



HAL
open science

Résultats du don en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne des donneuses d'ovocytes, étude rétrospective au CECOS de Bordeaux

Anaïs Lecomte

► **To cite this version:**

Anaïs Lecomte. Résultats du don en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne des donneuses d'ovocytes, étude rétrospective au CECOS de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03629415

HAL Id: dumas-03629415

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03629415>

Submitted on 4 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le Jeudi 24 Mars 2022
par **Anaïs LECOMTE**
Née le 10 Janvier 1992 à Douai (59)

Résultats du don en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne des
donneuses d'ovocytes, étude rétrospective au CECOS de Bordeaux

Directeur de thèse

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Rapporteur

Madame le Professeur Catherine RONGIÈRES

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKÉ	Président
Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ	Juge
Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS	Juge
Madame le Docteur Valérie BERNARD	Juge
Madame le Docteur Jennifer CARRIÈRE	Juge
Madame le Docteur Sandrine FRANTZ	Directeur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Claude HOCKÉ,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.
Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon internat, notamment au cours des consultations du mardi après-midi ou des staffs d'AMP.
Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail
et du temps que vous y avez consacré.
Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie de l'intérêt porté à mon travail.
Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Valérie BERNARD,

Merci pour ta gentillesse et ton enthousiasme dans ton travail.
Ces 3 mois de stage à tes côtés ont été riches en enseignement.
Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon travail de mémoire de DES,
avec écoute, bienveillance et rigueur et de participer aujourd'hui à mon jury de thèse.

À Madame le Docteur Jennifer CARRIÈRE,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de m'avoir donné ton avis au cours de l'élaboration de cette thèse. Merci pour ton enseignement et ta rigueur au cours de ces différents semestres passés à tes côtés.
Sois assurée de mon respect et de ma gratitude.

À Madame le Docteur Sandrine FRANTZ,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir guidée tout au long de ce travail et plus largement au cours de mes différents stages au CHU.
Merci pour votre dynamisme et franchise, j'admire votre efficacité dans votre travail.
Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Professeur Catherine RONGIÈRES,

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail qui se voit enrichi de votre savoir et de votre expérience. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et de ma reconnaissance.

À mes anciens maîtres de stage,

À Monsieur le Professeur Antoine TABARIN et son équipe,

Merci de m'avoir permis de découvrir le métier d'interne avec sérénité et encadrement au cours de mon premier semestre. Merci de m'avoir enseigné les subtilités de l'endocrinologie, votre passion et expertise pour votre discipline sont une grande source d'inspiration.
Soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Éric ROUSSEAU et son équipe,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service pour y découvrir la Gynécologie.
C'est avec grand plaisir que j'y reviendrai très prochainement !

À Monsieur le Docteur Joël AMBLART et son équipe,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service et merci pour votre enseignement, notamment en chirurgie gynécologique.

À Madame le Docteur Hélène TISSOT et son équipe,

Merci pour ce semestre avec vous
et pour votre confiance qui m'a permis d'acquérir une grande autonomie.

**Aux gynécologues libérales, le Dr Sandrine BRUGÈRE, le Dr Andrée MONCLAS,
le Dr Anouch BONNEFOI et le Dr Pascale MAZIÈRE,**

Merci de m'avoir permis de découvrir la gynécologie en dehors de l'univers hospitalier, de m'avoir ouvert les portes de vos cabinets sans restriction et de m'avoir donné votre confiance pour prendre soin de vos patientes. J'ai beaucoup appris à vos côtés, tant sur le plan professionnel qu'humain et, même si le stage fut court, j'en garde un merveilleux souvenir.

À tout le service de gynécologie de Libourne,

Je ne pouvais espérer un meilleur dernier semestre en votre compagnie !
Merci à tous pour votre enseignement, votre bonne humeur et tous ces agréables repas au soleil de l'internat !
Merci particulièrement au Dr Rouget pour son encadrement et enseignement.

Au service de Gynécologie du CHU de Bordeaux,

À Madame le Professeur Claudine MATHIEU,

Merci pour votre accompagnement, vos conseils et votre profond engagement envers les internes de gynécologie médicale.

Je suis honorée d'avoir pu travailler à vos côtés au cours de mes premières années d'internat.
Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

À Madame le Docteur Marie LAMBERT,

Merci pour ton enseignement et ta gentillesse
Tu es pour moi un modèle de professionnalisme et de qualités humaines
envers tes patientes.

À toutes les chefs de cliniques et assistantes,

Merci pour votre enseignement et votre aide en toute situation !
Merci pour vos conseils si importants pour la suite et tous ces bons moments en votre compagnie.

À mes proches et amis,

À toutes ces belles rencontres de la fac de Lille,

**À Amandine, Constant, Edouard, Anne, Anthony, Bénédicte, Baptiste, Jeanne, Quentin,
Camille, Timothée, Simon, Louis, Thibault ...**

Merci pour tous ces bons moments à vos côtés
et merci d'avoir rendu ces longues années d'études plus légères par votre présence.
Malgré les années et la distance, vous restez de fidèles amis
et vous revoir est à chaque fois source de grands moments !

Un merci tout particulier à Constance,

Ensemble depuis le premier jour de fac, tellement d'heures de cours passées toutes les deux !
Merci pour ta présence et ton amitié depuis ces nombreuses années
et pour avoir rempli ton rôle de demoiselle d'honneur à merveille.
De si belles choses t'attendent et j'en suis tellement heureuse pour toi !

À mes co-internes de promo,

À Chloé,

Tellement de semestres passés avec toi, avec autant de débriefs de fin de journée !
À toutes ces discussions sur notre vélo au milieu du rond-point de l'hôpital parce que
« Ah mais attends, je t'ai pas raconté ! »
Au delà d'une co-interne, tu es devenue une véritable amie et même une parfaite demoiselle
d'honneur ! Alors merci d'avoir été là pendant toutes ces années.

À Jeanne,

Ma binôme officielle du CHU, toujours avec 3 semaines d'avance sur le staff d'AMP !
Je savais qu'avec toi à mes côtés, rien n'était insurmontable !
Tellement hâte de venir te voir à Saint Malo et de voir le nouveau petit breton !

À Elisabeth,

J'ai toujours admiré ton calme et ta gentillesse à toute épreuve !
À ton escalade de barrière de parking le premier soir qui me donne encore des frissons ...

À tous mes co-internes pendant ces 10 semestres,

Que de souvenirs et d'aventures inoubliables avec vous ...
Merci pour tous ces moments partagés ensemble.

À mes parents,

Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue pendant ces dix années d'études.
Merci pour le soutien logistique sans faille et notamment tous ces allers-retours le dimanche soir
vers Lille, chargés de bons petits plats !
Plus largement, merci de m'avoir toujours donné la possibilité de réaliser mes rêves et d'avoir
toujours cru en moi.

À mon frère,

Merci d'avoir toujours cru en moi dans ces études à ta façon
Parce que « si toi tu ne l'as pas ce concours, personne ne l'aura »
Je suis fière d'être la marraine de Lilian.

À Mamie,

pour qui je suis Docteur depuis la première année de médecine.
Cette fois, ça y est !

À Nathalie et Guy,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille
et de m'avoir hébergée au cours de quelques stages à Valenciennes.
Hâte de venir plus régulièrement à Annecy !

Aux deux hommes de ma vie,

Tout d'abord à Toi,

Toi qui, au cours de ces dix dernières années, a su passer habilement de voisin de fac à mari.
Quel chemin parcouru ensemble ... Je nous revois encore lors de ce premier jour de stage, tellement fiers d'enfiler notre belle blouse toute blanche mais tellement à apprendre !

Merci de m'avoir accompagnée, soutenue et encouragée pendant ces longues années d'études.
Toutes ces heures passées à réviser et à découper nos livres !

Merci d'avoir toujours accepté de me suivre dans mes projets, que ce soit à Bordeaux ou à l'autre bout du monde.

Et surtout, merci de m'avoir offert le plus beau des cadeaux.

À Gaspard,

Qui illumine nos vies (et nos nuits) depuis déjà plusieurs mois.
Tu es ma plus grande fierté et ma plus belle réussite.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux et figures	10
Abréviations	12

<u>INTRODUCTION</u>	13
---------------------------	----

Première partie : État des connaissances

I) Le don d'ovocytes	14
A) Historique du don d'ovocytes	14
1) Développement de la technique de don	14
2) Évolution de l'encadrement législatif en France	14
B) Épidémiologie	15
C) Le parcours du don en France	18
1) Pour la donneuse	18
a) Première consultation d'information	18
b) Deuxième consultation	18
c) Stimulation ovarienne	19
d) Ponction et recueil ovocytaire	21
2) Pour le couple receveur/femme seule	22
a) Les indications	22
b) Les consultations médicales	22
c) Bilan pour le couple/femme seule	23
d) Préparation endométriale et transfert embryonnaire	23
3) Après le don	24
a) Nombre d'enfants issus du don	24
b) Anomalies génétiques découvertes après le don	24
II) La réserve ovarienne	25
A) Définition	25
B) Évolution au cours de la vie	25
C) Évaluation de la réserve ovarienne	26
1) Généralités	26
2) AMH	27
a) Définition et physiologie	27
b) Dosage de l'AMH	27
c) Résultats en AMP	28
3) CFA	29
a) Définition et réalisation	29
b) Résultats en AMP	29
4) Autres tests de la réserve ovarienne	30
a) FSH	30
b) LH	30
c) Inhibine B	30
d) Estradiol	30
5) Choix du meilleur test	31

III) Critères d'éligibilité de la donneuse	32
A) Dans le monde	32
B) En France	33
1) Âge	33
2) Réserve ovarienne	33
a) Dans la littérature	34
→ Les critères de Bologne	34
→ La classification POSEIDON	34
b) Dans les CECOS de France	35

Seconde partie : Notre étude

<u>MATÉRIELS ET MÉTHODES</u>	37
I) Objectifs de l'étude	37
II) Type d'étude	37
III) Population	37
A) Définitions des différentes populations.....	37
B) Critères d'exclusion.....	38
IV) Recueil des données.....	39
V) Analyse statistique	39

<u>RÉSULTATS</u>	40
I) Participation à l'étude	40
A) Candidates au don d'ovocytes	40
B) Donneuses d'ovocytes	42
1) Recueil ovocytaire	42
2) Ovocytes frais	43
3) Ovocytes vitrifiés	45
4) Taux de grossesse	47
5) Taux de fausses couches spontanées précoces	47
II) Caractéristiques de la population	48
A) Candidates au don d'ovocytes	48
B) Donneuses d'ovocytes	49
III) Résultats de l'étude	50
A) En fonction de l'âge	50
1) Nombre d'ovocytes matures	50
2) Taux de grossesse	50
B) En fonction de l'AMH	51
1) Nombre d'ovocytes matures	51
2) Taux de grossesse	53
C) En fonction du CFA	54
1) Nombre d'ovocytes matures	54
2) Taux de grossesse	56

<u>DISCUSSION</u>	57
I) Principaux résultats	57
A) En fonction de l'âge	57
B) En fonction de l'AMH	59
C) En fonction du CFA	60
D) En fonction de l'AMH et du CFA	61
II) Forces et limites de l'étude	62
A) Forces de notre étude	62
B) Limites de notre étude	62
III) Perspectives	63
<u>CONCLUSION</u>	65
Bibliographie	66
Annexes	71
Serment d'Hippocrate	82
Résumé	83

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Tableau n°1 : Dons d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2015 à 2018, ABM
Tableau n°2 : Évolution de l'activité d'AMP entre 2015 et 2018, ABM
Tableau n°3 : Dons d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2015 à 2018, ABM
Tableau n°4 : Effets de facteurs biologiques, de la vie reproductive et environnementaux sur l'AMH, Tal *et al*, 2017
Tableau n°5 : Nombre de premières consultations entre 2016 et 2020
Tableau n°6 : Récapitulatif des taux de grossesse
Tableau n°7 : Récapitulatif des taux de FCS
Tableau n°8 : Caractéristiques principales des candidates au don d'ovocytes
Tableau n°9 : Évolution du nombre de patientes de plus de 35 ans entre 2016 et 2020
Tableau n°10 : Évolution de la parité chez les patientes entre 2016 et 2020
Tableau n°11 : Caractéristiques principales des donneuses d'ovocytes
Tableau n°12 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction de l'âge
Tableau n°13 : Taux de grossesse en fonction de l'âge
Tableau n°14 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction de l'AMH
Tableau n°15 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1 et 2 d'AMH
Tableau n°16 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 2 et 3 d'AMH
Tableau n°17 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3 d'AMH
Tableau n°18 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3+4 d'AMH
Tableau n°19 : Taux de grossesse en fonction de l'AMH
Tableau n°20 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction du CFA
Tableau n°21 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1 et 2 de CFA
Tableau n°22 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 2 et 3 de CFA
Tableau n°23 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3 de CFA
Tableau n°24 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3+4 de CFA
Tableau n°25 : Taux de grossesse en fonction du CFA

- Figure n°1 : Nombre de tentatives de FIV classiques entre 2015 et 2018, ABM
- Figure n°2 : Nombre de tentatives de FIV ICSI entre 2015 et 2018, ABM
- Figure n°3 : Nombre de TEC entre 2015 et 2018, ABM
- Figure n°4 : Schéma thérapeutique du protocole antagoniste
- Figure n°5 : Schéma d'une ponction ovocytaire, site internet FIV.fr
- Figure n°6 : Évolution du stock folliculaire, adapté de De Vos *et al*, Lancet 2010
- Figure n°7 : CFA en échographie 2D et 3D, YL Echo
- Figure n°8 : Low prognosis groups, Poseidon Group, Fertil Steril, juin 2016
- Figure n°9 : Paramètres de la RO, DPC CECOS 2019, Papaxanthos
- Figure n°10 : Diagramme de flux des candidates au don d'ovocytes
- Figure n°11 : Diagramme de flux des donneuses d'ovocytes
- Figure n°12 : Diagramme de flux des ovocytes frais
- Figure n°13 : Diagramme de flux des ovocytes vitrifiés
- Figure n°14 : Odds ratios entre l'âge de la donneuse et le taux de grossesse chez la receveuse,
Donor age is paramount to success in oocyte donation, Cohen *et al*, 1999
- Figure n°15 : Corrélation entre le nombre d'ovocytes récupérés et le CFA,
Role of AFC in egg donation program, Barreto Melo, 2009

ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de la BioMédecine
AMH : Anti-Mullerian Hormone
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
ASRM : American Society for Reproductive Medicine
AT : Anti-Thrombine
BHCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique
CECOS : Centre d'Études et de Conservation des Oeufs et du Sperme
CFA : Compte des Follicules Antraux
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMV : CytoMégaloVirus
DO : Don d'Ovocytes
DPC : Développement Professionnel Continu
ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology
FCS : Fausse-Couche spontanée
FDR : Facteur De Risque
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GEU : Grossesse Extra-Utérine
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
HTLV : Human T Lymphotropic Virus
HSO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection
IMC : Indice de Masse Corporelle
LH : Luteinizing Hormone
MAX : Maximum
MIN : Minimum
NFS : Numération Formule Sanguine
POSEIDON : Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number
RO : Réserve Ovarienne
SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides
TCA : Temps de Céphaline Activée
TEC : Transfert d'Embryon Congelé
TP : Taux de Prothrombine
TPHA : Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
VIH : Human Immunodeficiency Virus
VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

INTRODUCTION

Le don d'ovocytes (DO) fait partie des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Il s'agit d'un don de gamètes d'une femme à un autre couple ou à une femme seule, pris en charge pour infertilité.

Ces dernières années, l'augmentation croissante des demandes de couples infertiles a créé une situation de pénurie, avec souvent des délais d'attente de plusieurs années avant un possible transfert d'embryon.

La dernière révision des lois de bioéthique (décret d'application en date du 29 Septembre 2021) a élargi l'accès à l'assistance médicale à la procréation aux couples de femmes et aux femmes seules. On peut donc s'attendre à une augmentation plus forte des demandes dans les prochains mois. (1)

En parallèle, le nombre de donneuses d'ovocytes augmente mais faiblement. Leur recrutement est donc devenu, plus que jamais, une question cruciale.

Toutes les femmes désirant effectuer un don d'ovocytes ne sont malheureusement pas retenues, ceci dû en partie à l'existence de critères d'exclusion.

Certains de ces critères d'exclusion ne sont pas homogènes, ni entre les différents pays du monde ni entre les différents Centre d'Études et de Conservation des Oeufs et du Sperme (CECOS) de France.

Nous avons voulu réévaluer la validité des critères d'exclusion actuellement en vigueur au CECOS de Bordeaux, notamment les critères concernant la réserve ovarienne des donneuses.

Pour cela, nous avons mis en place une étude rétrospective reprenant les données des donneuses d'ovocytes de ces cinq dernières années dans notre centre, étude que nous exposerons après un état des connaissances sur le sujet.

Première partie : État des connaissances

I) Le don d'ovocytes

A) Historique du don d'ovocytes

1) Développement de la technique de don

Depuis la première description de grossesse par Trounson *et al* en 1983 puis la publication par Lutjen *et al* de la première naissance en 1984, la technique du don d'ovocytes s'est développée avec succès partout dans le monde et notamment en France à partir de 1985. (2,3)

Au commencement, les ovocytes étaient obtenus principalement de femmes déjà en parcours de fécondation in vitro (FIV), ayant un excès d'ovocytes au moment de leur ponction. Aujourd'hui, la plupart des donneuses d'ovocytes sont des femmes sans infertilité et hors parcours d'AMP. (4)

2) Évolution de l'encadrement législatif en France

Dès 1989, le don d'ovocytes a vu son exercice encadré par les recommandations du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), reposant notamment sur les trois grands principes d'anonymat, de gratuité et de volontariat. (5,6)

Le don d'ovocytes a été ensuite légalisé par les premières lois de bioéthique de 1994. Celles-ci imposaient que les donneuses aient déjà procréer pour pouvoir donner. De plus, un délai de 6 mois entre le don et le transfert des embryons était obligatoire pour des raisons de sécurité sanitaire. Ce passage obligé par la congélation des embryons diminuait les chances de réussite du don d'ovocytes en France. (7)

Lors des lois de bioéthique de 2004, cette condition de délai a été supprimée permettant la réalisation de dons frais synchrones. (8) L'agence de biomédecine (ABM) a été également créée au même moment pour gérer et encadrer, entre autres, l'assistance médicale à la procréation.

Les lois de bioéthique de 2011 ont supprimé la condition d'avoir déjà procréé pour la donneuse (décret d'application datant d'octobre 2015). (9)

La dernière révision des lois de bioéthique de 2021 permet l'abandon du recueil du consentement du conjoint de la donneuse. Le double don de gamètes est désormais autorisé. L'accès à l'AMP est élargi aux couples de femmes et aux femmes seules. L'autoconservation de ses ovocytes sans raison médicale est désormais autorisée.

L'accès aux origines a également été autorisé. Les enfants nés d'une AMP peuvent désormais, à leur majorité, accéder à des données non identifiantes du donneur (âge, caractères physiques...) et/ou à l'identité du donneur. Tout donneur devra consentir à la communication de ces données avant de procéder au don. (1)

B) Épidémiologie

En 2018, les tentatives d'AMP ont fait appel aux gamètes issus d'un don dans 4 % des cas en France.

Le nombre de ponctions ovocytaires chez les donneuses a régulièrement augmenté chaque année entre 2015 et 2018. En 2018, 777 ponctions d'ovocytes ont abouti à un don.

Les dons suite à une FIV réalisée pour la donneuse elle-même sont minoritaires (2,1 %).

En majorité, les donneuses ont déjà au moins un enfant (61,6 %).

Depuis l'ouverture du don aux femmes n'ayant pas procréé, leur nombre augmente régulièrement (+ 96 % entre 2016 et 2018).

Entre 2015 et 2021, les donneuses n'ayant pas d'enfant pouvaient bénéficier d'une autoconservation d'une partie de leurs ovocytes ; en 2018, 42,9 % de ces donneuses en ont bénéficié. (10)

	2015	2016	2017	2018
Donneuses
Ponctions réalisées dans l'année ayant abouti à un don d'ovocytes	540	743	755	777
- Dons en cours de FIV/ICSI (ponction réalisée pour la donneuse elle-même, une partie de ses ovocytes ayant été réattribués)	14	20	13	16
- Dons chez des femmes ayant déjà procréé	525	579	501	479
- Dons chez des femmes n'ayant pas procréé	.	144	241	282
- Non renseigné	1	.	.	.
% dons en cours de FIV	2,6%	2,7%	1,7%	2,1%
Nombre de donneuses n'ayant pas procréé qui ont bénéficié d'une autoconservation	.	45	112	121
% de dons avec autoconservation / dons chez des femmes n'ayant pas procréé	.	31,3%	46,5%	42,9%

Tableau n°1 : Dons d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2015 à 2018, ABM

Depuis 2015, on note une augmentation progressive du nombre de tentatives, FIV et transferts d'embryons congelés (TEC), à partir d'ovocytes de donneuses, parallèlement à l'évolution du nombre de ponctions.

	2015	2016	2017	2018
Nombre de centres*
Nombre de laboratoires d'AMP	93	90	90	84 ^a
Nombre de centres clinico-biologiques	101	101	104	104 ^b
Nombre total d'inséminations artificielles	54167	52877	49366	47187
Inséminations intra-utérines intraconjugales	50714	49895	46395	44393
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3294	2982	2971	2794
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	159	0	0	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	92890	97321	102527	101524
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)
Intraconjugal	89829	94208	98931	97912
Don de spermatozoïdes	1613	1573	1613	1605
Don d'ovocytes	1297	1328	1816	1910

Tableau n°2 : Évolution de l'activité d'AMP entre 2015 et 2018, ABM

Malgré cela, le nombre de dons reste insuffisant pour répondre à la demande. On recense, en 2018, 2 870 couples inscrits sur les listes d'attente de don d'ovocytes, soit 5 % de plus qu'en 2017.

En 2015 et 2016, un équilibre était observé entre les nouvelles demandes et le nombre de couples ayant bénéficié d'au moins une tentative la même année. Depuis 2017, le nombre de nouvelles demandes est supérieur aux tentatives effectuées. (10)

	2015	2016	2017	2018
Ovocytes
Ovocytes attribués ou donnés*	4665	7045	7283	7729
Ovocytes attribués ou donnés*/donneuse ponctionnée	8.6	9.5	9.6	9.9
Couples receveurs
Nouvelles demandes acceptées	801	989	1223	1288
Couples receveurs ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec don d'ovocytes dans l'année	818	1060	1069	1137
Couples receveurs en attente de don d'ovocytes au 31/12	2516	2762	2726	2870

Tableau n°3 : Dons d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2015 à 2018, ABM

On observe une diminution du recours à la technique de FIV classique par rapport à l’Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) pour le don d’ovocytes depuis 2015.

En 2018, la FIV classique était utilisée dans 1,1% des tentatives de FIV avec don d’ovocytes.

On remarque également une augmentation des TEC (+24 % de l’ensemble des transferts embryonnaires), pouvant être expliqué par une augmentation de la pratique de la congélation embryonnaire. (10)

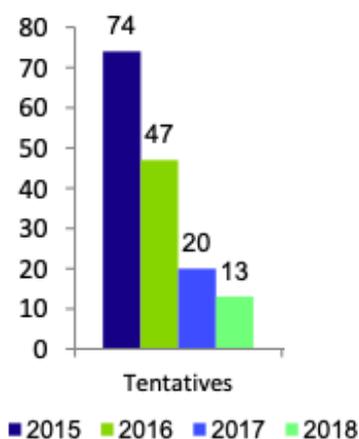


Figure n°1 : Nombre de tentatives de FIV classiques entre 2015 et 2018, ABM

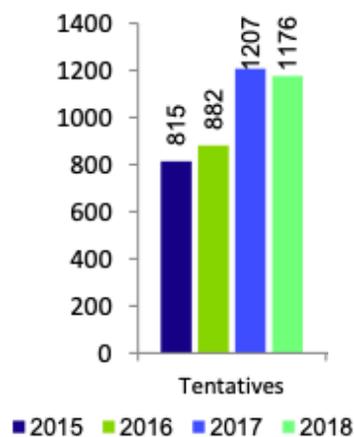


Figure n°2 : Nombre de tentatives de FIV ICSI entre 2015 et 2018, ABM

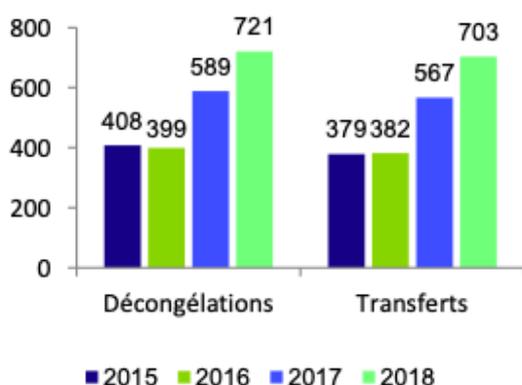


Figure n°3 : Nombre de TEC entre 2015 et 2018, ABM

C) Le parcours du don en France

1) Pour la donneuse d'ovocytes

a) Première consultation d'information

Au cours d'une première consultation, la candidate au don d'ovocytes est informée de la réglementation, de l'obligation de se soumettre à une évaluation clinico-biologique, des effets secondaires et des risques liés à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire.

La donneuse doit être âgée de plus de 18 ans et de moins de 38 ans, avoir une évaluation clinique, psychologique et biologique satisfaisante ainsi que des antécédents personnels et familiaux ne contre-indiquant pas le don. (10)

Le don d'ovocytes est limité à deux cycles complets (stimulation ovarienne et prélèvement d'ovocytes) par femme.

Les donneuses d'ovocytes doivent être a priori indépendantes des couples/femme seule receveurs. (11)

Les donneuses bénéficient de la prise en charge de tous les frais occasionnés par le don (traitement de stimulation hormonale, examens, consultations, hospitalisation, transport, perte de temps de travail si besoin).

Après avoir reçu toutes ces informations, un consentement est signé par la donneuse. Celui-ci est révocable jusqu'à utilisation des ovocytes ; toute révocation du consentement suspend la conservation des ovocytes. (12)

b) Deuxième consultation

Lors d'une deuxième consultation, une étude des antécédents médicaux, un relevé des caractères physiques (taille, poids, couleur de la peau, des yeux et des cheveux) et du groupe sanguin Rhésus sont effectués.

Sur le plan génétique, un relevé des facteurs de risque de transmission de pathologie est effectué chez la potentielle donneuse ainsi que dans sa famille grâce à un arbre généalogique. La réalisation d'un caryotype lui sera également demandée.

Certains antécédents personnels ou familiaux entraîneront l'exclusion de la patiente du don (pour contre-indication à une stimulation ovarienne, une ponction ou risque de transmission d'une pathologie).

En cas de facteur de risque relatif, les ovocytes ne seront pas attribués à un couple dont l'homme présenterait le même facteur de risque ou, en cas de double don, à un donneur présentant les mêmes facteurs de risque.

Des examens complémentaires peuvent être demandés pour une meilleure évaluation de ses antécédents.

Le dernier examen gynécologique doit être normal et récent (avec notamment un dépistage du cancer du col de l'utérus de moins de 3 ans).

Un bilan de la réserve ovarienne (dosage de l'AMH et réalisation d'une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux le plus souvent) est effectué.

Cette évaluation permet d'adapter les doses du traitement de stimulation ovarienne pour éviter une mauvaise ou une hyper-réponse à la stimulation (HSO). Certaines donneuses peuvent être récusées du don pour altération de leur réserve ovarienne.

Des examens biologiques comprenant les sérologies VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, les marqueurs des hépatites B et C, TPHA, VDRL et CMV sont prescrits.

Une recherche d'autres agents pathogènes peut être nécessaire en cas de séjour dans des régions à forte incidence de maladies infectieuses ou si la donneuse, ses partenaires sexuels ou ses parents en sont originaires.

Un second contrôle des sérologies sera réalisé avant le début de la stimulation ovarienne ainsi qu'une consultation d'anesthésie en vue de la ponction ovocytaire.

Un entretien avec un psychologue est systématiquement effectué. (10,11)

Enfin, le dossier de la candidate au don d'ovocytes sera validé en commission du CECOS avant tout début de traitement.

c) Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne a pour objectif principal d'initier et de soutenir la croissance d'un maximum de follicules ovariens.

Cette stimulation peut être réalisée à l'aide de différents « protocoles », agonistes ou antagonistes.

Une revue Cochrane a suggéré des résultats cliniques similaires en utilisant des cycles d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH chez les donneuses. (13)

La dose de départ des gonadotrophines est choisie en fonction de la réserve ovarienne. Il s'agit d'injections sous-cutanées réalisables par une infirmière ou la patiente elle-même.

Un monitoring de l'ovulation (échographie et dosages hormonaux) est réalisé à intervalles réguliers pour un éventuel ajustement des doses du traitement.

Lorsque la majorité des follicules a atteint une taille suffisante (15 à 16 mm), un déclenchement de l'ovulation est réalisé grâce à une injection d'agonistes de la GnRH.

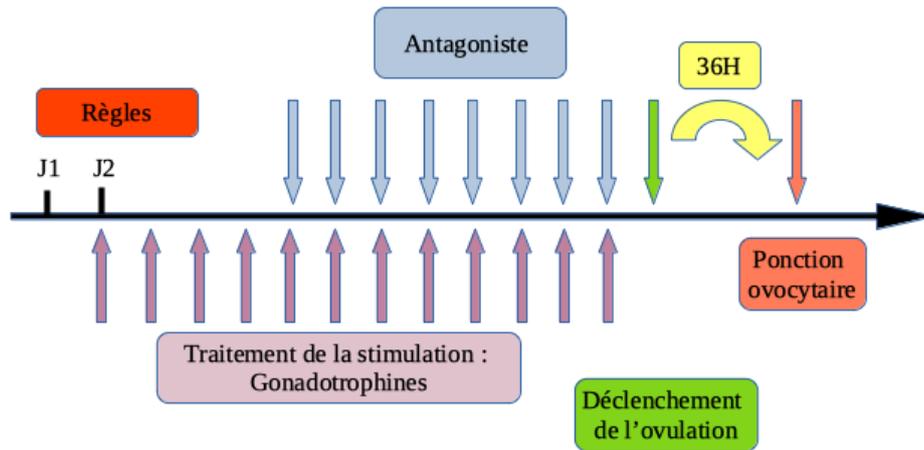


Figure n°4 : Schéma thérapeutique du protocole antagoniste

Ce protocole peut être débuté au cours d'un cycle spontané (règles spontanées puis démarrage de la stimulation vers J2 du cycle) ou au cours d'un cycle programmé par traitement estroprogestatif ou progestatif (prise au minimum de 15 jours de traitement, arrêt, déclenchement des règles puis début de la stimulation vers J2 de ce cycle).

Les effets indésirables de la stimulation peuvent être une réponse inappropriée au traitement : une mauvaise réponse avec risque d'un arrêt de traitement ou au contraire une hyper-réponse avec un risque d'hyperstimulation ovarienne et ses conséquences (troubles digestifs, ascite, épanchement pleural et péricardique, accidents thrombo-emboliques ...).

Un risque de grossesse est possible également ; des rapports sexuels protégés sont recommandés pendant toute la durée de la stimulation ovarienne ainsi que les jours suivants la ponction.

d) Ponction et recueil ovocytaire

La ponction ovocytaire est réalisée 36 heures environ après le déclenchement de l'ovulation, au bloc opératoire.

Celle-ci est réalisée sous échographie transvaginale, sous anesthésie locale ou générale si nécessaire. Le passage de l'aiguille de ponction à travers la paroi vaginale puis l'aspiration un à un des follicules permettent de recueillir les ovocytes.

Les risques de la ponction ovocytaire sont principalement les risques anesthésique, hémorragique et infectieux.

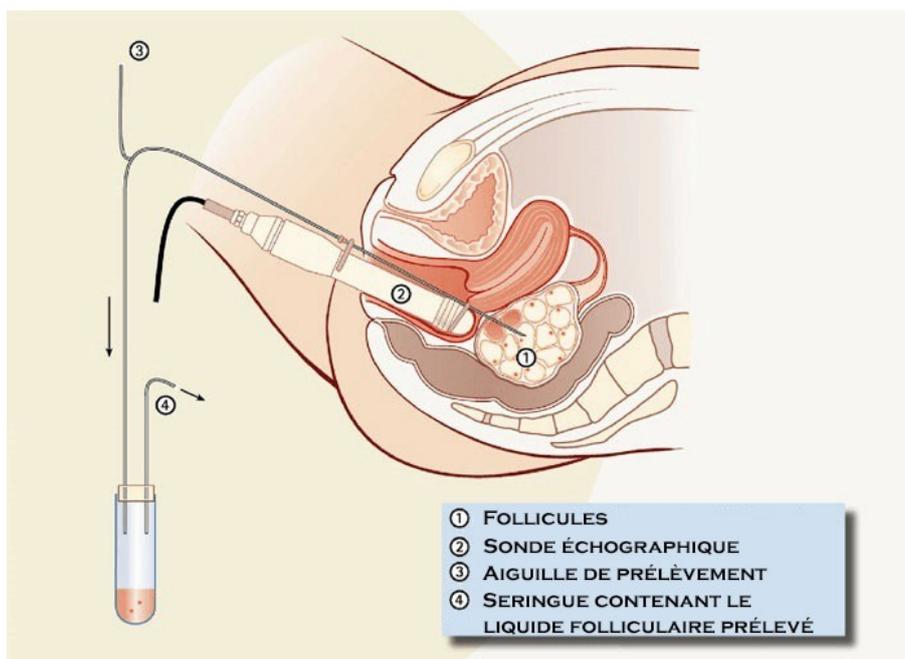


Figure n°5 : Schéma d'une ponction ovocytaire, site internet FIV.fr

Les ovocytes sont ensuite transmis au laboratoire de biologie de la reproduction pour sélection, mise en fécondation avec les spermatozoïdes de l'homme du couple receveur ou du donneur (si don synchrone) ou pour vitrification (si don asynchrone). (11,12)

2) Pour le couple receveur/femme seule

a) Les indications

Les principales indications de recours au don d'ovocytes sont l'insuffisance ovarienne prématurée, l'insuffisance ovarienne débutante et les indications génétiques (lorsqu'une patiente présente un risque de transmission à l'enfant d'une maladie génétique d'une particulière gravité et ne souhaite pas ou ne peut pas bénéficier d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI)).

Les indications au don se sont progressivement élargies : initialement proposé pour les insuffisances ovariennes prématurées comme le syndrome de Turner, le don a été élargi au profit des insuffisances ovariennes débutantes et notamment aux échecs de fécondations in vitro.

Cette indication représente aujourd'hui la plus grande part des demandes de don d'ovocytes. (14)

b) Les consultations médicales

Les consultations médicales préalables avec le gynécologue et le biologiste permettent de vérifier l'indication et les critères d'éligibilité, d'expliquer le déroulement du parcours du don et de faire le bilan médico-psychologique du couple/femme seule.

Les membres du couple receveur/femme seule doivent être vivants et en âge de procréer.

Depuis la dernière loi de bioéthique, il peut s'agir d'un couple hétérosexuel ou d'un couple de femmes.

Une limite à l'âge de 40 ans est proposée pour la femme lors de la première consultation, afin de laisser la possibilité de transferts embryonnaires avant l'âge de 43 ans. Cette limite prend en compte l'augmentation des risques obstétricaux maternels et fœtaux avec l'âge et les droits de l'enfant à naître.

Une limite d'âge de 60 ans pour l'homme est retenue.

Une preuve de vie commune sans délai minimal sera demandée au couple.

Le couple/femme seule est informé des modalités de recrutement des donneuses. Il est informé notamment que, malgré le bilan complet pratiqué chez celle-ci, un risque de transmission d'affection et d'anomalie génétique persiste.

Après ces informations, un consentement est signé par les deux membres du couple ou la femme seule.

Un consentement doit également être signé devant un notaire, rendant la future filiation incontestable.

Une demande de prise en charge à 100 % par la sécurité sociale sera établie pour les deux membres du couple/femme seule.

Une consultation annuelle au minimum doit être réalisée dans l'attente du don. (12)

c) Bilan pour le couple/femme seule

Pour la femme, un relevé des caractères physiques (taille, poids, couleur des cheveux, de la peau et des yeux, origine ethnique) et du groupe sanguin Rhésus est fait.

Des examens cliniques et complémentaires sont réalisés notamment les sérologies obligatoires (VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, hépatite B et C, syphilis, CMV, chlamydiae trachomatis) et un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Une hystéroscopie avec biopsie endométriale peut être demandée.
D'autres examens peuvent être demandés en fonction du contexte.

Dans le cas d'un couple hétérosexuel, une enquête génétique (arbre généalogique et caryotype) et un bilan spermatique sont demandés à l'homme du couple receveur.

Un entretien est effectué avec un psychologue afin d'aborder les enjeux du don d'ovocytes et les questions relatives à l'information de l'enfant sur les circonstances de sa conception.

Chaque dossier est ensuite revu en commission du CECOS concerné pour appréciation de tous les paramètres d'inclusion et validation de la demande.

Pour l'appariement entre la donneuse et le couple receveur/femme seule sont pris en compte les caractères physiques (origine ethnique, taille, poids, couleur des yeux, couleur et texture des cheveux), le groupe sanguin Rhésus et le relevé des facteurs de risque génétique pour en éviter le cumul. (12)

d) Préparation endométriale et transfert embryonnaire

En vue du transfert embryonnaire, la receveuse reçoit un traitement hormonal de substitution par œstrogènes et progestérone sur un mode séquentiel. Différentes formulations existent mais aucune n'a prouvé sa supériorité sur la réceptivité endométriale.

Un monitoring avec mesure de l'épaisseur de l'endomètre par échographie pelvienne et dosage du taux sérique de progestérone sont effectués.

Une méta-analyse a montré que les taux de grossesse étaient significativement plus faibles chez les femmes ayant une épaisseur endométriale < 7 mm à la fin de la stimulation ovarienne en FIV. (15)

Un traitement d'essai avant le don est parfois effectué pour vérifier l'efficacité du traitement hormonal de substitution sur l'endomètre ; s'il est efficace, il sera reproduit lors du cycle du transfert embryonnaire.

S'il s'agit d'un don synchrone, le jour de la ponction ovocytaire de la donneuse, l'homme du couple receveur devra effectuer un recueil de sperme au laboratoire. Les ovocytes seront alors mis en fécondation. Le transfert embryonnaire s'effectuera quelques jours plus tard.

Les embryons ne seront congelés qu'en cas d'échec de synchronisation : endomètre inadéquat, métrorragies, etc. Le transfert embryonnaire s'effectuera alors au cours d'un autre cycle après une préparation hormonale identique.

En cas de grossesse, le traitement hormonal de substitution chez la receveuse devra être poursuivi.

L'hypertension artérielle au cours de la grossesse est plus fréquente chez la receveuse ; elle devra donc être recherchée régulièrement au cours du suivi.

Les grossesses multiples sont également plus à risque de complications. (4)

3) Après le don

a) Nombre d'enfants issus du don

Lorsque 10 enfants sont nés d'une même donneuse, les potentiels ovocytes restants ne sont plus attribués. Les éventuels embryons conçus et encore conservés par les couples receveurs/femme seule pourront tout de même être transférés. (12)

b) Anomalies génétiques découvertes après le don

D'après le dernier arrêté de Juin 2017, « lorsqu'une anomalie génétique est découverte chez la donneuse, chez un enfant issu du don ou au cours d'un diagnostic prénatal, le centre d'AMP doit prendre l'avis d'un généticien et le cas échéant, informer les femmes enceintes, les enfants nés ou leur représentant légal et si nécessaire arrêter la distribution des éventuels ovocytes concernés. » (12)

II) La réserve ovarienne

A) Définition

Le terme de « réserve ovarienne » est habituellement utilisé pour décrire le potentiel reproductif d'une femme, en particulier le nombre et la qualité de ses ovocytes.

Cependant, les tests évaluant la réserve ovarienne couramment utilisés sont davantage le reflet de la quantité ovocytaire que de la qualité.

Ils apportent principalement une prédiction de la réponse ovarienne au cours d'une stimulation hormonale dans un contexte de procréation médicale assistée.

La réserve ovarienne est influencée par l'âge, la génétique et les variables environnementales.

Une réserve ovarienne diminuée est retrouvée chez des femmes en âge de procréer dont la réponse à une stimulation ovarienne est réduite par rapport aux femmes d'âge comparable. Elle se distingue de la ménopause ou de l'insuffisance ovarienne prématurée.

Les potentielles donneuses d'ovocytes ont systématiquement une évaluation de leur réserve ovarienne au cours du bilan pré-don. (15)

B) Évolution au cours de la vie

L'ovaire contient un stock de follicules primordiaux présent dès la vie intra-utérine. Ces follicules sont soumis à un phénomène d'atrésie continu.

Le nombre maximal de follicules primordiaux est obtenu à 20 semaines de vie intra-utérine où il est d'environ 6 millions.

À la naissance, il n'est plus que de 1 à 2 millions puis de 300 000 à la puberté.

La déplétion folliculaire s'accélère vers l'âge de 37 ans et la ménopause survient lorsque le nombre de follicules primordiaux est inférieur à environ 500. (17)

L'intervalle de temps entre le début de la disparition folliculaire accélérée et la ménopause est d'environ 13 ans. Les cycles menstruels deviennent irréguliers environ 6 ans avant la ménopause.

Au cours du temps, le déclin de la réserve ovarienne d'une femme est donc irréversible. La rapidité de ce déclin peut varier considérablement d'une femme à l'autre.

Cette baisse de la fertilité liée à l'âge se caractérise par une diminution à la fois du nombre d'ovocytes mais aussi de leur qualité. L'augmentation du taux de fausses couches spontanées avec l'âge est un des reflets de cette diminution de qualité ovocytaire. (18)

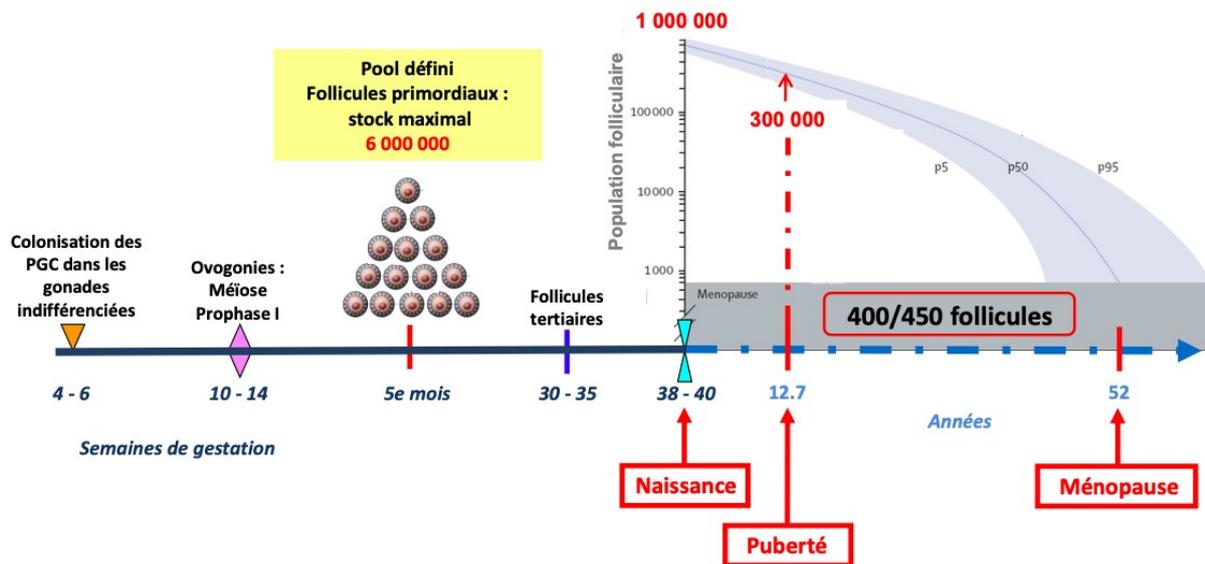


Figure n°6 : Évolution du stock folliculaire, adapté de De Vos et Al, Lancet 2010

C) Évaluation de la réserve ovarienne

1) Généralités

Les tests pour évaluer la réserve ovarienne ont commencé à émerger à la fin des années 1980 avec le développement de l'AMP.

Le but de l'évaluation de la réserve ovarienne est d'identifier les patientes susceptibles d'avoir une mauvaise réponse ou, au contraire, une hyper-réponse à la stimulation ovarienne en AMP.

Le premier test à être développé fût le dosage de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) en 1988, suivi du test de provocation au citrate de clomifène en 1989, puis le dosage de la gonadolibérine (GnRH) en 1989, de l'inhibine B en 1997, le compte des follicules antraux (CFA) par échographie en 1997 et enfin le dosage de de l'hormone anti-müllérienne (AMH) en 2002.

Le test de réserve ovarienne « idéal » doit être facile, non invasif et rapidement interprétable. Il doit également être reproductible et présenter une variabilité minimale au sein du cycle menstruel et entre les cycles. Il doit être capable de détecter le déclin de la réserve ovarienne à un stade suffisamment précoce. Enfin, il doit avoir une validité, c'est-à-dire une bonne sensibilité et spécificité.

Cependant, la plupart de ces tests ont une faible valeur prédictive pour la réponse ovarienne à la stimulation, parce qu'ils ne sont que des mesures indirectes de la réserve ovarienne ou ont une variabilité intra-cycle ou inter-cycle importante. (16)

2) Hormone anti-mullérienne (AMH)

a) Définition et physiologie

L'AMH est une glycoprotéine, produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux ovariens mesurant de 2 à 8 mm.

L'ovaire commence à produire de l'AMH in utero à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée environ. Son taux augmente ensuite à partir de l'adolescence et culmine à environ 25 ans, puis diminue progressivement à mesure que le nombre d'ovocytes baisse, jusqu'à atteindre des niveaux indétectables quelques années avant la ménopause. (16)

L'AMH est impliquée dans la régulation du nombre de follicules primordiaux qui commencent leur maturation, empêchant l'épuisement prématuré de la réserve ovarienne. Elle inhibe le recrutement des follicules primaires dans le pool primordial, empêche la sélection des follicules par la FSH et inhibe l'aromatase. (19)

b) Dosage de l'AMH

Le dosage de l'AMH s'effectue par une prise de sang, à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Deux études ont révélé que les taux sériques d'AMH étaient significativement plus bas dans la phase lutéale que dans la phase folliculaire mais il semblerait que cette variation n'ait pas de signification clinique. (19)

Certains facteurs biologiques, environnementaux et de la vie reproductive influeraient par contre sur le taux d'AMH (Cf tableau n°4). (16)

Le dosage de l'AMH présente un certain nombre d'avantages : une variabilité minimale intra et inter-cycles, un faible coût et une absence de variabilité inter-opérateurs. De plus, l'AMH détecte précocement la diminution de la réserve ovarienne.

En revanche, les résultats peuvent varier entre les laboratoires, un test international normalisé n'existant pas pour le moment.

TABLE 2
Effect of biological, reproductive, and environmental/lifestyle factors on antimüllerian hormone

Potential factor	Effect on AMH levels
Biological characteristics	
Race and ethnicity	White higher than black, Chinese, and Latina ^{78,120,121}
Systemic illness (eg, Crohn's, SLE)	Decrease ^{122,123}
BRCA1 carrier	Decrease ^{124,125}
FMR1 premutation	Decrease ^{126,127}
Reproductive factors	
Ovarian suppression (OCPs, GnRH agonists)	Decrease ⁶¹⁻⁶⁷
Polycystic ovarian syndrome	Increase ¹⁰²⁻¹⁰⁶
Current pregnancy	Decrease ⁶³
Parity	Increase ^{63,78}
History of ovarian surgery	Decrease ^{128,129}
Endometriosis	Decrease ^{130,131}
Granulosa cell tumor	Increase ^{132,133}
Environmental/lifestyle	
Body mass index (obesity)	Inconsistent—decrease or no change ^{61,63,66,72-78}
Socioeconomic status	No effect ⁶³
Past smoking	No effect ^{63,28}
Current smoking	Decrease ^{63,66,68-70}
Chemotherapy	Decrease ⁹⁷⁻⁹⁹
Low vitamin-D level	Decrease ⁷¹
Alcohol use	No effect ⁶³
Physical exercise	No effect ⁶³

AMH, antimüllerian hormone; BRCA-1, breast cancer gene-1; FMR1, fragile X mental retardation 1; GnRH, gonadotropin releasing-hormone; OCPs, oral contraceptive pills; SLE, systemic lupus erythematosus.
 Tal. Contemporary ovarian reserve tests. Am J Obstet Gynecol 2017.

Tableau n°4 : Effets de facteurs biologiques, de la vie reproductive et environnementaux sur l'AMH, Tal *et al*, 2017

c) Résultats en AMP

L'AMH semble être un meilleur marqueur que l'âge, la FSH, l'estradiol ou encore l'inhibine B pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines. (18)

La majorité des études a révélé une corrélation entre le taux d'AMH et le nombre d'ovocytes récupérés au cours de FIV avec une relation quasiment linéaire.

En plus du rendement ovocytaire, une étude a suggéré que le taux d'AMH pourrait également prédire la qualité de l'embryon ; cependant, davantage d'études sont nécessaires. (20)

Dans une étude incluant 1043 cycles de FIV, les niveaux d'AMH se sont révélés être significativement liés au taux de grossesse. (21) En revanche, deux méta-analyses montrent au contraire que l'AMH est un mauvais prédicteur de grossesse ou de naissance vivante. (16)

L'AMH semble donc donner un bon reflet de la quantité ovocytaire mais se révèle moins bon pour refléter la qualité.

3) Compte des follicules antraux (CFA)

a) Définition et réalisation

Le compte des follicules antraux (CFA) est la somme des follicules antraux (de 2 à 10 mm en moyenne) présents dans les deux ovaires, réalisé par échographie intra vaginale.

L'échographie doit être réalisée en début de cycle (entre J2 et J5 habituellement), le CFA présentant une variabilité intra-cyclique non négligeable.

Le CFA est facile à réaliser, fournit un résultat immédiat et présente une bonne fiabilité inter-cycle.

En revanche, sa précision est compromise chez les patientes en surpoids, présentant des kystes ovariens ou des fibromes. Le résultat de cet examen est aussi fonction de la résolution de l'échographe et de la formation de l'échographiste.

De plus, le CFA a tendance à surestimer le nombre réel de follicules sensibles à la FSH car il peut prendre en compte des follicules atrétiques non viables de même taille. (16,19)

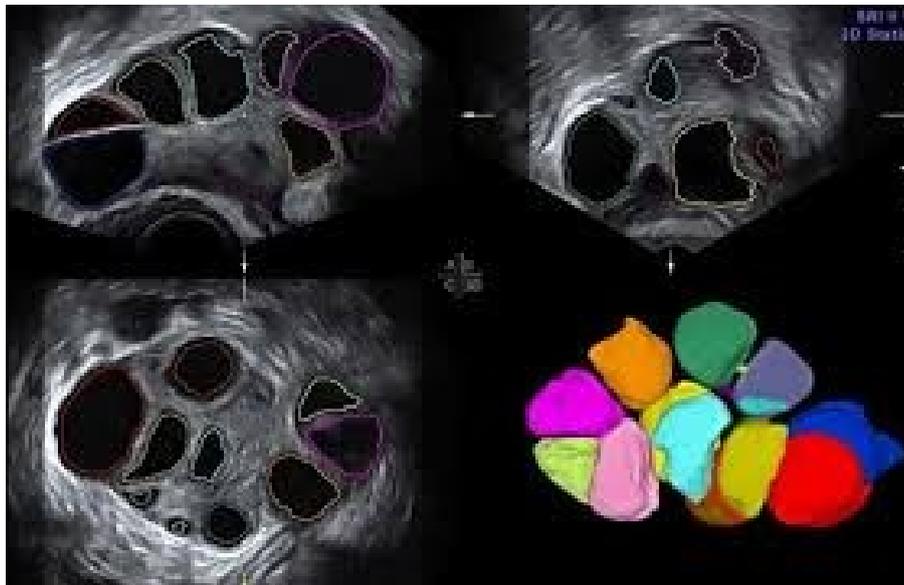


Figure n°7 : CFA en échographie 2D et 3D, YL Echo

b) Résultats en AMP

Le CFA a montré une corrélation avec la réponse ovarienne aux gonadotrophines. Dans une étude récente, une probabilité de 67 % de mauvaise réponse ovarienne était observée pour un CFA ≤ 4 . (22)

Une relation linéaire a aussi été montrée entre le CFA et le nombre d'ovocytes récupérés en FIV.

Le CFA ne s'est pas avéré prédictif de la qualité embryonnaire et les études cherchant une potentielle corrélation avec le taux de grossesse clinique et le taux de naissances vivantes ont eu des résultats variables. (19)

4) Autres tests de la réserve ovarienne

a) FSH

L'intérêt du dosage de FSH par prise de sang repose sur le rétro-contrôle de la sécrétion hypophysaire de FSH par des facteurs ovariens comme l'estradiol et l'inhibine B.

L'élévation de la FSH en début de cycle indique une faible production d'hormones ovariennes par diminution du pool folliculaire, reflétant une insuffisance ovarienne débutante.

Le dosage de la FSH a plusieurs limites : une variabilité inter-cyclique et intra-cyclique importante et une faible sensibilité, ne devenant anormal que lorsque la réserve ovarienne est très faible. De plus, il nécessite un axe hypothalamus-hypophyse-ovaire fonctionnel. (16,23)

b) LH

L'hormone lutéinisante (LH) est une glycoprotéine sécrétée par l'hypophyse antérieure. Elle a un rôle déterminant dans la stéroïdogénèse et l'ovulation. Elle augmente progressivement au cours de la phase folliculaire et culmine au moment de l'ovulation.

La LH a une faible association avec le pool ovarien, la croissance folliculaire ainsi qu'avec la réponse ovarienne à la stimulation hormonale. (23)

c) Inhibine B

L'inhibine B est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et a un effet de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

Elle doit être dosée en début de cycle, entre J2 et J5. La diminution d'inhibine B est plus précoce que le dosage de FSH en cas de diminution de la réserve ovarienne.

Dans diverses études, il a été conclu que le taux d'inhibine B n'était pas un marqueur fiable de la réserve ovarienne et avait une mauvaise valeur prédictive de grossesse. (18,23)

d) Oestradiol

L'œstradiol est une hormone produite par les follicules ovariens ainsi que par les tissus adipeux, hépatique, surrénalien, mammaire et neural et n'est donc que peu spécifique.

Peu d'études ont établi une corrélation entre une réponse ovarienne ou des chances de grossesse et le dosage d'œstradiol. (23)

5) Choix des meilleurs tests

Ces dernières années, le CFA et l'AMH sont apparus comme les meilleurs tests pour évaluer la réserve ovarienne.

Les comparaisons entre les mesures du CFA et les taux d'AMH ont généralement donné une valeur prédictive similaire pour la réponse ovarienne à la stimulation hormonale.

En raison des limites du CFA en termes de variabilité échographique et les avantages croissants du dosage de l'AMH en termes de commodité pour les patientes, l'AMH est de plus en plus reconnue comme le biomarqueur préféré de la réponse à la stimulation ovarienne.

Une discordance entre l'AMH et le CFA concernerait une femme sur cinq environ (18%).

Dans ce cas, les résultats d'une étude de 2019 suggèrent qu'un CFA normal est plus important qu'une valeur d'AMH normale pour prédire une bonne réponse ovarienne. (24)

Une autre étude récente, réalisée chez des patientes en insuffisance ovarienne débutante, déclare que le taux d'AMH a une meilleure valeur prédictive de réponse à une stimulation hormonale que le CFA en cas de discordance.

Cette étude rappelle également qu'il est préférable d'évaluer ces deux paramètres plutôt qu'un seul lorsque cela est possible. (25)

Une mesure composite avec ces deux tests semble donc rester la meilleure méthode pour fournir une évaluation complète de la réserve ovarienne. (16,19)

III) Critères d'éligibilité de la donneuse

A) Dans le monde

Le don d'ovocytes n'est pas pratiqué dans tous les pays du monde. En Europe, il est, par exemple, encore interdit en Allemagne et en Suisse.

L'accès au don pour les receveurs est différent en fonction des pays et en fonction qu'il s'agisse d'un couple hétérosexuel, d'un couple de femmes ou d'une femme seule.

En ce qui concerne les donneuses, les limites d'âge pour leur recrutement varie également en fonction de chaque pays ; on ne retrouve actuellement pas de consensus international.

Cependant, beaucoup de pays retiennent la limite maximale de 35 ans comme l'Espagne, la Grèce ou la République Tchèque. Au Royaume-Uni, la limite est fixée à 36 ans, comme en Belgique (sauf en cas de don dirigé).

L'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), quant à elle, recommande des donneuses âgées entre 21 et 34 ans. (26)

Comme dit précédemment, la réserve ovarienne est dépendante de l'âge de la femme, avec une baisse de la quantité et de la qualité ovocytaire notamment après 35-37 ans.

On sait également que les femmes de plus de 35 ans ont un risque d'aneuploïdie plus élevé. (27)

Une étude de 2019 a montré que les taux d'implantation et de grossesse chez les receveuses avec des ovocytes de donneuses de moins de 35 ans étaient significativement plus élevés que ceux avec des ovocytes de donneuses de plus de 35 ans (50,7 % et 40,9 % contre 38,3 % et 23 % ; $p < 0,001$).

Les taux cumulés de grossesses et de naissances vivantes étaient également significativement plus élevés dans le groupe des jeunes donneuses par rapport au groupe des donneuses plus âgées (86,1 % contre 57,4 % $p < 0,0001$ et 52,2 % contre 33,3 %, $p = 0,02$, respectivement). (28)

C'est pour ces raisons que la plupart des programmes de don d'ovocytes recrute exclusivement des donneuses de moins de 35 ans.

B) En France

1) Âge

En France, les donneuses d'ovocytes doivent être obligatoirement âgées entre 18 et 37 ans.

L'étude de Hogan *et al* en 2019 retrouvait une association significative entre l'âge de la donneuse et le taux cumulé de naissance vivante.

Comparativement aux receveuses avec donneuses âgées de moins de 30 ans, les receveuses avec donneuses âgées de 38 à 40 ans avaient 40 % de chances en moins d'obtenir une naissance vivante et celles avec donneuses âgées de plus de 41 ans avaient 86 % de chances en moins d'obtenir une naissance vivante. (29)

On retrouve des résultats similaires dans une étude de 2012, avec des taux de naissances vivantes chez les receveuses diminuant avec l'avancée en âge de la donneuse. Le taux de naissances vivantes le plus élevé était retrouvé avec les donneuses âgées de 30 à 34 ans (25,0 %) ; il était de 20,7 % chez les donneuses de 35 à 39 ans et de 11,5 % chez les donneuses de plus de 40 ans. (30)

En ce qui concerne l'âge de la receveuse, des études ont montré que celui-ci n'était pas associé aux résultats de taux de grossesse et d'accouchement vivant après don d'ovocytes. (31,32)

Une vaste étude réalisée aux États-Unis a également confirmé un taux de réussite constant chez les receveuses âgées de 25 ans à 40 ans. (33)

Cependant, une étude plus récente a suggéré que les receveuses âgées de plus de 39 ans avaient un taux de grossesse inférieur à celui des receveuses plus jeunes, sûrement expliqué par une baisse de la réceptivité endométriale. (34)

En France, l'âge maximal pour la receveuse est fixé à 43 ans.

2) Réserve ovarienne

Aucun critère d'évaluation de la RO n'est clairement défini pour l'exclusion du don d'ovocytes des patientes à réserve ovarienne diminuée.

La loi française indique seulement qu'il faut réaliser « une évaluation de la fonction ovarienne dont les résultats permettent d'envisager le don dans de bonnes conditions ». (9)

Dans ce contexte se pose alors la question du choix des seuils d'AMH et de CFA en dessous desquels une exclusion du don d'une patiente semblerait raisonnable.

a) Dans la littérature

Une étude de 2010 aux États-Unis nous donne une idée de la répartition des taux d'AMH chez les donneuses. L'AMH moyenne y était de $3,8 \pm 2,8$ ng/mL ; 37 % des donneuses avaient une AMH considérée comme normale ($3,0 \pm 0,7$ ng/mL) ; 26,6 % une AMH basse ($1,5 \pm 0,5$ ng/mL) et 37 % une AMH haute ($5,8 \pm 2,2$ ng/mL). (38)

N'existant pas de consensus sur les critères d'exclusion de RO pour les donneuses d'ovocytes, nous pouvons observer ce qui est décrit en FIV intra-conjugale chez les patientes appelées « mauvaises répondeuses » pour qui un arrêt de traitement de stimulation hormonale est envisagé.

→ Les critères de Bologne

Jusqu'en 2011, 47 études ont été publiées se référant à plus de 41 définitions différentes des mauvaises répondeuses. (35)

Pour la première fois en 2011, l'ESHRE a mis en place une définition standardisée de ces patientes : les « critères de Bologne ».

Selon ces critères, une patiente peut être considérée comme mauvaise répondeuse en cas de présence d'au moins deux critères sur trois critères parmi les suivants :

- Âge maternel avancé (≥ 40 ans) ou tout autre facteur de risque de réponse ovarienne faible
- Un antécédent de réponse insuffisante à une stimulation (annulation de cycles ou moins de 3 ovocytes recueillis après un protocole habituel)
- Un test de réserve ovarienne anormal (CFA < 5-7 follicules ou AMH < 0.5-1.1ng/ml)

En l'absence d'âge maternel avancé ou de réserve ovarienne diminuée prouvée par les marqueurs, deux antécédents de mauvaises réponses à une stimulation suffisent pour être inclus dans les critères. (36)

→ La classification POSEIDON

En 2016, un groupe de spécialistes de la reproduction a tenté de redéfinir la notion de « mauvaise répondeuse » à travers la classification POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number).

Cette classification, basée sur 4 sous-groupes, prend en compte l'âge de la patiente, le compte des follicules antraux, l'AMH et les éventuelles réponses ovariennes lors d'un traitement préalable :

Groupe 1 : femmes de moins de 35 ans, CFA ≥ 5 , AMH $\geq 1,2$ ng/ml, réponse ovarienne faible

Groupe 2 : femmes âgées de 35 ans ou plus, CFA ≥ 5 , AMH $\geq 1,2$ ng/ml, réponse ovarienne faible

Groupe 3 : femmes âgées de moins de 35 ans, réserve ovarienne faible avec un CFA < 5, AMH < 1,2 ng/ml

Groupe 4 : femmes âgées de 35 ans ou plus avec une réserve ovarienne faible (37)

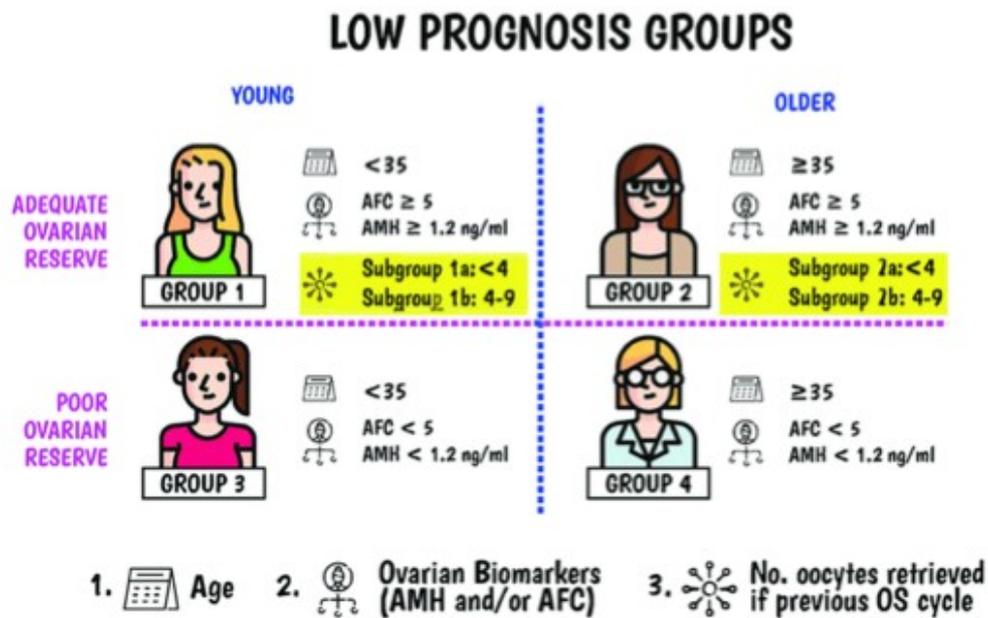


Figure n°8 : Low prognosis groups, Poseidon Group, Fertil Steril. Juin 2016

b) Dans les CECOS de France

Nous pouvons également nous intéresser à ce qui est pratiqué dans les centres effectuant les dons d'ovocytes en France.

D'après une enquête réalisée dans le cadre d'un DPC en 2019, enquête interrogeant les différents CECOS de France sur les critères de prise en charge des donneuses, on retrouve :

- Sur 23 CECOS, 11 ont déclaré avoir mis en place un seuil d'AMH pour l'exclusion des donneuses. Ce seuil est majoritairement fixé à 1 ng/mL.
- Onze CECOS ont également déclaré avoir un seuil d'exclusion pour le CFA, fixé principalement à 10. (40)

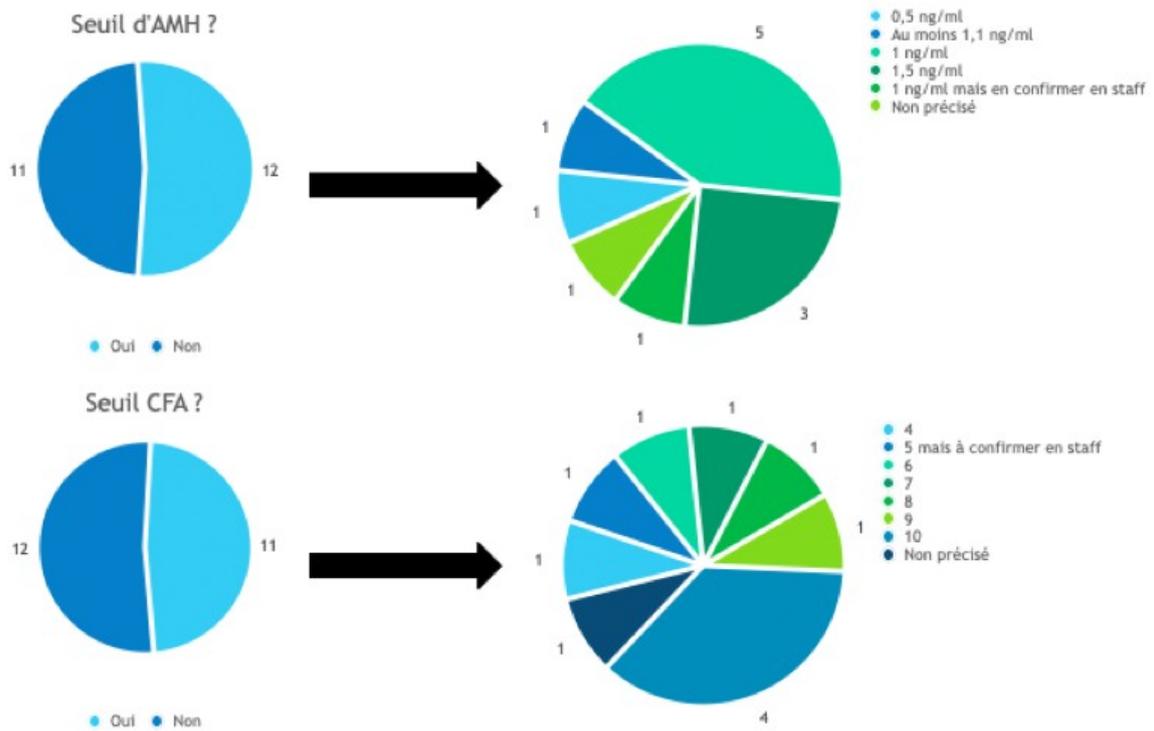


Figure n°9 : Paramètres de la RO, DPC CECOS 2019, Papaxanthos

Nous pouvons constater que les seuils d'AMH et de CFA, considérés comme définissant une altération de la réserve ovarienne ou étant utilisés dans les différents CECOS de France comme critères d'exclusion des donneuses, sont assez hétérogènes.

Seconde partie : Notre étude

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de chercher un lien entre l'âge, la réserve ovarienne des donneuses (selon l'AMH et le CFA) et les résultats du don en terme d'ovocytes matures recueillis chez les donneuses et de taux de grossesse (début de grossesse et grossesse évolutive) chez les patientes receveuses.

En fonction de ces résultats, cette étude pourrait nous permettre éventuellement de revoir nos critères d'exclusion des candidates au don en fonction de l'évaluation de leur réserve ovarienne.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de réaliser une description épidémiologique du don d'ovocytes, des principales caractéristiques des donneuses ainsi que des résultats du don, notamment sur les taux de grossesse obtenus chez les receveuses, dans notre centre du CECOS de Bordeaux.

II) Type d'étude

Nous avons mis en place une étude observationnelle analytique, transversale, unicentrique au CECOS du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux.

Cette étude a été menée de façon rétrospective, avec une dernière mise à jour de nos données en Juillet 2021.

III) Population

A) Définitions des différentes populations

Toute patiente consultant pour la première fois, en vue d'un don d'ovocytes au CECOS de Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020, a été incluse dans notre étude sous le terme de « candidate au don d'ovocytes ».

Dans la suite de l'étude ont été regroupées sous le terme « donneuses d'ovocytes » toutes les patientes « candidates » en dehors des :

- patientes perdues de vue (pas de nouvelles depuis 6 mois ou ayant indiqué ne pas poursuivre leur démarche de don)
- patientes exclues (récusées comme donneuses d'ovocytes d'après les critères en vigueur au CECOS de Bordeaux)
- patientes avec un arrêt de traitement au cours de leur stimulation ovarienne
- patientes avec une ponction ne recueillant aucun ovocyte (ponction blanche)

Il s'agissait donc de toutes les patientes ayant poursuivi leur démarche de don jusqu'à une ponction avec recueil ovocytaire.

Sous le terme « début de grossesse » était considérée toute patiente receveuse ayant eu un dosage de BHCG positif après le transfert d'embryons.

Sous le terme « grossesse évolutive » étaient considérées les receveuses enceintes à la fin du premier trimestre de la grossesse.

B) Critères d'exclusion

Dans notre centre, les antécédents médicaux personnels ou familiaux entraînant l'exclusion de la patiente sont résumés dans l'annexe 1.

Toute anomalie au bilan médical, biologique ou psychologique pouvait récuser la patiente.

En plus des examens légaux obligatoires, un bilan de coagulation pouvait être demandé en cas d'antécédents familiaux au 1^{er} degré de thrombose veineuse ou de récurrences de thrombose veineuse avant 60 ans. Celui-ci comprenait alors NFS, TP, TCA, AT, Facteur II, Facteur V, Protéine S, Protéine C et recherche d'un SAPL.

Si le bilan était normal, le don était possible.

Si on retrouvait un déficit en AT, une mutation homozygote du facteur II ou du facteur V, un SAPL, la patiente était alors exclue.

Si on retrouvait un déficit hétérozygote en facteur II ou en facteur V, le don était possible s'il n'y avait pas d'autre facteur de risque veineux chez la patiente.

Le bilan de réserve ovarienne demandé comprenait une AMH et un CFA. Les critères d'exclusion retenus étaient une AMH < 0,8 ng/mL avec un CFA < 5 concomitants.

Un prélèvement vaginal avec recherche de Chlamydiae Trachomatis et Gonocoque pouvait être demandé si FDR ou anomalie du col de l'utérus à l'examen clinique.

Une échographie pelvienne était demandée pour le CFA, la recherche d'une anomalie utérine et la vérification de l'accessibilité des ovaires pour la ponction.

IV) Recueil des données

Toutes les données concernant les donneuses et les receveuses d'ovocytes ont été recueillies grâce au logiciel JFIV, utilisé au CHU de Bordeaux, ainsi qu'aux dossiers archivés au CECOS.

Ces informations étaient conservées dans une base de données anonymisée.

V) Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombre (pourcentages).

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel de statistiques en ligne BiostaTGV ainsi que du logiciel Excel.

Pour les données qualitatives, les études comparatives ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2.

Pour les variables quantitatives, un test de Student était utilisé pour la comparaison entre deux sous-groupes.

Une analyse de la variance (en cas de distribution normale des variables) ou un test de Kruskal-Wallis étaient utilisés pour la comparaison entre plus de deux sous-groupes.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I) Participation à l'étude

A) Candidates au don d'ovocytes

Entre 2016 et 2020, 357 patientes ont effectué une première consultation au CECOS de Bordeaux en vue d'un don d'ovocytes.

Le nombre de premières consultations est resté globalement stable sur ces cinq années ; seul un ralentissement a été observé en 2017.

Nombre de	2016	2017	2018	2019	2020	Total
1eres consultations	79	54	71	72	81	357

Tableau n°5 : Nombre de premières consultations entre 2016 et 2020

Parmi ces 357 candidates au don, 153 ne sont pas allées jusqu'au début du traitement de stimulation ovarienne (soit 43%).

Un abandon de la démarche a été constaté chez 69 patientes (soit 19 %). Les raisons de l'abandon ne sont pas connues la plupart du temps, les patientes n'ayant majoritairement plus donné de nouvelles suite à leurs premières consultations.

Quatre-vingt quatre patientes (soit 24%) ont été récusées du don. Les causes sont principalement une altération de la réserve ovarienne dans 36 % des cas, un antécédent médical défavorable dans 24 % des cas ou encore un risque de transmission de maladie génétique dans 17 % des cas.

Quatre dossiers étaient en cours lors du recueil de nos données, en attente du début de la stimulation ovarienne.

Une stimulation de l'ovulation a donc été débutée chez 200 patientes. Il y a eu 5 arrêts de traitement en tout : 2 arrêts pour mauvaise tolérance de la part de la patiente et 3 arrêts pour mauvaise réponse ovocytaire à la stimulation hormonale. Les 3 patientes arrêtées pour mauvaise réponse avaient la réserve ovarienne suivante (CFA/AMH en ng/mL) : 11/1,08 ; 5/1,23 ; 10/0,97.

Une ponction ovocytaire a été réalisée chez 195 patientes à la suite de la stimulation ovarienne. Deux ponctions n'ont recueilli aucun ovocyte (ponctions blanches) ; l'une des deux patientes a notamment fait une erreur dans l'injection du Décapeptyl.

On retrouve donc un total de 193 donneuses ayant eu une ponction avec recueil d'ovocytes, ce qui représente 54 % du nombre de candidates initiales au don.

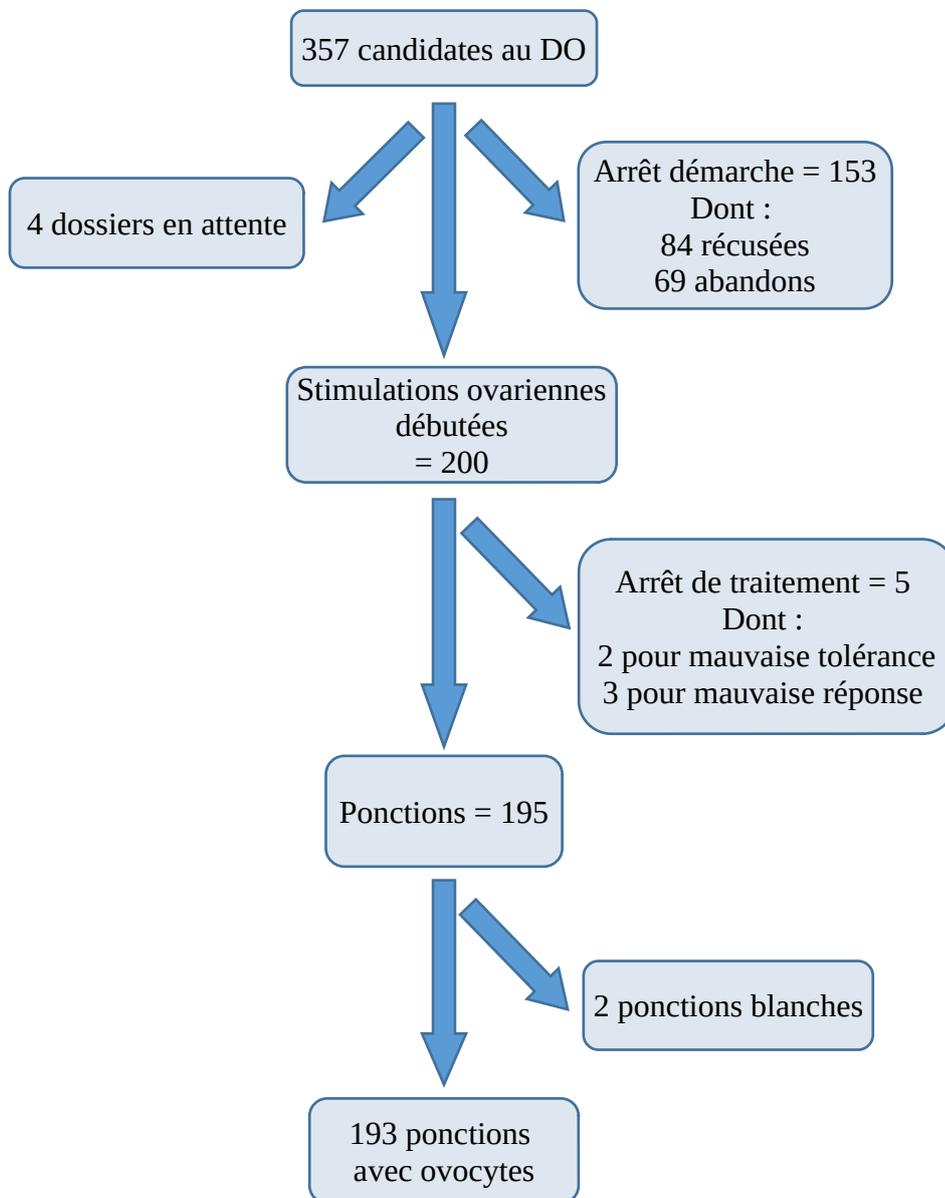


Figure n°10 : Diagramme de flux des candidates au don d’ovocytes

B) Donneuses d'ovocytes

1) Recueil ovocytaire

Grâce aux 193 ponctions avec recueil d'ovocytes réalisées, 2833 ovocytes ont été recueillis au total, soit une moyenne de 14,7 ovocytes par ponction.

Parmi ces ovocytes, 2145 étaient matures (soit 76 % des ovocytes recueillis) et pouvaient donc être conservés. Cela représentait en moyenne 11,1 ovocytes matures par ponction.

Au moment de l'étude, les donneuses n'ayant pas encore eu d'enfant pouvaient bénéficier d'une conservation d'une partie de leurs ovocytes pour leur utilisation ultérieure dans un projet d'AMP.

Sur 68 patientes sans enfant, 41 demandes d'auto-conservations ovocytaires ont été faites (dont 8 demandes de dons partagés).

Sur ces 41 demandes, 28 ont pu aboutir à une congélation d'ovocytes pour la donneuse. Cela n'a pas été possible dans les autres cas par un recueil ovocytaire trop faible. 162 ovocytes ont été auto-conservés pour les donneuses, soit une moyenne de 5,8 ovocytes par donneuse.

Les ovocytes recueillis en vue du don étaient donc au nombre de 1983.

Le jour de la ponction, 1027 ovocytes ont été inséminés (ovocytes frais) soit 52 % et 956 ovocytes ont été vitrifiés (soit 48 %).

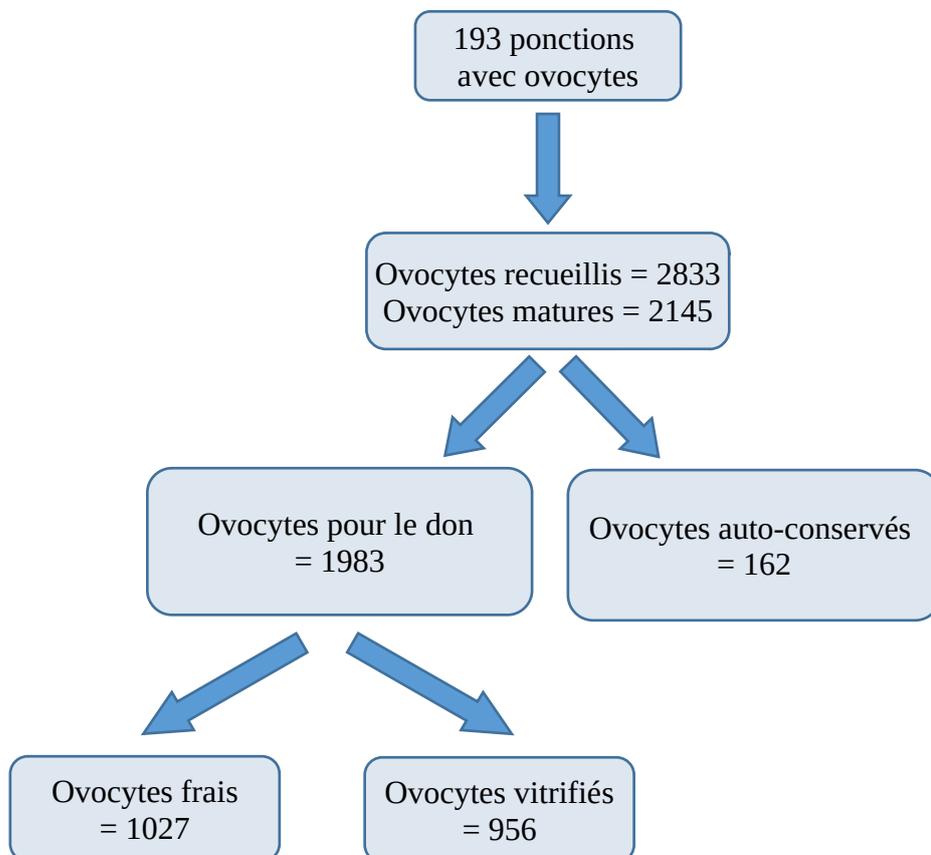


Figure n°11 : Diagramme de flux des donneuses d'ovocytes

2) Ovocytes frais

Les 1027 ovocytes mis en fécondation le jour de la ponction (ovocytes frais) ont permis d'obtenir 822 embryons (soit 80 % de fécondation réussie).

Parmi ces 822 embryons obtenus, 219 n'étaient pas transférables car de mauvaise qualité (26,6 %). 603 embryons étaient donc transférables.

304 embryons ont pu être transférés en frais (soit 63,6 % des embryons transférés au total), en 167 transferts.

Ces embryons ont permis d'obtenir 66 débuts de grossesse. On dénombrait 19 fausses couches spontanées précoces (28,8 %) et 2 grossesses extra-utérines (3 %) soit 45 grossesses évolutives à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Cela représentait 39,5 % de débuts de grossesse par transfert et 26,9 % de grossesses évolutives par transfert.

Suite à la fécondation des ovocytes frais, 299 embryons ont été congelés. Ultérieurement, 174 embryons ont pu être transférés, en 112 transferts.

Ces transferts d'embryons congelés ont quant à eux permis d'obtenir 23 débuts de grossesse. On comptait 9 fausses couches spontanées précoces (39,1 %) soit 14 grossesses évolutives à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Cela représentait 20,5 % de débuts de grossesse par transfert et 12,5 % de grossesses évolutives par transfert.

Actuellement, 125 embryons sont toujours en congélation (20,7 % des embryons transférables).

195 receveuses ont bénéficié de transferts d'embryons à partir d'ovocytes frais.

On retrouvait un taux de grossesse cumulé par don de 45,6 % (pour les débuts de grossesse) et de 30,3 % (pour les grossesses évolutives), à partir d'ovocytes frais.

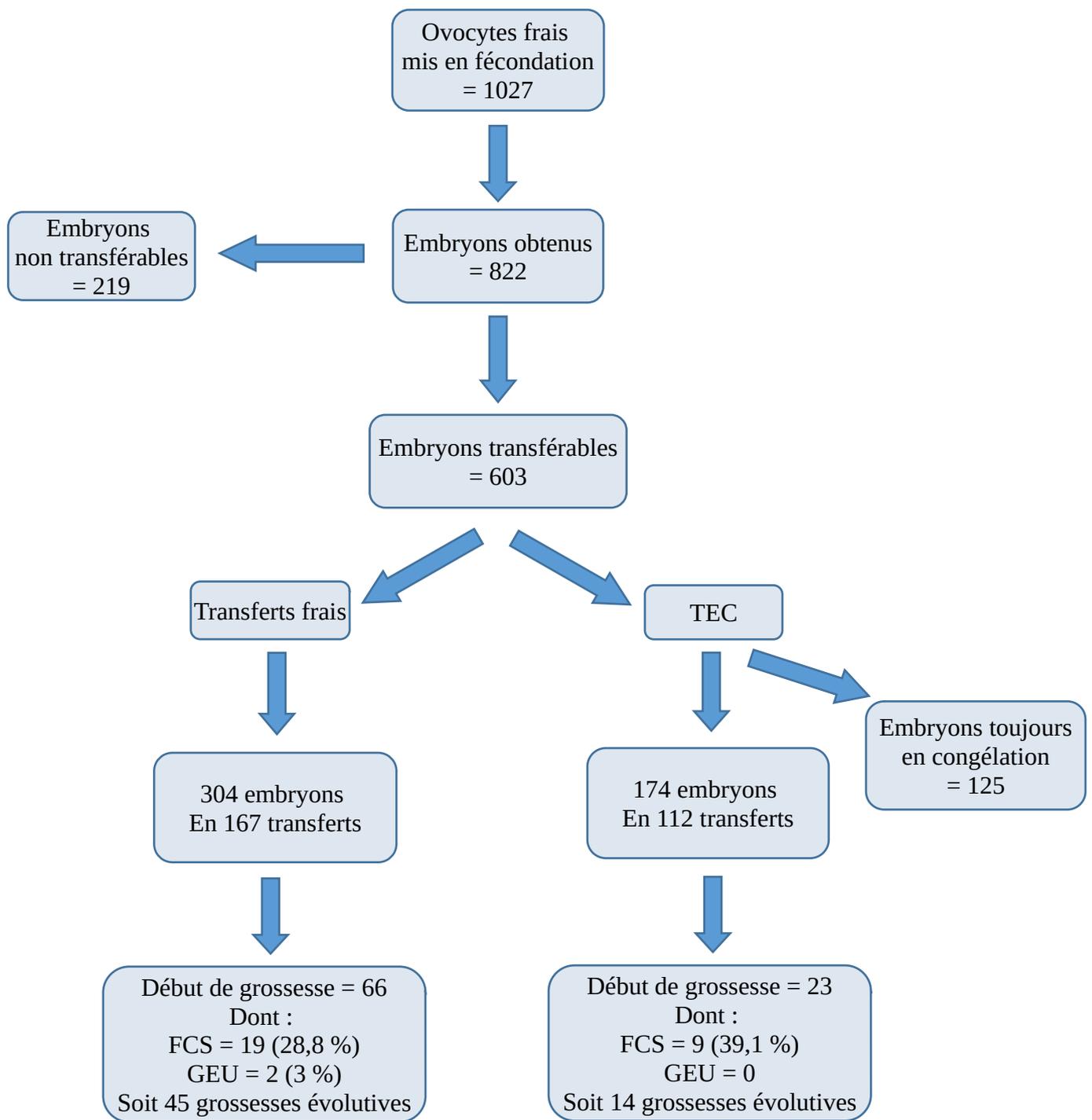


Figure n°12 : Diagramme de flux des ovocytes frais

3) Ovocytes vitrifiés

Parmi les 956 ovocytes vitrifiés suite aux ponctions des donneuses, 795 ont été mis ultérieurement en fécondation. Il reste actuellement 161 ovocytes toujours vitrifiés.

Les 795 ovocytes vitrifiés mis en fécondation ont permis d'obtenir 411 embryons (soit 51,7 % de fécondation réussie).

Parmi ces 411 embryons obtenus, 117 n'étaient pas transférables car de mauvaise qualité (28,5 %). 294 embryons étaient donc transférables.

207 embryons ont pu être transférés en frais, quelques jours après la fécondation (soit 70,4 % des embryons transférés au total) en 121 transferts.

Ces embryons ont permis d'obtenir 51 débuts de grossesse. On dénombrait 14 fausses couches spontanées précoces (27,5 %) soit 37 grossesses évolutives à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Cela représente 42,1 % de débuts de grossesse par transfert et 30,6 % de grossesses évolutives par transfert.

Après la fécondation, 87 embryons ont été congelés. Parmi ceux-ci, 57 embryons ont été transférés par la suite en 46 transferts.

Ces embryons transférés ont permis d'obtenir 7 débuts de grossesse. On comptait 3 fausses couches spontanées précoces (42,9 %) soit 4 grossesses évolutives à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Cela représente 15,2 % de débuts de grossesse par transfert et 8,7 % de grossesses évolutives par transfert.

Aujourd'hui, 30 embryons sont toujours en congélation.

123 receveuses ont bénéficié de transferts d'embryons à partir d'ovocytes congelés.

On retrouvait un taux de grossesse cumulé par don de 47,2 % (pour les débuts de grossesse) et de 33,3 % (pour les grossesses évolutives), à partir d'ovocytes congelés.

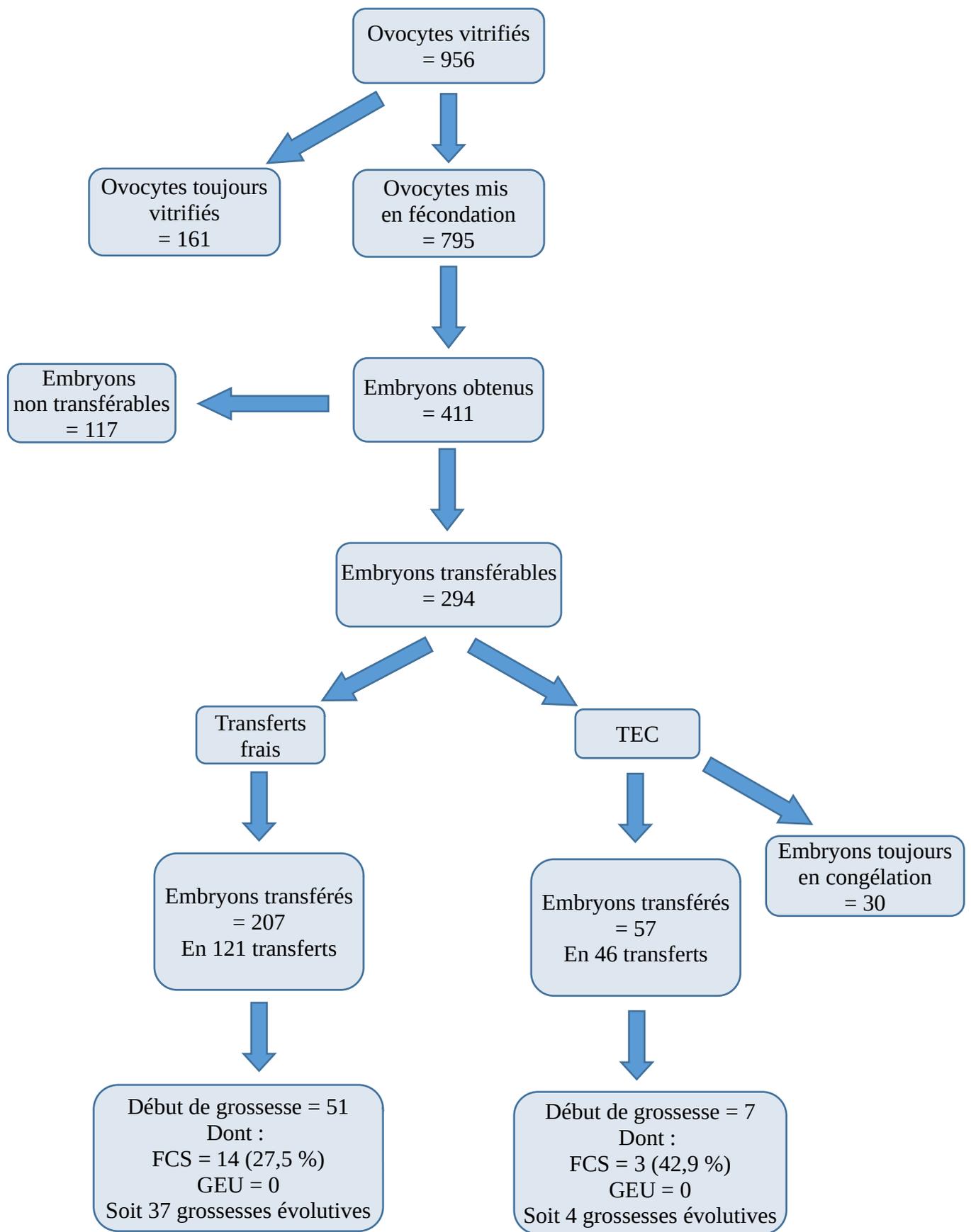


Figure n°13 : Diagramme de flux des ovocytes vitrifiés

4) Taux de grossesse

	Ovocytes frais		Ovocytes vitrifiés	
	Débuts de grossesse	Grossesses évolutives	Débuts de grossesse	Grossesses évolutives
Transferts frais	39,5 %	26,9 %	42,1 %	30,6 %
Transferts congelés	20,5 %	12,5 %	15,2 %	8,7 %
Taux cumulé de grossesse par don	45,6 %	30,3 %	47,2 %	33,3 %

Tableau n°6 : Récapitulatif des taux de grossesse

On notait un taux de grossesse cumulé par don de 46,2 % pour les débuts de grossesse et de 31,4 % pour les grossesses évolutives, ovocytes frais et vitrifiés confondus.

On ne retrouvait pas de différence significative entre le taux de début de grossesse ou de grossesse évolutive par transfert entre ovocytes frais et entre ovocytes vitrifiés (respectivement $p = 0,5$ et $p = 0,4$).

En revanche, on retrouvait une différence significative entre le taux de début de grossesse avec transferts frais et avec transferts congelés, que ce soit avec ovocytes frais ou avec ovocytes vitrifiés (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,003$).

On retrouvait également cette différence significative sur les taux de grossesses évolutives entre transferts frais et congelés avec des ovocytes frais ou vitrifiés (respectivement $p = 0,001$ et $p = 0,003$).

5) Taux de fausses couches spontanées précoces

	Ovocytes frais	Ovocytes vitrifiés
Transferts frais	28,8 %	27,5 %
Transferts congelés	39,1 %	42,9 %

Tableau n°7 : Récapitulatif des taux de FCS

On ne retrouve pas de différence significative entre les différents taux de FCS.

II) Caractéristiques de la population

A) Candidates au don d'ovocytes

Les caractéristiques principales des candidates au don d'ovocytes sont décrites dans le tableau n°8.

Âge (en années)	31 ± 4,3
IMC (en kg/m ²)	23,5 ± 4,9
< 18,5	12 (3,4 %)
18,5 ≤ IMC < 25	233 (65,3 %)
25 ≤ IMC < 30	64 (17,9 %)
≥ 30	37 (10,4 %)
Pas de données	11
Parité	1,07 ± 1,1
Nullipare	147 (41,2 %)
Primipare	78 (21,8 %)
Multipare	126 (35,3 %)
Pas de données	6
Tabac	
Oui	82 (23 %)
Non	265 (74 %)
Pas de données	10
Situation familiale	
Célibataire	136 (38,1 %)
En couple	206 (57,7 %)
Pas de données	15
Motivations	
Démarche spontanée	204 (57,1 %)
Relationnel	101 (28,3 %)
En parcours personnel d'AMP	42 (11,8 %)
Pas de données	10
Antécédent de parcours en AMP	
Oui	48 (13,4 %)
Non	300 (84 %)
Pas de données	9

Tableau n°8 : Caractéristiques principales des candidates au don d'ovocytes

La moyenne d'âge des donneuses potentielles était de 31 ans \pm 4,3 ; c'est une moyenne qui est restée stable entre 2016 et 2020.

En revanche, la part de patientes de plus de 35 ans augmente régulièrement, passant de 13,9 % à 24,7 % entre 2016 et 2020 avec une moyenne de 22,1 % sur ces cinq années.

Patiente \geq 35 ans	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Nombre	11	11	16	21	20	79
%	13,9	20,4	22,5	29,2	24,7	22,1

Tableau n°9 : Évolution du nombre de patientes de plus de 35 ans entre 2016 et 2020

Concernant la parité, on note une augmentation importante de la proportion des patientes nullipares sur ces 5 ans, avec un pic à 56,9 % en 2019.

Parité	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Moyenne	1,27	1,28	0,89	0,76	1,19	1,07
Nb de nullipares	20	16	35	41	35	147
%	23,3	29,6	49,3	56,9	43,2	41,2
Nb de primipares	25	16	14	11	12	78
%	31,6	29,6	19,7	15,3	14,8	21,8
Nb de multipares	33	22	21	18	32	126
%	41,8	40,7	29,6	25	39,5	35,3

Tableau n°10 : Évolution de la parité chez les patientes entre 2016 et 2020

B) Donneuses d'ovocytes

Les principales caractéristiques sur les donneuses d'ovocytes sont décrites dans le tableau n°11.

CFA	18,5 \pm 8,9
AMH (en ng/mL)	3,1 \pm 1,8
Dose de départ des gonadotrophines (en Ui)	281 \pm 75,1
Dose totale de gonadotrophines (en Ui)	3115 \pm 1074
Durée de la stimulation (en jours)	11 \pm 1,3
Nombre de follicules \geq 15mm le jour du déclenchement de l'ovulation	9,6 \pm 5,6
Taux d'estradiol le jour du déclenchement de l'ovulation (en pg/mL)	1523 \pm 1172

Tableau n°11 : Caractéristiques principales des donneuses d'ovocytes

III) Résultats de l'étude

Nous avons donc cherché à déterminer si les résultats du don d'ovocytes, en terme d'ovocytes matures et de taux de grossesse, pouvaient varier en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne (AMH et CFA) des donneuses.

A) En fonction de l'âge

Nous avons réparti les patientes selon quatre catégories d'âge : de 18 à 24 ans, de 25 à 29 ans, de 30 à 34 ans et de 35 à 37 ans.

1) Nombre d'ovocytes matures

On retrouvait une tendance à la diminution du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction avec l'avancée en âge de la donneuse mais cette diminution n'était pas significative.

Âge (en années)	Nombre de donneuses	Nombre d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
18-24	14	14,1	± 9,46	2 ; 36	0,22
25-29	43	11,2	± 6,07	1 ; 29	
30-34	94	11,3	± 7,55	0 ; 38	
35-37	42	9,5	± 6,67	0 ; 29	

Tableau n°12 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction de l'âge

2) Taux de grossesse

Les taux de début de grossesse et de grossesse évolutive par transfert semblaient diminuer avec l'avancée en âge de la donneuse mais ces diminutions n'étaient pas significatives.

Âge (en années)	Nombre de transferts	Nb de débuts de grossesse	Nb de grossesses évolutives	Taux de début de grossesse par transfert	Taux de grossesse évolutives par transfert
18-24	41	18	14	43,90 %	34,10 %
25-29	116	41	28	35,30 %	24,10 %
30-34	215	67	46	31,20 %	21,40 %
35-37	74	21	12	28,40 %	16,20 %
p				0,32	0,16

Tableau n°13 : Taux de grossesse en fonction de l'âge

B) En fonction de l'AMH

Nous avons réparti les patientes selon quatre catégories de valeurs d'AMH : AMH strictement inférieure à 1,20 ng/mL, AMH entre 1,20 et 1,49 ng/mL, AMH entre 1,50 et 2,99 ng/mL et AMH supérieure ou égale à 3,00 ng/mL.

1) Nombre d'ovocytes matures

On retrouvait une augmentation progressive du nombre d'ovocytes matures moyen par ponction avec l'augmentation de la valeur d'AMH, avec une différence significative globale entre les groupes.

Groupe	AMH (en ng/mL)	Nombre de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1	< 1,20	19	6,3	± 3,68	0 ; 13	< 0,001
2	1,20 – 1,49	18	6,8	± 6,24	1 ; 24	
3	1,50 – 2,99	67	10,3	± 6,41	2 ; 29	
4	≥ 3,00	74	13,7	± 7,74	2 ; 38	
Pas de données		15				

Tableau n°14 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction de l'AMH

Plus précisément, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 concernant le nombre moyen d'ovocytes matures par ponction ($p = 0,76$).

Groupe	AMH (en ng/mL)	Nombre de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1	< 1,20	19	6,3	± 3,68	0 ; 13	0,76
2	1,20 – 1,49	18	6,8	± 6,24	1 ; 24	

Tableau n°15 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1 et 2 d'AMH

En revanche, on trouvait une différence significative entre le groupe 2 et 3 ($p = 0,04$), entre le groupe 1+2 et le groupe 3 ($p = 0,001$) ou encore entre le groupe 1+2 et 3+4 ($p < 0,001$) pour le nombre moyen d'ovocytes matures par ponction.

Groupe	AMH (en ng/mL)	Nombre de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
2	1,20 – 1,49	18	6,8	± 6,24	1 ; 24	0,04
3	1,50 – 2,99	67	10,3	± 6,41	2 ; 29	

Tableau n°16 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 2 et 3 d'AMH

Groupe	AMH (en ng/mL)	Nombre de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1 + 2	< 1,50	37	6,5	± 5,02	0 ; 24	0,001
3	1,50 – 2,99	67	10,3	± 6,41	2 ; 29	

Tableau n°17 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3 d'AMH

Groupe	AMH (en ng/mL)	Nombre de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1 + 2	< 1,50	37	6,5	± 5,02	0 ; 24	< 0,001
3 + 4	≥ 1,50	141	12,1	± 7,32	2 ; 38	

Tableau n°18 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3+4 d'AMH

On ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe 3 et 4.

2) Taux de grossesse

On ne trouvait pas de différence significative entre les taux de début de grossesse et les taux de grossesse évolutive par transfert entre les différents groupes d'AMH.

AMH (en ng/mL)	Nombre de transferts	Nb de débuts de grossesse	Nb de grossesses évolutives	Taux de début de grossesse par transfert	Taux de grossesse évolutive par transfert
< 1,20	22	6	4	27,30 %	18,20 %
1,20 – 1,49	29	11	9	37,90 %	31,00 %
1,50 – 2,99	136	48	30	35,30 %	22,10 %
≥ 3,00	209	71	51	34,00 %	24,40 %
Pas de données	50	11	6		
p				0,87	0,68

Tableau n°19 : Taux de grossesse en fonction de l'AMH

C) En fonction du CFA

Nous avons réparti les patientes en quatre catégories de valeurs de CFA : CFA strictement inférieur à 5, CFA entre 5 et 9, CFA entre 10 et 19 et CFA supérieur ou égal à 20.

1) Nombre d'ovocytes matures

On pouvait noter une tendance à l'augmentation du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction avec l'augmentation du CFA, avec une différence significative globale entre les groupes.

Groupe	CFA	Nombres de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1	< 5	3	7,7	± 4,16	3 ; 11	< 0,001
2	5 - 9	23	7,1	± 3,89	1 ; 18	
3	10 - 19	78	9,5	± 6,34	0 ; 29	
4	≥ 20	73	14,3	± 8,07	0 ; 38	
Pas de données		16				

Tableau n°20 : Nombre moyen d'ovocytes matures par ponction en fonction du CFA

Plus précisément, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 concernant le nombre moyen d'ovocytes matures par ponction ($p = 0,85$).

Groupe	CFA	Nombres de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1	< 5	3	7,7	± 4,16	3 ; 11	0,85
2	5 - 9	23	7,1	± 3,89	1 ; 18	

Tableau n°21 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1 et 2 de CFA

En revanche, on retrouvait une différence significative entre le groupe 2 et 3 ($p = 0,03$), entre le groupe 1+2 et le groupe 3 ($p = 0,03$) ou encore entre le groupe 1+2 et 3+4 ($p < 0,001$) pour le nombre moyen d'ovocytes matures par ponction.

Groupe	CFA	Nombres de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
2	5 - 9	23	7,1	$\pm 3,89$	1 ; 18	0,03
3	10 - 19	78	9,5	$\pm 6,34$	0 ; 29	

Tableau n°22 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 2 et 3 de CFA

Groupe	CFA	Nombres de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1 + 2	≤ 9	26	7,2	$\pm 3,84$	1 ; 18	0,03
3	10 - 19	78	9,5	$\pm 6,34$	0 ; 29	

Tableau n°23 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3 de CFA

Groupe	CFA	Nombres de donneuses	Nb d'ovocytes matures en moyenne par ponction	Écart-type	Min ; Max	p
1 + 2	≤ 9	26	7,2	$\pm 3,84$	1 ; 18	< 0,001
3 + 4	≥ 10	151	11,8	$\pm 7,59$	0 ; 38	

Tableau n°24 : Comparaison du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction entre les groupes 1+2 et 3+4 de CFA

On ne trouvait pas de différence significative entre les groupes 3 et 4.

2) Taux de grossesse

On ne trouvait pas de différence significative entre les taux de début de grossesse et les taux de grossesse évolutive par transfert entre les différents groupes de CFA.

CFA	Nombre de transferts	Nb de débuts de grossesse	Nb de grossesses évolutives	Taux de début de grossesse par transfert	Taux de grossesse évolutive par transfert
< 5	3	0	0	0,00 %	0,00 %
5 - 9	34	15	11	44,10 %	32,40 %
10 - 19	143	51	38	35,70 %	26,60 %
> 20	225	74	46	32,90 %	20,40 %
Pas de données	41	7	5		
p				0,36	0,23

Tableau n°25 : Taux de grossesse en fonction du CFA

DISCUSSION

I) Principaux résultats

A) En fonction de l'âge

Dans notre étude, on retrouvait une tendance à la diminution du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction ainsi qu'une diminution des taux de grossesse par transfert avec l'avancée en âge de la donneuse mais ces résultats n'étaient pas significatifs.

De nombreuses études ont trouvé une corrélation entre l'âge et le rendement ovocytaire chez les donneuses d'ovocytes. (41,42)

Dans l'étude de Barton, chaque année supplémentaire chez les donneuses diminuait le nombre d'ovocytes matures de 0,39 et le nombre d'embryons de 0,25. Pour chaque augmentation de 4 ans d'âge, ceci correspondait donc à un embryon de moins obtenu. (43)

Pour Wong, davantage d'ovocytes matures étaient récupérés dans le groupe des donneuses de moins de 30 ans. (44)

L'âge de la donneuse semble donc être un facteur primordial de la réponse ovocytaire, comme on peut d'ailleurs le retrouver en FIV intra-conjugale.

En ce qui concerne l'impact de l'âge de la donneuse sur les taux de grossesse obtenus chez les receveuses, les données de la littérature sont plus contrastées.

Certaines études ne mettent pas en évidence de lien, comme dans l'étude d'Hariton en 2017, où aucune différence significative sur l'âge n'a été observée entre les donneuses dont les ovocytes ont permis une naissance vivante ou celles n'en ayant pas permis. (45)

Dans une étude française de 2016, aucune influence de l'âge de la donneuse sur l'issue de la grossesse n'a été retrouvée, sous réserve que la plupart des donneuses avaient moins de 35 ans, un faible dosage d'AMH ayant exclu la plupart des donneuses les plus âgées. (39)

D'autres études sont également arrivées à la même conclusion (Abdalla *et al*, Wong *et al*, Barton *et al*). (43,44,46)

À l'inverse, quelques études ont trouvé un lien entre l'âge de la donneuse et le taux de grossesse. Une étude de 2019 a montré que les taux de grossesse chez les receveuses avec des ovocytes de donneuses de moins de 35 ans étaient significativement plus élevés que ceux avec des ovocytes de donneuses de plus de 35 ans (50,7 % contre 38,3 % ; $p < 0,001$). (28)

L'étude de Wang a rapporté 14 % et 18 % de chances en moins d'obtenir une grossesse et une naissance vivante avec des ovocytes de donneuses âgées de 35 à 39 ans par rapport à des donneuses de 30 à 34 ans. Parmi les donneuses de 40 ans ou plus, la réduction des grossesses et des naissances vivantes était de 42 % et 54 %, respectivement. (30)

On retrouve également des résultats similaires dans d'autres études. (31,47–49)

Le probable lien entre âge et taux de grossesse semble être aussi bien le reflet d'une diminution de la quantité ovocytaire qu'une diminution de la qualité comme peut le montrer l'étude de Cohen *et al*, où le taux de grossesse diminue avec l'âge après ajustement sur le nombre d'ovocytes récupérés. (50)

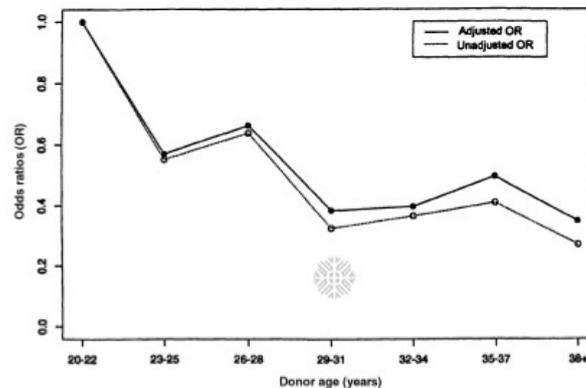


Figure 1. Odds ratios (OR) of donor age on ongoing pregnancy. Multivariate logistical regression model was applied to calculate the OR for donor age and ongoing pregnancy, with adjustment for gravidity, parity, and oocyte number at retrieval. There was no statistically significant difference between the adjusted and unadjusted OR.

Figure n°14 : Odds ratios entre l'âge de la donneuse et le taux de grossesse chez la receveuse, Donor age is paramount to success in oocyte donation, Cohen *et al*, 1999

Hariton retrouve également un lien entre le nombre d'ovocytes récupérés et le taux de grossesse, la plus forte probabilité de naissance vivante étant observée dans les cycles avec plus de 10 ovocytes récupérés à la ponction. (45)

Mais d'autres comme Nakhuda ou Letterie ne retrouvent pas ce lien, avec des taux de grossesse élevés même dans les cycles à faible rendement ovocytaire (jusqu'à 3 ovocytes récupérés). (51,52)

De nombreux pays admettent le seuil de 35 ans au-delà duquel les donneuses sont récusées des programmes de don.

Dans notre étude, si ce seuil était retenu, cela représenterait l'exclusion de 21,8 % de nos patientes.

En France, l'âge limite de 37 ans est défini par la loi de bioéthique (Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021) et n'est donc pas un critère d'exclusion modifiable dans notre centre.

B) En fonction de l'AMH

Dans notre étude, on notait une augmentation progressive du nombre d'ovocytes matures moyen par ponction avec l'augmentation de la valeur d'AMH.

Nos comparaisons entre sous-groupes d'AMH nous orientaient vers un seuil à 1,5 ng/mL au-delà duquel on récupérait significativement plus d'ovocytes matures par ponction.

En revanche, on ne retrouvait pas de différence significative entre les taux de grossesse par transfert en fonction des différents groupes d'AMH.

Concernant le nombre d'ovocytes récupérés, on retrouve des résultats similaires dans de nombreuses études. (41,42,51,53–55) L'AMH semble donc être un bon indicateur de la réponse ovarienne, qu'elle soit faible ou forte.

Dans une étude de 2016 réalisée au CHU de Lille, le seuil minimum d'AMH à 1,5 ng / mL a été rapporté comme fournissant une sensibilité de 86 % et une spécificité de 78 % pour prédire une réponse ovarienne suffisante. (39)

Riggs évoque également ce seuil dans son étude : une valeur seuil d'AMH à 1,5 ng/mL permettrait de prédire une faible réponse ovocytaire avec une sensibilité de 0,86 et une spécificité de 0,78. (54)

Dans notre étude, exclure les patientes avec une AMH < 1,5 ng/mL reviendrait à exclure 19 % de nos donneuses.

Concernant l'influence de l'AMH sur les taux de grossesse, la majorité des études est rapportée pour des tentatives de FIV en intra-conjugale. Peu d'études l'ont fait en don d'ovocytes.

L'étude française de Delesalle est la seule étude à notre connaissance ayant trouvé un lien entre l'AMH des donneuses et le taux de grossesse. Les donneuses dont les ovocytes avaient entraîné au moins une grossesse avaient un taux sérique d'AMH significativement plus élevé que celles qui n'en avaient pas entraîné. (39)

Les études de Riggs, Nakhuda et Talebian ne montrent quant à eux pas de lien entre l'AMH et les taux de grossesse. (51,54,55)

C) En fonction du CFA

Dans notre étude, on pouvait remarquer une tendance à l'augmentation du nombre moyen d'ovocytes matures par ponction avec l'augmentation du CFA.

Les comparaisons entre sous-groupes de CFA nous orientaient vers un seuil de 10 follicules antraux au-delà duquel on récupérait significativement plus d'ovocytes matures par ponction.

Par contre, on ne retrouvait pas de différence significative entre les taux de de grossesse par transfert en fonction des différents groupes de CFA.

Dans une étude prospective de 1 075 donneuses d'ovocytes, on retrouve également ce même seuil de CFA à 10 en dessous duquel moins d'ovocytes matures étaient récupérés lors de la ponction. Les donneuses avec un CFA < 10 ont également montré des taux d'annulation et de ponctions blanches significativement plus élevés. (56)

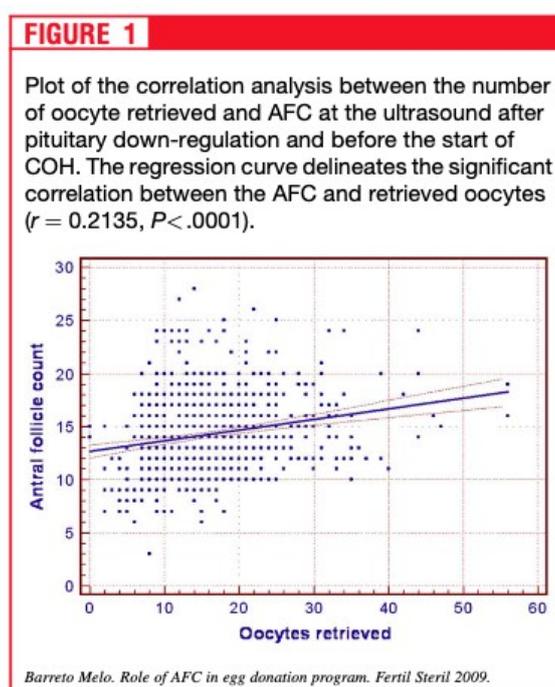


Figure n°15 : Corrélation entre le nombre d'ovocytes récupérés et le CFA, Role of AFC in egg donation program, Barreto Melo, 2009

On retrouve également la même idée dans l'étude de Lopez Martin en 2018. Chez les donneuses avec un CFA < 10, moins d'ovocytes matures étaient récupérés. Ce groupe avait également un taux d'annulation significativement plus élevé que les autres (10 à 25 % de plus). Près de 50 % des cycles ont été annulés dans ce groupe, pour cause de mauvaise réponse dans 82 % des cas. (57)

Pour Pataia en 2021, le lien est en revanche plus flou entre le CFA et le rendement ovocytaire. Une association significative est retrouvée sur les ovocytes totaux récupérés mais pas sur les ovocytes matures. (42)

En adoptant ce nouveau seuil de CFA à 10 dans notre centre, cela reviendrait à exclure environ 13 % de nos donneuses.

Concernant la corrélation entre le CFA et les taux de grossesse, l'étude de Mélo n'a pas mis en évidence de lien. Les auteurs ont suggéré que les donneuses d'ovocytes avec un faible CFA n'avaient pas nécessairement une mauvaise qualité ovocytaire si la FSH basale en regard était normale ; elles pouvaient simplement avoir une capacité inférieure à répondre à l'hyperstimulation ovarienne. (56)

Dans l'étude de Lopez Martin, il n'y a pas eu non plus de corrélation mise en évidence que ce soit avec le taux de grossesse biochimique, le taux de grossesse en cours ou le taux de naissance vivante lorsqu'au moins 4 ovocytes avaient été ponctionnés. (57)

Une seule étude a retrouvé un lien entre CFA et grossesse, c'est l'étude de Vrontikis en 2010. Une différence significative de CFA a été trouvée entre le groupe de donneuses ayant donné une grossesse et celles n'en ayant pas donné.

En utilisant un CFA > 13 versus CFA < 13, ils retrouvaient un taux de grossesses cliniques de 66 % versus 37 % ($p < 0.01$). Ils rappellent cependant dans l'étude qu'utiliser ce seuil pour récuser des donneuses serait extrême et exclurait de nombreuses donneuses fertiles. (58)

D) En fonction de l'AMH et du CFA

En appliquant indépendamment les nouveaux seuils d'AMH et de CFA mis en évidence dans notre étude, cela reviendrait à exclure 19 % et 13 % respectivement de nos donneuses.

Se pose alors la question de combiner les résultats de ces deux tests pour exclure certaines donneuses.

Pour rappel, les critères d'exclusion de réserve ovarienne retenus dans notre centre de Bordeaux sont une AMH < 0,8 ng/mL avec un CFA < 5 concomitant.

Si l'on s'inspire des critères POSEIDON (AMH < 1,2 ng/mL et CFA < 5), dans notre étude, cela reviendrait à exclure 3 patientes, soit 1,6 % de nos donneuses.

Ces donneuses n'ont donné aucune grossesse sur 3 transferts d'embryons effectués grâce à leurs ovocytes.

Si l'on prend en compte maintenant les seuils mis en évidence dans nos résultats (AMH < 1,5ng/mL et CFA < 10), nous devrions exclure 12 de nos patientes, soit 6,2 % de nos donneuses.

Ces donneuses ont donné 5 grossesses évolutives et 1 FCS soit 4,1 % de nos débuts de grossesse et 5 % de nos grossesses évolutives sur 10 transferts effectués. On peut noter un taux de grossesse évolutive de 50 %.

II) Forces et limites de l'étude

A) Forces de notre étude

Dans un contexte récent de révision des lois de bioéthique, avec notamment la levée de l'anonymat pour les donneuses, le don d'ovocytes est plus que jamais un sujet d'actualité.

Avec l'augmentation constante d'inscriptions de couples receveurs en attente d'un don et l'ouverture de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules, le recrutement des donneuses est également une préoccupation croissante. Malheureusement, comme nous avons pu le constater, le nombre de dons reste insuffisant par rapport à la demande.

Il convient malgré tout de continuer à sélectionner rigoureusement les candidates au don, notamment par l'évaluation de leur réserve ovarienne, pour éviter une hyperstimulation et ses conséquences ou, au contraire, une mauvaise réponse ovocytaire avec une balance bénéfices-risques en défaveur du don. C'est ce qui a motivé notre travail de recherche actuel.

Dans la littérature, le sujet du don d'ovocytes est largement minoritaire par rapport aux techniques intra-conjugales d'AMP et notamment la FIV. Les études sur le don en France sont également rares. Il nous a donc semblé pertinent de nous intéresser à ce sujet.

Nous avons décidé de formuler plusieurs objectifs secondaires de recherche afin d'avoir une meilleure vision d'ensemble du don d'ovocytes dans notre centre de Bordeaux : son épidémiologie, les caractéristiques principales des donneuses ainsi que les résultats en terme de taux de grossesse.

B) Limites de notre étude

Le premier facteur limitant de notre étude est qu'elle a été menée de façon rétrospective, entre 2016 et 2020. Malgré cela, peu de données étaient manquantes dans notre recueil, limitant l'impact sur nos résultats.

Il s'agissait également d'une étude unicentrique, réalisée au CECOS de Bordeaux, pouvant entraîner un biais de sélection et ne pas être représentatif de l'ensemble du don d'ovocytes sur le territoire français.

De plus, certains sous-groupes dans notre étude étaient composés d'un faible effectif, pouvant entraîner une mauvaise estimation des résultats ainsi qu'un manque de puissance statistique.

Enfin, nos résultats reposent sur des analyses statistiques univariées et ne prennent donc pas en compte certains potentiels facteurs de confusion.

III) Perspectives

Le recrutement des donneuses est devenu un enjeu majeur au cours de ces dernières années. Pour augmenter ce recrutement, plusieurs solutions sont envisageables en France.

En premier lieu, une levée de la gratuité du don pourrait permettre d'attirer davantage de donneuses. Dans d'autres pays du monde (Etats-Unis, Chine, Inde ...), un système de paiement en contre partie du don a été mis en place.

Cela semble malgré tout peu applicable en France, le principe de non commercialisation du corps humain faisant loi dans tous les pays européens.

Actuellement, en France, seuls les frais réels occasionnés par le don sont pris en charge (traitements de stimulation hormonale, échographies, hospitalisation ...) par la Sécurité sociale ou par l'établissement public en charge de ce don. Cette indemnisation est donc variable d'une patiente à une autre mais en aucun cas la donneuse ne peut en tirer un bénéfice financier.

D'autres pays proposent quant à eux une indemnisation forfaitaire, comme l'Espagne ou le Royaume-Uni. Chaque donneuse reçoit une somme d'argent fixe, quelques soient les frais réellement engagés pour réaliser son don. Un bénéfice financier est donc possible.

L'indemnisation forfaitaire pourrait donc être un bon moyen d'augmenter le recrutement des donneuses mais remettrait en cause le principe de gratuité du don tel qu'on le connaît. (14)

Deuxièmement, continuer l'information auprès du grand public semble rester indispensable grâce à des campagnes de sensibilisation dans les médias, des affiches dans les cabinets médicaux ou encore une information de la part des médecins.

C'est l'Agence de la Biomédecine qui est en charge de cette mission. Un site internet est spécialement dédié au don d'ovocytes (www.dondovocytes.fr).

Dans notre étude, plusieurs candidates se sont présentées après avoir été sensibilisées par un média ou un professionnel de santé ; il est donc important de perdurer dans cette voie.

Enfin, une réduction maximale des contraintes pour la donneuse est primordiale. Certaines contraintes restent cependant inévitables comme le traitement hormonal, la ponction au bloc opératoire, les déplacements au centre de don, etc.

Pouvoir proposer des créneaux de consultation rapides, faciliter l'accès, s'adapter à l'emploi du temps, avoir une équipe médicale disponible et motivée, éviter une hyperstimulation ovarienne et ses complications sont essentiels.

Une étude réalisée à Barcelone a montré que le reproche le plus fréquent rapporté par les donneuses est l'attente pour les consultations ainsi que les horaires contraignants. (59)

Une étude française récente a tenté d'identifier les principaux freins au don pour les patientes : le premier frein était de nature organisationnelle. En revanche, l'engagement physique et la potentielle douleur liée à la ponction ne constituaient pas un frein au don. Dans cette même étude, les donneuses étaient demandeuses pour plus de la moitié d'entre elles d'un suivi actif post don, comme un appel téléphonique pour prendre de leurs nouvelles. (60)

Une question subsiste quant à l'impact de la récente levée de l'anonymat sur le recrutement des donneuses. En effet, la dernière révision des lois de bioéthique de 2021 permet désormais aux enfants nés d'une AMP, à leur majorité, d'accéder à des données non identifiantes du donneur (âge, caractères physiques ...) ou à l'identité du donneur.

Dans les pays ayant fait ce choix par le passé, on ne note pas d'amélioration du recrutement, voire même une dégradation. Une étude au Royaume-Uni en 2008 sur le pourcentage de femmes de moins de 35 ans qui seraient potentiellement donneuses d'ovocytes chute de 43 % à 19 % en cas de levée de l'anonymat. (61)

Dans notre étude, un peu plus de 8 % des candidates au don ont été récusées à cause d'une réserve ovarienne diminuée. Le don d'ovocytes peut donc être une situation à risque de découverte fortuite d'insuffisance ovarienne débutante ou d'insuffisance ovarienne prématurée.

Une toute autre démarche s'ouvre alors pour la patiente, avec une recherche étiologique et un bilan des complications à proposer. La question d'entamer une préservation de la fertilité peut également se poser. Le retentissement psychologique que peut engendrer cette annonce est également à prendre en compte dans cette situation.

Enfin, la question de l'homogénéisation des critères d'éligibilité dans les différents CECOS de France, notamment concernant la réserve ovarienne des donneuses, semble être importante à résoudre au cours des prochaines années. Ceci pour améliorer, d'une part, nos pratiques mais aussi pour améliorer la prise en charge des donneuses d'autre part.

CONCLUSION

Le recrutement de donneuses d'ovocytes est une préoccupation croissante devant l'augmentation considérable des demandes de couples infertiles. Les critères de sélection des donneuses en fonction de leur réserve ovarienne ne sont pas homogènes d'un centre à un autre. Nous avons donc cherché à savoir si les critères d'exclusion des potentielles donneuses actuellement en vigueur dans notre centre étaient satisfaisants.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur le rendement ovocytaire ou les taux de grossesse en fonction de l'âge de nos donneuses compris dans notre étude entre 18 et 37 ans. Dans la littérature, l'âge est un facteur primordial de la réponse ovocytaire. De nombreux pays et études admettent plutôt le seuil de 35 ans au-delà duquel les donneuses sont récusées. La tranche d'âge de 35 à 37 ans représente 21,8 % de nos patientes, choisir ce seuil d'âge nous priverait donc d'une grande partie de nos donneuses.

L'AMH est un bon indicateur du rendement ovocytaire, avec un seuil de 1,5 ng/ml pour obtenir une réponse satisfaisante, seuil retrouvé dans notre étude et la littérature. Peu d'études ont cherché une corrélation entre AMH et taux de grossesse en don d'ovocytes mais celle réalisées n'ont pas mis en évidence de lien. Exclure les patientes avec une AMH < 1,5 ng/mL reviendrait à exclure 19 % de nos donneuses.

Le CFA semble en lien avec le rendement ovocytaire, avec un seuil de 10 follicules antraux significatif dans notre étude et la littérature. En revanche, il ne semble pas en corrélation avec les taux de grossesse. En adoptant ce nouveau seuil de CFA à 10 dans notre centre, cela reviendrait à exclure environ 13 % de nos donneuses.

En prenant en compte à la fois l'AMH et le CFA et en prenant exemple sur les critères POSEIDON (AMH < 1,2 ng/mL et CFA < 5), cela reviendrait à exclure 3 patientes soit 1,6 % de nos donneuses, patientes n'ayant donné aucune grossesse.

Si l'on prend en compte les seuils mis en évidence dans notre étude (AMH < 1,5ng/mL et CFA < 10), nous devrions exclure 12 de nos patientes soit 6,2 % de nos donneuses, donneuses à l'origine de 5 % de nos grossesses évolutives.

Il semblerait donc acceptable d'adopter comme nouveau critère d'exclusion les patientes avec une AMH < 1,2 ng/mL et avec un CFA < 5 concomitant dans notre centre de Bordeaux.

En ce qui concerne l'application du critère AMH < 1,5ng/mL et CFA < 10 , des études complémentaires avec notamment un plus grand effectif de patientes et un design de l'étude permettant un meilleur niveau de preuves semblent essentielles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique.
2. 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.
3. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 12 janv 1984;307(5947):174-5.
4. Christianson MS, Bellver J. Innovations in assisted reproductive technologies : impact on contemporary donor egg practice and future advances. *Fertility and Sterility*. nov 2018;110(6):994-1002.
5. Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons, CCNE, 15 Décembre 1989.
6. Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences, CCNE, 12 Juillet 1990
7. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (1). 94-654 juill 29, 1994.
8. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
9. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.
10. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation, ABM, 2018.
11. Letur H. État des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2007;36(8):727-37.
12. Journal officiel de la république française, Arrêté du 30 juin 2017.
13. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews ; 2011*
14. Le Lannou D, Griveau J-F, Veron E, Jaffre F, Jouve G, Descheemaeker V, et al. Pour un don d'ovocytes à la française. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. janv 2010;38(1):23-9.
15. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. août 2014;20(4):530-41.

16. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing : a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40.
17. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales d'Endocrinologie.* 1 déc 2006;67(6):557-66.
18. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(3):196-203.
19. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* oct 2015;31(4):486-96.
20. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* juin 2010;150(2):166-70.
21. Honnma H, Baba T, Sasaki M, Hashiba Y, Oguri H, Fukunaga T, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels affect the rate of ongoing pregnancy after in vitro fertilization. *Reprod Sci.* janv 2013;20(1):51-9.
22. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril.* sept 2012;98(3):657-63.
23. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers.* 2016;2016:5246217.
24. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, Yang X, Shan X, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 4 juill 2019;17(1):51.
25. Aslan K, Kasapoglu I, Cakir C, Koc M, Celenk MD, Ata B, et al. Which is more predictive ovarian sensitivity marker if there is discordance between serum anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count ? A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 7 janv 2022;1-6.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation : a committee opinion. *Fertil Steril.* janv 2013;99(1):47-62.e1.
27. Pennings G, de Mouzon J, Shenfield F, Ferraretti AP, Mardesic T, Ruiz A, et al. Socio-demographic and fertility-related characteristics and motivations of oocyte donors in eleven European countries. *Human Reproduction.* 1 mai 2014;29(5):1076-89.
28. Shavit T, Hasson J, al Ma'mari N, Son W-Y, Badeghiesh A, Samer T, et al. Oocyte Donation From Donor Older Than 35 Years. Is It Worth Trying ? *Reprod Sci.* avr 2019;26(4):503-9.
29. Hogan RG, Wang AY, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol BW, et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate : a population-based cohort study. *Fertil Steril.* oct 2019;112(4):724-30.

30. Wang YA, Farquhar C, Sullivan EA. Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Hum Reprod.* janv 2012;27(1):118-25.
31. Balmaceda JP, Bernardini L, Ciuffardi I, Felix C, Ord T, Sueldo CE, et al. Oocyte donation in humans : a model to study the effect of age on embryo implantation rate. *Hum Reprod.* nov 1994;9(11):2160-3.
32. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation : a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril.* Juill 2001;76(1):92-7.
33. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs : an analysis of the U.S. national experience, 1996-1998. *Fertil Steril.* nov 2002;78(5):1038-45.
34. Campos I, Gómez E, Fernández-Valencia AL, Landeras J, González R, Coy P, et al. Effects of men and recipients' age on the reproductive outcome of an oocyte donation program. *J Assist Reprod Genet.* oct 2008;25(9-10):445-52.
35. Christianson MS, Shoham G, Tobler KJ, Zhao Y, Cordeiro CN, Leong M, et al. Measurement of antral follicle count in patients undergoing in vitro fertilization treatment : results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet.* oct 2015;32(10):1435-40.
36. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization : the Bologna criteria. *Hum Reprod.* juill 2011;26(7):1616-24.
37. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation : from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* juin 2016;105(6):1452-3.
38. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Can egg donor selection be improved ? - a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010;8.
39. Delesalle A-S, Robin G, Thomas-Desrousseaux P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Anti-Müllerian hormone serum level and other markers associated with pregnancy outcome in oocyte donation. *Reprod Biol Endocrinol.* 19 janv 2016;14:4.
40. Papaxanthos A, Bradley E. Evaluation des donneurs et donneuses de gamètes et d'embryons et gestion de leur exclusion du don. DPC, 2019.
41. Polyzos NP, Stoop D, Blockeel C, Adriaensen P, Platteau P, Anckaert E, et al. Anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian response in GnRH-antagonist-treated oocyte donors. *Reprod Biomed Online.* Mai 2012;24(5):532-9.
42. Pataia V, Nair S, Wolska M, Linara-Demakakou E, Shah T, Lamanna G, et al. Factors predicting clinical outcomes from 494 vitrified oocyte donation cycles at a UK-regulated egg bank. *Reproductive BioMedicine Online.* sept 2021;43(3):453-65.

43. Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF cycle outcomes. *Fertility and Sterility*. sept 2010;94(4):1292-5.
44. Wong LL, Legro RS, Lindheim SR, Paulson RJ, Sauer MV. Efficacy of oocytes donated by older women in an oocyte donation programme. *Human Reproduction*. 1 avr 1996;11(4):820-3.
45. Hariton E, Kim K, Mumford SL, Palmor M, Bortoletto P, Cardozo ER, et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2017;108(2):262-8.
46. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, et al. Age, pregnancy and miscarriage : uterine versus ovarian factors. :6 ; 1993
47. Faber BM, Mercan R, Hamacher P, Muasher SJ, Toner JP. The impact of an egg donor's age and her prior fertility on recipient pregnancy outcome. *Fertility and Sterility*. août 1997;68(2):370-2.
48. . Mirkin S, Gimeno TG, Bovea C, Stadtmauer L, Gibbons WE, Oehninger S. Factors Associated with an Optimal Pregnancy Outcome in an Oocyte Donation Program. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2003;20(10):9.
49. Harris SE, Faddy M, Levett S, Sharma V, Gosden R. Analysis of donor heterogeneity as a factor affecting the clinical outcome of oocyte donation. *Human Fertility*. janv 2002;5(4):193-8.
50. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Human Reproduction* vol 14 no.11 pp 2755-2758, 1999
51. Nakhuda GS, Douglas NC, Thornton MH, Guarnaccia MM, Lobo R, Sauer MV. Anti-Müllerian hormone testing is useful for individualization of stimulation protocols in oocyte donors. *Reproductive BioMedicine Online*. févr 2011;22:S88-93.
52. Letterie G, Marshall L, Angle M. The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles. *J Assist Reprod Genet*. mars 2005;22(3):115-7.
53. Martínez F, Clua E, Carreras O, Tur R, Rodríguez I, Barri PN. Is AMH useful to reduce low ovarian response to GnRH antagonist protocol in oocyte donors ? *Gynecological Endocrinology*. août 2013;29(8):754-7.
54. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, Leader B, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertility and Sterility*. janv 2011;95(1):410-2.
55. Talebian S, Licciardi F, Liu M, Grifo JA, Krey LC. Assessing anti-mullerian hormone (AMH) as a marker of ovarian response in anonymous oocyte donors: quantity or quality ? *Fertility and Sterility*. 1 sept 2008;90:S267.
56. Melo MAB, Garrido N, Alvarez C, Bellver J, Meseguer M, Pellicer A, et al. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. *Fertil Steril*. janv 2009;91(1):148-56.

57. López Martín MJ, García D, Vassena R, Rodríguez A. Oocyte developmental competence is independent of ovarian reserve in women younger than 35 years. *Reproductive BioMedicine Online*. déc 2018;37(6):677-84.
58. Vrontikis A, Chang PL, Kovacs P, Lindheim SR. Antral follicle counts (AFC) predict ovarian response and pregnancy outcomes in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet*. juill 2010;27(7):383-9.
59. Barri P, Indications et résultats du don d'ovocytes en Espagne, *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 2005
60. Cormery E, Frapsauce C, Malmanche H. Étude préliminaire sur le vécu des donneuses d'ovocytes au CHRU de Tours : des éléments clés identifiés pour de futures recherches. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. avr 2020;48(4):366-73.
61. Brett S, Sacranie RR, Thomas GE, Rajkhowa R. Can we improve recruitment of oocyte donors with loss of donor anonymity ? A hospital-based survey. *Human Fertility*. janv 2008;11(2):101-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères d'exclusion en fonction des antécédents

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Les cardiopathies congénitales sont des pathologies fréquentes avec une prévalence de 8 pour 1000 à la naissance. Dans 90% des cas l'origine est multifactorielle et le taux de récurrence est alors de 2% dans la fratrie, de 4% chez les enfants et de 0.3% chez les apparentés au 2^{ème} degré. Ce taux est multiplié par 2 si c'est la mère qui est atteinte. Dans 8% des cas, il existe une origine chromosomique ou génique avec un taux de récurrence pouvant aller jusqu'à 50%. Enfin, dans 2% des cas, la malformation est liée à un effet tératogène.

L'association à d'autres signes cliniques doit faire rechercher une forme syndromique.

Dans les cardiopathies d'origine monogénique et les cardiomyopathies, il s'agit le plus souvent d'une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et à expressivité variable liée à l'âge. Il existe de nombreux gènes responsables, pour la plupart non testables en pratique courante.

Dans les autres pathologies cardio-vasculaires, il faut tenir compte de la composante génétique

CŒUR

Cardiopathies congénitales

Donneur (y compris CIA* et bicuspidie)	Exc
Plusieurs apparentés sans marqueur génétique causal identifié dans la famille	Exc
Un ou plusieurs apparentés après consultation de génétique spécialisée et donneur négatif pour un marqueur génétique causal identifié dans la famille (ex 22q11)	Acc
Un apparenté avec échographie cardiaque normale chez le donneur	Acc

* le foramen ovale perméable n'est pas une CIA

Cardiomyopathies (Hypertrophique, Dilatée, Restrictive)

Donneur	Exc
Un ou plusieurs apparentés sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Troubles de la conduction (BAV)

Donneur	Acc
Un apparenté	Acc
Plusieurs apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Troubles du rythme ventriculaire (QT long, Brugada, Dysplasie ventriculaire droite)

Donneur	Exc
Un ou plusieurs apparentés sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Infarctus du sujet jeune (< 50 ans)

Donneur	Exc
Un apparenté	FCR
Si contexte de maladie métabolique associée : selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Mort subite familiale prématurée (<50ans)

Si plus de 2 cas ou un apparenté du 1 ^{er} degré	Exc
Autres cas	FCR

VAISSEAUX

Anévrismes de l'aorte abdominale

Donneur	Exc
Un apparenté	FCR
Plusieurs apparentés	Exc

Angiomasose

Donneur et angiomasose grave	Exc
Apparenté(s) et angiomasose grave	FCR
Angiomasose banale	Acc

Hypertension artérielle idiopathique	
Sévère chez donneur	Exc
Modéré chez donneur	FCR
Plusieurs apparentés	FCR
MALADIES HEMORRAGIQUES	
Hémophilie A ou B	
Chez le donneur	
si transmetteur obligatoire	Exc
si recherche négative chez le donneur	Acc
Autres cas selon consultation spécialisée	Acc ou Exc
Maladie de Willebrandt	
Donneur hétérozygote	Exc
Apparenté selon étude du donneur	Acc ou Exc
Autres déficits en facteurs de coagulation	
Selon avis spécialisé	Acc ou Exc
MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES	
Accidents thrombo-emboliques sévères et répétés	
Donneur si idiopathiques ou mutation sévère (AT3, Leiden homo)	Exc
Apparenté(s) : vérifier TP/TCA ou génotype chez donneur	FCR ou Exc

ALLERGIE

Les phénomènes allergiques pris en compte concernent seulement les formes sévères, non saisonnières et continues.

Asthme	
Donneur	FCR
Apparenté	FCR
Eczéma	
localisé	FCR
étendu et permanent	
Chez donneur	Exc
Enfant du donneur ou apparenté	FCR
Deux ou plus au 1 ^{er} degré	Exc

MALADIES NEUROLOGIQUES

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Epilepsie (hors convulsions hyperthermiques isolées de l'enfance)	
Epilepsie simple	
Donneur	Exc
Cas isolé chez un apparenté	FCR
Familiale multiple sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Syndromique avec retard mental	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc ou Exc
Sclérose tubéreuse	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Neurofibromatoses	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Chorée de Huntington Mutation identifiée et test génétique pré symptomatique négatif chez le donneur Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Acc Exc
Ataxies Mutation identifiée et test génétique négatif chez le donneur Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Acc Exc
Paraplégies spastiques Mutation identifiée et test génétique négatif chez le donneur Si test génétique impossible chez donneur ou apparentés	Acc Exc
Dystonies Selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Maladies neuro-dégénératives (Parkinson, Alzheimer, démences, SLA...) Donneur Apparenté(s) si âge d'apparition \geq 50 ans	Exc Acc
Sclérose en plaques Donneur Un apparenté Plusieurs apparentés	Exc FCR Exc
Accidents vasculaires cérébraux, anévrismes et thromboses Donneur Enfant du donneur Apparenté, selon contexte et avis spécialisé	Exc Exc Exc ou FCR
Spina bifida (non syndromique) Enfant du donneur, sauf si cause maternelle identifiée (traitement anti-épileptique) Apparenté et cas isolé, sauf si cause maternelle identifiée Cas multiples	Exc FCR Exc
Anencéphalie Enfant du donneur, sauf si cause maternelle identifiée (traitement anti-épileptique) Apparenté et cas isolé, sauf si cause maternelle identifiée Cas multiples	Exc FCR Exc
Retard mental Donneur Enfant du donneur, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur Apparenté(s), cas isolé ou cas multiples, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc Exc Exc

MALADIES MUSCULAIRES

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Myotonies (maladie de Steinert ...) Donneur Enfant du donneur Apparenté sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc Exc Exc
Myasthénie Si auto-immune prouvée Donneur Apparentés Si génétique, selon avis spécialisé Donneur Apparentés Si conclusion impossible	Acc Acc Acc ou Exc Acc ou Exc Exc

Myopathies	
Donneur	Exc
Enfant du donneur, si risque de transmission éliminé	Acc
Apparenté(s) si risque de transmission éliminé	Acc
Pas de diagnostic, sauf avis spécialisé	Exc
Neuropathies héréditaires	
Donneur	Exc
Enfant du donneur, si risque de transmission éliminé	Acc
Apparenté(s) si risque de transmission éliminé	Acc
Pas de diagnostic, sauf avis spécialisé	Exc
Amyotrophie spinale	
Enfant du donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Exc

TROUBLES PSYCHIQUES

Les pathologies prises en compte concernent des cas qui ont fait l'objet d'un diagnostic psychiatrique étayé. En fonction des diagnostics posés, il faut tenir compte d'un risque génétique difficilement chiffrable mais hautement probable.

Troubles dépressifs récurrents	
Donneur	Exc
Familiaux	FCR
Suicides	
Tentatives de suicide	Acc
Suicides multiples dans la famille	FCR
Troubles bipolaires	
Donneur	Exc
Apparenté de 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés au-delà du 1 ^{er} degré	FCR
Apparenté au delà du 1 ^{er} degré	Acc
Schizophrénies	
Donneur	Exc
Apparenté de 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés au-delà du 1 ^{er} degré	FCR
Apparenté au delà du 1 ^{er} degré	Acc
Autismes	
Donneur	Exc
Enfant du donneur, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

APPAREIL LOCOMOTEUR

Ces pathologies sont caractérisées par la fréquence des formes syndromiques à transmission autosomique dominante, souvent à pénétrance incomplète et expressivité variable. Ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Malformations mains/pieds	
Syndactylies 2 ^e à 3 ^e orteils	Acc
Autres syndactylies isolées	
Donneurs	Exc
Enfant du donneur ou un apparenté	FCR
Apparentés, si bilatérales (pieds-mains fendus)	Exc
Luxation Congénitale de Hanche	
Si franche et sur deux générations ou plus	FCR
Si non	FCR

Nanisme	
Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Un apparenté	Acc
Ostéogénèse imparfaite	
Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Spondylarthrite ankylosante (après affirmation du diagnostic : atteinte radiologique des Articulations sacro-iliaques)	
Donneur (B27 + ou -)	FCR
Apparenté(s)	FCR
Polyarthrite rhumatoïde (après affirmation du diagnostic)	
Donneur	FCR
Apparenté(s)	Acc
Autres dystrophies osseuses	
Donneur quelle que soit la forme	Exc
Apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Pied(s) bot(s) non syndromiques	
Donneur	Exc
Plusieurs apparentés	Exc
Un seul apparenté ou enfant du donneur	FCR
Exostoses	
Donneur	Exc
Apparenté(s)	Acc

PEAU - TISSUS CONJONCTIF

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Maladie de Marfan	
Donneur	Exc
Apparenté, sauf si avis spécialisé multidisciplinaire ou test génétique négatif	Acc ou Exc
Epidermolyse	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparentés	FCR
Ichtyose	
Donneur, forme grave	Exc
Peu grave ou chez apparentés	FCR

TUBE DIGESTIF

Les prédispositions majeures aux cancers digestifs (polyposes digestives et syndrome de Lynch) suivent les mêmes recommandations que celles préconisées pour les cancers en général.
En ce qui concerne les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI, (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique), le déterminisme est plurifactoriel. La constitution génétique intervient dans l'augmentation du risque mais aucun test génétique n'a actuellement une spécificité et une sensibilité suffisantes pour être utilisé à titre prédictif. L'âge de révélation est un élément important dans l'appréciation du risque de récurrence.

Polypose colique familiale et cancers coliques héréditaires non polyposiques	
Donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	
Donneur	Exc
Apparenté(s) de 1 ^{er} degré atteint(s) d'une forme de MICI à révélation pédiatrique	Exc
Apparenté(s) de 1 ^{er} degré atteint(s) d'une forme de MICI à révélation tardive	FCR

REIN

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Malformation sans retentissement rénal et/ou général (Rein en fer à cheval, duplication urétérale, rein surnuméraire, malposition)	Acc
Polykystose dominante familiale	
Donneur	Exc
Apparenté(s), selon avis et donneur avec échographie rénale	Acc ou Exc
Sans avis et sans échographie rénale du donneur	Exc
Agénésies rénales unilatérales	
Donneur	Exc
Apparenté(s), selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Autres pathologies avec insuffisance rénale	
Donneur, sauf avis spécialisé	Exc
Si pas d'avis	Exc

APPAREIL GENITAL

En raison des multiples causes génétiques impliquées dans les malformations de l'appareil génital, avec ou sans ambiguïté sexuelle, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé.

Ambiguïté sexuelle	
Donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Réversion sexuelle sans ambiguïté	
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Pseudohermaphrodisme masculin (insensibilité aux androgènes, déficit en 5α, certains blocs enzymatiques)	
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Pseudohermaphrodisme féminin (enzymopathie surrénalienne)	
Donneur	Exc
Enfant du donneur sauf si cause non génétique connue	Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Anomalies du tractus génital (CBAVD, malformation utéro-vaginale, anomalie de la résorption Müllérienne)	
Donneur	Exc
Enfant du donneur selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparenté(s) selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE ET METABOLISME

Diabète Insulinodépendant	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Un apparenté	FCR

Plusieurs cas dans la famille	Exc
Diabète non insulino-dépendant	
Donneur	Exc
Un ou plusieurs apparentés de moins de 50 ans, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Un ou plusieurs apparentés de plus de 50 ans	FCR
Diabète MODY	
Donneur	Exc
Apparenté(s), sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez le donneur	Exc
Hyperlipidémie Hypercholestérolémie	
Donneur si Chol \geq 3 g/l ou LDL \geq 2.2 g/l	Exc
Sinon	FCR
NB vérifier cholestérolémie ou génotype chez apparenté d'un patient avec forme sévère	

OPHTALMOLOGIE

Les affections héréditaires ophtalmologiques peuvent se distinguer selon deux groupes principaux : les pathologies en rapport avec une anomalie du développement et les pathologies dégénératives. Ces pathologies peuvent concerner toutes les parties de l'œil (segment antérieur : par exemple cornée, cristallin ; segment postérieur : rétine ou nerf optique).

Ce qui caractérise la génétique ophtalmologique est très souvent une grande hétérogénéité sur le plan génétique (plusieurs gènes responsables d'une même affection). L'exemple type est celui des rétinopathies pigmentaires pour lesquelles tous les types de modes de transmission ont été décrits et de nombreux gènes identifiés mais pas de manière exhaustive .

D'autre part des anomalies ophtalmologiques peuvent survenir dans un grand nombre de syndromes, raison pour laquelle il est souvent nécessaire d'être attentif à des manifestations extraoculaires .

En ce qui concerne les troubles de la réfraction, pour une grande majorité dans la population générale ils surviennent de manière sporadique et ont un déterminisme multifactoriel (environnemental et génétique).

Dans certains cas ces troubles de la réfraction graves, comme une myopie forte, peuvent être le marqueur d'une affection génétique syndromique, qu'il convient d'éliminer.

D'une manière générale, les tests moléculaires, bien que de plus en plus nombreux, ne couvrent pour le moment, en routine, qu'une faible proportion de patients, ce qui limite leur aide dans le déterminisme du statut des patients.

ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT

Malformations du globe oculaire (Microphthalmies, anophtalmies, colobomes)

Donneur	Exc
Apparentés 1 ^{er} degré sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Exc

Aniridies

Donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc
Si pas testé	Ex

Cataracte congénitale (ou de l'enfance)

Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Autres apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc

Glaucome congénital (ou de l'enfance)

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

PATHOLOGIES DEGENERATIVES

Dystrophies rétinienne

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc

Atrophies optiques

Donneur, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Cas particulier : atrophie optique de Leber	
Donneur avec atteinte prouvée par test moléculaire	Acc
Donneuse avec atteinte prouvée par test moléculaire	Exc
TROUBLES GRAVES ET BILATERAUX DE LA REFRACTION	
Donneur et apparentés, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
AUTRES PATHOLOGIES	
Strabisme (paralysies ou fibroses oculomotrices exclues)	Acc
Dyschromatopsies (Daltonisme)	Acc
Rétinoblastome	
Donneur	Exc
Enfants du donneur	Exc
Apparenté, sauf si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Exc

AUDITION

Les troubles sévères de l'audition sont des pathologies fréquentes ayant une origine génétique dans 80% des cas. Il s'agit le plus souvent de surdités isolées pour lesquelles une quarantaine de gènes responsables sont actuellement connus, les autres entrant dans le cadre de très nombreux syndromes. D'une façon générale, les surdités pré-linguales isolées sont plutôt à transmission autosomique récessive alors que les surdités post-linguales sont souvent à transmission autosomique dominante et présentent une variabilité d'expression très importante.

Surdités pré linguales	
Donneur	Exc
Enfant du donneur	Exc
Apparentés	Acc
Surdités sévères post linguales	
Donneur	Exc
Apparenté du 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés et donneur audiogramme normal	Acc
Surdités syndromiques	
Donneur et apparentés selon contexte et avis spécialisé	Acc ou Exc
Otosponglose	
Donneur	Exc
Apparenté du 1 ^{er} degré	Exc
Plusieurs apparentés et donneur audiogramme normal	Acc

ANOMALIES DE LA FACE

En raison de la fréquence des formes syndromiques, de la variabilité clinique, des modes de transmission multiples, ces pathologies doivent le plus souvent faire l'objet d'un avis spécialisé. En outre, les anomalies de la face posent un problème fonctionnel mais aussi esthétique et psychologique participant aux fréquentes propositions de décision d'exclusion.

Fente labiale ou fente labiopalatine non syndromiques	
Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Fente velopalatine	
Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc

Syndrome de Pierre Robin isolé	
Donneur et enfant du donneur	Exc
Un ou plusieurs apparenté au 1 ^{er} degré	Exc
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis spécialisé	Acc ou Exc
Autres malformations de la face	
Selon avis spécialisé maxillo-facial et génétique	Acc ou Exc

CANCERS

Compte-tenu de la fréquence du cancer dans la population générale, les formes mendéliennes des cancers sont les maladies monogéniques les plus fréquentes. Les cancers du sein et de l'ovaire héréditaires (1 femme / 220) et les cancers du colon héréditaires (1 personne / 500) rendent compte de la très grande majorité des cas (environ 90%).

Les autres formes héréditaires de cancer ont une fréquence < 1/5000 : cancer médullaire de la thyroïde héréditaire / Néoplasie Endocrinienne Multiple de type II, Polypose adénomateuse, Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I, Mélanome, Neurofibromatose de type I, Syndrome de Von Hippel-Lindau, Cancer du rein, Rétinoblastome, Neurofibromatose de type II, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden, syndrome de Gorlin.

Dans la plupart des cas, les cancers héréditaires ont une transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète des mutations.

Donneur avec antécédent personnel de cancer, porteur ou non d'une mutation délétère prédisposant au cancer	Exc
Sujet asymptomatique porteur d'une mutation délétère prédisposant au cancer	Exc
Antécédents familiaux évocateur d'une prédisposition mendélienne au cancer :	
Un apparenté au delà du 1 ^{er} degré, selon avis après consultation d'oncogénétique	Acc ou Exc
Si facteur génétique causal identifié et test négatif chez donneur	Acc

MALADIES RECESSIVES AUTOSOMIQUES

Le dépistage systématique des mutations responsables des maladies monogéniques graves à transmission autosomique récessive (en dehors des hémoglobinopathies pour les donneurs originaires des régions à forte prévalence) n'est pas recommandé. Par contre, l'existence dans la famille du donneur d'un ou plusieurs cas de personnes atteintes d'une telle maladie doit être recherchée lors de l'enquête génétique et l'établissement de l'arbre généalogique, au moins pour les maladies les plus fréquentes (mucoviscidose, amyotrophie spinale, hyperplasie congénitale des surrénales, ...). En cas d'antécédent familial, si le diagnostic génotypique est faisable, il doit être alors proposé au donneur.

Mutation connue et donneur hétérozygote	Exc
Mutation connue et donneur non porteur	Acc
Mutation inconnue :	
- Donneur hétérozygote obligatoire	Exc
- Apparenté atteint et maladie rare (fréquence des hétérozygotes < 1/50 dans la population générale d'origine du donneur)	Acc
Refus de test, après avis spécialisé tenant compte du degré de parenté avec le cas index et de la fréquence des mutations dans la population	Acc ou Exc
Donneur hétérozygote pour la drépanocytose	Acc mais nécessité d'informer le couple receveur et de tester celui qui va participer biologiquement à la fécondation.

Cas particulier de l'hémochromatose : cette maladie très fréquente (1/10 hétérozygote) présente une pénétrance et une expressivité variable qui fait qu'accepter un donneur ou une donneuse hétérozygote pour la mutation la plus fréquente (C282Y du gène HFE) ne fait courir un risque d'hémochromatose que pour 1/160 garçon et pour 1/4000 fille issus d'un don, soit un risque moyen de 1/600 quel que soit le sexe des enfants nés par don. De plus, dans la situation où les personnes sont informées, la prévention de la maladie est tout à fait faisable.

Pour des raisons pratiques (nombre moyen de couples receveurs en relation avec une personne qui donne), la Commission estime que les donneuses d'ovocytes hétérozygotes pour cette mutation peuvent être acceptées sous réserve que le conjoint de la receveuse soit testé pour cette même mutation.

Pour les hommes ou femmes des couples receveurs qui sont hétérozygotes obligatoires (fils ou fille d'un sujet atteint), la Commission estime qu'il ne faut pas tester un donneur ou une donneuse spécifiquement pour ces couples mais leur attribuer des donneurs (euses) déjà testés en raison d'antécédents familiaux.

CARYOTYPE

La situation des remaniements chromosomiques est relativement simple, conduisant à accepter ou à exclure un donneur.

Les anomalies chromosomiques observées chez certains donneurs peuvent être une découverte totalement fortuite à l'occasion du don ou bien être déjà responsables de cas de retards mentaux avec malformations et dysmorphie chez certains sujets de leur famille. Parfois, elles peuvent aussi permettre la reconnaissance de l'identité génétique.

Elles sont habituellement détectées par le caryotype sanguin, dont la résolution exprimée en nombre de bandes est variable. L'analyse doit concerner au moins 12 mitoses marquées en bandes G ou R avec un niveau de résolution de l'ordre de 400-500 bandes, les techniques de synchronisation n'étant habituellement pas employées dans cette indication. En cas d'anomalie sur une cellule, l'examen doit être complété par un plus grand nombre de cellules.

Les anomalies chromosomiques peuvent être homogènes ou en mosaïque. Il importe de distinguer les pseudo-mosaïques (accidents *in vitro*) des mosaïques vraies, reflétant la présence d'une double population cellulaire *in vivo*. Dans le cadre des anomalies du donneur, les mosaïques à bas niveau doivent être confirmées par deux prélèvements successifs, ou deux techniques d'analyse différentes (par exemple caryotype et fluorescence *in situ* par hybridation ou FISH).

Certains remaniements ne sont visibles que par FISH. Cette technique n'est pas utilisée de manière systématique pour l'exploration des donneurs mais peut s'avérer nécessaire dans certains cas (exemple : délétion 22q11 chez un ou plusieurs apparentés).

D'une façon générale, les motifs cytogénétiques de refus d'un don sont les suivants :

- 1) L'anomalie identifiée par le caryotype peut provoquer une pathologie grave dans la descendance, avec une probabilité supérieure à celle de la population générale.
- 2) Le don entraîne la proposition d'un diagnostic prénatal.
- 3) L'anomalie identifie facilement le donneur. Ce dernier critère est parfois difficile à respecter dans toutes les indications génétiques.

LE DONNEUR EST LUI-MEME PORTEUR D'UN REMANIEMENT CHROMOSOMIQUE

Anomalies de nombre

Anomalie de nombre des autosomes en mosaïque	Exc
Anomalie de nombre des gonosomes (homogène ou en mosaïque)	Exc
Chromosome marqueur surnuméraire (homogène ou en mosaïque)	Exc

Anomalies de structure équilibrées

Translocation (Robertsonienne ou réciproque)	Exc
Inversion (péricentrique ou paracentrique)	Exc
Insertion	Exc
Remaniement complexe	Exc

Variants chromosomiques

Polymorphisme de la constriction secondaire des chromosomes 1, 9 ou 16	Acc
Inversion péricentrique du chromosome 9 (p11q13)	Acc
Inversion péricentrique du chromosome 2 (p11q13)	Exc
Polymorphisme des bras courts des chromosomes acrocentriques	Acc
Polymorphisme de l'hétérochromatine du chromosome Y	Acc
Inversion péricentrique du chromosome Y	Acc
Sites fragiles (en dehors de Xq28 et 11q23)	Acc

IL EXISTE UN REMANIEMENT CHROMOSOMIQUE DANS LA FAMILLE DU DONNEUR

Chez un descendant

Anomalie de nombre des autosomes (homogène ou en mosaïque)	Acc ou Exc
Anomalie de structure de novo	Exc

Chez un apparenté collatéral ou ascendant

Anomalie de nombre (homogène ou en mosaïque)	Acc
Anomalie chromosomique de structure (équilibrée ou non), si donneur non porteur	Acc

Age

Pour des raisons de risque transmission d'une néo-mutation potentiellement grave ou d'une anomalie chromosomique de nombre, l'âge des donneurs de sperme et des donneuses d'ovocytes doit être limité. En l'absence de texte réglementaire applicable au don de gamètes, les règles en cours pour l'accueil d'embryons seront appliquées.

Donneur : 45 ans
Donneuse : 37 ans

CAS PARTICULIER

Donneur adopté sans enfant	Exc
Donneur avec enfants (2 au moins dont un garçon pour les donneuses)	Acc ou Exc selon avis de la Commission de Génétique

Pour les donneurs et donneuses de père inconnu, les mêmes règles s'appliquent ainsi que pour les donneurs adoptés déjà en banque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RÉSUMÉ

Introduction : Les critères d'exclusion des potentielles donneuses d'ovocytes en fonction de leur réserve ovarienne ne sont pas homogènes entre les centres. Nous avons cherché à savoir si les critères dans notre centre étaient satisfaisants.

Matériels et méthodes : Étude observationnelle, analytique, rétrospective au CECOS de Bordeaux, entre 2016 et 2020, chez les donneuses d'ovocytes.

L'objectif principal était de chercher un lien entre l'âge, la réserve ovarienne des donneuses (selon l'AMH et le CFA) et les résultats du don en terme d'ovocytes matures recueillis chez les donneuses et de taux de grossesse (début de grossesse et grossesse évolutive) chez les patientes receveuses.

Résultats : Pas de différence significative sur le rendement ovocytaire ou les taux de grossesse en fonction de l'âge de nos donneuses.

L'AMH est un bon indicateur du rendement ovocytaire, avec un seuil de 1,5 ng/ml pour obtenir une réponse satisfaisante. Absence de lien mis en évidence entre AMH et taux de grossesse.

Le CFA semble en lien avec le rendement ovocytaire, avec un seuil significatif de 10 follicules antraux. En revanche, pas en corrélation trouvée avec les taux de grossesse.

En prenant en compte à la fois l'AMH et le CFA (AMH < 1,2 ng/mL et CFA < 5), cela reviendrait à exclure 3 patientes soit 1,6 % de nos donneuses, patientes n'ayant donné aucune grossesse.

Conclusion : Il serait acceptable d'adopter comme nouveaux critères d'exclusion les patientes avec une AMH < 1,2 ng/mL et avec un CFA < 5 concomitant dans notre centre de Bordeaux.

ABSTRACT

Results of donation according to the ovarian reserve of oocyte donors, retrospective study at the CECOS of Bordeaux

Introduction: The screening for potential oocyte donors according to their ovarian reserve are not uniform from one center to another. We wanted to know if the exclusion criteria in our center were satisfactory.

Materials and methods: Observational, analytical, retrospective study at the CECOS of Bordeaux, between 2016 and 2020, in oocyte donors.

The main objective was to look for an association between the ovarian reserve of the donors (according to age, AMH and AFC) and the results of the donation in terms of mature oocytes collected from the donors and pregnancy rate (early pregnancy and evolutive pregnancy) in the recipient patients.

Results: No significant difference in oocyte yield or pregnancy rates according to the age of our donors.

AMH is a good indicator of oocyte yield, with a cut off point of 1.5 ng/ml to obtain a satisfactory response. No relationship between AMH and pregnancy rate.

AFC seems to be related to oocyte yield, with a significant threshold of 10 antral follicles. However, not correlated with pregnancy rates.

Taking into account both AMH and AFC (AMH < 1.2 ng/mL and AFC < 5), this would exclude 3 patients or 1.6 % of our donors, patients who did not get pregnant.

Conclusion: It would be acceptable to adopt as new exclusion criteria patients with an AMH < 1.2 ng/mL and a concomitant AFC < 5 in our Bordeaux center.

DISCIPLINE : Gynécologie Médicale

MOTS CLÉS : don d'ovocytes, réserve ovarienne, résultats du don

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex