

ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de BioMédecine
AMH : Hormone Anti-Müllérienne
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
CECOS : Centres d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme
CFA : Compte des Follicules Antraux
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMV : Cytomégalovirus
E2 : 17 β -estradiol
FIV : Fécondation In Vitro
FMR1 : Fragile X Mental Retardation 1
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GEU : Grossesse Extra-Utérine
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
hCG : Gonadotrophine Chorionique humaine
hMG : Gonadotrophine Ménopausique humaine
HTLV1 et HTLV2 : HumanT-Lymphotropic Virus 1 et 2
ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
J2/J3/J5/J6 : 2^{ème} jour / 3^{ème} jour / 5^{ème} jour / 6^{ème} jour
LH : Luteinizing Hormone
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
S5-S6 / S8 : 5^{ème} ou 6^{ème} jour de stimulation / 8^{ème} jour de stimulation
SA : Semaine(s) d'Aménorrhée
SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
TEC : Transfert d'Embryon Congelé
TEF : Transfert d'Embryon Frais
UI : Unité Internationale
VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor
VIH1 et VIH2 : virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2
VHB et VHC : virus de l'hépatite B et C

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques générales des donneuses.	13
Tableau 2. Tableau résumant le nombre de don d'ovocytes avec un protocole antagoniste par an de 2014 à 2019 et le nombre de coordonnées de donneuses retrouvées par année.	19
Tableau 3. Résultats des grossesses évolutives.....	22
Tableau 4. Résultats de la stimulation ovarienne.....	24
Tableau 5. Résultats embryonnaires.....	25
Tableau 6. Résultats des transferts d'embryons frais.	26
Tableau 7. Résultats des transferts d'embryons congelés.	28
Tableau 8. Degré de satisfaction par rapport au traitement de stimulation ovarienne. ...	31
Tableau 9. Effets secondaires gynécologiques à 3 mois du don.	31
Tableau 10. Effets secondaires gynécologiques depuis le don d'ovocytes.....	32
Tableau 11. Problèmes médicaux survenus dans les suites du don d'ovocytes.....	33
Tableau 12. Avis sur la possibilité d'un nouveau don et limites.....	35

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Protocole antagoniste chez les donneuses d'ovocytes.....	9
Figure 2. Diagramme de flux	11
Figure 3. Organisation de l'appel téléphonique.	20
Figure 4. Nombre de grossesses évolutives en TEF en fonction de l'année du TEF.....	27
Figure 5. Nombre de grossesses évolutives en TEC en fonction de l'année de congélation embryonnaire.	29
Figure 6. Répartition des donneuses selon leur recours à un passage infirmier pour la réalisation des injections.	30
Figure 7. Nombre de dons selon le groupe de stimulation.	33
Figure 8. Contrainte la plus difficile selon le traitement de stimulation.....	36

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
2	GÉNÉRALITÉS	3
2.1	HISTOIRE DU DON D'OVOCYTES	3
2.2	REGLEMENTATION FRANÇAISE ACTUELLE	3
2.3	INDICATIONS DU DON D'OVOCYTES.....	5
2.4	ÉTAT DES LIEUX DU DON D'OVOCYTES EN FRANCE	5
2.5	PARCOURS DE LA DONNEUSE AU CHU DE CAEN	6
2.6	ÉVALUATION DE LA RESERVE OVARIENNE EN PRATIQUE	7
2.6.1	<i>Compte des follicules antraux</i>	<i>7</i>
2.6.2	<i>Hormone anti-mullérienne (AMH).....</i>	<i>7</i>
2.6.3	<i>Hormone folliculo-stimulante (FSH).....</i>	<i>7</i>
2.7	TRAITEMENT DE STIMULATION : PROTOCOLE ANTAGONISTE	8
3	MATERIELS ET MÉTHODES	10
3.1	TYPE D'ETUDE ET OBJECTIFS.....	10
3.2	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	10
3.3	POPULATION ETUDIEE.....	11
3.4	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	12
3.5	PROTOCOLES DE TRAITEMENT.....	14
3.6	ATTRIBUTION DES OVOCYTES	15
3.7	PREPARATION DE L'ENDOMETRE CHEZ LA RECEVEUSE	16
3.8	METHODES D'EVALUATION CLINICO-BIOLOGIQUE.....	16
3.8.1	<i>Transferts</i>	<i>16</i>
3.8.1.1	<i>Transferts analysés dans l'étude</i>	<i>16</i>
3.8.1.2	<i>Issues des transferts</i>	<i>16</i>
3.8.2	<i>Stimulation ovarienne</i>	<i>17</i>
3.8.3	<i>Résultats embryonnaires.....</i>	<i>17</i>
3.9	ÉVALUATION DE LA TOLERANCE ET DE LA SATISFACTION A PARTIR D'UN QUESTIONNAIRE	18
3.9.1	<i>Élaboration du questionnaire.....</i>	<i>18</i>
3.9.2	<i>Réalisation du questionnaire</i>	<i>18</i>
3.10	ANALYSES STATISTIQUES.....	21
4	RESULTATS	22

4.1	OBJECTIF PRINCIPAL	22
4.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	23
4.2.1	<i>Stimulation ovarienne</i>	23
4.2.2	<i>Résultats embryonnaires</i>	25
4.2.3	<i>Résultats des grossesses</i>	26
4.2.3.1	Transferts à frais	26
4.2.3.2	Transferts d'embryons congelés (TEC)	28
4.3	TOLERANCE DU TRAITEMENT ET SATISFACTION DES DONNEUSES D'OVOCYTES EVALUEES PAR L'INTERMEDIAIRE D'UN QUESTIONNAIRE	30
5	DISCUSSION	37
5.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	38
5.2	STIMULATION OVARIENNE	39
5.2.1	<i>Taux d'œstradiol</i>	39
5.2.2	<i>Durée de stimulation</i>	40
5.2.3	<i>Nombre d'ovocytes</i>	40
5.2.4	<i>Taux de fécondation</i>	41
5.2.5	<i>Nombre de couples receveurs</i>	41
5.2.6	<i>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)</i>	42
5.3	RESULTATS EMBRYONNAIRES	45
5.3.1	<i>Évaluation quantitative des embryons</i>	45
5.3.2	<i>Évaluation qualitative des embryons</i>	45
5.3.3	<i>Embryons congelés</i>	45
5.4	ISSUES DES TRANSFERTS	46
5.4.1	<i>Transferts d'embryons frais</i>	46
5.4.2	<i>Transferts d'embryons congelés</i>	47
5.5	QUESTIONNAIRE	49
5.5.1	<i>En cours de traitement : faisabilité et degré de satisfaction</i>	49
5.5.2	<i>Effets secondaires à court et long terme</i>	50
5.5.3	<i>Avoir donné, redonner ?</i>	51
5.5.4	<i>Contraintes au don</i>	53
5.6	POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE	54
6	CONCLUSION	55
7	BIBLIOGRAPHIE	57
8	ANNEXES	63

8.1	ANNEXE 1 - CLASSIFICATION DES EMBRYONS J2 ET J3.	63
8.2	ANNEXE 2 - QUESTIONNAIRE : EVALUATION A DISTANCE DU VECU DU DON D'OVOCYTES ET DE L'IMPACT DU TRAITEMENT DE STIMULATION CHEZ LES DONNEUSES.	64

1 INTRODUCTION

Depuis les années 1980, le don d'ovocytes prend une place de plus en plus importante dans le traitement de l'infertilité. Pour certains couples, il est la seule solution pour pallier à leur désir d'enfant. Ces dernières années, l'activité du don d'ovocytes augmente mais reste insuffisante pour pallier à toutes les demandes. Cette pénurie de donneuses s'explique en partie par le manque d'information de la population générale mais aussi par les contraintes personnelles que peut représenter ce don (temps mis à disposition, stimulation ovarienne, ponction ovocytaire...). La motivation des donneuses doit être suffisamment forte pour contrebalancer les contraintes liées au traitement.

En effet, la procédure de don d'ovocyte implique pour des jeunes femmes en bonne santé d'accepter des procédures médicales pour lesquelles elles ne tirent pas de bénéfice personnel direct (1) mais une valorisation de l'estime d'elles-mêmes. Il est donc impératif que les traitements de stimulation ovarienne soient efficaces mais aussi sécuritaires pour les patientes. De plus, ces procédures, nécessitant des injections sous-cutanées quotidiennes de gonadotrophines, doivent prendre en compte le confort des donneuses. Un des axes de réflexion est la diminution du nombre d'injections. Ainsi, simplifier le protocole pourrait améliorer l'observance, prévenir les erreurs d'administration du médicament et diminuer l'impact du traitement sur la vie quotidienne (2)(3). La simplification de la stimulation ovarienne pour les donneuses d'ovocytes pourrait diminuer les contraintes et potentiellement contribuer à avoir plus de candidates au don d'ovocyte ou la possibilité de réitérer un don.

La corifollitropine alpha (Elonva®, MSD) est une molécule FSH recombinante à longue durée d'action qui fonctionne comme un traitement de stimulation folliculaire. Une injection unique sous-cutanée peut remplacer les sept premières injections de toute préparation quotidienne de FSH, diminuant ainsi le nombre d'injections nécessaires pour le cycle (4). Son équivalence d'efficacité a été démontrée dans une population de femmes infertiles (2)(5)(6) mais peu d'études ont analysé son efficacité chez les donneuses d'ovocytes (3)(7). Aussi, seule une étude a évalué le degré de satisfaction des donneuses entre ces deux types de traitements (3). C'est pourquoi, nous avons décidé d'évaluer la satisfaction et la tolérance de ces femmes par un questionnaire.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la stimulation ovarienne par corifollitropine alpha était équivalente à la FSH quotidienne en termes de grossesses évolutives chez les couples receveurs.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de comparer les critères clinico-biologiques en fonction du groupe de traitement mais aussi la tolérance et la satisfaction des donneuses d'ovocytes à l'aide d'un questionnaire.

2 GÉNÉRALITÉS

2.1 Histoire du don d'ovocytes

En 1890, les premiers transferts d'embryons entre donneuses et receveuses ont été effectués initialement chez le lapin (8).

Chez l'Homme, le don d'ovocytes est utilisé depuis les années 1980. Il consiste à transférer dans l'utérus d'une femme infertile un ou des embryons, conçus à partir des spermatozoïdes de son conjoint et des ovocytes d'une donneuse.

La première grossesse par don d'ovocytes a été obtenue par l'équipe de Trounson (Australie) en 1983 (9). La première naissance suite à un don d'ovocytes a été déclarée par l'équipe Australienne de Lutjen et al. (10) en 1984 chez une patiente affectée par une ménopause précoce.

En France, le premier CECOS (Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme) a été créé en 1973 par Georges David à l'hôpital Bicêtre (11) et la première naissance à l'aide d'un don d'ovocyte a eu lieu en 1985 (12).

Seul le don anonyme est légal en France (13). Les premières lois de bioéthique ont permis la légalisation du don d'ovocytes en France en 1994 (14). Ces lois furent révisées en 2004 et 2011.

2.2 Réglementation française actuelle

Les lois de Bioéthique à partir de 1994 ont défini l'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) : « pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ». Les principes éthiques ont ensuite été repris dans les révisions des lois de bioéthique en 2004 et 2011.

Les grands principes du don d'ovocytes sont l'anonymat, la gratuité et le consentement. Son exercice est encadré par la loi de bioéthique du 6 août 2004, modifiée en 2011.

- Le don est soumis au consentement de la donneuse. Il est volontaire, réalisé librement et sans pression d'aucune sorte. La donneuse est informée par le médecin des modalités de prise en charge et de la technique mise en œuvre (risques et contraintes du traitement et du prélèvement des ovocytes). La donneuse signe un consentement sur lequel elle peut revenir à tout moment jusqu'à l'utilisation de ses gamètes. Si la donneuse vit en couple, l'autre membre du couple signe également un consentement.
- Le don est gratuit. La loi interdit toute rémunération en contrepartie. Cependant, les donneuses bénéficient de la prise en charge des frais occasionnés par le don.
- Le don est anonyme. La loi dit qu'aucune filiation ne pourra être établie entre l'enfant issu du don et la donneuse. Cet enfant est celui du couple qui l'a désiré, sa famille est celle dans laquelle il est né.

La loi de bioéthique française limite le nombre d'enfants issus d'une même donneuse à 10, ceci afin d'écarter tout risque de consanguinité (15)(16).

Afin de pouvoir donner ses ovocytes, la femme doit être majeure, avoir moins de 37 ans et être en bonne santé.

Depuis l'arrêté du 24 décembre 2015 publié au Journal officiel le 8 janvier 2016, le don d'ovocytes est ouvert aux femmes n'ayant pas procréé avec la possibilité d'une autoconservation ovocytaire conditionnée par le nombre d'ovocytes matures recueillis (17).

- Jusqu'à 5 ovocytes matures obtenus, tous les ovocytes sont destinés au don et la conservation au bénéfice de la donneuse n'est alors pas réalisée ;
- De 6 à 10 ovocytes matures obtenus, au moins 5 ovocytes matures sont destinés au don ;
- Au-delà de 10 ovocytes matures obtenus, au moins la moitié des ovocytes matures est dirigée vers le don.

La plupart des donneuses d'ovocytes ne font qu'un seul don. Il est cependant possible de réaliser un deuxième don quelques mois plus tard (15).

2.3 Indications du don d'ovocytes

Initialement, le don d'ovocytes était proposé chez des patientes en insuffisance ovarienne totale et définitive (ménopause précoce, syndrome de Turner, dysgénésie gonadique). Ces dernières années, ses indications ont été élargies aux insuffisances ovariennes débutantes et aux échecs de fécondation in vitro chez les « mauvaises répondeuses ». Ainsi, les demandes de dons d'ovocytes n'ont cessé d'augmenter.

Le don d'ovocytes s'adresse à des couples hétérosexuels en âge de procréer :

- Les insuffisances ovariennes totales dans lesquelles on retrouve le syndrome de Turner (18), les insuffisances ovariennes prématurées (18)(19), les insuffisances ovariennes consécutives à des traitements par radio- ou chimiothérapies (18).
- Les indications génétiques lorsque la patiente présente un risque de transmission à l'enfant d'une maladie génétique d'une particulière gravité.
- Les insuffisances ovariennes débutantes. Cette catégorie de patientes ne cesse d'augmenter, d'une part par le fait que l'âge moyen au premier enfant augmente mais aussi par une moins bonne réponse à la stimulation ovarienne (mauvaises répondeuses en fécondation in vitro (FIV)) (11)(20).

2.4 État des lieux du don d'ovocytes en France

Le don d'ovocytes est pratiqué dans 31 centres répartis dans 20 régions françaises. Il a été mis en place dans notre centre d'AMP au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen en 2013.

Au niveau national, le nombre de donneuses d'ovocytes a progressé régulièrement ces dernières années. Les donneuses de moins de 25 ans prennent une proportion de plus en plus importante par la possibilité chez une femme nullipare de faire don de ses ovocytes. En 2018, les dons de femmes n'ayant jamais procréé représentaient 36,3% des dons. Cependant, le nombre de dons d'ovocytes reste insuffisant pour répondre à la demande croissante des couples. A la fin de l'année 2018, 2870 couples en France sont inscrits sur les listes d'attente de dons d'ovocytes soit une augmentation de 5% par rapport à l'année 2017. En 2018, 777 ponctions ayant abouti à un don d'ovocytes ont été réalisées en France. 1137 couples ont pu recevoir un don d'ovocytes et cela a permis 311 naissances. En moyenne, une ponction d'une donneuse permet la réalisation de 1,5 tentative d'AMP (21).

Bien qu'actuellement 1 enfant sur 30 soit issu de l'AMP, le don d'ovocytes en France n'est à l'origine que de 1 % des naissances AMP (environ 250 enfants par an) ; la France ne réalise que 2% des dons d'ovocytes de l'Union Européenne (22).

2.5 Parcours de la donneuse au CHU de CAEN

La patiente a plusieurs modalités de prise de contact : soit par téléphone en contactant directement le service d'AMP, soit par internet en laissant ses coordonnées sur le site www.dondovocytes.fr ou en envoyant un mail à l'adresse dondovocytes@chu-caen.fr.

Les donneuses bénéficient d'une évaluation clinique à la recherche d'une contre-indication au don d'ovocytes, en particulier une maladie héréditaire. Plusieurs consultations médicales sont ainsi organisées : gynécologique avec un médecin gynécologue référent du don d'ovocytes, génétique et un entretien avec la psychologue du CECOS, référente pour le don de gamètes.

Les examens complémentaires prescrits à la donneuse sont :

- Un bilan de réserve ovarienne comprenant une échographie pelvienne avec un compte des follicules antraux (CFA) et le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) ;
- Un caryotype constitutionnel standard et une recherche de pré-mutation fragile X mental retardation 1 (FMR1) ;
- Les tests sanitaires conformément aux recommandations de bonne pratique : sérologies virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 (VIH1 et VIH2), HumanT-Lymphotropic Virus 1 et 2 (HTLV1 et HTLV2), virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC), cytomégalovirus (CMV) et syphilis.

Lors de la consultation génétique, l'arbre généalogique de la donneuse est réalisé afin d'identifier les facteurs de risque génétiques de transmission à l'enfant. L'entretien avec la psychologue a pour but de rechercher les motivations et les éventuelles contraintes au don. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) permet de statuer sur l'acceptation ou non du don d'ovocytes pour chaque donneuse potentielle.

En vue de l'appariement, les caractéristiques phénotypiques (origine géographique, couleur de la peau et des yeux, couleur et type de cheveux, poids, taille) sont inscrites dans le dossier. Est évalué aussi le statut sérologique vis-à-vis du CMV ainsi qu'une détermination du groupe sanguin réalisée chez les donneuses et le couple receveur.

Lors de la dernière consultation avec le gynécologue référent, les ordonnances du traitement sont remises à la donneuse. Des informations concernant les éventuels effets secondaires et complications sont expliquées. La possibilité de réaliser les injections par une infirmière est proposée. Le traitement est débuté selon l'organisation de la patiente et selon son souhait quant à la semaine de la ponction.

2.6 Évaluation de la réserve ovarienne en pratique

La réserve ovarienne est une approche quantitative du nombre de follicules primordiaux dans les ovaires. Il est impossible de connaître avec exactitude le nombre de follicules primordiaux mais des marqueurs permettent de l'estimer. En effet, 2 marqueurs biologiques l'AMH et la Follicle Stimulating Hormone ou hormone folliculo-stimulante (FSH) ainsi qu'un marqueur échographique le CFA aident dans l'estimation de la cette réserve ovarienne. Ceux-ci permettent d'ajuster la dose du traitement de stimulation ovarienne.

2.6.1 Compte des follicules antraux

C'est la somme des follicules antraux compris entre 2 et 10 mm sur les 2 ovaires. Il est réalisé par une échographie endovaginale idéalement en début de cycle. Il s'agit d'un marqueur quantitatif de la réponse à a stimulation ovarienne (23). Il est corrélé à l'AMH (24). Ce marqueur de la réserve ovarienne est dépendant de l'opérateur, de la qualité de l'appareil d'échographie et enfin de l'échogénicité de la patiente.

2.6.2 Hormone anti-mullérienne (AMH)

Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré-antraux chez les femmes en période d'activité génitale. Elle a pour rôle la régulation du développement folliculaire en freinant le recrutement cyclique des follicules en croissance et en modulant la sensibilité des petits follicules antraux à la FSH. Contrairement à la FSH, il y a peu de variations des taux d'AMH au cours du cycle. Cependant, des variations inter-laboratoires peuvent se voir en fonction des kits utilisés. Sa valeur normale est située entre 2 et 4 ng/ml. C'est aussi un marqueur quantitatif de la réponse ovarienne à la stimulation (25).

2.6.3 Hormone folliculo-stimulante (FSH)

La FSH est une gonadotrophine sécrétée par l'antéhypophyse. L'œstradiol produit par les follicules en croissance agit par un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

En cas de diminution de la réserve ovarienne, le nombre de follicules sécrétant l'œstradiol étant diminué, une levée progressive du rétrocontrôle est observée induisant une augmentation du taux de FSH. Les normes habituelles en début de phase folliculaire varient entre 4 et 12 unités internationales (UI) / L et doivent toujours être interprétées avec l'œstradiol (26). En effet, parfois le taux de FSH est faussement rassurant notamment lorsque les taux d'œstradiol s'élèvent précocement chez les femmes ayant des cycles courts (27). Ce dosage a l'inconvénient d'avoir des variations inter et intra-cycliques et la nécessité d'avoir un axe gonadotrope fonctionnel.

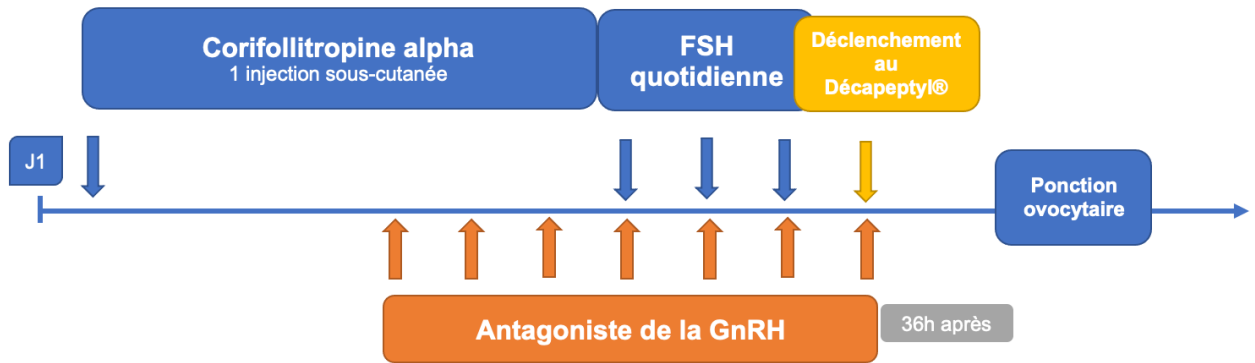
2.7 Traitement de stimulation : protocole antagoniste

L'objectif de la stimulation ovarienne est d'initier et soutenir artificiellement la croissance des follicules jusqu'au stade pré-ovulatoire (16-22 mm). Dans le cadre d'une FIV ou Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI), il est nécessaire d'avoir un nombre plus important d'ovocytes par rapport à un cycle naturel afin d'obtenir plusieurs embryons et ainsi faire le choix de ceux ayant le meilleur potentiel de grossesse. Pour ce faire, le traitement de stimulation ovarienne par un protocole antagoniste consiste à administrer de la FSH en début de cycle afin d'induire une croissance folliculaire. Vers le 5 ou 6^{ème} jour, l'administration de l'antagoniste de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) permet de réduire le risque d'ovulation spontanée avant le déclenchement programmé de l'ovulation. Enfin, l'agoniste de la GnRH (Décapeptyl® 0,1 mg) est utilisé chez les donneuses d'ovocytes pour déclencher l'ovulation. Il provoque un pic endogène de Luteinizing Hormone (LH) et FSH par l'hypophyse ; la LH endogène assure la maturation folliculaire finale et l'ovulation (28). La **Figure 1** représente les 2 traitements de notre étude.

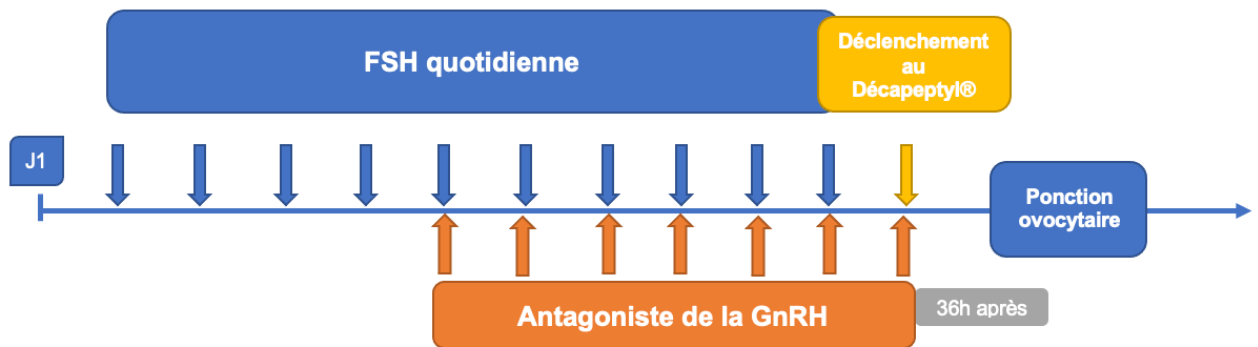
Les gonadotrophines sont administrées par des injections sous-cutanées. Sont utilisées quotidiennement soit de la FSH recombinante, soit de la gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) composée de FSH et LH.

La corifollitropine alpha est le premier traitement de stimulation folliculaire à activité prolongée efficace pendant 7 jours. C'est la fusion de la FSH et du peptide carboxy-terminal de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (29). Son autorisation de mise sur le marché (AMM) date de janvier 2010. Deux posologies sont commercialisées, l'une à 100 microgrammes et la seconde à 150 microgrammes. Chez les femmes de poids corporel ≤ 60 kilogrammes, la dose unique préconisée est de 100 microgrammes. Chez les femmes de poids corporel > 60 kilogrammes, la dose unique préconisée est de 150 microgrammes. Ce traitement est contre-indiqué chez les patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne. Au début de la phase folliculaire, une injection sous-cutanée est administrée. Ensuite, après les 7 jours d'efficacité de la corifollitropine alpha, un relai est assuré par des injections de FSH quotidienne jusqu'à ce que le critère de déclenchement de la maturation ovocytaire soit atteint, c'est-à-dire, au moins 3 follicules ≥ 17 mm (30).

Avec de la corifollitropine alpha :



Avec de la FSH quotidienne :



⇒ 1 injection / jour

Figure 1 : Protocole antagoniste chez les donneuses d'ovocytes

3 MATERIELS ET MÉTHODES

Nous avons pris avis auprès du guichet d'orientation de notre établissement en mai 2020, qui nous a indiqué qu'aucune démarche éthique n'était nécessaire à la mise en œuvre de notre étude.

3.1 Type d'étude et objectifs

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle dans l'unité d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la stimulation ovarienne par corifollitropine alpha était équivalente à la FSH quotidienne en termes de grossesses évolutives chez les couples receveurs.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de comparer les critères clinico-biologiques entre les 2 types de traitement puis de façon plus globale la tolérance et la satisfaction des donneuses d'ovocytes à l'aide d'un questionnaire.

3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Donneuse d'ovocytes au CHU de Caen ayant subi une ponction ovocytaire entre le 01/01/2014 et le 31/12/2019,
- Protocole antagoniste pour le traitement de stimulation ovarienne.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patiente mineure ou âgée de plus de 38 ans au moment du don,
- Don d'ovocytes avant le 1^{er} janvier 2014 ou après le 31 décembre 2019,
- Donneuse n'ayant pas subi une ponction ovocytaire,
- Protocole de stimulation ovarienne autre qu'antagoniste.

3.3 Population étudiée

Ont été incluses dans cette étude toutes les femmes ayant eu un traitement de stimulation ovarienne par protocole antagoniste aboutissant à une ponction ovocytaire dans le cadre d'un don d'ovocytes entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019. Le recrutement des sujets s'est fait à partir du logiciel MEDIFIRST.

Au total, 113 dons ont été analysés entre janvier 2014 et décembre 2019. Huit dons ont été exclus de l'étude : 1 don car le protocole de stimulation utilisé n'était pas un protocole antagoniste ; ensuite 7 dons ont été annulés : 5 pour réponse insuffisante, 1 pour une maladie intercurrente (problème thyroïdien) et 1 pour des raisons personnelles. Les 105 dons ayant été jusqu'à la ponction ovocytaire ont été étudiés : 81 dons dans le groupe FSH quotidienne et 24 dons dans le groupe corifollitropine alpha (**Figure 2**).

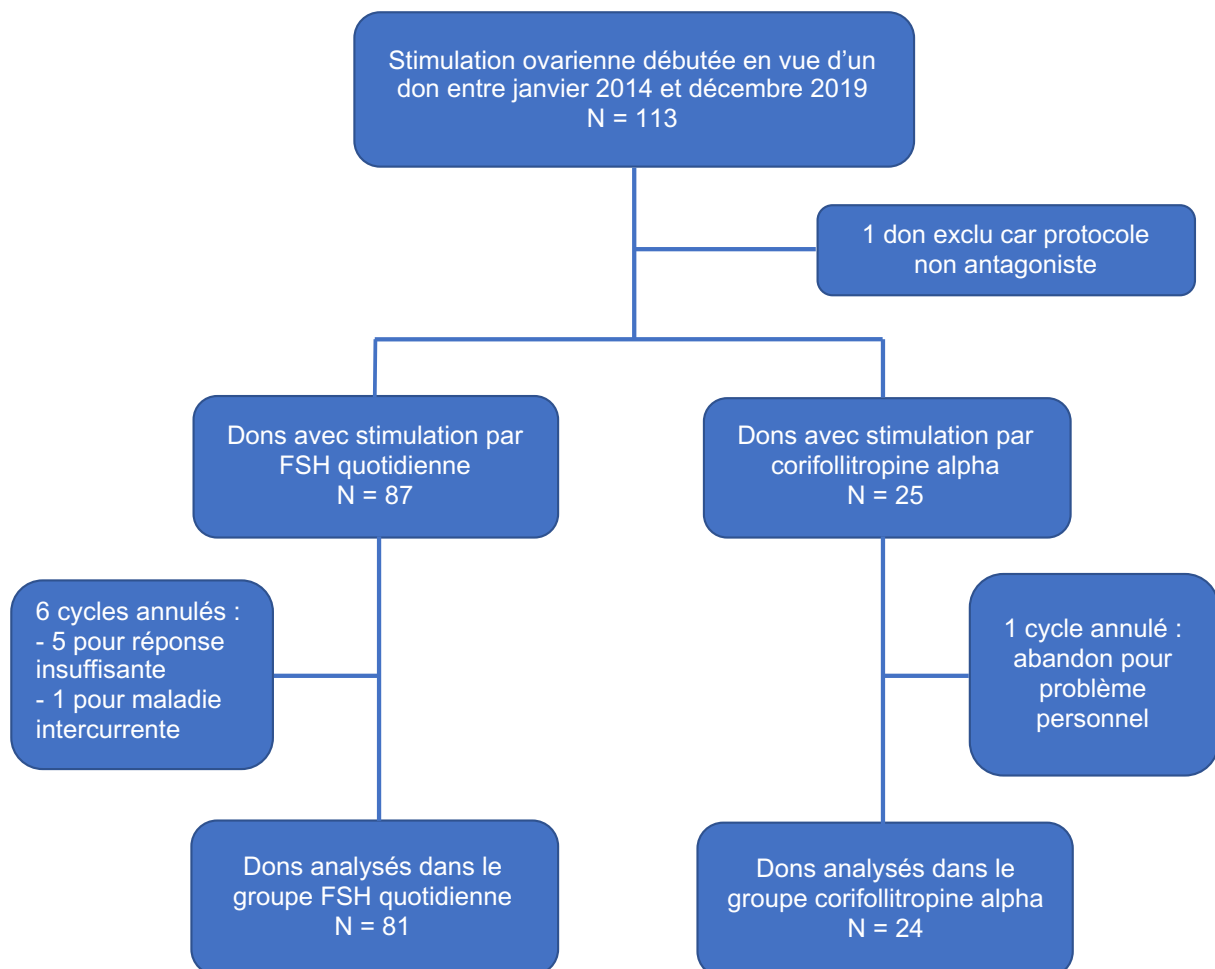


Figure 2. Diagramme de flux

3.4 Caractéristiques de la population

Les données concernant la population étudiée ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel MEDIFIRST. Celles-ci ont été analysées :

de manière quantitative :

- Âge au début de la stimulation (années)
- Le poids (kg)
- La taille (m)
- L'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2)
- Parité
- L'AMH (ng/ml)
- Le CFA en début de stimulation au 5^{ème} ou 6^{ème} jour (S5-S6)
- La FSH (UI/L)

de manière qualitative :

- Profil de la donneuse :
 - o Don spontané ou altruiste : femme sensibilisée au don en général ou ayant dans son entourage un couple présentant des troubles de fertilité ;
 - o Don relationnel : femme connaissant un couple en attente de don d'ovocytes dans le centre d'AMP du CHU de Caen ;
 - o Don dans un but d'autoconservation ovocytaire en cas d'ovocytes surnuméraires.
- Tabagisme actif (oui/non)

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 2**. Toutes les femmes incluses étaient en bonne santé, âgées de 19 à 37 ans au moment du don, avec ou sans enfant, et avec un IMC entre 16 et 34 kg/m^2 . Le profil des donneuses était comparable entre les 2 groupes.

Aucune différence significative n'était observée concernant l'âge des donneuses au début de la stimulation ovarienne (32.81 ± 3.08 ans dans le groupe corifollitropine alpha versus 32.45 ± 3.82 ans dans le groupe FSH quotidienne). De même, les patientes étaient comparables en termes d'IMC (24.39 ± 4.11 kg/m^2 dans le groupe corifollitropine alpha vs 23.22 ± 3.47 kg/m^2 dans le groupe FSH quotidienne), de parité (1.58 ± 0.97 vs 1.91 ± 0.87) ainsi que pour la consommation tabagique (21% vs 15%).

La réserve ovarienne a été évaluée par plusieurs critères. Le taux d'AMH dans le groupe corifollitropine alpha était significativement inférieur par rapport au groupe FSH quotidienne (2.32 ± 1.43 vs 4.46 ± 3.32 , $p < 0.01$). En effet, un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) contre-indique la prescription de corifollitropine alpha. Cependant, le CFA en début de stimulation au 5 ou 6^{ème} jour (S5-S6) n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. Pour les 24 patientes du groupe FSH quotidienne pour lesquelles aucun dosage d'AMH n'avait été fait, la FSH avait été effectuée pour 15 patientes avec une moyenne de 6.19 ± 1.97 UI/L soit normale.

	FSH quotidienne n = 81	Corifollitropine alpha n = 24	P
Profil de la donneuse			
Spontané (%)	62 (77%)	17 (71%)	0.72
Relationnel (%)	17 (21%)	6 (25%)	
Autoconservation si ovocytes surnuméraires (%)	5 (2.5%)	1 (4.2%)	
Âge au début de la stimulation (années)	32.45 ± 3.82	32.81 ± 3.08	0.89
Taille (m)	1.67 ± 0.07	1.66 ± 0.06	0.26
Poids (kg)	63.72 ± 10.55	68.54 ± 14.63	0.24
IMC (kg/m ²)	23.22 ± 3.47	24.39 ± 4.11	0.31
Parité	1.91 ± 0.87	1.58 ± 0.97	0.13
Tabac			
Oui	12 (15%)	5 (21%)	0.53
Non	69 (85 %)	19 (79 %)	
AMH (ng/ml)	4.46 ± 3.32	2.32 ± 1.43	< 0.01
CFA en début de stimulation (S5-S6)	17.22 ± 8.75	15.5 ± 4.7	0.56

Tableau 1. Caractéristiques générales des donneuses.

3.5 Protocoles de traitement

Dans la majorité des cas, les cycles de stimulation ovarienne en vue d'un don d'ovocytes étaient synchronisés avec la receveuse afin d'assurer autant que possible un transfert d'embryon(s) frais (TEF). Une synchronisation par voie orale d'estradiol (Provames® 2 mg ; Sanofi Aventis) avait été réalisée chez toutes les patientes quel que soit leur moyen de contraception. Si la donneuse était porteuse d'un dispositif intra-utérin que ce soit au cuivre ou au lévonorgestrel alors celui-ci était conservé pendant toute la durée du don. Il en est de même pour les femmes porteuses d'un implant sous-cutané à l'étonogestrel (Nexplanon® ; MSD). Si la donneuse utilisait une contraception orale alors celle-ci était arrêtée pendant le cycle de stimulation ovarienne et un relai contraceptif par préservatifs était assuré pendant cette période transitoire.

Dans le groupe corifollitropine alpha (Elonva® ; MSD), la stimulation avait débuté par une seule injection sous-cutanée de 100 ou 150 µg selon le poids et la réserve ovarienne. Ensuite, l'antagoniste de la GnRH Ganirelix (Orgalutran® ; MSD) ou Cetrotex® (Cetrotide® ; MERCK) avait été introduit lorsque le taux plasmatique d'œstradiol était $\geq$ 350-400 pg/ml et/ou le diamètre moyen du plus gros follicule atteignait 12 mm entre le 5 et le 7^{ème} jour après le début du traitement. En fonction de la réponse des patientes, une injection quotidienne supplémentaire de rFSH (Puregon® ; MSD) ou r-hFSH (Gonal-F® ; MERCK) avait été débutée à la dose de 150 à 300 UI selon l'âge, le poids et la réserve ovarienne. Les patientes étaient ensuite suivies tous les 2 à 3 jours par un dosage hormonal sanguin et une échographie vaginale. Le déclenchement de l'ovulation avait été effectué dès l'obtention d'au moins 3 follicules à 17 mm.

Dans le groupe du protocole par FSH quotidienne, le traitement avait débuté par des injections sous-cutanées quotidiennes de rFSH (Puregon® ; MSD), r-hFSH (Gonal-F® ; MERCK) ou hMG (Ménopur® ; Ferring). La dose initiale administrée entre 100 et 300 UI était calculée en fonction de l'âge, du poids et de la réserve ovarienne. L'introduction de l'antagoniste, le monitoring de la stimulation ainsi que les critères de déclenchement étaient identiques aux patientes ayant reçu de la corifollitropine alpha.

Pour induire la maturation finale des ovocytes, 2 injections de 0,1 mg de triptoréline (Décapeptyl® ; IPSEN) avaient été administrées dans les deux groupes puis une ponction écho-guidée par voie vaginale avait été effectuée 36 heures après sous neuroleptanalgie associée à une anesthésie locale vaginale. Les pots de ponction étaient étiquetés avec le numéro d'anonymat et acheminés par l'opérateur directement au laboratoire de biologie de la reproduction à l'aide d'une valisette thermostatée.

La donneuse était réévaluée dans le service de chirurgie ambulatoire au moins deux heures après la ponction ovocytaire et le retour à domicile était autorisé en l'absence de complication. Le nombre d'ovocytes ne lui était pas communiqué à l'exception de la donneuse n'ayant pas procréé et souhaitant une autoconservation dans le cadre de l'arrêté de janvier 2016. Un bouquet de fleurs au nom de l'équipe était envoyé au domicile de la patiente pour la remercier.

3.6 Attribution des ovocytes

Chaque donneuse avait été appariée avec une à quatre receveuses. Dans la majorité des cas, une donneuse était appariée avec deux receveuses avant le début de la stimulation de la donneuse. Selon le nombre d'ovocytes matures recueillis le jour de la ponction, nous avons dans certains cas été contraints d'annuler un couple receveur pour un nombre insuffisant d'ovocytes matures ou au contraire d'appeler un ou deux couples supplémentaires. Dans ce dernier cas, le conjoint du couple receveur appelé venait au laboratoire faire son recueil de spermatozoïdes afin que l'on puisse procéder à la fécondation au laboratoire et ainsi synchroniser sur un cycle ultérieur l'endomètre de la receveuse. En effet, dans notre laboratoire nous ne pratiquons pas sur cette période la vitrification ovocytaire dans le cadre du don d'ovocytes.

Une fois les ovocytes attribués, la technique de fécondation utilisée était l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes frais éjaculés (ICSI). Les signes de fécondation étaient appréciés entre 17 et 24 heures après l'ICSI et au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour était observé le développement embryonnaire.

3.7 Préparation de l'endomètre chez la receveuse

La préparation endométriale des receveuses avait été effectuée par des œstrogènes par voie orale (Provames® 2 mg) ou par voie transdermique (Vivelledot® 100 µg tous les 3 jours) afin d'obtenir une épaisseur endométriale supérieure à 7 mm. Ensuite, la progestérone était débutée le jour de la ponction ovocytaire de la donneuse. Si la préparation endométriale de la receveuse n'était pas optimale, alors aucun transfert à frais n'était effectué et les embryons issus du don étaient vitrifiés.

Les transferts embryonnaires à frais ont été réalisés au 2^{ème} ou 3^{ème} jour (J2/J3) ou au 5^{ème} jour (J5) selon les constatations laboratoires. Le nombre d'embryons transférés avait été décidé avec chaque couple receveur. Les contre-indications au transfert de 2 embryons et plus étaient l'hypoplasie utérine et le syndrome de Turner. Les embryons surnuméraires de bonne qualité étaient vitrifiés. Le transfert était réalisé sous contrôle échographique par un gynécologue du service à l'aide d'un cathéter de transfert embryonnaire entre 1,5 et 2 cm du fond utérin. La receveuse effectuait un test de grossesse par hCG plasmatique 14 jours après le transfert d'embryon(s) pour déterminer l'issue de la tentative.

Pour les TEC, la préparation endométriale était identique sauf pour 5 TEC issus d'une donneuse ayant été stimulée par de la FSH quotidienne et 7 TEC issus d'une donneuse ayant été stimulée par de la corifollitropine alpha qui ont eu une stimulation ovarienne par gonadotrophines pour préparer l'endomètre.

3.8 Méthodes d'évaluation clinico-biologique

3.8.1 Transferts

3.8.1.1 Transferts analysés dans l'étude

Ont été pris en compte les transferts à frais et d'embryons congelés réalisés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019.

3.8.1.2 Issues des transferts

Un test de grossesse par dosage quantitatif d'hCG plasmatique était réalisé 14 jours après le transfert embryonnaire.

Une grossesse biochimique était définie par un premier taux d'hCG inférieur à 100 UI/L et baissant spontanément jusqu'à négativation.

Une grossesse débutante était définie par un taux d'hCG supérieur à 100 UI/L.

Enfin une grossesse était considérée comme évolutive si elle dépassait le terme de 14 SA (semaines d'aménorrhée).

Ont été répertoriées les grossesses extra-utérines (GEU) et les interruptions médicales de grossesses (IMG).

3.8.2 Stimulation ovarienne

Les données suivantes ont été recueillies afin de comparer la stimulation ovarienne entre les 2 groupes et ont été analysées selon des variables quantitatives :

- Durée du traitement par gonadotrophines (jours)
- Nombre total d'injections de gonadotrophines
- Estradiol à S5-S6 (pg/ml)
- Estradiol au 8^{ème} jour de stimulation (S8) (pg/ml)
- Estradiol la veille ou le jour du déclenchement (pg/ml)
- Nombre de follicules ≥ 13 mm la veille ou ≥ 15 mm le jour du déclenchement
- Nombre d'ovocytes recueillis
- Nombre d'ovocytes en métaphase II
- Taux de fécondation (%)
- Nombre de couples receveurs par don
- Nombre d'ovocytes injectés par couple receveur pour chaque don

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne a été analysé selon une variable qualitative.

3.8.3 Résultats embryonnaires

Les embryons ont été comptabilisés de manière quantitative puis qualitative.

La classification utilisée pour l'évaluation de la qualité embryonnaire au laboratoire s'inspire de la classification Espagnole « The ASEBIR consensus scheme » présentée par Gloria Calderon lors de « the Istanbul consensus workshop on embryo assessment » (31) (**Annexe 2**). Les embryons ont été classés en 3 catégories selon leur qualité : A, B et C à J2-J3 d'évolutivité. Celles-ci définissent les embryons transférables.

Les données concernant le nombre d'embryons congelés ont été rapportées ainsi que le pourcentage d'embryons congelés pour les 2 groupes.

3.9 Évaluation de la tolérance et de la satisfaction à partir d'un questionnaire

3.9.1 Élaboration du questionnaire

Nous avons conçu et soumis un questionnaire (**Annexe 1**).

Le but était de comparer entre les 2 groupes :

- le passage infirmier pour la réalisation des injections du traitement ;
- la satisfaction pendant le don à l'aide de 4 questions notées de 0 à 5 inspirées du questionnaire EFESO (32) ;
- la tolérance au traitement après le don par des questions ciblées sur les éventuels problèmes médicaux et gynécologiques dans les 3 mois suivants le don et à long terme ;
- le nombre de dons d'ovocytes réalisés ;
- le souhait de réitérer un don et les raisons en cas de refus ;
- la contrainte la plus difficile au don.

3.9.2 Réalisation du questionnaire

Le questionnaire a été réalisé d'août 2020 à octobre 2020 sur les 96 donneuses de notre étude, âgées de 22 à 43 ans au moment du questionnaire. L'identité des donneuses d'ovocytes de janvier 2014 à décembre 2019 a pu être retrouvée à partir des archives du CECOS. Secondairement, les coordonnées des donneuses ont pu être récupérées à l'aide du logiciel REFERENCE.

Au début de l'appel, l'objectif de l'étude était expliqué à chaque donneuse ainsi que la durée approximative de l'appel, la possibilité de la recontacter ultérieurement ou encore la possibilité de refuser de répondre au questionnaire. Chaque femme était informée sur la protection de son anonymat. Son consentement était un consentement oral de non opposition recueilli au début de l'appel.

Les patientes ont répondu par téléphone à un questionnaire standardisé rédigé à l'avance et identique pour toutes. Ce questionnaire comportait 7 questions (**Annexe 1**). Le questionnaire était complété directement pendant l'appel. Une fois la conversation téléphonique terminée, le questionnaire était anonymisé par un codage comportant 4 à 5 caractères chiffrés. Pour les 9 femmes de notre étude qui avaient donné plusieurs fois, alors le questionnaire était réalisé pour chaque don.

Au total, 96 femmes ont donné leurs ovocytes avec un protocole antagoniste entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019 : 14 femmes en 2014, 14 femmes en 2015, 23 femmes en 2016, 19 femmes en 2017, 14 femmes en 2018 et 21 femmes en 2019. Neuf d'entre-elles ont donné 2 fois leurs ovocytes soit un total de 105 dons.

Parmi ces 96 femmes, nous avons retrouvé les coordonnées de 95 femmes grâce au logiciel REFERENCE (**Tableau 2**).

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de dons avec un protocole en FSH quotidienne	14	14	23	18	7	5
Nombre de dons avec un protocole avec de la corifollitropine alpha	0	0	0	1	7	16
Nombre de coordonnées téléphoniques retrouvées	14	14	22	19	14	21

Tableau 2. Tableau résumant le nombre de don d'ovocytes avec un protocole antagoniste par an de 2014 à 2019 et le nombre de coordonnées de donneuses retrouvées par année.

Parmi les 96 femmes ayant fait don de leurs ovocytes, 95 femmes ont été contactées par téléphone, depuis le CHU de CAEN d'août 2020 à octobre 2020. Pour soumettre le questionnaire, l'appel était unique, d'environ 5 minutes. Si la personne ne répondait pas, aucun message n'était laissé et la patiente était rappelée à 2 reprises dans les jours suivants.

Au total, 95 femmes ayant donné leurs ovocytes ont été appelées (**Figure 3**) :

- 84 femmes ont répondu au questionnaire par téléphone,
- Aucune n'a refusé de répondre au questionnaire,
- 1 femme a répondu une première fois mais n'a plus répondu ensuite lors du rendez-vous téléphonique fixé,
- 3 femmes avaient un numéro non attribué ou avaient changé de numéro,
- Enfin 7 femmes n'ont jamais répondu au téléphone.

1 femme n'a jamais été appelée car aucune coordonnée téléphonique n'a été retrouvée.

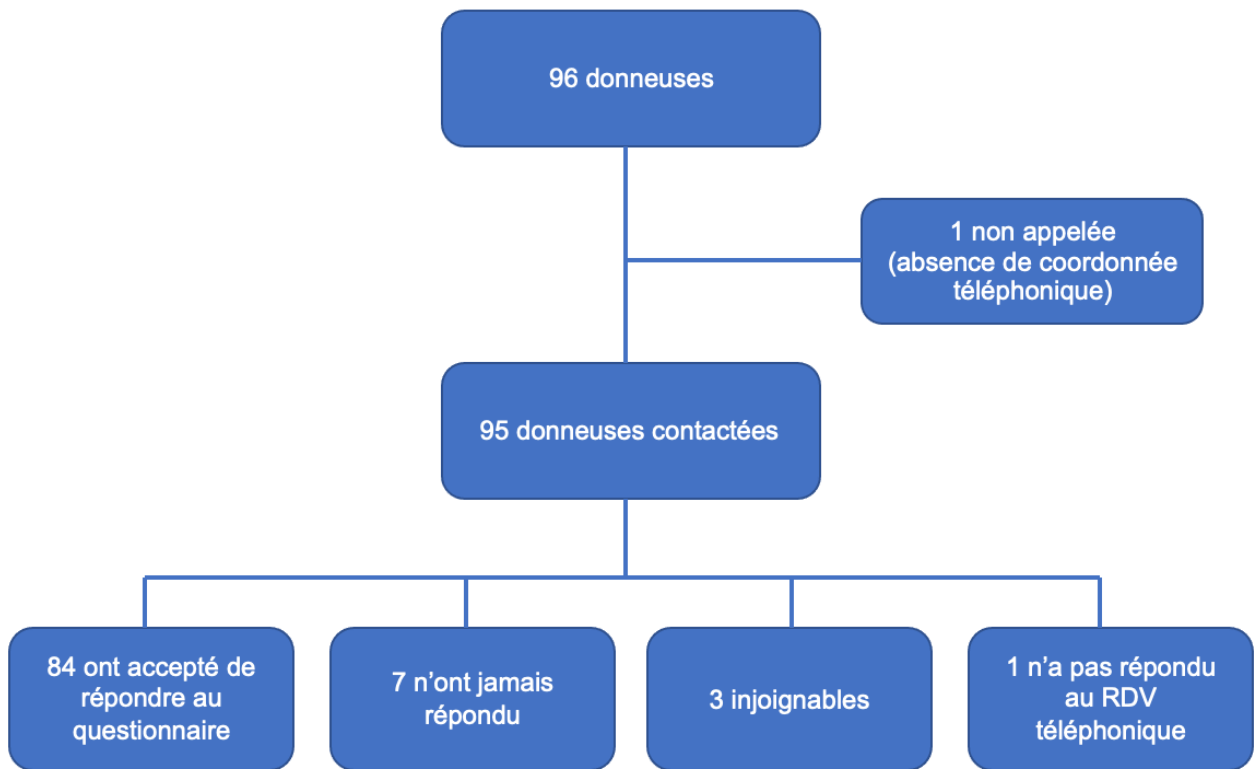


Figure 3. Organisation de l'appel téléphonique.

3.10 Analyses statistiques

Toutes les données clinico-biologiques ont été obtenues dans une base informatique à l'aide du logiciel MEDIFIRST. Les réponses au questionnaire ont quant à elles été recueillies après appel téléphonique des donneuses et ont été codées pour réaliser les statistiques. L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel JASP <https://jasp-stats.org/>.

Quand les patientes dans le groupe corifollitropine alpha et FSH quotidienne ont été analysées, nous avons utilisé le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le Chi2 de Pearson ou le test de Fisher, suivant l'utilisation appropriée pour les variables qualitatives.

Les moyennes sont présentées avec leurs écarts-types. Un résultat a été considéré comme statistiquement significatif quand $p < 0.05$.

4 RESULTATS

4.1 Objectif principal

Il n'existait aucune différence significative en termes de grossesses évolutives entre ces 2 groupes aussi bien en TEF qu'en TEC (**Tableau 3**).

Transferts		FSH quotidienne	Corifollitropine alpha	p
Embryons frais	Nombre de transferts	113	31	
	Grossesses évolutives (%)	27 (23.9%)	11 (35.5%)	0.2
Embryons congelés	Nombre de transferts	124	39	
	Grossesses évolutives (%)	14 (11.3%)	1 (2.6%)	0.12
Au total	Nombre de transferts	237	70	
	Grossesses évolutives (%)	41 (17.3%)	12 (17.1%)	0.98

Tableau 3. Résultats des grossesses évolutives.

4.2 Objectifs secondaires

4.2.1 Stimulation ovarienne

Les résultats sur les réponses des donneuses à la stimulation ovarienne sont présentés dans le **Tableau 4**. La durée de stimulation ovarienne était similaire entre les deux groupes, d'environ 10 jours en moyenne. Le jour d'introduction de l'antagoniste de la GnRH était comparable entre le groupe FSH quotidienne et le groupe corifollitropine alpha respectivement 6.58 ± 1.36 et 6.33 ± 1.58 . Les taux moyens de 17β -estradiol (E2) à S5-S6, à S8 ainsi qu'à la veille et au jour du déclenchement par Décapeptyl® n'étaient pas différents. De même, le nombre de follicules supérieurs à 13 mm la veille et supérieurs à 15 mm le jour du déclenchement n'était pas différent entre les 2 groupes.

Il n'y avait pas de différence sur le nombre d'ovocytes recueillis dans le groupe corifollitropine alpha et dans le groupe FSH quotidienne (14.8 ± 7.37 vs 14.6 ± 8.15 , $p = 0.58$) ainsi que pour les ovocytes matures en métaphase II (12.5 ± 6.62 vs 10.0 ± 6.33 , $p = 0.09$). Cependant, le taux de fécondation était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha (86.4 ± 12.8 , vs 76.4 ± 18.8 , $p = 0.02$). Deux femmes ont fait le choix d'autoconserver des ovocytes, 9 ovocytes ont été conservés dans le groupe FSH quotidienne contre 7 dans le groupe corifollitropine alpha.

La moyenne du nombre de couples receveurs par don était plus élevée dans groupe corifollitropine alpha (2.38 ± 1.1 vs 1.93 ± 0.7 , $p = 0.06$) mais sans différence significative. Le nombre d'ovocytes injectés par couple receveur était semblable entre les 2 groupes.

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger à modéré traité en ambulatoire était observé chez 17% des femmes du groupe corifollitropine alpha versus 9.9% dans le groupe FSH quotidienne sans différence statistiquement significative.

	FSH quotidienne n = 81	Corifollitropine alpha n = 24	p
Durée du traitement par gonadotrophines (jours)	10.0 ± 1.47	10.5 ± 1.59	0.28
Nombre total d'injections de gonadotrophines	10.0 ± 1.47	4.42 ± 1.61	< 0.001
Jour d'introduction de l'antagoniste de la GnRH	6.58 ± 1.36	6.33 ± 1.58	0.16
E2 à S5-S6 (pg/ml)	484 ± 408	440 ± 283	0.91
E2 à S8 (pg/ml)	648 ± 522	557 ± 376	0.82
E2 la veille ou jour du déclenchement (pg/ml)	1504 ± 1243	1632 ± 1621	0.85
Nombre de follicules > 13 mm la veille du déclenchement ou > 15 mm le jour du déclenchement	10.9 ± 5.50	10.1 ± 5.00	0.65
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	8 (9.9%)	4 (17%)	0.46
Nombre d'ovocytes recueillis	14.6 ± 8.15	14.8 ± 7.37	0.58
Nombre d'ovocytes en métaphase II	10.0 ± 6.33	12.5 ± 6.62	0.09
Taux de fécondation (%)	76.4 ± 18.8	86.4 ± 12.8	0.02
Nombre de couples receveurs par don	1.93 ± 0.7	2.38 ± 1.1	0.06
Nombre d'ovocytes injectés par couple receveur pour chaque don	5.12 ± 2.13	5.20 ± 1.71	0.62

Tableau 4. Résultats de la stimulation ovarienne.

4.2.2 Résultats embryonnaires

Les données concernant les embryons sont présentées dans le **Tableau 5**. Les taux moyens d'embryons A étaient respectivement de 2.31 ± 2.22 et 2.79 ± 3.37 dans le groupe FSH quotidienne et dans le groupe corifollitropine alpha. La différence concernant le nombre d'embryons B était statistiquement significative avec un nombre moyen d'embryons B de 4.08 ± 2.67 dans le groupe corifollitropine alpha versus 2.53 ± 2.80 dans le groupe FSH quotidienne. Cependant, cette différence n'était pas retrouvée pour le taux d'embryons C. Ainsi, le nombre total d'embryons utilisables classés A, B et C était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha (9.33 ± 5.47) par rapport au groupe FSH quotidienne (6.98 ± 4.45) sans pour autant de différence significative. Aussi, le nombre total d'embryons était lui aussi plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha (11.8 ± 6.39) par rapport au groupe FSH quotidienne (8.30 ± 5.34) avec une différence significative.

A propos des embryons congelés, leur nombre total était statistiquement plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha (5.71 ± 4.39 vs 3.77 ± 3.49 , $p = 0.03$). 61.2% des embryons utilisables du groupe corifollitropine alpha ont été congelés versus 54% dans le groupe FSH quotidienne.

	FSH quotidienne N = 81	Corifollitropine alpha N = 24	p
Embryons A	2.31 ± 2.22	2.79 ± 3.37	0.87
Embryons B	2.53 ± 2.80	4.08 ± 2.67	< 0.01
Embryons C	2.14 ± 2.11	2.46 ± 2.00	0.38
Embryons utilisables J2/J3 classés ABC	6.98 ± 4.45	9.33 ± 5.47	0.06
Nombre total d'embryons	8.30 ± 5.34	11.8 ± 6.39	0.02
Nombre total d'embryons congelés	3.77 ± 3.49	5.71 ± 4.39	0.03
% d'embryons congelés sur les embryons utilisables (%)	54%	61.2%	0.14

Tableau 5. Résultats embryonnaires.

4.2.3 Résultats des grossesses

4.2.3.1 Transferts à frais

Les résultats concernant les grossesses issues des TEF chez les receveuses sont présentés dans le **Tableau 6**. Cent-quarante-quatre receveuses avaient bénéficié d'un TEF, 113 dans le groupe FSH quotidienne sur les 156 couples receveurs appariés (72.4%) contre 31 dans le groupe corifollitropine alpha sur les 57 receveuses appariées (54.4%). Les TEF n'ayant pas été effectués dans le groupe corifollitropine alpha ont pour explications : 7 ajouts au vu d'une stimulation ovarienne mieux que présagée sans préparation endométriale préalable, 14 annulés pour endomètre inadéquat, 1 annulé échec de culture, 2 en attente d'une biopsie endométriale (Matrice Lab®) pour effectuer le don d'ovocytes, 1 pour récurrence de leucémie aiguë lymphoïde au moment du don d'ovocytes et 1 pour un problème personnel.

Le taux de grossesses biochimiques était plus élevé dans le groupe FSH quotidienne (15/113) par rapport au groupe corifollitropine alpha où aucune grossesse biochimique sur les 31 transferts effectués n'était objectivée avec une différence statistiquement significative ($p = 0.04$). Une GEU était dénombrée dans le groupe FSH quotidienne, aucune dans le groupe corifollitropine alpha. Le nombre de fausses couches ne relevait pas de différence significative. Ainsi, le taux de grossesses évolutives était plus élevé pour la corifollitropine alpha avec 11/31 (35.5%) vs 27/113 (23.9%) pour la FSH quotidienne, sans différence statistiquement significative. Une IMG avait été pratiquée chez une patiente du groupe FSH quotidienne pour anencéphalie à 15 SA.

	FSH quotidienne	Corifollitropine alpha	p
Nombre de transferts d'embryons frais	113	31	
Nombre total d'embryons transférés	204	55	
Grossesses biochimiques (%)	15/113 (13.3%)	0/31 (0%)	0.04
GEU (%)	1/113 (0.9%)	0/31 (0%)	1.00
Fausses couches (%)	12/113 (10.6%)	5/31 (16.1%)	0.37
Grossesses évolutives (%)	27/113 (23.9%)	11/31 (35.5%)	0.2
Naissances vivantes	31	12	
dont grossesses gémellaires	5	1	

Tableau 6. Résultats des transferts d'embryons frais.

La **Figure 4** représente le nombre de grossesses évolutives en fonction de l'année du TEF. Les années 2016 et 2019 dénombraient le plus de grossesses évolutives dans les TEF.

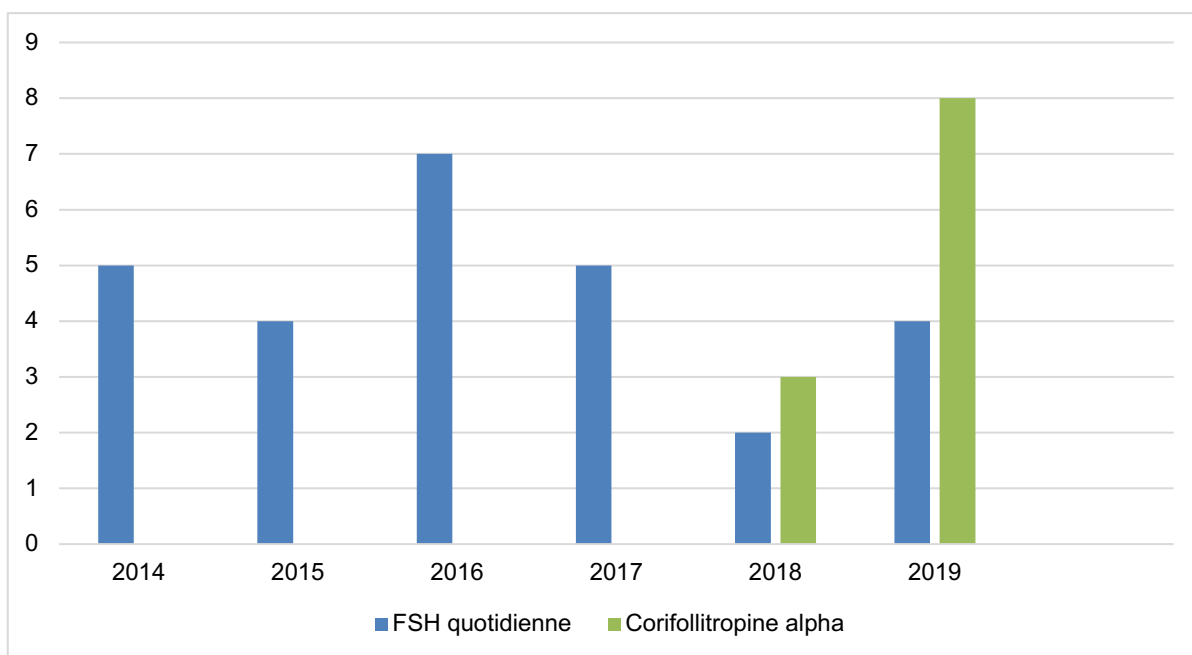


Figure 4. Nombre de grossesses évolutives en TEF en fonction de l'année du TEF.

4.2.3.2 Transferts d'embryons congelés (TEC)

Les données concernant les TEC sont présentées dans le **Tableau 7**. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes autant pour les grossesses avec issue défavorable (biochimiques, fausses couches, GEU) que sur les grossesses évolutives. Dans le groupe FSH quotidienne, parmi les grossesses évolutives, une interruption médicale de grossesse avait été pratiquée avant 22 SA pour pré-éclampsie sévère. Aucune grossesse gémellaire n'avait été issue des TEC quel que soit le groupe.

La majorité des receveuses ayant eu un TEC avaient eu une préparation endométriale par une substitution en œstradiol et progestérone. Dans le groupe FSH quotidienne, 5 TEC avaient été réalisés alors que la receveuse avait eu une préparation de l'endomètre par des gonadotrophines. Parmi ces 5 transferts effectués, 1 transfert s'est soldé par une fausse couche et les 4 autres par un hCG négatif. Dans le groupe corifollitropine alpha, une stimulation par gonadotrophines avait été pratiquée pour 7 TEC avec comme issues 2 fausses couches et 5 hCG négatifs.

	FSH quotidienne	Corifollitropine alpha	p
Nombre de transferts d'embryons congelés	124	39	
Nombre total d'embryons transférés	178	60	
Nombre total d'embryons restants au 31/12/2019	139	77	
Grossesses biochimiques	11/124 (8.9%)	0/39	0.07
GEU	0/124	1/39 (2.6%)	1.00
Fausses couches	9/124 (7.3%)	3/39 (7.7%)	1.00
Grossesses évolutives	14/124 (11.3%)	1/39 (2.6%)	0.12
Naissances vivantes	13	1	

Tableau 7. Résultats des transferts d'embryons congelés.

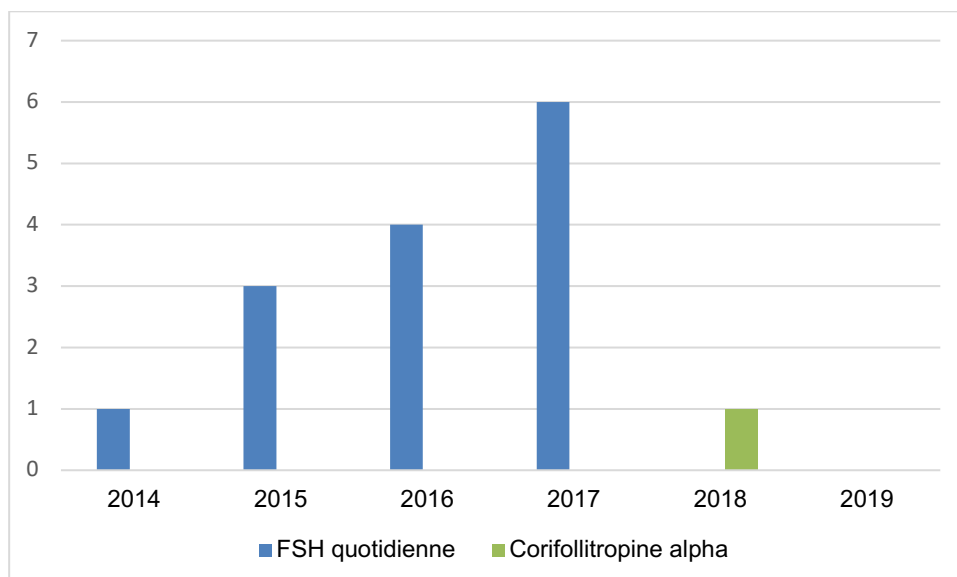


Figure 5. Nombre de grossesses évolutives en TEC en fonction de l'année de congélation embryonnaire.

La **Figure 5** représente la répartition des grossesses évolutives issues des TEC en fonction de l'année de congélation embryonnaire. Avant le 31/12/2019, aucun TEC donnant une issue favorable n'avait été mentionné sur les congélations effectuées en 2019.

4.3 Tolérance du traitement et satisfaction des donneuses d'ovocytes évaluées par l'intermédiaire d'un questionnaire

Le questionnaire réalisé est en **Annexe 1**.

Question 1 : Avez-vous sollicité une infirmière pour les injections du traitement de stimulation ?

La répartition n'était pas statistiquement significativement différente entre les 2 groupes ($p = 0.35$). Dans la moitié des cas, indépendamment des groupes, les patientes n'avaient pas sollicité une infirmière pour la réalisation des injections (**Figure 6**).

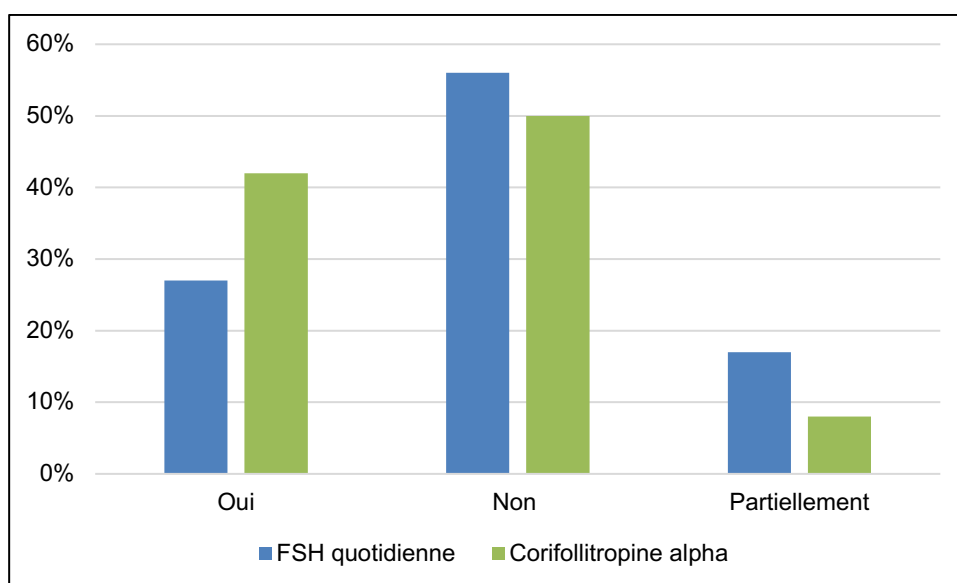


Figure 6. Répartition des donneuses selon leur recours à un passage infirmier pour la réalisation des injections.

Question 2 : Coter de 0 à 5 le degré de satisfaction par rapport (0 mauvais, 5 excellent) :

Les réponses à la question 2 sont présentées dans le **Tableau 8**. Aucune différence de satisfaction n'était démontrée entre les 2 groupes autant sur la durée du traitement et le nombre d'injections que sur son impact et ses effets secondaires.

	FSH quotidienne n = 70	Corifollitropine alpha n = 24	p
A la durée du traitement	4.33 ± 0.775	4.29 ± 0.806	0.853
Au nombre total d'injections nécessaires	4.17 ± 1.01	4.00 ± 0.978	0.355
A l'impact du traitement dans mes activités quotidiennes	4.34 ± 0.849	4.00 ± 1.06	0.165
Aux effets secondaires occasionnés par rapport à ce que je m'attendais	3.99 ± 1.22	3.50 ± 1.53	0.190

Tableau 8. Degré de satisfaction par rapport au traitement de stimulation ovarienne.

Question 3 : Avez-vous eu des problèmes gynécologiques

- dans les 3 mois suivants le don ?

Dans les 3 mois suivants le don	FSH quotidienne n = 70	Corifollitropine alpha n = 24	p
Non	59 (84%)	20 (83 %)	1.00
Oui	11 (16%)	4 (17 %)	
Douleurs lors des règles	5 (7.1 %)	2 (8.3 %)	1.00
Troubles du cycle	2 (2.9%)	2 (8.3 %)	0.27
Saignements plus abondants lors des règles et/ou en dehors des règles	8 (11.4%)	0	0.11
Douleurs pelviennes	2 (2.9%)	0	1.00
Infertilité	0	0	
Cancer du sein / ovaire / endomètre	0	0	
Autres	0	0	

Tableau 9. Effets secondaires gynécologiques à 3 mois du don.

Le **Tableau 9** représente les réponses des patientes par rapport aux effets secondaires d'ordre gynécologique à 3 mois du don d'ovocytes. Aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes bien que les patientes du groupe FSH quotidienne avaient mentionné davantage de méno-métrorragies.

- depuis le don d'ovocytes ?

Depuis le don d'ovocytes	FSH quotidienne n = 70	Corifollitropine alpha n = 24	p
Non	59 (84%)	22 (92%)	0.5
Oui	11 (16%)	2 (8%)	
Douleurs lors des règles	3 (4.3%)	0	0.57
Troubles du cycle	3 (4.3%)	1 (4.2%)	1.00
Saignements plus abondants lors des règles et/ou en dehors des règles	5 (7.1%)	0	0.32
Douleurs pelviennes	0	0	
Infertilité	1 (1.43%)	0	1.00
Cancer du sein / ovaire / endomètre	1 (1.43%)	0	1.00
Autres	Fibroadénome mammaire	Conisation	

Tableau 10. Effets secondaires gynécologiques depuis le don d'ovocytes.

Les données du questionnaire concernant les effets secondaires d'ordre gynécologique depuis le don d'ovocytes sont mentionnées dans le **Tableau 10**. La plupart des patientes n'ont pas décrit d'effets indésirables gynécologiques depuis leur don d'ovocytes. Dans le groupe FSH quotidienne, quelques patientes s'étaient plaintes de méno-métrorragies, troubles du cycle et dysménorrhée sans résultat statistiquement significatif, une patiente a consulté pour de l'infertilité et une donneuse a eu un cancer du sein.

Question 4 : Avez-vous eu des problèmes médicaux (hors gynécologiques) ?

	FSH quotidienne n = 70	Corifollitropine alpha n = 24	p
Problèmes médicaux dans les 3 mois	2 (2.9%)	0	1.00
Problèmes médicaux depuis le don d'ovocytes	3 (4.3%)	0	0.57

Tableau 11. Problèmes médicaux survenus dans les suites du don d'ovocytes.

Le **Tableau 11** indique les problèmes médicaux répertoriés d'après le questionnaire soumis aux donneuses d'ovocytes. Le groupe corifollitropine alpha n'avait pas retrouvé de problème médical tandis que dans le groupe FSH quotidienne, un déséquilibre thyroïdien était survenu chez une patiente atteinte d'une maladie de Basedow et une constipation chez une seconde patiente dans les 3 mois suivant le don. Depuis le don d'ovocytes, ont été mentionnées 2 anémies et 1 dyspnée non expliquée chez les donneuses du groupe FSH quotidienne.

Question 5 : Combien de fois avez-vous donné vos ovocytes ?

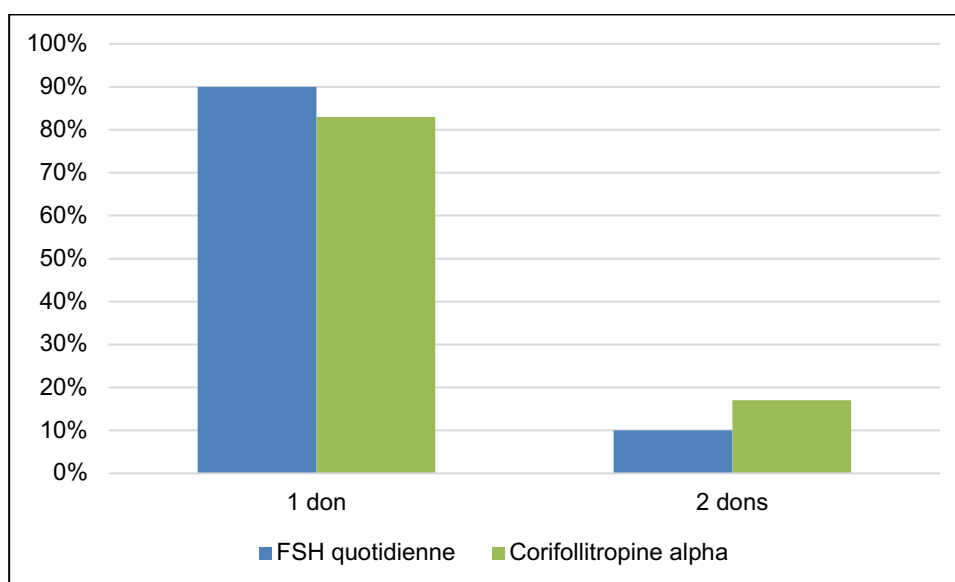


Figure 7. Nombre de dons selon le groupe de stimulation.

Aucune donneuse dans les deux groupes n'avait donné plus de deux fois dans sa vie (**Figure 7**). Tous les dons avaient été réalisés au CHU de Caen. La majorité des donneuses avaient donné une fois pour les 2 groupes. Aucune différence significative n'était observée ($p = 0.46$). Trois patientes avaient effectué un deuxième don avec le protocole corifollitropine alpha et 6 avaient eu de nouveau un protocole FSH quotidienne.

Question 6 : Souhaiteriez-vous redonner ?

Le **Tableau 12** représente l'avis des donneuses concernant la possibilité éventuelle de faire un nouveau don et les limites en cas de refus. Le souhait de redonner était significativement inférieur dans le groupe corifollitropine alpha par rapport au groupe FSH quotidienne (50% vs 76%, $p = 0.02$). Les limites les plus souvent évoquées étaient le suivi contraignant du traitement et l'impact global trop important du don sur l'organisation professionnelle ou familiale. Aussi, les effets secondaires du traitement de stimulation étaient davantage mentionnés dans le groupe corifollitropine alpha (16.7%) par rapport au groupe FSH quotidienne (2.9%) avec une différence significative ($p = 0.04$). De façon contradictoire, le nombre élevé d'injections était évoqué à 2 reprises dans le groupe corifollitropine alpha contrairement au groupe FSH quotidienne où il n'avait jamais été mentionné. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes au sujet de l'anxiété par rapport à la ponction ovocytaire. Les limites évoquées par les patientes du groupe FSH quotidienne étaient le fait d'avoir donné une fois était suffisant pour 3 d'entre-elles, le souhait de ne pas avoir de nouvelle hormone pour 2 patientes, l'une du fait d'un dérèglement d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente et enfin 1 patiente pour son anxiété par rapport à des effets indésirables à long terme du traitement de stimulation. Dans le groupe corifollitropine alpha, 1 patiente s'était plainte du changement de loi prochainement par rapport à l'anonymat du don, 1 par rapport au manque d'empathie des professionnels de santé et enfin 2 par un syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans les suites du don.

	FSH quotidienne n = 70	Corifollitropine alpha n = 24	p
Oui	53 (76%)	12 (50%)	0.02
Non	17 (24%)	12 (50%)	
Effets secondaires du traitement de stimulation	2 (2.9%)	4 (16.7%)	0.04
Nombre élevé d'injections	0	2 (8.3%)	0.06
Suivi du traitement contraignant (prises de sang et échographies de contrôle)	5 (7.1%)	5 (20.8%)	0.12
Impact global trop important du don sur l'organisation professionnelle / familiale	7 (10.0%)	6 (25.0%)	0.09
Douleur / anxiété par rapport à la ponction ovocytaire	2 (2.9%)	2 (8.3%)	0.27
Autre (préciser)	7	4	

Tableau 12. Avis sur la possibilité d'un nouveau don et limites.

Question 7 : Citer parmi les contraintes suivantes au don celle qui pour vous est la plus difficile ?

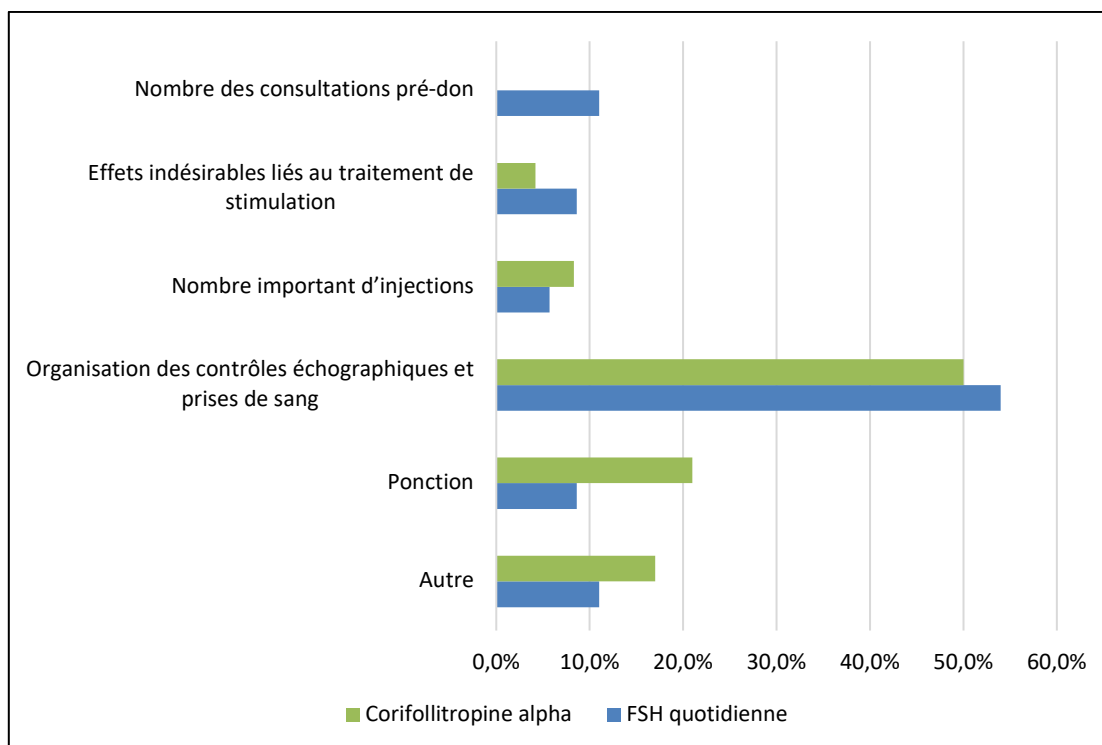


Figure 8. Contrainte la plus difficile selon le traitement de stimulation.

Plus de la moitié des donneuses, indépendamment du protocole de stimulation, avaient mentionné que la contrainte majeure était l'organisation des contrôles échographiques et prises de sang lors de la stimulation ovarienne (**Figure 8**). Pour cette question, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0.27$). Pour la réponse « autre », dans le groupe FSH quotidienne, 5 patientes avaient déclaré n'avoir eu aucune contrainte, 1 aurait souhaité connaître la date de la ponction, 1 avait mentionné l'exigence du traitement par le respect d'heures fixes d'injections et enfin 1 avait été choquée de la nécessité de l'accord de son conjoint pour effectuer le don. Dans le groupe corifollitropine alpha, 1 donneuse avait déclaré n'avoir subi aucune contrainte, 1 aurait souhaité connaître la date de la ponction, 1 s'était plainte de l'éloignement géographique du centre et enfin 1 avait déploré le manque d'empathie des professionnels de santé.

5 DISCUSSION

Actuellement, le nombre de donneuses n'est pas suffisant pour répondre à la demande des couples en attente d'un don d'ovocytes. Les délais d'attente s'allongent pouvant aller jusqu'à plusieurs années pour les couples concernés (21). Certains se découragent, d'autres vont vers l'étranger si leurs moyens financiers le permettent où le don est rémunéré.

En France, le don d'ovocyte est gratuit et sans rémunération (33). Les femmes volontaires doivent se présenter à des consultations médicales dans le centre d'AMP agréé pour l'activité du don d'ovocytes donc parfois éloigné de leur domicile. Elles vont devoir subir des examens, une stimulation ovarienne monitorée puis enfin une ponction ovocytaire imposant une disponibilité de leur part. C'est pourquoi, il nous a paru essentiel de s'interroger sur la faisabilité d'alléger les contraintes liées au don. Dans notre centre, les consultations pré-dons ont été regroupées en une demi-journée afin d'éviter les déplacements répétés.

La simplification de la stimulation ovarienne est une piste de réflexion afin de diminuer ces contraintes. Pour ce faire, la corifollitropine alpha pourrait être envisageable puisqu'au vu des résultats il n'y aurait pas de perte de chance pour les couples receveurs en termes de nombre d'embryons, de qualité embryonnaire mais surtout du point de vue des grossesses évolutives. Cependant, le vécu du traitement n'était pas clairement en faveur de la corifollitropine alpha contrairement à ce que nous supposions en préambule.

5.1 Caractéristiques de la population

Dans notre travail, les deux populations analysées étaient comparables en termes de parité, d'âge, d'IMC, de consommation tabagique et du profil des donneuses. Une différence d'effectifs était notable du fait de l'utilisation plus récente de la corifollitropine alpha dans notre centre depuis 2017. Pour être au plus près de la réalité de notre pratique, nous avons fait le choix de réaliser cette étude rétrospective sur 6 années afin d'avoir un effectif total intéressant et avoir un meilleur reflet de notre activité.

Nous avons éprouvé des difficultés à trouver un critère constant du reflet de la réserve ovarienne chez les donneuses. En effet, au fil des années, les méthodes ont changé. Dans les débuts du don, l'AMH n'était pas prise en charge par le CHU car représentait un coût que notre centre hospitalier ne voulait pas prendre en charge. Donc la FSH était dosée pour la plupart des patientes en début de cycle. Il en est de même pour le CFA. Récemment, la politique du service veut être la moins invasive et contraignante possible chez les donneuses donc seule l'AMH est pratiquée. Au total, elle a été dosée pour 57 des dons en FSH quotidienne et pour la totalité des dons avec la corifollitropine alpha car les dons en corifollitropine alpha avaient débuté en 2017 de manière concomitante au dosage de l'AMH systématique. Pour tenter d'avoir un critère constant et évaluable entre les 2 groupes, le CFA en début de stimulation nous a permis d'avoir un reflet de la réserve ovarienne qui n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes. Selon les études, Benchabane et al. (7) avait pris le CFA à J3 du cycle comme critère de réserve ovarienne tandis que Requena et al. (3) avait exclu les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou ayant des ovaires multifolliculaires donc à risque d'hyperstimulation ovarienne et avait inclus dans son étude les donneuses ayant au moins 7 follicules antraux au début du cycle.

Même si le CFA est un bon reflet de la réserve ovarienne, celui-ci est opérateur-dépendant. L'AMH est aussi soumise à des variations inter-individuelles et inter-laboratoires selon les kits utilisés ; cependant pour la majorité des donneuses, l'AMH était techniquée au laboratoire du CHU. Quand une discordance est retrouvée entre le CFA et l'AMH, la plupart des études montrent une supériorité de l'AMH par rapport au CFA (34). Une différence significative était observée entre nos 2 groupes avec une AMH plus faible dans le groupe corifollitropine alpha (2.32 ± 1.43 vs 4.46 ± 3.32 , $p < 0.01$). La contre-indication de la corifollitropine alpha chez les patientes à risque de SHO explique cette différence (30). Malgré cette précaution, la survenue d'un SHO était plus fréquente avec la corifollitropine alpha.

5.2 Stimulation ovarienne

5.2.1 Taux d'œstradiol

Dans notre travail, les taux d'œstradiol à S5-S6, S8 et ceux la veille ou le jour du déclenchement ne retrouvaient pas de différence entre les 2 groupes.

Devroey et al. (2) ne mentionnait pas non plus de différence sur le taux d'œstradiol le jour du déclenchement entre les 2 groupes. Cependant, Park et al. (5) retrouvait, dans une population de patientes infertiles, des concentrations d'œstradiol plus basses le jour du déclenchement, sans différence significative, dans le groupe utilisant de la corifollitropine alpha par rapport au groupe ayant une stimulation par un protocole long agoniste. Ce type de protocole est peu utilisé chez les donneuses car plus contraignant.

Dans l'étude de Benchabane et al. (7), le taux d'estradiol était plus faible dans le groupe corifollitropine alpha au 8^{ème} jour et le jour du déclenchement avec une différence statistiquement significative. Dans notre travail, le taux d'œstradiol à S8 a été analysé mais un manque de données est notable avec seulement 49 taux d'œstradiol dans le groupe FSH quotidienne et 10 dans le groupe corifollitropine alpha. Avec cet effectif, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes à S8 même s'il est difficile de conclure pour ce critère.

5.2.2 Durée de stimulation

La durée de stimulation ovarienne était similaire. Fensore et al. (35) n'avait pas non plus démontré de différence entre les 2 groupes étudiés dans sa méta-analyse alors que Requena et al. (3) retrouvait une durée de traitement par gonadotrophines significativement plus courte dans le groupe FSH quotidienne (9.39 ± 2.2 jours versus 10.83 ± 1.7 jours dans le groupe corifollitropine alpha) bien que 23.8% des patientes traitées par corifollitropine alpha n'avaient pas eu d'injection de FSH après les 7 jours du traitement à libération prolongée. L'unique injection de gonadotrophines n'a pas été retrouvée dans notre étude et toutes les patientes traitées par corifollitropine alpha avaient au moins reçu une injection de FSH quotidienne à la suite de l'injection de corifollitropine alpha.

Même si le nombre de jours de stimulation ovarienne était équivalent entre les 2 groupes, le nombre d'injections de gonadotrophines était significativement diminué dans le groupe corifollitropine alpha avec 6 injections de gonadotrophines réalisées en moins soit 4.42 ± 1.61 contre 10.0 ± 1.47 dans le groupe FSH quotidienne. Malgré cette différence, le vécu du traitement était similaire chez ces femmes. Il faudrait pouvoir comparer ces mêmes patientes lors de 2 stimulations avec ces 2 types de traitement. Trois d'entre-elles ont pu en témoigner et les réponses apportées ne montraient pas de différence voire même dans le sens opposé car l'une pensait avoir eu plus d'injections avec le traitement par corifollitropine alpha.

5.2.3 Nombre d'ovocytes

Dans notre travail, le nombre moyen d'ovocytes recueillis était similaire entre les 2 groupes. Cependant, le nombre d'ovocytes matures était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha sans pour autant retrouver une différence significative. L'absence de significativité est peut-être due à un manque de puissance (faible effectif).

Devroey et al. (2), Requena et al. (3) et Benchabane et al. (7) décrivaient un nombre moyen d'ovocytes recueillis et en métaphase II plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha sans différence significative.

Néanmoins, la méta-analyse de Fensore et al. (35) avait comparé 7 études qui avaient pour but d'étudier ces 2 protocoles chez des patientes en attente de FIV. Celle-ci avait retrouvé la même tendance que dans notre étude mais avec une différence significative sur le nombre d'ovocytes total et d'ovocytes en métaphase II en faveur de la corifollitropine alpha.

Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle avec une cohorte de patientes plus importante pour définir s'il y a une différence significative du nombre d'ovocytes matures entre les 2 traitements.

5.2.4 Taux de fécondation

La fécondation des ovocytes attribués était réalisée avec les spermatozoïdes frais éjaculés du receveur par ICSI le jour du don. Le lendemain, les signes de fécondation étaient appréciés. Était considéré comme fécondé un ovocyte dont 2 pronucléi étaient présents dans le cytoplasme ovocytaire ainsi qu'un 2^{ème} globule polaire dans l'espace péri-vitellin (31).

Le taux de fécondation était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha avec une différence statistiquement significative. Cette significativité en faveur de la corifollitropine alpha était aussi décrite dans l'étude de Benchabane et al. (7) dans une population de donneuses d'ovocytes. Devroey et al. (2) montre quant à lui un taux de fécondation équivalent.

5.2.5 Nombre de couples receveurs

Dans notre étude, le nombre de couples receveurs était moins élevé dans le groupe FSH quotidienne par rapport au groupe corifollitropine alpha sans que cela soit significatif sur le plan statistique.

Ceci est une manière indirecte d'interpréter le nombre d'ovocytes. En effet, nous essayons de donner environ 5 ovocytes à chaque couple en attente de don mais aussi de favoriser le plus de couples du fait de la pénurie de donneuses et du long délai d'attente. Il faut se rapprocher au mieux du juste équilibre entre donner assez d'ovocytes à chaque couple pour avoir une grossesse et en faire profiter à plus de couples. Et c'est d'ailleurs ce que reflètent les résultats, du point de vue des receveurs, il n'y avait pas de perte de chance selon le protocole utilisé chez la donneuse, le nombre d'ovocytes attribué était similaire entre les 2 groupes (5.20 ± 1.71 vs 5.12 ± 2.13 ; $p = 0.62$) mais par contre le nombre de couples receveurs par don était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha par rapport au groupe FSH quotidienne (2.38 ± 1.1 vs 1.93 ± 0.7 ; $p = 0.06$). De nos jours, du fait de la pénurie de donneuses, ce critère a un intérêt réel dans notre pratique quotidienne.

5.2.6 Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Le SHO est la complication la plus fréquente et la plus grave de la stimulation ovarienne contrôlée. Dans la littérature, l'incidence du SHO varie entre 7.7 (36) et 8.1% (37). La physiopathologie est mal connue mais est largement attribuée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire des capillaires ovariens et péritonéaux due à l'hypersecretion de vascular endothelial growth factor (VEGF) produit par les cellules de la granulosa en développement (38)(39). L'hCG joue un rôle primordial dans sa survenue et peut être d'origine endogène mais aussi exogène lors du déclenchement contrôlé de l'ovulation. En effet, l'hCG possède la même chaîne bêta que la LH et se fixe donc sur les mêmes récepteurs avec une affinité 6 à 7 fois plus élevée et une demi-vie plus longue (40). Globalement, l'incidence est diminuée dans une population de donneuses d'ovocytes par le fait qu'elles bénéficient d'un déclenchement systématique par agoniste de la GnRH sans transfert embryonnaire dans les suites.

Huit donneuses soit 9.9% dans le groupe FSH quotidienne avaient eu un SHO contre 4 (17%) dans le groupe corifollitropine alpha. La proportion des donneuses atteintes d'un SHO était plus élevée dans le groupe corifollitropine alpha même si aucune différence significative n'avait été démontrée. Tous les SHO étaient légers à modérés donc traités en ambulatoire. Pour nous qui prescrivons des traitements de stimulation ovarienne dans un contexte de FIV, mais surtout chez les donneuses d'ovocytes, il est important que ce traitement soit le plus sécuritaire possible. Des méthodes de prévention sont donc requises.

Tout d'abord, les doses de gonadotrophines délivrées doivent être adaptées à chaque patiente et respecter les règles de prescription du médicament. Les patientes du groupe corifollitropine alpha ayant eu un SHO avaient toutes reçu une dose de 150 mg. Selon les critères de prescription du médicament, seul un SHO aurait peut-être pu être évité car la patiente pesait moins de 60 kg au début de la stimulation mais avait une réserve ovarienne faible avec une AMH à 1 ng/ml et un CFA à 8. C'est pourquoi la dose délivrée avait été majorée.

Ensuite, au cours de la stimulation ovarienne certains indicateurs peuvent être le signal d'alarme du développement d'un SHO : le taux d'estradiol et le nombre de follicules. Un taux d'estradiol élevé ou une élévation rapide de ce taux sont des facteurs de risque de SHO. Dans notre travail, aucune différence sur les taux d'estradiol à S5-S6, S8 ou encore la veille ou le jour du déclenchement n'était démontrée entre nos 2 groupes. Aussi, certains auteurs préconisent l'annulation du cycle de stimulation si plus de 30 follicules supérieurs à 11 mm étaient retrouvés en cours de stimulation (41)(42). Cependant, aucune

de nos patientes n'avait été confrontée à cette situation et aucun abandon de cycle pour cause d'hyper-réponse n'était mentionné.

De même, utiliser un agoniste de la GnRH pour le déclenchement pourrait diminuer le risque de SHO (43). Lors d'un protocole antagoniste, l'antagoniste de la GnRH occupe le récepteur de la GnRH sans l'inactiver. L'agoniste de la GnRH peut alors être utilisé pour la maturation ovocytaire finale et il va dans ce cas chasser l'antagoniste et provoquer une poussée contrôlée de LH et de FSH endogènes. C'est l'effet flare-up. Comme la LH endogène a une demi-vie plus courte que l'hCG exogène, le risque de SHO est diminué du fait d'une activité lutéotrope raccourcie (38)(44). L'agoniste de la GnRH a son utilisation dans le don d'ovocytes puisque la phase lutéale et l'implantation n'entre pas dans l'équation de la donneuse. Aucun SHO n'était mentionné dans les 2 études comparant l'utilisation de la corifollitropine alpha et la FSH quotidienne avec déclenchement par un agoniste de la GnRH dans une population de donneuses d'ovocytes (3)(7). Dans notre travail, toutes les femmes avaient pourtant été déclenchées avec un agoniste de la GnRH.

La méta-analyse de Fensore (35) a pris en compte 7 études comparant la corifollitropine alpha à la FSH quotidienne dans une population de femmes infertiles. Pour 6 d'entre-elles, l'hCG était utilisée pour la maturation ovocytaire finale. Une différence statistiquement significative d'abandons de cycles pour cause de SHO ou d'hyper-réponse dans le groupe corifollitropine alpha était mentionnée. Dans 2 études de cette méta-analyse, à savoir Engage (2) et Ensure (45), les critères de sélection des patientes étaient plus stricts puisqu'étaient exclues les femmes avec un antécédent de SHO, d'hyper-réponse (> 30 follicules de plus de 11 mm lors de la stimulation), de SOPK ou encore si les 2 ovaires combinés comptaient plus de 20 follicules de moins de 11 mm avant la stimulation. Ainsi, elles retrouvaient une incidence globale du SHO de 6.9% (3.0% SHO légers, 2.2% modérés et 1.9% sévères) contre 6.0% (3.5% légers, 1.3% modérés et 1.3% sévères) respectivement chez les femmes stimulées par de la corifollitropine alpha par rapport à la FSH quotidienne (46). Au vu des critères de sélection de ces études et de l'annulation des cycles pour hyper-réponse, il est logique que notre taux de SHO soit plus élevé comparativement à ces études. Pour notre pratique, l'absence de SHO sévères dans notre étude est rassurant.

En prévention secondaire, l'utilisation des agonistes dopaminergiques comme la cabergoline (Dostinex®) chez les patientes ayant eu une réaction marquée aux gonadotrophines devrait être utilisée davantage à la fin d'un cycle de stimulation ovarienne contrôlée. Les agonistes dopaminergiques exerceraient des effets semblables aux agents anti-angiogéniques sur la perméabilité vasculaire et ainsi inhiberaient partiellement le récepteur du VEGF (40). Chez des donneuses d'ovocytes à haut risque de SHO, une

étude prospective, randomisée et en double-aveugle a comparé l'utilisation de cabergoline 0,5 mg/jour versus placebo pendant 8 jours à partir du jour du déclenchement par hCG. Les femmes considérées à haut risque de SHO étaient celles ayant développé 20 à 30 follicules supérieurs à 12 mm lors de la stimulation et dont au moins 20 ovocytes avaient été récupérés à la ponction ovocytaire. L'incidence de SHO modéré était de 20% dans le groupe cabergoline et de 43.8% dans le groupe placebo ($p=0.04$) (47). Dans notre centre de manière générale, la cabergoline est introduite soit le jour du déclenchement, soit le jour de la ponction selon les plaintes de la patiente, l'échographie per-ponction et le nombre d'ovocytes matures. Elle est introduite à la dose d'un quart de comprimé le matin, un quart de comprimé le midi et un demi comprimé le soir pendant 2 jours puis à raison d'un comprimé le soir pour une durée de traitement de 8 jours au total.

Si la donneuse d'ovocytes a des facteurs de risque de SHO, alors l'aspirine pourra être introduite dès le début de la stimulation ovarienne. L'aspirine en inhibant la cyclo-oxygénase (COX-1) participerait à la diminution de l'activation plaquettaire induite dans le SHO. L'utilisation de faibles doses d'aspirine à 100 mg/jour débutée pendant la stimulation ovarienne aurait un effet bénéfique sur la prévention du SHO (48).

Par conséquent, il est important de bien sélectionner les patientes pouvant avoir un traitement de stimulation ovarienne par de la corifollitropine alpha et de mettre en place des stratégies de prévention primaire chez les patientes à risque ou secondaire selon les constatations laboratoires ou cliniques afin de prévenir le SHO. Les facteurs de risques facilement identifiables chez les donneuses d'ovocytes sont un nombre supérieur à 20 ovocytes récupérés (49), une AMH supérieure à 3,36 ng/ml (37), un SOPK (50) ou un âge inférieur à 30 ans (51). Du fait d'un risque plus important de SHO avec l'utilisation de la corifollitropine alpha, il semble licite de ne pas proposer ce traitement chez les patientes à risque. Si ce risque est considéré important par le prescripteur alors l'aspirine sera introduite dès le début de la stimulation ovarienne contrôlée. De plus, si en cours de stimulation des facteurs de risque de SHO sont mis en évidence, se discuteront une annulation du cycle ou l'introduction d'un agoniste dopaminergique débuté le jour du déclenchement par l'agoniste de la GnRH. Comme pour nos patientes infertiles, la prise en compte des cycles antérieurs permettra de mieux cibler la dose de gonadotrophines à délivrer si un second don est envisagé. Ainsi, sera privilégié un protocole en FSH quotidienne en cas d'antécédent de SHO avec de la corifollitropine alpha ou bien une diminution des doses de gonadotrophines en cas d'utilisation précédente de FSH quotidienne.

5.3 Résultats embryonnaires

5.3.1 Évaluation quantitative des embryons

Dans notre travail, le nombre total d'embryons obtenus par don était plus important dans le groupe corifollitropine alpha avec une différence statistiquement significative. Ceci concorde avec un nombre d'ovocytes en métaphase II significativement plus élevé dans ce groupe.

Dans la littérature, il est noté un nombre significativement plus élevé d'embryons obtenus chez les femmes traitées par la corifollitropine alpha dans la méta-analyse de Fensore et al. (35).

5.3.2 Évaluation qualitative des embryons

Les embryons utilisables classés A, B et C selon la classification ASEBIR (31) étaient plus nombreux par don dans le groupe corifollitropine alpha (9.33 ± 5.47) par rapport au groupe FSH quotidienne (6.98 ± 4.45) avec $p = 0.06$. Un effectif plus important démontrerait très probablement une significativité sur ce critère. Seuls les embryons B étaient significativement plus élevés dans le groupe de la FSH à libération prolongée. Dans la littérature, Park et al. (5) dans son étude comparant la corifollitropine dans le cadre d'un protocole de stimulation antagoniste avec un protocole long agoniste avait évalué la qualité embryonnaire à J3 selon la classification de Veeck (52) et n'avait pas retrouvé de différence entre les groupes sur les embryons de bonne qualité (grades 1 et 2). De même, Devroey et al. (2) n'avait pas remarqué de différence entre les 2 groupes sur les embryons d'excellente et bonne qualités.

5.3.3 Embryons congelés

Le nombre d'embryons congelés était significativement plus important dans le groupe corifollitropine alpha (5.71 ± 4.39 vs 3.77 ± 3.49 ; $p = 0.03$). Or, ce résultat est à nuancer car il est difficile à interpréter. La proportion de receveuses ayant eu un transfert à frais était plus faible dans le groupe corifollitropine alpha. En effet, 54.4% des receveuses dans ce groupe contre 72.4% des receveuses du groupe de la FSH quotidienne avaient eu un TEF. Donc il est cohérent que le nombre d'embryons congelés soit plus important dans le groupe FSH à libération prolongée. La comparaison avec la littérature est difficile car ceci est centre-dépendant. En effet, certains centres privilégient le TEF, d'autres le TEC et maintenant la vitrification ovocytaire est discutée afin d'avoir une « banque » d'ovocytes comme dans le don de spermatozoïdes dans un but de simplifier la procédure de don d'ovocytes.

5.4 Issues des transferts

5.4.1 Transferts d'embryons frais

Les 144 receveuses avaient toutes reçu une préparation endométriale par substitution d'œstrogènes et de progestérone. Le taux de grossesses biochimiques était plus élevé dans le groupe FSH quotidienne avec une différence significative. Les fausses couches mais aussi les grossesses évolutives étaient plus élevées dans le groupe corifollitropine alpha sans différence significative.

Dans l'étude de Benchabane et al. (7), le nombre de grossesses évolutives était plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha, cependant le taux fausses couches était plus faible dans ce groupe sans différence significative. Les grossesses biochimiques n'avaient pas été étudiées. Dans la méta-analyse de Fensore et al. (35), les résultats sur les taux de naissances vivantes, grossesses cliniques et en cours n'avaient pas montré de différence significative entre ces 2 groupes.

Lors de l'analyse des résultats des TEF, 72.4% des receveuses appariées avec des donneuses du groupe FSH quotidienne avaient eu un TEF contre 54.4% des couples receveurs du groupe corifollitropine alpha. Chez ces derniers, 27% des TEF non effectués étaient liés à l'appariement de couples receveurs pendant la stimulation ovarienne de la donneuse au vu d'une réponse ovarienne mieux que présagée. En effet, les donneuses et receveuses n'étaient pas synchronisées sur le cycle donc les embryons issus du don ont été congelés afin de faire un TEC les mois suivants. Au vu des meilleurs taux de grossesses évolutives en TEF, il pourrait être envisagé d'augmenter le nombre de receveuses pour les donneuses traitées par de la corifollitropine en prenant le risque que le don soit annulé pour l'une de ces receveuses, ceci dans le but d'optimiser autant que possible un TEF. Cependant, cette alternative est difficilement envisageable car difficile à vivre pour les couples en attente de don. L'option privilégiée dans notre centre serait d'augmenter le nombre d'ovocytes par couple receveur ou appeler un couple supplémentaire en cas de stimulation mieux que présagée et améliorer la stratégie de vitrification embryonnaire dans le service en l'évaluant de manière régulière.

Chez les couples receveurs du groupe corifollitropine alpha, 14 TEF ont été annulés pour un endomètre inadéquat au moment du don. Comme il est difficile d'être optimal sur la synchronisation en don d'ovocytes, il est de notre ressort d'avoir une vitrification embryonnaire efficiente afin que les chances de grossesses soient conservées en cas d'impossibilité de TEF. Dans l'objectif d'un TEF, la mise en place d'un cycle test endométrial anticipé systématique pourrait permettre d'ajuster les traitements de préparation endométriale et ainsi connaître les dosages spécifiques pour chaque receveuse.

5.4.2 Transferts d'embryons congelés

Cette analyse avait pour but de faire un état des lieux des TEC issus d'un don d'ovocytes ayant eu lieu entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019. Il est difficile d'interpréter ces résultats d'une part car il faudrait que tous les embryons issus des dons effectués entre 2014 et 2019 aient été transférés. Or de nombreux embryons à savoir 139 dans le groupe FSH quotidienne et 77 dans le groupe corifollitropine alpha étaient encore vitrifiés au 31/12/2019 donc leur issue en cas de transfert était méconnue. Pour certains couples, l'appréhension d'un nouvel échec est tellement grande qu'ils tardent à effectuer les TEC issus d'un don d'ovocytes. D'autres couples ont vécu une séparation ou sont parvenus à avoir une grossesse intraconjugale. Dans ces cas, certains décident de faire don de leurs embryons à des couples en attente d'accueil d'embryons.

D'autre part, des problèmes de vitrification embryonnaire sont probablement une explication aux taux de grossesses évolutives médiocres. Un changement de kit de vitrification réalisé en 2018 en a été la cause.

Une cohorte rétrospective a comparé l'issue des naissances vivantes en fonction si le transfert embryonnaire était réalisé à frais ou congelé chez 33 863 couples receveurs d'ovocytes entre 2014 et 2017. Dans cette étude, un TEF était réalisé dans 29.5% des transferts effectués. Des blastocystes étaient transférés dans 92.4% des TEF contre 96.5% des TEC. Le taux de naissances vivantes après le TEF était de 56.6% versus 44.0% en TEC sans différence significative (53).

Dans une population de femmes infertiles (SOPK exclu), une étude a comparé le taux de grossesses évolutives après un premier transfert d'embryon selon s'il était frais ou congelé. Après le 1^{er} cycle, une grossesse évolutive était mentionnée dans 36.3% des TEC contre 34.5% des TEF (54).

Ainsi, il n'y aurait pas de perte de chance de recevoir un embryon congelé ou frais chez les femmes infertiles. Les statistiques de notre centre en 2020 vont aussi dans ce sens avec un taux de grossesses évolutives en TEF de 35% et en TEC de 31% dans les transferts d'embryons J5/J6.

Chez les patientes en cours de FIV, le bénéfice d'effectuer un TEC s'explique parfois par la présence d'un SHO mais aussi par une avance de maturation endométriale en FIV d'où la nécessité de reporter le transfert pour respecter la fenêtre d'implantation (55).

La fenêtre d'implantation est un critère à bien respecter pour optimiser les chances de grossesses chez nos patientes. Navot et al. (56) a démontré un taux de grossesses évolutives de 32.4% lorsque les embryons étaient transférés sans dépasser +/- 1.5 jours par rapport à la fenêtre d'implantation. Dans cette étude, aucune implantation embryonnaire n'était mentionnée lorsque les embryons étaient transférés au-delà de cette période. C'est pourquoi en l'absence de synchronisation optimale avec la donneuse d'ovocytes, le TEC est l'option de choix.

Les améliorations de notre centre dans la vitrification embryonnaire ouvrent la porte à de meilleurs taux de grossesses chez les couples receveurs par une optimisation des embryons et du respect de la fenêtre d'implantation. Si seuls les problèmes liés à la vitrification embryonnaire expliquent nos résultats en TEC sur cette période et plus particulièrement en 2018-2019 conjointement à l'utilisation de la corifollitropine alpha, une amélioration des taux de grossesses évolutives pourrait être visible prochainement. En effet, au vu des nombres plus élevés d'ovocytes matures, d'embryons et de leur qualité, le nombre de grossesses devrait suivre cette tendance.

5.5 Questionnaire

5.5.1 En cours de traitement : faisabilité et degré de satisfaction

Par rapport à l'aide paramédicale aux injections, le recours à un passage infirmier était plus important dans le groupe corifollitropine alpha même si aucune différence significative n'était notée. Nous n'avons pas retrouvé d'explications sur ce point car la corifollitropine alpha est délivrée en seringue pré-remplie, de même pour les traitements par rFSH (Puregon® ; MSD) et r-hFSH (Gonal-F® ; MERCK). Les injections de triptoréline (Décapeptyl® ; IPSEN) étaient à reconstituer, c'est pourquoi certaines donneuses avaient eu recours à un passage infirmier partiel seulement pour ce traitement.

Le vécu de la stimulation ovarienne était similaire entre les deux groupes même si globalement les notes étaient inférieures dans le groupe corifollitropine alpha. Les hypothèses émises pouvant expliquer cet écart sont :

- Un biais de mémorisation. Le protocole antagoniste par corifollitropine alpha était dans notre travail chronologiquement plus récent donc moins soumis à ce biais.
- Un passage infirmier davantage représenté dans le groupe corifollitropine alpha. Bien qu'il soit un souhait pour ces femmes, il représente une intrusion dans leur vie et impose un horaire souvent choisi par le professionnel.
- Un taux d'hyperstimulation ovarienne plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha. Il est possible que le degré de satisfaction soit plus faible en partie à cause des effets indésirables ressentis.

Les donneuses interrogées avaient pour la plupart aucun élément comparatif par rapport notamment au nombre total d'injections car la majorité de ces femmes avaient donné une fois. Dans notre travail, 3 femmes ont donné 2 fois leurs ovocytes avec ces 2 protocoles. Un protocole antagoniste avec de la FSH quotidienne était le traitement de stimulation pour le premier don puis pour la seconde fois de la corifollitropine alpha les 7 premiers jours de la stimulation. Chez ces femmes, les résultats du questionnaire n'avaient pas démontré de différence entre les deux protocoles. L'une des patientes avait même eu l'impression d'avoir eu plus d'injections avec le second protocole. En effet, une des limites de notre étude rétrospective était un biais de mémoire lors de la soumission du questionnaire qui peut fausser certains résultats. Dans la littérature, Requena et al. (3) rapporte que 75% des femmes stimulées par corifollitropine alpha et ayant eu des précédentes stimulations par des injections quotidiennes de FSH étaient plus satisfaites par la corifollitropine alpha. Cependant, il faut rester prudent sur ce chiffre puisque l'effectif de population ayant eu les 2 protocoles était faible dans son étude avec seulement 16 donneuses.

De plus, même si le nombre d'injections de gonadotrophines était significativement plus faible dans le groupe corifollitropine alpha, seuls 5 jours sans aucune injection étaient décrits du fait de l'introduction de l'antagoniste au 6^{ème} jour en moyenne.

5.5.2 Effets secondaires à court et long terme

La grande majorité des femmes interrogées, indépendamment du protocole de stimulation, n'ont pas eu de problèmes médicaux (gynécologiques ou non) depuis le don d'ovocytes. Plus de 84% des patientes n'ont eu aucun problème gynécologique dans les suites du don. L'étude de V.Söderström-Antilla mentionne des complications gynécologiques de l'ordre de 5% en prenant en compte de l'endométriose, des atypies et dysplasies cervicales, des hyperplasies et polypes endométriaux, des fibromes, des insuffisances ovariennes prématurées et des cancers du sein (57). Les désordres gynécologiques les plus souvent mentionnés par les femmes sont souvent retrouvés avec l'âge : ménorragies, troubles du cycle et malheureusement cancer du sein. Il est difficile de conclure sur la relation de cause à effet du traitement de stimulation sur ces pathologies. Dans notre centre, il est souvent réalisé une mammographie chez les patientes de plus de 38 ans en attente d'une FIV afin de ne pas méconnaître une pathologie mammaire. Cependant, les donneuses d'ovocytes ne sont pas concernées puisque les dons ne sont pas autorisés après cet âge.

5.5.3 Avoir donné, redonner ?

La majorité des donneuses de notre étude ont réalisé un don unique. Aucune donneuse n'avait donné plus de 2 fois dans sa vie et l'ensemble de leurs dons avait été fait au CHU de Caen. Il n'y a donc pas de biais par rapport à un don passé effectué dans un autre centre dans l'interprétation des réponses au questionnaire.

Toutes les patientes ayant fait un deuxième don dans le groupe corifollitropine alpha avaient préalablement fait un don en protocole FSH quotidienne. Cependant, la réciproque était fausse. En effet, aucune donneuse n'avait redonné ou était en cours de don au moment de l'appel chez celles ayant fait un premier don avec le protocole corifollitropine alpha.

Dans notre étude, 69% des donneuses interrogées souhaiteraient redonner. Dans le groupe FSH quotidienne, la proportion de patientes désireuses de faire un nouveau don était significativement plus élevée. L'une des hypothèses pouvant expliquer cette différence était que la proportion des femmes ayant dépassé l'âge autorisé pour le don d'ovocytes était plus élevée dans le groupe FSH quotidienne au moment de la soumission du questionnaire. Sur les 40 femmes du groupe FSH quotidienne interrogées avec un âge limite atteint, seulement 6 femmes avaient formulé ne pas souhaiter faire de nouveau don même si elles en avaient eu la possibilité. Dans le groupe corifollitropine alpha, seulement une femme avait dépassé la limite d'âge et aurait souhaité redonner. En effet, ces patientes avaient dans une proportion plus importante eu une réponse par l'affirmative probablement du fait de l'impossibilité de réitérer un don, et ainsi minimiser peut-être le projet. Évaluer les motivations, la profession ou encore le niveau socio-économique des donneuses entre ces 2 groupes pourrait peut-être mettre en évidence un facteur confondant au traitement de stimulation dans le vécu du don et la possibilité de redonner.

Pour les patientes qui ne souhaitaient pas réitérer un don, les causes souvent évoquées étaient les contraintes liées au suivi du traitement : l'attente pour les contrôles échographiques surtout mais aussi le fait de méconnaître la date de la ponction et le manque d'anticipation dans leur activité professionnelle. Barri P. avait analysé les motifs de mécontentement et rapportait qu'en Espagne les donneuses se plaignaient du temps d'attente pour les échographies et les prises de sang puis dans 86% des cas la perturbation de leur vie professionnelle ou de leurs études (58).

Dans notre étude, une femme a déploré le manque d'empathie du personnel soignant. Ceci est décrit également dans l'étude de Kalfoglou (59) aux États-Unis où certaines femmes décrivent le suivi médical comme « froid et impersonnel ». Dans une autre étude (60), certaines femmes se sont senties abandonnées parce qu'elles n'ont pas été recontactées après leur don d'ovocytes. Peut-être faudrait-il mettre en place un appel systématique dans les jours suivant le don ? Ceci permettrait de prendre de leurs nouvelles et ainsi pouvoir refaire un point sur leur vécu du don. Notre travail ne s'est pas attaché à comparer les profils des donneuses par rapport à leur vécu du don. Des différences d'expérience pourraient certainement être mises en évidence selon si le don était altruiste ou relationnel. Ceci aurait certainement davantage sa place que comparer les donneuses selon leur protocole de traitement.

Pour 82 à 98% des donneuses d'ovocytes selon les études, la principale motivation était majoritairement l'altruisme (61)(62)(63). Dans l'étude de Kretz et al. (62), les raisons du don étaient l'altruisme associé à une autoconservation dans 13.8% des cas ou associé à une autovalorisation chez 17.9% des femmes. Dans 24.6% des cas une utilité pour soi était mentionnée.

Les dispositions du décret de 2015 donnent des possibilités aux nullipares souhaitant une autoconservation (17). Dans notre étude, l'autoconservation est anecdotique puisque seules 2 donneuses ont vitrifié 7 et 9 ovocytes. Certaines ont décidé le jour de la ponction de tout accorder au don car le nombre d'ovocytes était souvent insuffisant pour permettre d'obtenir une naissance vivante issue des ovocytes vitrifiés. Dans le cadre du don, le nombre d'ovocytes autoconservés est souvent insuffisant. Dans la littérature, 40.8 à 46% d'accouchements sont obtenus à partir de 8 ovocytes vitrifiés et 85.2% entre 10 et 15 ovocytes (64)(65). Le rendement pour obtenir une naissance vivante est insuffisant lors d'un don d'ovocytes. Pour améliorer les chances de naissances vivantes à la suite d'une autoconservation ovocytaire, un second don permettrait de cumuler les ovocytes vitrifiés. Ceci pourrait être une forme d'incitation à redonner mais serait dans une démarche moins altruiste.

De manière générale, 41.3% des femmes souhaitaient une forme de suivi après le don, le plus souvent chez les nullipares (62). Suite à la consultation psychologique, préciser le profil des patientes pourrait nous aider à avoir un accompagnement adapté aux besoins de chaque femme et à la reconnaissance attendue.

5.5.4 Contraintes au don

Plus de la moitié des donneuses, indépendamment du protocole de stimulation, avaient mentionné comme contrainte majeure l'organisation des contrôles échographiques et prises de sang lors de la stimulation ovarienne. C'est aussi ce même argument qui était cité comme réponse au fait de ne pas vouloir redonner. Dans notre centre, nous proposons à la donneuse de choisir la période sur laquelle elle pouvait se rendre plus disponible afin de minimiser l'impact du don sur son organisation professionnelle et/ou familiale. Malheureusement, nous ne pouvions dater que la semaine de ponction lors de la programmation sans être précis au jour près. Lors d'un don, comme les patientes en attente d'une FIV, les monitorages peuvent se faire au CHU et à l'extérieur du CHU dans des cabinets libéraux ou hôpitaux périphériques. Au CHU, les patientes sont convoquées le matin et l'échographie de monitoring est réalisée selon l'ordre d'arrivée. L'idée pourrait être de réserver des créneaux spécifiques pour les patientes dans le cadre du don d'ovocytes mais certaines y verraient un privilège qu'elles ne méritent pas car elles se considèrent chanceuses d'avoir des enfants ou ne pas avoir à vivre les protocoles de FIV ; tandis que d'autres y verraient comme un geste car elles subissent une procédure contraignante sans bénéfice direct pour elles-mêmes. Il est difficile de répondre clairement car lors de l'appel téléphonique, le ressenti des patientes pouvait aller d'un extrême à l'autre ; quand certaines étaient trop valorisées et remerciées, d'autres se plaignaient d'un manque d'attention.

Afin d'alléger la surveillance de la stimulation ovarienne, qui représente la contrainte majeure chez ces femmes, le premier contrôle échographique souvent réalisé au 5^{ème} jour pourrait être supprimé et conserver seulement le bilan hormonal par une infirmière à domicile pour confirmer l'introduction de l'antagoniste. Ce premier contrôle a pour but la prescription de l'antagoniste de la GnRH.

La méta analyse d'Al-Inany (66) a comparé le taux de grossesses et l'incidence du pic de LH prématurée selon si l'antagoniste était débuté selon un jour fixe (6^{ème} jour de stimulation) ou selon une méthode flexible (follicule dominant ≥ 14 ou 15 mm selon les études). Les 4 études utilisaient un protocole de stimulation par FSH quotidienne et démontraient un taux de grossesses plus élevé dans le protocole fixe sans significativité statistique et aucune différence sur l'incidence du pic prématuré de LH. Emperaire (67) s'accorde pour dire que le monitoring de la stimulation ovarienne était allégé lors de l'introduction de l'antagoniste au 6^{ème} jour et que les taux de grossesses étaient maintenus entre l'introduction fixe ou flexible de l'antagoniste de la GnRH.

Dans la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé de 2010, l'antagoniste de la GnRH doit être débuté le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de stimulation en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et / ou du taux d'œstradiol circulant (30).

Dans un but de diminuer l'impact du monitoring de la stimulation chez les donneuses d'ovocytes, un contrôle hormonal simple réalisé au 5^{ème} jour par une infirmière à domicile pourrait être envisagé ou encore l'introduction systématique de l'antagoniste de la GnRH au 6^{ème} jour au vu de la littérature et de notre étude.

Contrairement à l'hypothèse qui avait été formulée lors de la conception de cette étude, peu de femmes interrogées se sont plaintes du nombre d'injections. Un biais de notre étude est sa rétrospectivité, ainsi il serait intéressant pour mieux évaluer l'impact du nombre d'injections de faire une étude prospective avec un plus grand effectif de population.

De nouvelles perspectives sont envisagées dans le traitement de stimulation ovarienne avec la prescription de progestatifs par voie orale à dose anti-ovulatoire pour inhiber le pic de LH. D'après la littérature, il y aurait de bons résultats en nombre d'ovocytes et d'embryons cependant d'autres études sont nécessaires pour mieux analyser cette pratique. Ceci serait une bonne indication chez les donneuses d'ovocytes par l'absence de transfert donc sans contrainte endométriale (68).

5.6 Points forts et limites de l'étude

Les points forts de l'étude étaient :

- Une faible littérature sur le sujet ;
- Bilan et impact sur notre pratique prochaine ;
- Exhaustivité des donneuses sur la période étudiée ;
- Double regard : résultats clinico-biologiques et vécu du don ;
- Fort taux de participation au questionnaire (87,5%).

Les limites de cette étude étaient :

- Son caractère rétrospectif et monocentrique ;
- Les différences d'effectifs avec un petit effectif pour le groupe corifollitropine alpha ;
- Une différence sur la proportion de TEF entre les 2 groupes ;
- Biais de mémorisation des patientes ayant réalisé leur don il y a plusieurs années ;
- Difficulté de vitrification embryonnaire dans les années 2018 et 2019.

6 Conclusion

La corifollitropine alpha est un traitement qui a prouvé son efficacité dans une population de donneuses d'ovocytes. Il permet de diminuer significativement le nombre d'injections de gonadotrophines pour privilégier le confort de ces patientes. Dans notre étude, malgré un dosage d'AMH significativement plus faible chez les donneuses du groupe corifollitropine alpha, les résultats en termes de grossesses évolutives (embryons frais et congelés confondus) sont équivalents au groupe FSH quotidienne. Malheureusement, les issues des grossesses en embryons congelés sont difficilement interprétables du fait de problématiques au sein de notre laboratoire. En ce qui concerne les TEF, le nombre d'ovocytes matures, d'embryons et la qualité embryonnaire, aucune différence significative n'est retrouvée. Cependant, une tendance est à noter en faveur de la corifollitropine alpha pour ces critères ; il serait intéressant de réaliser un travail avec des effectifs plus importantes qui permettraient peut-être de mettre en évidence une significativité.

Malgré l'hypothèse formulée lors de la conception de l'étude, le nombre d'injections ne constitue pas un frein chez les patientes interrogées. En revanche, l'organisation de la stimulation ovarienne, à savoir les contrôles de monitoring répétés, représente la contrainte principale.

La tolérance ainsi que les effets indésirables à moyen et long termes sont identiques mais une proportion plus importante de SHO est objectivée chez les patientes traitées par corifollitropine alpha.

Plusieurs perspectives peuvent être envisagées. Tout d'abord du point de vue des couples receveurs, au vu des meilleurs taux de grossesses évolutives en TEF, une amélioration de la synchronisation endométriale doit être l'un de nos objectifs dans le but de favoriser leur réalisation. Ainsi, il pourrait être proposé chez les receveuses d'ovocytes de pratiquer un cycle test systématique les mois précédents afin d'obtenir une préparation la plus synchrone possible avec la donneuse d'ovocytes.

Ensuite, du point de vue des donneuses, la sélection rigoureuse des patientes pouvant bénéficier de la corifollitropine alpha est indispensable afin de prévenir le SHO plus fréquent dans ce type de traitement.

Pour finir, l'amélioration du vécu et la facilité du don d'ovocytes doivent faire parties intégrantes de la prise en charge de ces patientes. Les changements dans notre pratique envisagés seraient l'introduction systématique d'un antagoniste de la GnRH au 6^{ème} jour de stimulation ou la suppression du contrôle échographique souvent réalisé au 5 ou 6^{ème} jour de stimulation. A la suite du don, un appel systématique serait instauré pour s'assurer

de l'absence de complication et l'évaluation de leur expérience du don. Certaines femmes ayant besoin d'un accompagnement plus soutenu, la consultation avec la psychologue pourrait cibler davantage le profil psychologique de chaque donneuse. Ainsi, l'équipe adaptera son discours et le suivi du don selon la reconnaissance attendue de la patiente.

A l'avenir, de nouvelles stratégies comme l'utilisation de la progestérone à dose anti-gonadotrope, l'amélioration de la vitrification embryonnaire et ovocytaire sont des nouvelles pistes pour diminuer les contraintes autant chez les donneuses que les couples receveurs.

7 Bibliographie

1. Kalfoglou AL. Navigating conflict of interest in oocyte donation. *Am J Bioeth AJOB*. 2001;1(4):W1.
2. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BMJL, Ijzerman-Boon PC, Fauser BCJM, et al. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2009;24(12):3063-72.
3. Requena A, Cruz M, Collado D, Izquierdo A, Ballesteros A, Muñoz M, et al. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α . *Reprod Biomed Online*. 1 mars 2013;26(3):253-9.
4. Seyhan A, Ata B. The role of corifollitropin alfa in controlled ovarian stimulation for IVF in combination with GnRH antagonist. *Int J Womens Health*. 8 août 2011;3:243-55.
5. Park HY, Lee MY, Jeong HY, Rho YS, Song SJ, Choi B-C. Efficacy of corifollitropin alfa followed by recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for Korean women undergoing assisted reproduction. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(2):62.
6. Zahiri Sorouri Z, Pourmarzi D, Safar Khah N. Corifollitropin- α compared to daily r-FSH in for patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: Clinical trial study. *Int J Reprod Biomed*. 7 mars 2019;17(1):23-32.
7. Benchabane M, Santulli P, Maignien C, Bourdon M, De Ziegler D, Chapron C, et al. Valeurs comparées de la corifollitropine alpha et de la FSH quotidienne dans la stimulation ovarienne des donneuses d'ovocytes. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 févr 2017;45(2):83-8.
8. Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. *Reprod Biomed Online*. janv 2006;12(2):153-62.
9. 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.
10. 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*. janv 1984;307(5947):174-5.
11. Letur H. État des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2007;36(8):727-37.
12. Le Lannou D. Quelle stratégie pour améliorer le recrutement des donneurs de gamètes ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 déc 2013;41(12):711-4.

13. Karpel L, Flis-Trèves M, Blanchet V, Olivennes F, Frydman R. [Oocyte donation: parents's secrets and lies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2005;34(6):557-67.
14. LOI no 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.
15. Faire un don d'ovocytes | CECOS. Disponible sur : https://www.cecocos.org/?page_id=4848
16. Dons d'ovocytes et de spermatozoïdes : campagne nationale - Agence de la biomédecine. 2018. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/Dons-d-ovocytes-et-de,1202>
17. 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. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031794434>
18. Hernández-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *Indian J Med Res*. avr 2016;143(4):420-7.
19. Asch R, Balmaceda J, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, et al. Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer as treatment for premature ovarian failure. *Lancet Lond Engl*. 21 mars 1987;1(8534):687.
20. Letur-Könirsch H, Granet P. Le don d'ovocytes : pour quelles indications ? *J Francais Psychiatr*. 2003;no20(3):8-10.
21. Agence de la biomédecine. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/don-dovocytes-0>
22. de La Rochebrochard E. 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France. *Popul Sociétés Bull Mens Inf Démographiques Économiques Soc*. 1 juin 2018;556:1-4.
23. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. févr 2011;17(1):46-54.
24. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. mars 2009;91(3):705-14.
25. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod Oxf Engl*. sept

2009;24(9):2264-75.

26. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* août 1988;50(2):298-307.
27. Netgen. Quand traiter l'infertilité et comment déterminer le degré d'urgence ?. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-53/31086>
28. Frydman R. Infertilité. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/infertilite-9782294745904.html>
29. Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update.* 16 janv 2009;15(3):309-21.
30. ELONVA (corifollitropine alfa). Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_990918/fr/elonva-corifollitropine-alfa
31. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 1 juin 2011;26(6):1270-83.
32. Bes MR de, Catalán IB, Milán FP, Gutiérrez J, Group on behalf of the SC. Developing and testing a new instrument to measure women's satisfaction with controlled ovarian stimulation treatment. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1 mars 2013;34(1):53-8.
33. 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.* 1 avr 1990;53(4):666-72.
34. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2017;217(2):129-40.
35. Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res.* 3 juin 2015 ;8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465305/>
36. Chen CD, Chen HF, Lu HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2000;15(5):1037-42.
37. Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C, Wu Y-L, Shih Y-T, Ho H-N, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2008;23(1):160-7.

38. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. Prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. *J Obstet Gynaecol Can.* 1 déc 2016;38(12):S512-24.
39. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril.* sept 2000;74(3):429-38.
40. Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* août 2008;14(4):321-33.
41. [elonva-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elonva-epar-public-assessment-report_en.pdf). Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elonva-epar-public-assessment-report_en.pdf
42. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, Rombauts L, IJzerman-Boon PC, Mannaerts BMJL. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online.* 1 avr 2012;24(4):410-9.
43. Garcia-Velasco JA. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger with vitrification of oocytes or embryos. *Fertil Steril.* 1 mars 2012;97(3):527-8.
44. Fatemi HM, Garcia-Velasco J. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril.* 1 avr 2015;103(4):870-3.
45. Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online.* juill 2010;21(1):66-76.
46. Human WSG on ASGF in the, Organization WH. Agents stimulating gonadal function in the human : report of a WHO Scientific Group [meeting held in Geneva from 28 August to 1 September 1972] [Internet]. World Health Organization; 1973. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38216>
47. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):2931-7.
48. Guo J-L, Zhang D-D, Zhao Y, Zhang D, Zhang X-M, Zhou C-Q, et al. Pharmacologic Interventions in Preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* 11 janv 2016;6:19093.
49. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1991;6(10):1395-9.

50. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* mai 1999;71(5):808-14.
51. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1988;159(1):210-5.
52. Veeck LL. Fertilization and early embryonic development. *Curr Opin Obstet Gynecol.* oct 1992;4(5):702-11.
53. Insogna IG, Lanes A, Lee MS, Ginsburg ES, Fox JH. Association of Fresh Embryo Transfers Compared With Cryopreserved-Thawed Embryo Transfers With Live Birth Rate Among Women Undergoing Assisted Reproduction Using Freshly Retrieved Donor Oocytes. *JAMA.* 12 janv 2021;325(2):156-63.
54. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):137-47.
55. Teh W-T, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet.* nov 2016;33(11):1419-30.
56. Navot D, Scott RT, Driesch K, Veeck LL, Liu H-C, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril.* 1 janv 1991;55(1):114-8.
57. Söderström-Anttila V, Miettinen A, Rotkirch A, Nuojua-Huttunen S, Poranen A-K, Sälevaara M, et al. Short- and long-term health consequences and current satisfaction levels for altruistic anonymous, identity-release and known oocyte donors. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2016;31(3):597-606.
58. Barri P. Indications et résultats du don d'ovocyte en Espagne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2005;34(7, Part 2):45-7.
59. Kalfoglou AL, Gittelsohn J. A qualitative follow-up study of women's experiences with oocyte donation. *Hum Reprod.* 1 avr 2000;15(4):798-805.
60. Boutelle AL. Donor Motivations, Associated Risks and Ethical Considerations of Oocyte Donation. *Nurs Womens Health.* 1 avr 2014;18(2):112-21.
61. Borgstrøm MB, Nygaard SS, Danielsen AK, Kesmodel US. Exploring motivations, attitudes and experiences of oocyte donors: A qualitative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(8):1055-62.
62. Kretz M, Ohl J, Letur H, Guivarch A, Catteau-Jonard S, de Mouzon J. Enquête comparative sur le profil et les motivations des donneuses d'ovocytes françaises en 2017-

2018. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 11 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718920301574>
63. Platts S, Bracewell-Milnes T, Saso S, Jones B, Parikh R, Thum M-Y. Investigating attitudes towards oocyte donation amongst potential donors and the general population: a systematic review. *Hum Fertil*. 15 avr 2019;0(0):1-13.
64. 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 Oxf Engl*. juin 2012;27(6):1606-12.
65. 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*. mars 2016;105(3):755-764.e8.
66. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online*. janv 2005;10(5):567-70.
67. Emperaire JC. [Introduction of the antagonist: on a determined day or depending on follicular growth?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2004;33(6 Pt 2):3S39-41.
68. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online*. août 2019;39(2):321-31.

8 Annexes

8.1 Annexe 1 - Classification des embryons J2 et J3.

La classification utilisée au laboratoire et présentée ci-dessous s'inspire de la classification Espagnole « The ASEBIR consensus scheme » présentée par Gloria Calderon lors de « the Istanbul consensus workshop on embryo assessment »

Transfert et congélation OK	A	Top embryon
	B	embryon de bonne qualité,
	C	embryon de qualité altérée
Pas de transfert, pas de congélation	D	qualité très altérée et embryons multi nucléés.
	E	qualité très altérée, fragments anucléés +++

nb de cellules à J2	Typique /Legèrement Atypique/ Atypique	% de fgts anucléés	cotation ABCDE		nb de cellules à J2	Typique /Legèrement Atypique/ Atypique	% de fgts anucléés	cotation ABCDE
2	T 	< 10%	B		5	T	< 10%	B
		10-30%	C				10-30%	C
		30-50%	D				30-50%	D
	LA 	< 10%	C			LA	< 10%	B
		10-30%	D				10-30%	C
		30-50%	D				30-50%	D
	A 	< 10%	C			A	< 10%	C
		10-30%	D				10-30%	D
		30-50%	E				30-50%	D
3	T 	< 10%	B		> 5	T	< 10%	B
		10-30%	C				10-30%	C
		30-50%	D				30-50%	D
	LA 	< 10%	B			LA	< 10%	C
		10-30%	C				10-30%	D
		30-50%	D				30-50%	D
	A 	< 10%	C			A	< 10%	D
		10-30%	D				10-30%	D
		30-50%	D				30-50%	E
4	T 	< 10%	A			> 50% E		
		10-30%	B					
		30-50%	D					
	LA	< 10%	B					
		10-30%	C					
		30-50%	D					
	A	< 10%	C					
		10-30%	D					
		30-50%	D					

8.2 Annexe 2 - Questionnaire : évaluation à distance du vécu du don d'ovocytes et de l'impact du traitement de stimulation chez les donneuses.

1) Avez-vous sollicité une infirmière pour les injections du traitement de stimulation ?

- Oui
- Non
- Partiellement

2) Coter de 0 à 5 le degré de satisfaction par rapport (0 mauvais, 5 excellent) :

à la durée du traitement.	0	1	2	3	4	5
au nombre total d'injections nécessaires.	0	1	2	3	4	5
à l'impact du traitement dans mes activités quotidiennes.	0	1	2	3	4	5
aux effets secondaires occasionnés par le traitement par rapport à ce que je m'attendais.	0	1	2	3	4	5

3) Avez-vous eu des problèmes gynécologiques :

▪ dans les 3 mois suivants le don ?

- Oui

Si oui lesquels :

- Douleurs lors des règles
- Troubles du cycle
- Saignements plus abondants lors des règles et/ou en dehors des règles
- Douleurs pelviennes
- Infertilité
- Cancer du sein / ovaire / endomètre
- Autre (préciser) :

- Non

▪ depuis le don d'ovocytes ?

- Oui

Si oui lesquels :

- Douleurs lors des règles
- Troubles du cycle
- Saignements plus abondants lors des règles et/ou en dehors des règles
- Douleurs pelviennes
- Infertilité
- Cancer du sein / ovaire / endomètre
- Autre (préciser) :

- Non

4) Avez-vous eu des problèmes médicaux (hors gynécologiques)

▪ dans les 3 mois suivants le don ?

- Oui

Si oui le(s)quel(s) :

- Non

▪ depuis le don d'ovocytes ?

- Oui

Si oui le(s)quel(s) :

- Non

5) Combien de fois avez-vous donné vos ovocytes ?

- 1
- 2
- > 2

6) Souhaitez-vous redonner ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?

- Effets secondaires du traitement de stimulation
- Nombre élevé d'injections
- Suivi du traitement contraignant (prises de sang et échographies de contrôle)
- Impact global trop important du don sur l'organisation professionnelle / familiale
- Douleur / anxiété par rapport à la ponction ovocytaire
- Autre (préciser) :

Pour les patientes du groupe FSH quotidienne dont le nombre élevé d'injections a été coché :

Si l'on vous informait de la possibilité qu'une injection puisse remplacer 7 injections quotidiennes, changeriez-vous d'avis quant à la possibilité d'un prochain don ?

- Oui
- Non

7) Citer parmi les contraintes suivantes au don celle qui pour vous est la plus difficile ?

- Nombre des consultations pré-don
- Effets indésirables liés au traitement de stimulation
- Nombre important d'injections
- Organisation des contrôles échographiques et prises de sang
- Ponction
- Autre (préciser) :

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BEAUSSIRE Clémence

TITRE DE LA THESE : Stimulation ovarienne par de la corifollitropine alpha versus FSH quotidienne chez les donneuses d'ovocytes : efficacité et vécu.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Objectifs : Démontrer que le nombre de grossesses évolutives est équivalent entre la corifollitropine alpha et la FSH quotidienne. Comparer les critères clinico-biologiques, la tolérance et la satisfaction des donneuses d'ovocytes.

Matériels et méthodes : De janvier 2014 à décembre 2019, 105 dons ont été analysés issus d'une cohorte de 96 donneuses d'ovocytes : 81 en FSH quotidienne et 24 dans le groupe corifollitropine alpha. La population était comparable exceptée pour l'AMH significativement plus faible dans le groupe corifollitropine alpha. La tolérance et la satisfaction ont été évaluées par un questionnaire téléphonique.

Résultats : La durée de stimulation, le nombre total d'ovocytes recueillis et en métaphase II étaient équivalents. Le taux de fécondation était significativement plus élevé dans le groupe corifollitropine alpha (86.4% vs 76.4%, $p=0.02$), de même pour le nombre total d'embryons par don (11.8 ± 6.39 vs 8.30 ± 5.34 , $p=0.02$). La survenue d'une hyperstimulation ovarienne était plus élevée dans le groupe corifollitropine alpha (17% vs 9.9%, $p=0.46$). Le taux de grossesses évolutives n'était pas différent. Le vécu du don et les effets à court et long termes étaient similaires. La contrainte majeure au don était l'organisation du monitoring de la stimulation chez plus de la moitié des femmes.

Conclusion : La corifollitropine alpha offre une efficacité équivalente avec des résultats encourageants en nombre d'embryons et de grossesses évolutives. L'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne est plus élevée chez ses utilisatrices. Alléger le monitoring est une piste de réflexion pour améliorer le confort des donneuses.

MOTS CLES : Corifollitropine alpha, FSH quotidienne, stimulation ovarienne, donneuse d'ovocytes, expérience, degré de satisfaction.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Ovarian stimulation by corifollitropin alfa versus daily FSH in oocyte donors: efficacy and experience.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Objectives: To demonstrate that ongoing pregnancy rate is equivalent between corifollitropin alfa and daily FSH. Compare the clinical and biological criteria, tolerance and satisfaction of oocyte donors.

Materials and methods: From January 2014 to December 2019, 105 donations were analyzed from a cohort of 96 oocyte donors : 81 in daily FSH and 24 in the corifollitropin alfa group. The population was comparable except for the significantly lower AMH in the corifollitropin alfa group. Tolerance and satisfaction were assessed by a telephone questionnaire.

Results: The duration of stimulation, the total number of oocytes retrieved and in metaphase II were equivalent. The fertilization rate was significantly higher in the corifollitropin alfa group (86.4% vs 76.4%, $p=0.02$), as was the total number of embryos per donation (11.8 ± 6.39 vs 8.30 ± 5.34 , $p=0.02$). Ovarian hyperstimulation syndrome incidence was higher in the corifollitropin alfa group (17% vs 9.9%, $p=0.46$). Ongoing pregnancy rate was not different. The donation experience and the short and long term effects were similar. The major constraint on donation was the organization of stimulation monitoring for more than half of the women.

Conclusion: Corifollitropin alfa offers equivalent efficacy with encouraging results in terms of number of embryos and ongoing pregnancies. Ovarian hyperstimulation syndrome incidence is higher among its users. Reducing monitoring is a line of thought to improve the comfort of donors.

KEY WORDS : corifollitropin alfa, daily FSH protocol, oocyte donor, ovarian stimulation, experience, degree of satisfaction.