST de Médecine et biologie de la reproduction - Andrologie

**Mots-clés :** Maturité ovocytaire, déclenchement de l'ovulation, préservation de la fertilité, don d'ovocytes

**Contexte :** Les ovocytes immatures représentent 5 à 20% des ovocytes recueillis par ponction ovocytaire après hyperstimulation ovarienne contrôlée et ne peuvent actuellement pas être utilisés dans les techniques d'AMP conventionnelles. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'influence du mode de déclenchement de l'ovulation (hCG ou agonistes de la GnRH) sur le nombre d'ovocytes matures en don d'ovocytes et préservation de la fertilité.

**Méthode :** Étude rétrospective de données collectées prospectivement, incluant les donneuses d'ovocytes et patientes en parcours de préservation de la fertilité ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire entre janvier 2016 et octobre 2021 au CHU de Lille. Les caractéristiques clinico-biologiques des patientes et les issues de stimulations ont été recueillies et analysées.

**Résultats :** Après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, IMC, AMH, traitement anti-gonadotrope depuis plus de 6 mois, indication ayant mené à la stimulation ovarienne contrôlée, dose de FSH totale administrée), nous ne retrouvons pas de différences entre les deux modes de déclenchement concernant le nombre d'ovocytes en métaphase II obtenus par tentative et le taux de maturation. Le ratio folliculo-ovocytaire était significativement plus élevé en cas de déclenchement par hCG par rapport aux agonistes de la GnRH après ajustement. Nous ne retrouvons pas d'interaction significative entre l'indication ayant mené à la stimulation ovarienne et l'effet du mode de déclenchement sur les issues des recueils ovocytaires (ovocytes totaux, taux de maturation et ratio folliculo-ovocytaire).

**Conclusion :** Le design de l'étude ne permet pas de conclure quant au mode de déclenchement le plus adéquat concernant la maturité ovocytaire chez les donneuses d'ovocytes et les patientes bénéficiant d'une préservation de la fertilité. Néanmoins, elle nous offre des perspectives de recherches et d'investigations complémentaires concernant le ratio folliculo-ovocytaire en fonction du mode de déclenchement ou le délai entre déclenchement par agonistes de la GnRH et ponction ovocytaire. Des dosages répétés de LH après injection de la GnRH, ou une adaptation du mode de déclenchement à la LH de base pourraient être proposés.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame de Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

**Assesseurs :** Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN, Madame le Docteur Laura KELLER

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Christine DECANter