HAL
open science

Complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger : étude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017

Juliette Tekeumou-Ngonkolo Tchiengwa

To cite this version:

Juliette Tekeumou-Ngonkolo Tchiengwa. Complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger : étude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02101501

HAL Id: dumas-02101501

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02101501v1

Submitted on 16 Apr 2019

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.

HAL
archives-ouvertes.fr

Complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger : étude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017

Juliette Tekeumou-Ngonkolo Tchiengwa

To cite this version:

Juliette Tekeumou-Ngonkolo Tchiengwa. Complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger : étude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02101501

HAL Id: dumas-02101501

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02101501

Submitted on 16 Apr 2019

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE GENERALE

ANNEE 2019 THESE n°7

Présentée et soutenue publiquement

Le mardi 22 janvier 2019

Par **Madame Juliette TEKEUMOU-NGONKOLO épouse TCHIENGWA**

Née le 4 octobre 1989 à Yaoundé - CAMEROUN

COMPLICATIONS OBSTETRICALES ET PERINATALES DES GROSSESSES ISSUES D'UN DON D'OVOCYTE A L'ETRANGER : Etude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017.

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Matthieu GLEYZE

Membres du jury

Madame le Professeur Claudine MATHIEU…….Présidente

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY…….Juge

Monsieur le Professeur Roger SALAMON……..Juge

Madame le Docteur Brigitte SENAND…….Juge

Monsieur le Docteur Matthieu GLEYZE……..Juge

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE GENERALE

ANNEE 2019 THESE n°7

Présentée et soutenue publiquement

Le mardi 22 janvier 2019

Par **Madame Juliette TEKEUMOU-NGONKOLO épouse TCHIENGWA**

Née le 4 octobre 1989 à Yaoundé - CAMEROUN

COMPLICATIONS OBSTETRICALES ET PERINATALES DES GROSSESSES ISSUES D'UN DON D'OVOCYTE A L'ETRANGER : Etude rétrospective observationnelle dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017.

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Matthieu GLEYZE

Membres du jury

Madame le Professeur Claudine MATHIEU……Présidente

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY……Juge

Monsieur le Professeur Roger SALAMON……..Juge

Madame le Docteur Brigitte SENAND…….Juge

Monsieur le Docteur Matthieu GLEYZE……..Juge

REMERCIEMENTS

A la Présidente du jury, Madame le Professeur Claudine MATHIEU, vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je tenais à vous dire merci également, pour tout l'intérêt et la considération que vous portez à mon égard depuis toutes ces années, tant dans ma vie personnelle que professionnelle.

A Monsieur le Professeur Dominique DALLAY, merci de me faire cet honneur de participer au jury de ma thèse. Je tenais ici à souligner toute ma considération, pour cette réponse aussi spontanée que vous avez eu quand je vous ai fait la demande de participer à ce jury.

A Monsieur le Professeur Roger SALAMON, vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury. Je vous remercie pour votre aide précieuse dans ce travail et pour votre disponibilité.

A Madame le Docteur Brigitte SENAND, merci de me faire l'honneur d'accepter d'être membre du jury. Merci pour ces 6 mois d'apprentissage, riche en bons moments de partage et de travail, que j'ai passé à tes côtés. Je voulais vraiment te remercier pour ton professionnalisme, mais aussi et surtout pour ces valeurs humaines que tu portes à l'égard de tes patients et de tes confrères. Merci pour toute ta confiance et tous tes conseils.

A Monsieur le Docteur Matthieu GLEYZE, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Merci pour tous tes conseils prodigués, pour ta bienveillance. Les mots ne sont pas aussi grands et forts pour te dire toute ma considération et ma reconnaissance. Merci pour ta pédagogie et ta disponibilité tout au long de ce travail.

Aux services d'informations médicales du CHU de Bordeaux et du CH de Bayonne, aux services des archives des 2 centres, pour m'avoir aidé dans le recueil des données pour ce travail.

A Madame le Docteur Aurélie BOURGAIN (chef de service) et à Sylvie (sage femme du service de recueil de donnée) de la maternité du CH de Bayonne, pour avoir contribué, par vos disponibilités, vos conseils et aides précieuses, à la réalisation de ce travail.

Un merci particulier à Madame le Docteur Hélène GOMER, qui a été arrachée très tôt à la vie. Merci pour ce brin de chemin passé ensemble avec tous tes conseils.

A mes parents, frères et sœurs pour toutes leurs aides. Merci pour toute l'éducation, pour toutes les valeurs que vous m'avez données. Contre vents et marées, vous avez tout fait et tout donné pour construire la femme et le médecin que je suis aujourd'hui. Maman Rosine tu peux être fière de toi et le Seigneur te rendra toute ta générosité. Merci, parce que vous avez toujours cru en moi, vous m'avez toujours suivi dans mes choix personnels et professionnels. Pour tout cela, je vous en suis énormément reconnaissante. J'espère que ce jour vous êtes fiers de moi. PAPA, toi qui n'est plus là aujourd'hui, mais qui a toujours partagé et cru à ce rêve de petite fille avec moi, j'espère que, de là haut, tu es fier de ta fille.

A mon cher et tendre mari Merlin, mon coucou, merci pour toutes ces années passées et qu'on passera encore ensemble. Merci pour l'homme, l'ami, le mari, le père que tu es. Merci d'être le roc sur lequel, notre famille peut s'appuyer. Merci pour tout ton soutien et ta patience face à mes changements d'humeurs, souvent dus à la pression. Merci d'être toujours là. Ce travail est un des fruits de notre combat.

A mes amours d'enfants, mes petits anges, que le seigneur nous a fait grâce, un grand merci. Merci pour tout votre amour, vos attentions, vous restez ma fierté. Merci d'être là et de faire de moi une mère comblée.

A toute ma grande famille, pour tout votre soutien et toute votre considération à mon égard.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accepté comme fille et sœur. Merci pour toute votre bienveillance.

A ma famille spirituelle de l'Action Biblique de Bordeaux. J'ai trouvé en vous la paix intérieure dont j'avais besoin. Merci pour vos soutiens, vos conseils et surtout votre présence pour ma famille.

Merci particulier à Serge et Betty pour votre soutien et votre présence pour moi et ma famille

A Marina, Julie et mes amours de Beau-fils comme je vous appelle Carlos et Alex, pour tout ce que vous êtes, merci pour votre soutien, merci d'être là. J'espère que ces nombreuses années passées ensemble, ne sont qu'un début dans nos vies.

A Laeticia, Sarah et Mélissa, je repense aux journées et soirées passées ensemble à réviser pour nos études de médecine, aux journées de travail de thèse, merci d'être là et merci particulier à Laetitia pour ta disponibilité.

A Martine, Hermine, merci pour vos encouragements dans la finalisation de ce travail. Merci de faire partie de ma vie.

A mes amis d'enfance Doline, Max, Ghislaine, Thérèse, Alliance, Paulette, Martial, Dorcas, pour tous ces moments passés et qu'on passera ensemble.

A mes professeurs, mes maîtres de stages, mes Co-internes et collègues aujourd'hui, pour m'avoir aidé à construire le médecin que je suis aujourd'hui.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont aidés à forger celle que je suis.

Pour tout ce que vous avez été, pour toute cette confiance, je vous promets, avec la grâce du Seigneur, de continuer à faire du mieux que je pourrais, pour chaque patient que je prendrais en charge.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ABM : *agence de biomédecine*

AMP : *aide médicale à la procréation*

AUDIPOG : *association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie obstétrique et gynécologie*

CNGOF : *collège national des gynécologues et obstétriciens français*

CCNE : *comité consultatif national d'éthique*

DO : *don d'ovocyte*

DG : *diabète gestationnel*

FIV : *fécondation in vitro*

GEU : *grossesse extra-utérine*

GPA : *gestation pour autrui*

HELLP syndrome *: Hémolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets ou hémolyse intravasculaire, hypertransaminasémie et thrombopénie*

HGPO *: hyperglycémie provoquée orale*

HTA : *hypertension artérielle*

HPP : *hémorragie du post partum*

HPPI: *hémorragie du post partum immédiat*

ICSI : *intra cytoplasmic sperm injection ou injection intra cytoplasmique de sperme*

IGAS : *inspection générale des affaires sociales*

IIU *: Insémination intra utérine*

INSEE : *institut national de la statistique et des études économiques*

MPA : *medically assisted procreation*

OR : *odds ratio (rapport de cotes)*

PE *: prééclampsie*

RCIU : *retard de croissance intra utérin*

RPM : *rupture prématurée des membranes*

SA *: semaine d'aménorrhée*

SIM : *Service d'informations médicales*

TEC : *transfert d'embryons congelés*

URL : *uniform ressource locator*

SOMMAIRE

INTRODUCTION **11**

PREMIERE PARTIE : GENERALITES **13**

1- Bref rappel des différentes techniques d'AMP 14

1-1- Définition de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) :..... 14

1-2- Insémination Intra-Utérine(IIU) : 15

1-3- Fécondation In-Vitro (FIV) :..... 16

2- Epidémiologie des infertilités :..... 19

3- Définition du Don d'ovocyte : 20

4- Aspect législatif et règlementaire du don d'ovocyte: 23

5-Etat des lieux du don d'ovocyte en France et à l'étranger..... 28

6- Les complications obstétricales et périnatales des grossesses..... 30

6-1- Complications obstétricales 30

6-1-1 Fausses couches :..... 30

6-1-2- *Diabète Gestationnel (DG)*..... 31

6-1-3- Hypertension artérielle (HTA) gravidique et Prééclampsie...... 33

6-1-4- Placenta Prævia et hémorragie génitale du 3ème trimestre..... 35

6-1-5- Grossesses multiples..... 36

6-1-6- Prématurité..... 37

6-2- Complications périnatales..... 38

6-2-1-Césarienne..... 38

6-2-2- Hémorragie du post partum (HPP)..... 40

6-2-3-Mortalité maternelle..... 41

6-2-4- Hypotrophie Néonatale et Retard de croissance intra utérin..... 42

6-2-5- Mortalité périnatale..... 44

6-2-6- *Anomalies chromosomiques* 44

DEUXIEME PARTIE : Etude rétrospective observationnelle des complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger au CHU de Bordeaux et au CH de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017 45

1- Introduction: 46

1-1-Hypothèse 46

1-2- Objectif 46

2- Matériels et Méthodes : 47
2-1- Lieu et période 47
2-2- Population étudiée 47
2-3- Mode de recueil des données 47
2-4- Critères d'inclusion et d'exclusion 49
2-5- Analyse statistique des résultats : 49
3- Résultats 51
3-1- Répartition des grossesses en fonction des pays et centre d'accouchement. 51
3-2- Caractéristiques de la population de l'étude : 54
3-3- Modalités du don d'ovocyte : 56
3-4- Les issues maternelles et obstétricales : 59
3-5- Les issues périnatales : 65
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION 66
1- Les limites de l'étude: 67
2- Analyse de la population de l'étude par rapport à d'autres études 69
3- Analyse du nombre d'embryons transférés. 73
4- Analyse des complications obstétricales et périnatales par rapport à d'autres études 75
4-1- La prématurité. 75
4-2- La césarienne 76
4-3- Le diabète gestationnel 77
4-4- L'Hypertension artérielle gravidique et la prééclampsie 78
4-5- Les hémorragies du post partum 80
4-6- Les issues périnatales les moins fréquentes : 81
5- Perspectives 83
5-1- L'impact psychologique maternel : 83
5-2- Points de réflexions et pistes de propositions 85
CONCLUSION : 89
BIBLIOGRAPHIE: 91
ANNEXES: 101
SERMENT D'HIPPOCRATE : 109
RESUME 110

INTRODUCTION

En France et dans la plupart des pays développés, l'âge de la première grossesse est de plus en plus tardif, 30 ans et plus. Les données de l'INSEE montrent en effet que l'âge moyen des mères (pour les naissances vivantes) est passé de 26.5 ans en 1977 à 30.6 ans en 2017(29.5 ans en 2003) **[rapport enquête national 2016 sur les naissances en Frances et outres mer]**. Cet âge avancé de la première grossesse, soulève souvent des problèmes d'infertilité, et ainsi le recours des femmes à l'assistance médicale à la procréation(AMP). En cas d'échec de l'AMP ou si ces femmes ne remplissent pas les critères d'AMP, un recours au don d'ovocyte (DO) peut constituer une alternative. Le parcours de l'AMP est long et éprouvant pour les couples, du fait de l'aspect règlementaire et législatif en France, mais aussi de la disparité entre l'offre et la demande. Au vu des données de l'agence de biomédecine (ABM) en France sur les dons d'ovocytes, on note une nette augmentation chaque année du taux de don d'ovocyte **[1]**, avec notamment une progression de 35% du nombre de donneuses depuis 5 ans (2010-2015). Mais on remarque, en parallèle, une augmentation des couples en attente d'un don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes), chaque année il y a 3500 nouveaux couples inscrits pour en bénéficier. Par conséquent à la fin de l'année, il y a toujours une longue liste de couples en attente de recevoir un don d'ovocyte. L'agence de biomédecine estime que pour atteindre l'équilibre et prendre en charge l'intégralité des couples infertiles en attente, il faudrait chaque année 1400 dons d'ovocytes et 300 dons de spermatozoïdes, tout en diversifiant les origines géographiques des dons. Or en 2015 ; 540 (contre 729 en 2016) femmes ont donné des ovocytes et 255 (contre 493 en 2016) hommes ont donné du sperme. Ces dons ont permis d'obtenir 1227 naissances. En France le délai d'attente pour un don d'ovocyte varie entre 1an et 4 ans. Cette longue attente peut avoir 2 conséquences majeures : l'allongement de l'âge de la première grossesse (avec risque de complications des grossesses), et /ou un recours croissant au don d'ovocyte à l'étranger où le délai d'attente est souvent moins long, et où la législation et la règlementation sont moins strictes qu'en France.

Le don d'ovocyte de nos jours devient de moins à moins tabou et est actuellement en plein essor. Il devient un moyen de conception par AMP comme un autre. Il permet des grossesses même chez les femmes ménopausées, au détriment d'une augmentation de la morbidité et mortalité. Ce qui constitue donc un problème de santé publique.

Le recours de plus en plus fréquent au don d'ovocyte en France et à l'étranger interpelle sur les issues des grossesses. Afin de comprendre les causes d'une telle augmentation du recours du don d'ovocyte à l'étranger, nous nous sommes intéressés à évaluer et à comparer les contraintes réglementaires et législatives en vigueur dans les pays européens. Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature sur les différentes complications obstétricales et périnatales des grossesses obtenues par don d'ovocyte par rapport aux autres modes de conception. Dans un second temps, nous détaillerons les résultats de notre étude rétrospective observationnelle sur les complications des grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger, qui a été réalisée au sein de 2 maternités en région Nouvelle Aquitaine : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et Centre Hospitalier (CH) de la côte basque à Bayonne. L'enjeu de ce travail est de permettre une meilleure information de nos patientes, sur ces différentes complications.

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

1- Bref rappel des différentes techniques d'AMP

1-1- Définition de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) :

Le terme d'AMP signifie Assistance Médicale à la Procréation et regroupe les pratiques cliniques et biologiques permettant la procréation en dehors du processus naturel **[2].**

Son but est de remédier à une infertilité (toutes les techniques) ou d'éviter (en cas de don de sperme ou d'ovocyte ou diagnostic préimplantatoire (DPI)) la transmission à l'enfant ou à l'autre membre du couple, d'une maladie d'une particulière gravité **[2, 3, 4, 5, 6].**

L'AMP regroupe les techniques d'insémination intra-utérine (IIU), de fécondation in vitro (avec sperme du conjoint ou avec donneur) et d'« intra cytoplasmic sperm injection » (ICSI). Par extension, le domaine de l'AMP englobe également les techniques de préservation de la fertilité (cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire, cryoconservation de tissus ovariens) **[6].**

La stimulation de l'ovulation simple ne fait pas partie de l'AMP, mais est soumise comme les autres techniques d'AMP à des règles de bonnes pratiques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé **[6].**

1-2- Insémination Intra-Utérine(IIU) :

La première insémination intra-utérine a été réalisée en 1770 par John Hunter et le premier article publié en 1962 **[3,4 ,6].** Elle consiste à introduire dans le tractus génital féminin, les spermatozoïdes de façon instrumentale, dans l'objectif de faciliter la rencontre des gamètes mâles et femelles au niveau de l'appareil génital féminin. On peut distinguer les inséminations avec sperme du conjoint (IAC) ou sperme d'un donneur (IAD).

Les indications des IIU avec sperme de conjoint restent variées et mal définies. On y retrouve les infertilités d'origine cervicales, les anomalies modérées du spermogramme, les troubles (physiques ou psychiques) empêchant les rapports sexuels (vaginisme, troubles de l'éjaculation, malformations ou troubles neurologiques et autres troubles sexologiques), l'infertilité inexpliquée, l'endométriose modérée, la conversion d'une FIV en IIU proposée en cas de réponse ovarienne insuffisante.

La réalisation des IIU se fait en 3 étapes **: [2 ,6] la stimulation ovarienne** (par les anti-œstrogènes ou des gonadotrophines) **; la préparation du sperme** (une étape importante dont le but est de reproduire l'étape de capacitation in vivo lors du passage dans la glaire cervicale et les secrétions utéro tubaires) **puis l'insémination en elle-même** (qui consiste à introduire à l'intérieur de l'utérus, à l'aide d'un cathéter, le sperme préparé).

Le but de la préparation du sperme est d'éliminer, le plasma séminal qui est un inhibiteur de la fécondation. Cette étape permet également d'éliminer les éventuels débris, cellules rondes et bactéries. Elle a aussi pour but de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et normaux.

De façon pratique, le jour de l'insémination, le conjoint se rend au sein du laboratoire d'AMP afin de réaliser le recueil de son sperme par masturbation. Au préalable, une abstinence de 2 à 5 jours et une hydratation suffisante (1,5 litre d'eau la veille) sont nécessaires. Ceci permet d'éviter une contamination bactérienne du prélèvement. Le prélèvement pourra être traité après avoir respecté un temps de liquéfaction de 30min à température ambiante.

Un volume de 0.2 à 0.5ml du sperme préparé pourra être déposé dans le tractus génital féminin, et ceci 32 à 36h après le déclenchement de l'ovulation. Après 10min de repos, la patiente peut reprendre une activité normale **[6].**

D'après le rapport médical et scientifique 2016 de l'AMP, en France en 2015, plus de 50000 inséminations avec sperme du conjoint (contre 54390 IAC en 2012) ont été réalisées, avec un taux de grossesses échographiques de 12.18% (contre 12,4 % en 2012) et un taux d'accouchements de 9.98% (contre 10,1 % en 2012) **[6, 7, 8].**

On note une diminution de ces taux entre 2012 et 2015 même si elle reste faible.

1-3- Fécondation In-Vitro (FIV) :

La FIV réalise en dehors de l'organisme ce qui se fait normalement dans la trompe de la femme. A savoir la captation de l'ovocyte mature par le pavillon tubaire, le transport des spermatozoïdes jusqu'au site de fécondation (en général l'ampoule tubaire), la fécondation en elle-même et enfin le transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine où doit avoir lieu son implantation. Par ailleurs, lors de cette étape, on observe les premières segmentations embryonnaires **[2, 6, 7].**

La première application thérapeutique de la fécondation in vitro est de pallier à une insuffisance fonctionnelle des trompes de Fallope. La fécondation in vitro permet ainsi d'obtenir une grossesse même en l'absence de trompes.

Plus récemment, l'évolution des techniques a permis à la fécondation in vitro de prendre en charge les infertilités masculines les plus sévères par le biais de l'injection intra cytoplasmique du spermatozoïde (ICSI**) [2, 6].**

L'orientation des prises en charge en AMP privilégie désormais l'obtention de grossesses monofœtales. En FIV cet objectif est assuré par le transfert sélectif d'un seul embryon. En stimulation simple ou en IIU, le risque est évalué par l'analyse des résultats échographiques et hormonaux.

D'après le rapport médical et scientifique de 2015 et 2017 de l'agence de biomédecine sur l'évolution de l'AMP depuis 2011, on se rend compte de **: [8] (tableau 1 et 2)**

- L'augmentation globale du nombre total de tentatives pour obtenir une grossesse réalisée en fécondation in vitro de 2011 à 2016
- L'augmentation du don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes)
- La fluctuation peu importante de FIV hors ICSI d'une année à l'autre avec en parallèlement, un nombre d'ICSI qui augmente de 2011 à 2016.

Il semblerait que l'augmentation du nombre global de FIV, soit liée en réalité, à l'augmentation du nombre d'ICSI et de transfert d'embryons congelés.

Tableau 1 : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2011 et 2014 en France **[8]**

	2011	**2012**	**2013**	**2014**
Nombre de centres				
Nombre de laboratoires d'AMP**	92	96	97	93**
Nombre de centres clinico-biologiques**	104	103	104	101**
Nombre total d'inséminations artificielles	**59001**	**58478**	**57352**	**56468**
Inséminations intra-utérines(IIU) intraconjugales	54772	54390	53555	52731
Inséminations intra-utérines(IIU) avec sperme de donneur	4004	3870	3677	3618
Inséminations intra-cervicales(IIC) avec sperme de donneur	225	218	120	119
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro total (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	**82296**	**84140**	**85419**	**87310**
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	79567	81304	82474	84310
Don de spermatozoïdes	1529	1641	1602	1613
Accueil d'embryons	83	135	199	141
Don d'ovocytes	1117	1060	1144	1246
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21929	21478	21590	20717
ICSI	39816	40582	40774	41177
TEC	20551	22080	23055	25416
Nombre total de tentatives*	**141297**	**142618**	**142771**	**143778**

Nombre total de tentatives : regroupe les cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) + ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV+ICSI) + transfert d'embryons congelés (TEC) + mises en fécondation (don d'ovocyte).

Tableau 2 : évolution de l'activité globale de l'AMP entre 2013 et 2016 **[8]**

	2013	2014	2015	2016
Nombre de centres	**.**	**.**	**.**	**.**
Nombre de laboratoires d'AMP*	100	93	93	90 [a]
Nombre de centres clinico-biologiques*	102	101	102	102[b]
Nombre total d'inséminations artificielles	**57352**	**56468**	**54167**	**52368**
Inséminations intra-utérines intraconjugales	53555	52731	50714	49498
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3677	3618	3294	2870
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	120	119	159	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	**85419**	**87305**	**91088**	**95362**
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	82474	84310	88112	92328
Don de spermatozoïdes	1602	1613	1563	1527
Don d'ovocytes	1144	1241	1268	1303
Accueil d'embryons	199	141	145	154
Non renseignée	.	.	.	50
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21590	20717	20551	20142
ICSI	40774	41172	41679	42481
TEC	23055	25416	28858	32739
Nombre total de tentatives**	**142771**	**143773**	**145255**	**147730**

2- Epidémiologie des infertilités :

La procréation est importante pour l'espèce et a toujours occupé une place particulière dans la société. L'âge moyen de la première grossesse est de plus en plus tardif (30.6 en 2017 (selon donnée INSEE) contre 30,1 ans en 2010 en France) **[9].** Le pourcentage de couples sans grossesse après un an sans contraception est actuellement de l'ordre de 15 à 25 % en France **[9]**, ce qui constitue un vrai problème de santé publique. Ainsi, c'est en moyenne un couple sur cinq qui consulte pour infertilité.

La fertilité est définit comme la capacité à concevoir. C'est une condition indispensable, bien que non suffisante, pour la fécondité, qui est le fait d'avoir donné naissance à un enfant **[9].**

La fertilité dépend de l'âge de la femme, de la fréquence des rapports sexuels et de la fenêtre de fécondité, d'où tous ces paramètres doivent être pris en compte, avant de poser le diagnostic d'infertilité.

Les troubles de la fertilité peuvent être d'origines féminines, masculines ou mixtes.

On peut citer parmi les causes féminines : la dysovulation ; les causes cervicales, tubaires et infectieuses ; l'endométriose ; le tabac ; le cannabis ; l'obésité ; l'anorexie ; les substances reprotoxiques **[9].**

Les facteurs de risque d'infertilités masculines sont génétiques, biologiques, anatomiques et environnementaux.

Les thérapeutiques agissent sur la fertilité pour aboutir à la fécondité.

Sur environ 800 000 naissances par an en France, 28000 sont le fruit de l'assistance médicale à la procréation (soit3.5% des naissances) **[9].**

La stérilité qui est définit par l'impossibilité absolue de fécondité, concerne environ 6 % des couples **[9].**

La stérilité définitive par défaut de production de gamète mâle ou femelle représente une entité particulière dans la médecine de la reproduction, car en plus des aspects techniques particuliers qu'elle engendre, elle pose des questions éthiques importantes. On peut citer par exemple, celle de tout mettre en œuvre pour obtenir une grossesse, quelque soit le risque que cette grossesse peut engendrer.

3- Définition du Don d'ovocyte :

D'après l'agence de biomédecine, l'ovocyte est la cellule reproductrice féminine, contenu dans l'ovaire. Chaque ovaire contient normalement plusieurs milliers d'ovocytes présents dès la naissance, dont le nombre diminue progressivement au cours de la vie.

A partir de la puberté, chaque mois, une dizaine d'ovocytes se développe pour aboutir à l'ovulation d'un seul, celui-ci pourra être fécondé par un spermatozoïde **[10, 11, 12].**

Le don d'ovocyte correspond à un apport par un tiers, de gamètes féminins en vue d'une assistance médicale à la procréation.

- Indications du don d'ovocyte en France **[12]**

En France les ovocytes sont donnés à des couples qui ne peuvent pas avoir d'enfant soit parce que :

- La femme, bien que jeune, n'a naturellement pas d'ovocytes.
- Les ovocytes présentent des anomalies.
- Pour être soignée d'une maladie grave, la femme a subit un traitement qui lui a détruit ses ovocytes.
- Il y a un risque de transmission d'une maladie génétique grave à leurs enfants.

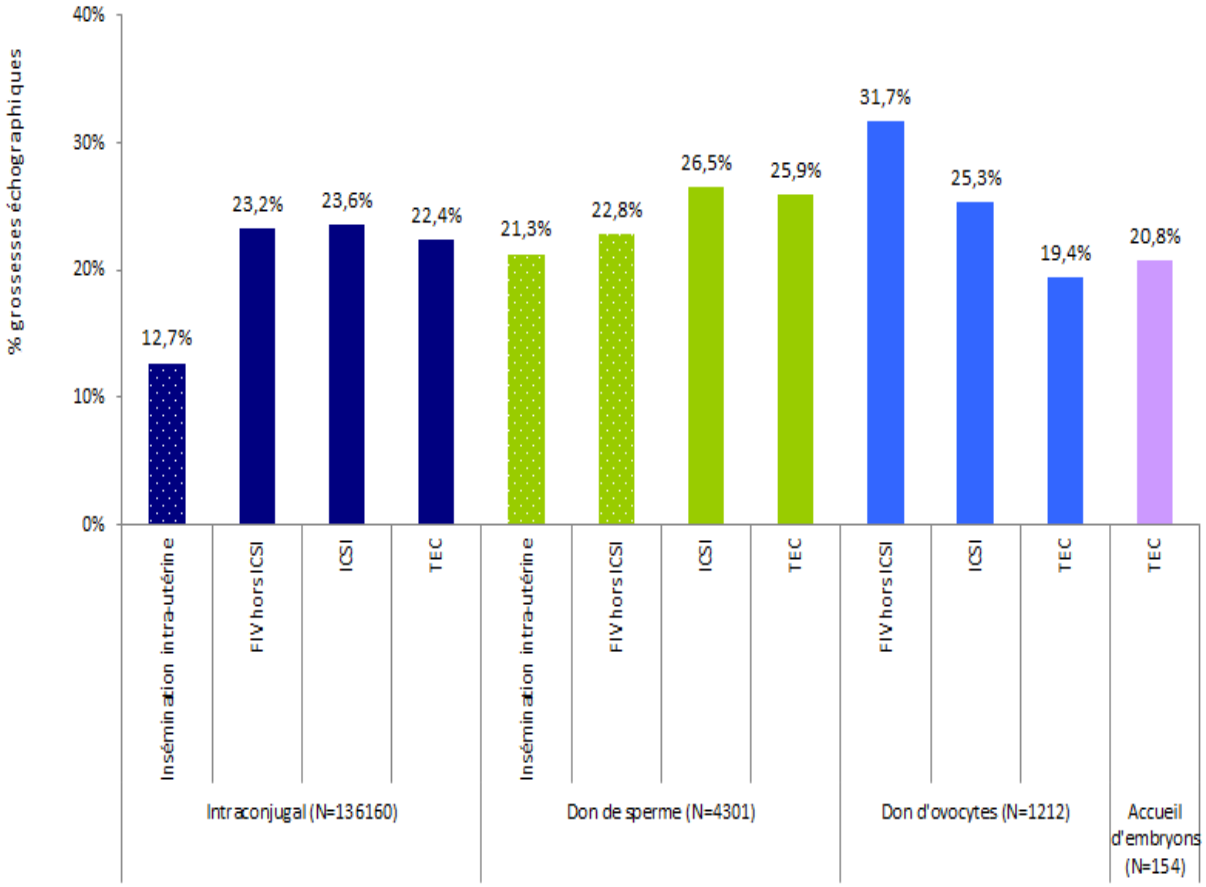
Dans tous les cas, les couples receveurs doivent être en âge de procréer.

Le couple ayant besoin du don, fait la démarche dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP).

La première naissance par don d'ovocyte a eu lieu en 1983 en Australie. En France, la première naissance par don d'ovocyte a eu lieu en 1986 grâce à un protocole mise en place par l'équipe de Jacques TESTARD **[11, 12, 13].**

Le taux de grossesse par don d'ovocyte est bon par rapport à d'autre mode d'assistance médicale à la procréation. La FIV et l'ICSI ont connu leurs meilleurs taux avec le don d'ovocyte **[8, 13].** En 2016 ces taux étaient de 31.7% pour une FIV hors ICSI et 25.3% pour une FIV avec ICSI en cas de don d'ovocyte **figure 1.**

Figure 1 : Taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2016 **[8]**



TEC : transfert embryons congelés

Don d'ovocyte : Situation immunologique inédite

Une grossesse obtenue par don d'ovocyte est comme une greffe allogénique complète où on a non seulement le matériel génétique d'origine paternelle, mais aussi celui d'origine maternelle du fœtus qui est étranger à la femme. Dans une grossesse conçue de façon naturelle, on postule que le système immunitaire est quiescent, en raison de la présence d'antigènes maternels et donc, la proportion d'antigènes fortement immunogènes est réduite. Au contraire, dans une grossesse après don d'ovocyte, le risque d'avoir un produit de conception très immunogène est extrêmement élevé **[13, 14, 15, 16].** Ce qui pourrait être associé à un risque plus important de complications obstétricales.

Cette théorie est corroborée par l'étude de cohorte rétrospective de Levron Y et al **[17]** sur la détermination de la prévalence des complications placentaires des grossesses obtenues par don d'ovocyte versus ovocyte autologue. Elle révèle qu'en dehors du fait que les femmes ayant conçues par don d'ovocyte soient plus âgées que celles ayant conçues par ovocyte autologue (âge maternel médian 45 vs 41, $p < 0{,}01$), le taux d'hypertension gravidique et de prééclampsie était significativement plus élevé dans les grossesses obtenues par don d'ovocyte par rapport aux femmes n'ayant pas eu recours au don d'ovocyte (25% vs 10%, $P < 0.01$ soit OR 2.5).

De même, le taux de retard de croissance intra utérin était également plus élevé chez les patientes ayant conçues par don d'ovocyte, bien qu'il ne soit statistiquement pas significatif (9,3% vs 4%, $p = 0{,}08$). Et lorsque l'âge maternel était limité à ≤ 45 ans, le taux de maladies hypertensives de la grossesse restait significativement plus élevé en cas de don d'ovocyte qu'en cas d'ovocyte autologue (22% vs 10%, $p = 0{,}02$ soit OR 2.2).

On note également qu'après ajustement sur l'âge maternel, la gestité, la parité et l'hypertension chronique, le don d'ovocyte était indépendamment associé à un taux plus élevé de maladies hypertensives de la grossesse ($p<0.001$) **[17]**.

Ces résultats soutiennent la théorie immunologique suggérant que l'intolérance immunologique entre la mère et le fœtus peut jouer un rôle important dans la pathogénèse des complications vasculo-placentaires telles que les maladies hypertensives.

4- Aspect législatif et règlementaire du don d'ovocyte:

- En France **: [18]**

Encadré par la loi de bioéthique du 29 Juillet 1994, puis du 6 août 2004, modifiée en juillet 2011, le don d'ovocyte est régi par les critères de gratuité, anonymat et volontariat. Il nécessite le recueil du consentement éclairé, signé de la donneuse et le conjoint de la donneuse si en couple. Le nombre d'enfants est limité à 10 pour chaque donneuse **[18]**.

La loi du 7 Juillet 2011 autorise le don des femmes sans enfant **[18, 19, 20, 21, 22]**. Ce don est désormais possible depuis la parution en janvier 2016, des textes d'application de la loi (décret n°2015-1281 relatif au don de gamètes) **[22].**

La donneuse doit être majeure et âgée de moins de 37 ans. Elle bénéficie d'une prise en charge financière de ses frais d'examens **[18].**

Le don d'ovocyte est indiqué que pour les couples stériles ou qui ont un problème génétique. Il est pris en charge à 100% avant 43 ans pour les receveuses. La receveuse doit être en couple sans limite sur la durée du couple, car ce qui reste important, c'est la stabilité du couple.

En cas de recours à un don de gamètes dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, le couple doit préalablement donner son consentement au juge ou au notaire, qui lui délivre une information préalable sur les règles de filiation qui s'appliquent. Ce consentement est révocable. Les deux membres du couple doivent être en vie quand la technique d'AMP avec don est mise en œuvre.

La receveuse : **[18]**

- Le don de gamètes s'adresse à des couples, composés d'un homme et d'une femme en âge de procréer (une loi pour l'autorisation aux couples homosexuels féminins est en cours d'étude)
- Couples, qui pour leur projet parental, doivent recourir à une assistance médicale à la procréation avec don :
    - Soit pour remédier à une infertilité médicalement diagnostiquée de l'un des membres du couple.
    - Soit pour éviter la transmission à l'enfant ou à l'un des membres du couple d'une maladie d'une particulière gravité.
- Le don d'ovocyte est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie après entente préalable, comme l'ensemble des techniques d'AMP et dans la limite de six

inséminations artificielles et de quatre tentatives de FIV réalisées avant l'âge de 43 ans pour la femme.

Parmi les dispositions présentées ci-dessous et introduites par la loi du 7 juillet 2011, certaines ont été précisées au niveau réglementaire, par un décret du ministre chargé de la santé parue en janvier 2016, notamment les conditions dans lesquelles la donneuse n'ayant pas encore procréée, peut donner ses gamètes :

Ces nouvelles dispositions sont : **[22]**

- Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.

- L'abandon de toute référence au statut juridique du couple bénéficiaire (mariage ou PACS) ou exigence de preuve d'une vie commune d'au moins deux ans.

- Une nouvelle technique, la vitrification (congélation rapide) des ovocytes **[2, 22]** est autorisée. Jusqu'alors, seule l'était la congélation lente, mais elle avait de mauvais résultats sur la qualité des ovocytes conservés, car leur structure était détériorée par le processus de refroidissement. Cette nouvelle technique pourrait apporter plus de souplesse dans l'organisation du don.

- Les femmes majeures n'ayant pas encore procréées, peuvent (depuis le 1er janvier 2016) faire un don d'ovocyte. Dans ce cas, elles se verront proposer le recueil et la conservation d'une partie de leurs gamètes ou tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à leur bénéfice, d'une AMP, dans les conditions prévues pour le recours à ces techniques **[22]**.

- La donneuse d'ovocyte bénéficie d'une autorisation d'absence de son employeur pour effectuer les examens et se soumettre aux interventions nécessaires à son don.

- Les médecins traitants et les gynécologues sont tenus d'informer régulièrement leurs patients sur le don de gamètes.

REPERES HISTORIQUES :

Les premières lois de bioéthique ont été votées en France en 1994 (29 Juillet). Elles ont défini l'AMP **[21]** (« pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel »).

Les principes éthiques qu'elle a définis ont été repris dans les deux révisions ultérieures (2004 et 2011). Elles ont inscrit le don de gamètes dans son champ et en ont déterminé les modalités d'organisation.

La révision de la loi en 2004 **[20]** a prévu la création de l'agence de biomédecine qui, pour la première fois, rassemble sous une même autorité les activités d'AMP, de diagnostic prénatal et de génétique. Cette agence a également pour mission d'agréer les praticiens concernés, d'autoriser certaines activités, d'évaluer ces pratiques et de contrôler le respect des dispositions légales.

- A L'ETRANGER **[19] : (Tableau 3)**

Le don d'ovocyte est réalisé en Espagne, Suède, République Tchèque, Belgique, Grèce, Irlande, Pays Bas, Royaume Unie et au Danemark **[12].**

Il est par contre interdit en Allemagne, Suisse, Lituanie et Norvège **[12].**

Tableau 3 : comparatif des modalités de don d'ovocyte en fonction des pays

	France	Espagne	République Tchèque	Belgique	Suède	Grèce	Irlande	Pays bas	Royaume unis
Age receveuse/ donneuse	43ans max/ 18-36ans	50ans/ 18-35ans	49ans/ 18-35ans	45ans/ 25-39ans	50 ans/	50ans/ 23-31ans	/ >18 ans	41ans/ >18 ans	50 ans/ <37 ans
En Couple receveuse/ donneuse	Oui hétérosexuel/ non	Non/ Non	Oui/ Non	Non/ Non	Oui/	Oui/ Oui			Oui/
Consentement du conjoint	Oui	Non	Non	Non		Oui			
Limitation du nombre d'enfant par donneuse	10	6							
Don volontaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Révocation du don	Oui sans justification	Oui sans justification	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui sans justification
Gratuité/ anonymat	Oui/ Oui	Oui/ Oui	Oui/ Oui	Oui/ Non	Oui/ Non	Oui/ Oui	Oui/ Oui	Oui/ Non	Oui/ Oui

- En Espagne en particulier: **[19]**

●Caractéristiques des donneuses:

- Agées de 18 à 35 ans (en France 18-36 ans).

- Pas d'obligation d'enfant ou d'être en couple (pareille en France).

- Pas d'obligation du consentement du conjoint (obligatoire en France).

- Limitation du nombre d'enfants nés par donneuse y compris les siens à 6 (10 en France).

- Chaque don est consigné dans un registre officiel.

●Caractéristiques des receveuses:

- Sont acceptées sans contrainte de statut de mariage, ni de concubinage (contrairement à la France où il faut être en couple)

- Et comme en Grèce, l'âge limite de la receveuse s'étend à 50 ans (limité à 43 ans révolu en France).

Modalités du don en Europe : Tableau 3

- Est volontaire comme en France

- Consentement donneuse et receveuse requis dans tous les pays d'Europe

- Ce consentement doit être recueilli sous forme écrite

- Pour L'Espagne, la France et le Royaume uni, il peut être révoqué sans motif à fournir jusqu'à l'utilisation des gamètes.

- La gratuité est prônée dans les pratiques et les lois européennes.

- La plupart effectue un défraiement et certains versent en sus une indemnité compensatoire destinées à prendre en compte la pénibilité de la tentative, voire avec la Grèce la perte de salaire.

-En Espagne la loi interdit clairement la rétribution des donneuses mais autorise une indemnité compensatoire dont elle fixe le montant.

- La publicité sur cette indemnité est également interdite

- L'Espagne accepte le double don (contrairement à la France)

- le don est anonyme en France, Espagne, Grèce. Mais le « non anonymat » est possible en Belgique, Pays Bas et Grande Bretagne (où c'est le couple qui amène la donneuse, qui peut être un ami proche ou un membre de la famille). Dans ces pays, ces enfants pourraient ainsi connaitre leur filiation **[23].** En France n'est autorisé que le don relationnel croisé: qui consiste à ramener une donneuse pour être prioritaire sur la liste d'attente et recevoir d'une autre donneuse. Ceci afin de garder l'anonymat**.**

5-Etat des lieux du don d'ovocyte en France et à l'étranger

La pratique du don d'ovocyte se fait en France depuis plus de 20 ans **[19, 22].**

D'après l'agence de biomédecine **[24]** : on note qu'en 2014, 501 donneuses et 245 donneurs ont permis la naissance de 1326 enfants.

Depuis 5 ans, le don d'ovocyte a significativement augmenté : plus 40% entre 2010 et 2014.

En 2015 : 540 femmes ont fait un don d'ovocyte pour près de 1268 tentatives de fécondations in vitro avec don d'ovocyte pour des couples. Et 256 enfants sont nés, suite à une AMP avec un don d'ovocyte **(Tableau 2) [8].**

D'après le rapport médical et scientifique 2017 sur l'activité 2016 de l'aide médicale à la procréation, de l'agence de biomédecine **[8]** : on observe qu'en 2016, 931 nouvelles demandes de couples pour une AMP avec don d'ovocyte ont été acceptées. Parallèlement 968 couples ont bénéficié d'une AMP avec don d'ovocyte.

Néanmoins, au 31 décembre 2016, il y avait toujours 2512 couples en attente de don d'ovocyte**. [8] (annexe 1 : tableau 14)**

Concrètement il faudrait que 900 nouvelles donneuses supplémentaires, s'adressent à l'un des 29 centres de dons en France (liste de 2015 repartis sur 19 régions), pour qu'on puisse répondre à toutes les demandes de couple au don d'ovocyte en France **[24].**

L'inadéquation entre le nombre de don et les couples souhaitant avoir recours à un don d'ovocyte, pousse les couples à se déplacer au-delà de nos frontières **[25, 26].**

De façon surprenante d'autre pays d'Europe ne semble n'avoir aucune difficulté pour recruter les donneuses **[25, 26].**

Une étude de l'INED qui est l'institut national d'études démographiques **[25]**, sur le recours à l'AMP des français dans 4 pays d'Europe, met en exergue une demande insatisfaite en matière de traitements de l'infertilité en France, relative au don d'ovocyte et à la limite d'âge imposée pour les femmes.

Comme principales causes de disparités entre les pays, on retrouve les critères d'accès à l'AMP et les offres médicales.

Premièrement, il existe des conditions d'âges limites d'accès au don d'ovocyte pour les femmes, mais très variables d'un pays à l'autre **[19]** : **tableau 4.**

Deuxièmement, on retrouve aussi des différences sur la situation matrimoniale exigée et l'orientation sexuelle des futurs parents :

- Notamment on constate en Europe, une tendance à l'ouverture de l'AMP aux célibataires et aux couples du même sexe:
  - **Couple homme-femme** en France et Suisse
  - **Pour toutes les femmes**, indépendamment de leur situation matrimoniale et/ou de leur orientation sexuelle en Espagne (depuis 1977), en Belgique, Finlande, Lettonie, Luxembourg, Grèce, certains états aux Etats Unis, Canada, Israël et en Afrique du Sud **(Tableau 4).**
  - ou plus récemment en Europe : la Suède où les **couples hétéro ou homosexuels** ont dorénavant accès à l'AMP. Et **toutes femmes** pour l'Islande, le Danemark, le Royaume-Uni

Enfin on peut noter également les différences concernant **[19]** :

- Les modalités du don de gamètes (confère chapitre sur les modalités de don).
- La gratuité versus le dédommagement des donneurs et donneuses de gamètes.
- L'offre médicale de la Gestation pour Autrui (GPA), non encore autorisée en France

Ces disparités entre pays géographiquement et culturellement proche, créent un nouveau phénomène appelé « tourisme procréatif ».

Tableau 4 : comparatif de l'état de lieux des dons d'ovocyte en France et à l'étranger.

	France	**Espagne**	***Grèce***	***Belgique***	***Pays bas***	***suède***	***Danemark/Islande/Royaume Uni***
Age max receveuse	*43ans*	*50 ans*	*50ans*	*45ans*	*41ans*	*50ans*	*50 ans*
rémunération	*gratuité*	*Indemnité fixé par la donneuse*	*Indemnité compensatoire et perte de salaire*	*indemnité*	*indemnité*	*indemnité*	*indemnité*
Orientation sexuelle des futurs parents	*Hétérosexuel en couple*	*Toutes femmes*	*Toutes femmes*	*Toutes femmes*	*Toutes femmes*	*Couple hétéro ou homosexuel*	*Toutes femmes*

6- Les complications obstétricales et périnatales des grossesses

La majorité des grossesses issues d'un don d'ovocyte et en particulier à l'étranger survient à partir de 35 ans et plus, ce qui est considéré comme un âge avancé pour une grossesse **[27].** Dans cette partie, nous allons aborder les complications des grossesses spontanées ou par AMP au-delà de 35 ans et celles des grossesses obtenues par don d'ovocyte.

6-1- Complications obstétricales

6-1-1 Fausses couches :

La prévalence des fausses couches spontanées précoces est augmentée au-delà de 40ans. La principale cause de ces fausses couches semble être l'augmentation du risque d'aneuploïdie en lien avec l'âge avancé de la patiente **[26].** L'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques avec l'âge serait due à des modifications lors du vieillissement, de l'intégrité des ovules et du système endocrinien ovarien **[26, 27].** Et selon Khoshnood et al, en l'absence d'anomalies chromosomiques, l'augmentation du risque de fausse couche serait probablement due à des modifications de la fonction utérine avec l'âge **[27].**

Des différentes études, il en ressort que le risque d'avortements spontanés double approximativement entre 20-24 ans (28%) et 40-44ans (55%) **[27, 28].** Ces données ont été corroborées par l'étude de Warbuton et al **[29]** où le taux de FCS atteignait 33.8% à partir de 40 ans contre 11.7% entre 30 et 34 ans.

En cas de don d'ovocyte, le risque de fausse couche n'est pas plus important, car ce sont généralement les ovocytes de femmes jeunes qui sont donnés. Ce qui permet de diminuer le risque d'aneuploïdie secondaire à l'âge maternel **[13].**

6-1-2- *Diabète Gestationnel (DG)*

D'après L'OMS et les recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2010 **[30],** le diabète gestationnel est défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.

Cette définition englobe 2 entités : **[30]**

- Un diabète patent, le plus souvent de type 2, préexistant à la grossesse mais découvert seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement en post partum.

Le diabète gestationnel est dépisté par le test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose effectué entre 24-28 semaines d'aménorrhée, avec mesure de la glycémie à 0, 1 et 2h : le diagnostic de diabète gestationnel sera retenu en cas de :

- Glycémie à jeun > ou = à 0.92g/l (5.1mmol/l)
- Et/ou glycémie à 1h après charge orale de 75g de glucose > ou = à 1.80g/l (10mmol/l)
- Et/ou glycémie à 2h après la charge orale > ou = à 1.53g/l (8.5mmol/l)

Selon les recommandations du CNGOF, établi en 2010, le dépistage du diabète gestationnel est un dépistage ciblé sur des facteurs de risque. L'âge maternel supérieur ou égal à 35 ans constitue à lui seul un facteur de risque.

Les critères de dépistage de diabète gestationnel sont : (il faut au moins un de ces critères)

- Age maternel > ou = à 35 ans
- IMC > ou = à 25kg/m2
- Antécédents de diabète chez les apparentés de 1er degré
- Antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome (poids de naissance > ou = à 4000g).

Ce dépistage consiste :

- en la réalisation d'une glycémie à jeun au 1er trimestre de la grossesse
- et un test par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée si la glycémie en début de grossesse était normale.

Le diabète gestationnel avec l'hypertension gravidique font partie des complications obstétricales les plus fréquentes après 40 ans **[26, 31].** Ces conclusions sont retrouvées dans les récentes études de Gilbert et al **[32],** Bianco et al **[33]**. Ainsi que la récente étude de Luke et al **[34]** parue en 2007 sur toutes les naissances après 30 ans aux Etats Unies de 1995-2000, sur un effectif important (n= 8 079 996) et comparant les femmes de 30-34ans, de 40-44ans et de 45 ans et plus avec une distinction entre primipares et multipares. Elle montre que la proportion de diabète gestationnel dans le groupe 40-44 ans double par rapport au groupe 30-34 ans (entre 6.1-6.4% nullipare vs multipare avec odds ratio (OR) 1.81-1.91 contre 3.5%).

On retrouve les mêmes conclusions avec l'étude de Babrowski et Bottoms **[35]** qui compare les femmes de 35 ans et plus à celle de 20-29 ans et met en évidence 4.5 fois plus de diabète gestationnel chez les femmes plus âgées.

Ces données sont corroborées par l'étude de Roman H et al **[36]** évaluant la prévalence des complications obstétricales et néonatales chez les parturientes de plus de 40 ans. Elle montre aussi qu'à plus de 40 ans le taux de diabète gestationnel est augmenté avec un OR 3.2, IC 95% 2.2-4.8 chez les multipares et de 2.8, 1.6-5.0 chez les grandes multipares.

Dans le cadre du don d'ovocyte :

On ne retrouve pas d'augmentation du taux de diabète gestationnel avec le don d'ovocyte en lui-même.

On peut retrouver cette conclusion dans l'étude espagnole de synthèse de Blazquez A. et al **[37]**, où la majorité des études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de diabète gestationnel avec le don d'ovocyte. Ce qui est confirmé par l'étude Ohl J et al sur les grossesses après don d'ovocyte **[13].**

D'après cette étude d'Ohl J et al **[13]** dans la plupart des séries, les femmes qui conçoivent par don d'ovocyte sont plus âgées que le groupe contrôle, l'augmentation du diabète gestationnel serait plus due à l'âge qu'au don d'ovocyte lui-même. Ce qui est corroborée par l'étude de Shrim A et al **[38]** qui possède une population plus importante donc de forte puissance. Dans cette étude, les complications obstétricales et néonatales ont été étudiées chez 20659 grossesses en âge avancé avec ou sans don d'ovocyte, et on retrouve les mêmes conclusions avec un taux élevé de diabète gestationnel : OR 2.29 secondaire à l'âge maternel avancé.

L'étude de Krieg SA. et al **[39]** retrouve également que le taux de diabète gestationnel n'augmente pas plus, en cas de FIV avec don d'ovocyte, que, en cas de FIV avec ovocyte autologue. L'âge reste le facteur principal de majoration du taux de diabète gestationnel.

6-1-3- Hypertension artérielle (HTA) gravidique et Prééclampsie.

L'hypertension gravidique est définie comme une pression artérielle systolique > ou = à 140mmhg ou une pression artérielle diastolique > ou = à 90mmhg après 20 semaines d'aménorrhée. Lorsqu'une protéinurie est > ou = à 300mg/24h ou un dysfonctionnement des organes cibles est associé, on parle de prééclampsie. L'incidence de la prééclampsie est de 2 à 7% et représente une des causes importantes de morbi-mortalités périnatales **[36].**

Du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume systolique lors de la grossesse, le débit cardiaque augmente lui aussi, ce qui peut entrainer les maladies hypertensives **[26].**

Une étude rétrospective, sur la prévalence des complications obstétricales et néonatales chez les femmes de plus 40 ans, réalisée sur les accouchements à l'île de la réunion entre 2001 et 2003 **[36],** montre une augmentation de l'incidence de l'HTA gravidique et du taux de prééclampsie avec l'âge. Elle trouve que cette augmentation est plus importante chez les primipares versus multipares (4.6 (1.01-17.3) contre 2.6 (1.3-5.4)).

L'étude d'Usta et al **[40]** montre qu'avec l'âge, on observe une perte progressive de la compliance myocardique et une diminution du flux aortique durant la diastole, rendant l'adaptation cardiaque de la femme à la grossesse plus difficile pouvant provoquer une HTA.

On souligne dans la majorité des études une augmentation de l'HTA gravidique à partir de 35 ans, avec des chiffres relativement comparables d'une étude à l'autre **[26].**

L'étude de Cleary-Goldman et al **[41]** contradictoire aux précédents résultats, montre que le risque d'HTA gravidique, ne serait plus augmenté après ajustement de plusieurs facteurs dont la parité, l'indice de masse corporelle et le tabagisme.

Mais les résultats de l'étude de Cleary-Goldman et al sont contredits par les études de Bianco et al **[33],** Gilbert et al **[32].**

L'étude de Gilbert et al (publiée en 1999 portant sur 24 032 femmes de 40 ans et plus) retrouve une augmentation de l'HTA gravidique et de la prééclampsie après 40 ans quel que soit la parité.

On retrouve les mêmes conclusions que Gilbert et al avec l'étude plus récente de Luke et al **[36]** (parue en 2007) portant sur un effectif plus important donc de forte puissance.

Ces résultats sont corroborés par :

- L'étude de Babrowski et Bottoms **[35]** qui compare les femmes de 35 ans et plus à celles de 20-29 ans. Elle met en évidence 3 fois plus de prééclampsie chez les femmes plus âgées et 3 à 12 fois plus d'HTA gravidique selon qu'elle soit grande multipare ou non.

- L'étude de Vincent-Rohfritsch et al **[42]** qui montre un taux d'HTA gravidique et de prééclampsie plus élevé chez les plus de 43 ans que chez les 25-35 ans (11.1% vs 3.6% et 8.3 % vs 3.1% respectivement avec p<0.05).

Dans le cadre du don d'ovocyte :

Il ressort de la majorité des études que les complications maternelles les plus fréquentes sont l'hypertension gravidique et la prééclampsie : exemple de l'étude strasbourgeoise de 1999-2010 d'Ohl et al sur les pathologies des grossesses issues du don d'ovocyte **[13].**

Une étude canadienne de Pourva Masoudian et al **[43]** a été réalisée afin de déterminer si le risque d'hypertension gravidique et de prééclampsie augmentait plus avec le don d'ovocyte que les autres techniques d'AMP ou de grossesse spontanée. Cette étude montre que le risque de prééclampsie est 2.5 fois plus élevé dans les grossesses obtenues par don d'ovocyte qu'au cours des autres techniques d'AMP (odds ratio 2.54 ; intervalle de confiance de 95%,1.98-3.24 ; p<0.001) ou 4.3 fois plus élevé que lors des grossesses spontanées (odds ratio 4.34 ; intervalle de confiance (IC) à 95%, 3.10-6.06 ; p<0.001).

Le risque d'hypertension gravidique avait également augmenté de manière significative dans les grossesses obtenues par don d'ovocyte par rapport à d'autres méthodes de procréation assistée (odds ratio : 3,00, IC à 95%, 2,44-3,70, p <0,001) soit 3 fois plus ou par rapport aux grossesses spontanées (odds ratio : 7,94 Intervalle de confiance à 95%, 1,73-36,36; p = 0,008) soit 7.9 fois plus.

On retrouve les mêmes conclusions avec la méta-analyse de Schwarze JE. et al **[44]** qui a révélée une association statistiquement significative entre le don d'ovocyte et l'incidence des prééclampsies (OR 4,50; IC 95%: 3,28-6,19; p <0,0001).

Ces résultats sont également corroborés par la méta-analyse de Blazquez A, García D, et al **[45]** et la méta-analyse de Storgaard M et al.

Dans la méta-analyse récente de Storgaard M et al **[46],** réalisée sur les complications obstétricales et périnatales, 35 études entre 1982 et 2016 ont été incluses. Elle a permis de déterminer que le risque de prééclampsie était plus important en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte qu'au cours des grossesses obtenues par FIV / ICSI conventionnelles. Ce risque était majoré en cas de grossesses multiples (OR 3.31 (IC 95%, 1.61-6.80) que lors des grossesses simples (odds ratio (OR) 2.11 (IC 95%, 1.42-3.15). Ils concluent que les grossesses obtenues par don d'ovocyte sont associées à davantage d'issues défavorables. De cette étude il est recommandé, de privilégier le transfert d'un seul embryon en cas de don d'ovocyte, afin d'éviter le sur-risque associé aux grossesses multiples.

Ces différents résultats sont résumés dans l'étude espagnole sur les complications obstétricales des grossesses avec don d'ovocyte de Blazquez et al **[37]**. D'après cette étude espagnole, le risque d'HTA gravidique et de prééclampsie semble être lié, lors des grossesses

obtenues par don d'ovocyte, soit à l'exposition de la mère aux agents embryonnaires externes et à une mauvaise adaptation immunitaire ou soit à la cause sous-jacente de l'infertilité.

De toutes ces études on peut déduire que, indépendamment de l'âge, le don d'ovocyte reste un facteur de risque d'augmentation du taux de prééclampsie et d'hypertension gravidique. Par rapport aux grossesses spontanées, les grossesses obtenues par don d'ovocyte entrainent 4.3 fois plus de risque de prééclampsie et 7.9 fois plus de risque d'hypertension gravidique.

6-1-4- Placenta Prævia et hémorragie génitale du 3ème trimestre.

Les données de la littérature divergent au sujet de l'augmentation du risque de placenta prævia et d'hémorragie génitale du 3ème trimestre, avec l'âge **[26],** bien que dans la majorité des études, le taux de ces complications soit plus élevé après 35 ans et particulièrement chez les multipares (biais sur la parité ?) **[26].**

Dans l'étude de Gilbert et al **[32],** on retrouve un risque de placenta prævia 8 fois plus important chez les nullipares de 40 ans et plus ; que chez les nullipares plus jeunes (20-29 ans). Ce résultat est corroboré par les études de Bianco et al **[33]**, Luke et al **[34]**, ainsi que Cleary-Goldman **[40],** et ce, quel que soit la parité.

L'étude de Babrowski et Bottoms **[35]** qui compare les femmes de 35 ans et plus à celles de 20-29 ans, met aussi en évidence que le risque de placenta prævia est 9 fois plus important chez les plus de 40 ans.

Dans le cadre de don d'ovocyte :

La plupart des études sont aussi divergentes sur le risque accru de saignement durant la grossesse par don d'ovocyte (hémorragie au cours de la grossesse). Mais dans la majorité des cas, ces études ne relèvent pas d'augmentation du risque de saignement avec le don d'ovocyte **[13, 14, 37, 47, 48, 49].**

.

On pourrait déduire de ces résultats, qu'indépendamment de la parité, l'âge reste un facteur de risque de placenta prævia et d'hémorragie génitale en cours de grossesse. Ce qui n'est pas le cas du don d'ovocyte.

6-1-5- Grossesses multiples

Actuellement en France le taux de grossesse gémellaire est environ 3 fois plus élevé chez les femmes de 35-39 ans que les moins de 20 ans **[27].** Ces données semblent, en parties, être expliquées par le recours plus fréquent aux techniques d'assistance médicale à la procréation pour cette tranche d'âge.

Pour évaluer l'augmentation de l'incidence des grossesses multiples avec l'âge en cas de grossesse spontanée, il faut remonter dans les années 1970 avant l'essor des techniques d'AMP où les études nous montrent une augmentation continue du taux de grossesses multiples avec l'âge. On constatait, à cette période, en France, une incidence de 0.54% de grossesses gémellaires avant 20 ans et de 1.43% pour la tranche d'âge 35-39ans. Alors qu'aux Etats Unis dans les années 70, on constate une augmentation de 50% des naissances triples entre les 20-24 ans et les 35-39 ans **[27].**

Cette augmentation en France devient exponentielle au milieu des années 1970 avec une majoration de l'incidence de 75% pour les jumeaux (soit 0.75 fois de plus, de jumeaux chez les 35-39 ans que chez les 20-24 ans) et 300% pour les triplés entre les 20-24 ans et les 35-39 ans (soit 3 fois de plus, de triplés chez les 35-39 ans que chez les 20-24 ans). Il est estimé dans environ un quart à un tiers des différentes populations, que c'est l'augmentation de l'âge de la première grossesse et non les traitements de l'infertilité, qui est le principal facteur de cette progression **[27].**

Les grossesses multiples exposent à une augmentation de la morbi-mortalité maternelle et néonatale. En effet on constate : **[27]**

- 3 fois plus de mortalité maternelle en cas de grossesse multiple que lors des grossesses monofœtales ;
- 2 fois plus de séjour en réanimation en cas de grossesse multiple que lors des grossesses monofœtales (ce risque est surtout dû à l'augmentation des complications telles que l'HTA gravidique et les hémorragies du post partum).
- Un effet négatif à moyen et à long terme sur le bien être psychologique de la mère des jumeaux ou triplés avec une augmentation du risque de dépression que chez la mère des singletons.
- Un risque de trouble psychologique due aux facteurs comme la fatigue, le stress, l'incapacité à répondre à tous les besoins des jumeaux ou triplés **[27].**

L'étude de Roman H et al **[36]** confirme l'augmentation du risque de grossesse multiple chez les femmes de plus de 40 ans. Ces données sont corroborées par l'étude transversale sur 3 ans de Gérardin P. et al **[50]** sur les grossesses gémellaires dans le sud de l'île de la réunion.

De même en cas de don d'ovocyte, les auteurs ne retrouvent pas le don d'ovocyte en lui même comme facteur de risque de grossesse multiple, mais le fait de transférer plus d'un embryon **[13].**

Ces différentes données laissent à penser que l'augmentation de l'incidence des grossesses gémellaires ne serait pas uniquement liée au recours à une assistance médicale à la procréation mais aussi à l'augmentation de l'âge maternel. Pour ces raisons, l'attitude actuelle en AMP est de privilégier l'implantation d'un seul embryon pour diminuer le risque de grossesse multiple.

6-1-6- Prématurité

La prématurité est définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) **[51].**

En France, en 2016, le taux de prématurité était de 6% pour les singletons (5.8% en 2003; 5.5% en 2010) et 47.5% pour les jumeaux (44.9% en 2003 ; 41.9% en 2010) selon l'enquête nationale de périnatalité de 2016 **[52]**, soit un risque 8 fois plus élevé pour les jumeaux.

L'ensemble des études s'accordent à dire que le risque de prématurité augmente avec l'âge. Ce taux passe de 4.5% pour les femmes de 30-34 ans à 5.6% pour les 35-39 ans et 6.8% pour les femmes de 40 ans et plus **[51].** Il augmente avec l'âge quelque soit la parité ou le type de grossesse (gémellaire ou monofœtale) **[26].**
On constate notamment une hausse de la prématurité induite avec l'âge, pour motif maternel ou fœtal (2.9% avant 35 ans contre 4.8% à partir de 40 ans).

L'étude de Vincent-Rohfritsch et al **[42]** montre un taux de prématurité 4 fois plus élevé chez les plus de 43 ans.

En cas de don d'ovocyte :

La méta-analyse de Storgaard M et al **[46]** montre une augmentation non significative du taux de prématurité en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte par rapport aux grossesses obtenues par d'autres techniques d'AMP (OR = 1,75 (IC à 95%, 1,39-2,20)).

Il ressort de toutes ces études que l'âge maternel reste un facteur indépendant de prématurité, ce qui n'est pas le cas du don d'ovocyte. La différence n'est pas significative en cas de don d'ovocyte, l'augmentation de la prématurité observée au cours du don d'ovocyte semble d'avantage liée à l'âge maternel qu'au don d'ovocyte lui-même.

6-2- Complications périnatales

6-2-1-Césarienne

Dans la majorité des études le taux de césarienne est augmenté avec l'âge, quel que soit la parité. Cette tendance est d'autant plus marquée chez les nullipares **[26, 27, 35, 36, 53].**

L'étude récente de Le Ray et al **[53]** en France sur les taux de césarienne montre que dans une population de femmes à bas risque, le risque de césarienne pendant le travail est 1,5 fois plus important chez les plus de 35 ans par rapport aux femmes entre 20-34 ans, et ce même après appariement sur les facteurs de confusions que sont la parité, l'ethnie, le poids et sexe du bébé, le type de maternité (maternité de type 1, 2 ou 3).

Cette augmentation du risque de césarienne est plus souvent en rapport avec la durée du travail, qui semble augmenter chez les nullipares âgées **[27].**

Les données de la littérature concernant, cet allongement de la durée du travail avec l'âge et associé à l'augmentation du taux de césarienne, sont contradictoires. Certaines études semblent montrer que le risque de césarienne est plus élevé au cours d'un travail prolongé chez les femmes âgées. Ce risque serait dû à une augmentation des incidences d'anomalies du rythme cardiaque fœtal pendant le travail prolongé et des présentations en siège chez les grandes multipares âgées. On note aussi une tendance vers un excès de stagnation de la dilatation cervicale avec l'âge **[36]**.

Tandis que d'autres études (Blum et al, Belaisch-Allart et al) ne retrouvent pas cette association entre l'augmentation de la durée du travail et l'âge maternel **[54, 55],** par conséquent, ne retrouvent pas l'augmentation du taux de césarienne avec l'âge.

Les études de Bianco et al **[33],** d'Usta et al **[40]** et celle de Ezra et al **[56]** concluent au fait qu'une diminution de l'efficacité des jonctions gap myométriales, du nombre et de la sensibilité des récepteurs à l'ocytocine avec l'âge, seraient responsables de la prolongation du travail chez les parturientes plus âgées, et donc de l'augmentation du risque de césarienne.

L'étude de Vincent-Rohfritsch et al **[42]** montre aussi un taux de césarienne augmenté chez les plus de 43 ans.

L'ensemble des données de la littérature semble suggérer que l'âge serait un facteur de risque de césarienne. Ceci par le fait que l'âge maternel augmenterait la durée du travail. Et ce risque de césarienne serait secondaire aux anomalies du rythme cardiaque fœtal et à la stagnation de la dilatation cervicale que pourraient engendrer un travail prolongé pendant l'accouchement.

En cas de don d'ovocyte :

Il ressort des études que le taux de césarienne augmente **[13, 37].** L'étude de Krieg SA.et al montre que le taux de césarienne est 2.3 fois plus important en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte que lors des grossesses spontanées (OR =2.3 IC 95% 1.16-4.56) **[39].**

Cependant les auteurs comme Shrim A. et al montrent qu'une fois ajusté sur l'âge, on n'observe pas une augmentation du taux d'accouchement par césarienne en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte **[38].** L'autre facteur qui augmenterait aussi ce taux de césarienne est que, compte tenu des difficultés rencontrées pour la conception, on se demande si de nombreuses césariennes ne sont indiquées qu'à titre élective (demande des patientes ?).

De l'ensemble de ces études, il semblerait que ce soit l'âge maternel avancé et non le don d'ovocyte, qui soit le facteur de risque majorant les accouchements par césarienne. Et ceci par le fait qu'il augmenterait la durée du travail (avec stagnation de la dilatation cervicale) et les complications obstétricales.

.

6-2-2- Hémorragie du post partum (HPP)

L'hémorragie du post partum est la première cause de mortalité maternelle en France. Elle complique 5% des accouchements en France **[57]**

On parle d'hémorragie de délivrance quand une femme, au cours d'un accouchement perd plus de 500ml de sang quel que soit le mode d'accouchement et d'HPP sévère si perte de plus de 1000ml de sang dans les 24h heures qui suivent l'expulsion fœtale **[58].**

On distingue une HPP :

- précoce lorsqu'elle survient dans les 24h
- tardive ou secondaire quand elle se produit au-delà et jusqu'à six semaines après l'accouchement.

Elle doit être identifiée et prise en charge immédiatement soit par un traitement médical ou chirurgical et ce, par une équipe pluridisciplinaire car le pronostic maternel en dépend **[58].**

L'étude de Khoshnood et al **[27]** reconnait l'implication de l'âge dans les facteurs de risque des hémorragies sévères du post-partum.

En cas de don d'ovocyte :

Dans les études on ne retrouve pas la majoration du risque d'hémorragie du post partum en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte **[14, 37]** sauf l'étude de Guilbaud L. et al **[59]** qui compare les complications des grossesses issues du don d'ovocyte aux grossesses issues d'une autre méthode d'AMP (FIV avec ovocyte autologue) et la conception naturelle. Elle retrouve une incidence accrue d'hémorragie du post-partum en cas de don d'ovocyte de 23.5% contre 12.4% en cas d'ovocyte autologue et 7.6% en cas de conception naturelle. Ce risque restait plus élevé même après appariement sur les facteurs de confusion comme l'âge maternel.

On peut déduire de ces études que l'âge reste un facteur de risque et de gravité. Ce qui n'est pas le cas du don d'ovocyte, car l'étude (Guilbaud L. et al) **[59]** qui retrouve le don d'ovocyte comme facteur de risque est de faible puissance (102 grossesses avec DO, 201 avec ovocytes autologues et 369 conceptions naturelles) et on ne sait rien sur le caractère significatif des résultats. On serait plus sur une tendance à plus de risque de saignement avec le don d'ovocyte.

La précocité du diagnostic et du traitement conditionne la bonne évolution de l'hémorragie du post partum. Elle nécessite une approche pluridisciplinaire et coordonnée basée sur des protocoles de prise en charge pré établis. Une surveillance particulière doit être réalisée chez les parturientes plus âgées, car l'âge reste néanmoins un facteur de risque d'hémorragie du post partum sévère.

6-2-3-Mortalité maternelle

La mortalité maternelle à l'accouchement augmente avec l'âge quelque soit les améliorations apportées à la prise en charge **[26].**

D'après la dernière enquête nationale publiée en septembre 2017 en France sur la mortalité maternelle périnatale entre 2010-2012, on note près de 30% de décès maternels chez les 35-39 ans et 10% chez les 40 ans et plus. Ce taux plus important chez la tranche d'âge 35-39 ans pourrait s'expliquer par le fait qu'on ait plus de grossesses dans cette tranche d'âge que chez les 40 ans et plus et donc une majoration du nombre d'accouché. Cette différence devient significative au-delà de 35 ans par rapport aux 25-29 ans avec un risque de mortalité multiplié par 2.4 pour les 35-39 ans et 3 pour les 40 ans et plus. Aucun décès n'est noté chez les plus de 45 ans (car pas de grossesse recensée dans cette tranche d'âge) **[60].**

Cette enquête montre un risque moins important qu'en 2007-2009 mais probablement du à un effectif moins important en 2010-2012. On note qu'en 2007-2009 : le taux de décès est 3 fois plus important chez les 35-39 ans que les 20-24 ans (contre 2.4 fois en 2012), 8 fois plus chez les 40-44 ans (contre 3 fois en 2012) et 30 fois plus important au delà de 45 ans (catégorie non présente en 2010-2012) **[26].**

Cette mortalité est due aux hémorragies de délivrance, aux embolies amniotiques, aux infections, aux myocardiopathies et aux accidents vasculaires **[26].** Ces Facteurs de risques augmentent avec l'âge indépendamment du type de grossesse.

On ne note pas plus de différence en cas de don d'ovocyte **[13, 14].**

6-2-4- Hypotrophie Néonatale et Retard de croissance intra utérin

L'hypotrophie néonatale est définie par les enfants ayant un poids de naissance à terme au dessous du 10ème percentile de la courbe de référence (AUDIPOG) par rapport au terme.

Un retard de croissance intra utérin (RCIU) est défini par un fœtus petit pour l'âge gestationnel (poids < 10ème percentile) associé à des éléments en faveur d'une croissance pathologique comme une cassure de la courbe de croissance. On distingue les RCIU précoces s'ils surviennent au 2ème trimestre et les RCIU tardifs si survenus au 3ème trimestre **[51].**

L'étude de Belaisch-Allart et al **[26]** émet plusieurs hypothèses physiopathologiques à l'augmentation du risque d'hypotrophie néonatale avec l'âge :

- La modification de la vascularisation utérine liée à l'âge
- La diminution de la perfusion placentaire
- L'augmentation des co-morbidités maternelles avec l'âge
- Présence de myomes avec l'âge.

Néanmoins plusieurs études contestent ces hypothèses physiopathologiques **[61, 62, 63].**

L'étude de Khoshnood et al montre que l'âge maternel avancé à la première naissance (> 35 ans) augmente le risque de petit poids <1500g presque de 2 à 5 fois plus. **[27].**

Dans le cadre du don d'ovocyte :

La littérature est très divergente sur le sujet de majoration de l'hypotrophie néonatale avec le don d'ovocyte. Certains auteurs retrouvent un taux plus élevé de faible poids de naissance après un don d'ovocyte que pour les FIV **[38]** alors que d'autres ne retrouvent aucune différence **[17, 38, 59, 64].**

Dans la série de Tranquilli AL. et al **[65]** qui étudie les complications périnatales dans les grossesses obtenues par ICSI après un don d'ovocyte par rapport à celles après ICSI autologue, on retrouve un taux plus élevé de retard de croissance intra utérin dans les groupes ICSI avec DO que dans les groupes avec les autres techniques d'AMP (19.2 % contre 3.8%, $p<0.025$).

Mascarenhas Me. et ses collaborateurs **[66]** ont effectué une méta-analyse de la littérature, pour évaluer si les résultats périnataux étaient différents après un don d'ovocyte par rapport aux FIV avec ovocytes autologues. Ils concluent qu'il semble y avoir plus d'hypotrophie néonatale en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte qu'une grossesse avec FIV par ovocyte autologue.

Ces résultats sont corroborés par la méta-analyse d'Adams DH. et al **[67]** qui montre que sur 23 des 28 études incluses : on a plus de risque d'hypotrophie fœtale si naissance prématurée en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte qu'en cas de grossesses par FIV avec ovocytes autologues (poids de naissance <2500 g [RR : 1,18, IC à 95% : 1,14-1,22, p <0,00001], poids à la naissance <1500 g [RR: 1.24, IC: 1.15-1.35, p <0.00001]). Cette étude montre néanmoins que si la naissance se fait à terme, on n'observe pas d'augmentation de l'hypotrophie néonatale en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte (terme supérieur ou égale à 37 SA) avec [RR: 0,86, IC: 0,8-0,93, p = 0,0003].

On en déduit de ces études que, l'âge maternel avancé, reste le facteur de risque de majoration du taux d'hypotrophie néonatale et de retard de croissance intra utérin. Ce qui n'est pas le cas du don d'ovocyte, car dans la méta-analyse d'Adams DH. et al, après appariement sur la prématurité ; le don d'ovocyte n'entraine pas une hypotrophie néonatale (RR 0.86 < 1, IC 0,8-0,93, p = 0.0003).

6-2-5- Mortalité périnatale

Il ressort de plusieurs études, que la gémellité augmente le risque de mortalité infantile par rapport aux singletons à la naissance et dans les années qui suivent.

Khoshnood et ses collaborateurs **[27]** font une synthèse de plusieurs études et déduisent que la prématurité reste la 1ère cause de mortalité infantile et de morbidité, ainsi qu'un facteur de risque majeur d'anomalie du développement à long terme.

Les effets d'un âge maternel tardif sur le risque d'anomalie congénitale (ex : trisomie) doivent être ajoutés aux risques de morbi-mortalités périnataux associés à la prématurité **[63].**

Les études ne montrent pas de majoration de la mortalité périnatale avec le don d'ovocyte **[13, 14]**. L'âge et la gémellité majorent le risque de prématurité et donc de mortalité infantile.

6-2-6- *Anomalies chromosomiques*

L'anomalie chromosomique ou aneuploïdie caractérise une cellule qui ne possède pas une forme ou un nombre, normal de chromosome. Dans le cadre de l'AMP, il est réalisé un dépistage pré implantatoire chez les donneuses et receveuses d'ovocytes ou de fécondation in vitro. Et en cas de conception naturelle, en fonction de l'âge, un dépistage de la trisomie 21 est réalisé soit au premier ou soit au deuxième trimestre **[4].**

Le risque d'aneuploïdie est augmenté avec l'âge. Mais elle peut aussi être secondaire à la cause même de l'infertilité **[27].**

En cas de don d'ovocyte :

D'après l'étude de J.P Siffroi, en cas de don d'ovocyte, c'est généralement les femmes jeunes qui font un don d'ovocyte (maximum 36 ans en France). Dans la plupart des cas les ovocytes de la donneuse sont implantés aux receveuses de la même tranche d'âge. Si ce n'est pas le cas, le risque d'anomalie génétique doit être calculé sur l'âge de la donneuse et non sur celui de la receveuse **[68].**

Par conséquent le risque d'aneuploïdie n'augmente pas avec le don d'ovocyte. L'âge et la cause de l'infertilité restent les facteurs de risque de la majoration du taux d'aneuploïdie **[68].**

Il serait donc nécessaire d'intégrer l'âge de la donneuse dans le calcul de risque du dépistage combiné pour la trisomie 21.

<u>DEUXIEME PARTIE</u> : Etude rétrospective observationnelle des complications obstétricales et périnatales des grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger au CHU de Bordeaux et au CH de Bayonne entre janvier 2006 et le 13 juin 2017

1- Introduction:

Le don d'ovocyte aujourd'hui est un moyen de conception comme un autre dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Elle est régie par la loi de bioéthique de juillet 1994 (révisée en Aout 2004 et juillet 2011) en France. Les demandes de don d'ovocyte sont croissantes d'une année à l'autre. Mais malgré l'augmentation du nombre de donneuses d'ovocytes, la liste d'attente des couples ayant recours au don d'ovocyte, ne cesse de s'accroitre. Cette situation conduit les couples éprouvés d'attendre, à se diriger vers les pays voisins où la législation est souvent moins stricte et où les délais d'attente sont moins longs. Une des particularités de la France est d'avoir un âge limité à 43 ans pour la receveuse, or dans les pays étrangers cet âge limite peut aller jusqu'à 50 ans.

Etant donné l'augmentation du nombre de grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger, nous nous sommes intéressés à la surveillance et aux spécificités de prise en charge de ces grossesses.

Notre travail a donc consisté à évaluer les différentes complications obstétricales et périnatales des grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger dans 2 maternités du réseau périnat Nouvelle-Aquitaine : la maternité du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et la maternité du Centre Hospitalier (CH) de Bayonne.

1-1-Hypothèse

Notre travail était soutenu par l'hypothèse que le taux de morbi-mortalité maternel et fœtal était augmenté en cas de grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger.

1-2- Objectif

L'objectif de notre étude était de décrire les complications obstétricales et périnatales observées en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger.

2- Matériels et Méthodes :

2-1- Lieu et période

Notre étude est une étude rétrospective observationnelle sur les taux de complications des grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger. Elle a été réalisée sur les femmes ayant accouchées entre le 1er janvier 2006 et le 13 juin 2017 à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et du Centre Hospitalier de la côte basque (CHCB) de Bayonne.

2-2- Population étudiée

L'étude a été réalisée chez toutes les femmes en âge de procréer, ayant obtenues une grossesse après un don d'ovocyte à l'étranger et ayant accouchées entre le 01 janvier 2006 et le 13 juin 2017 au CHU de Bordeaux ou au CH de Bayonne.

2-3- Mode de recueil des données

Une demande écrite auprès des services d'informations médicales (SIM) des maternités a été réalisée. Cette demande concernait les dossiers de Janvier 2006 à Septembre 2016 pour le CHU de Bordeaux et de Janvier 2006 à Décembre 2016 pour le CH de Bayonne. Cette disparité était secondaire à la période de réponse des 2 centres hospitaliers. Et n'ayant pas de code PMSI pour les dons d'ovocytes dans ces deux centres, tous les dossiers des patientes dont les séjours comportaient au moins un des libellés suivants ont été sélectionnés:

- « surveillance de grossesse avec antécédents (ATCD) de stérilité ou surveillance d'une grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer ; sans sélection sur le mode de procréation naturelle ou FIV » d'une part

- Et d'autre part « surveillance de grossesse avec antécédents de stérilité ou surveillance de grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer ; et fécondation in vitro quelque soit la position de ce dernier, sans sélection sur une grossesse suite à un don d'ovocyte.

Ensuite à partir de la liste de ces patientes sélectionnées, une recherche a été effectuée, dans leurs dossiers médicaux informatiques, complétés par le dossier papier (en fonction de l'ancienneté des dossiers ou de la nécessité de compléments d'informations), sur la notion de don d'ovocyte à l'étranger.

Parallèlement il a été recueilli au CHU de Bordeaux de Septembre 2016 au 13 Juin 2017 ; par mon directeur de thèse et au CH de Bayonne de Décembre 2016 au 13 Juin 2017 par la sage femme du service de recueil de donnée de la maternité ; les dossiers des grossesses obtenues par don d'ovocyte. Puis il a été recherché dans ces dossiers, le lieu de réalisation du don.

Les données suivantes ont été recueillies chez les receveuses : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la gestité, la parité, la profession, le statut marital ; l'origine géographique, l'indication du don, les antécédents personnels : HTA, obésité, diabète, fausse couche, IVG, GEU, infection gynécologique, endométriose, conisation, cancer, insuffisance ovarienne.

En ce qui concernait le don d'ovocyte, nous avons recherché les informations sur le lieu du don, le lieu du suivi AMP et les modalités du don.

Pour le déroulement de la grossesse, nous avons recueilli les données suivantes : le lieu du suivi de la grossesse, le nombre d'embryon implanté, le type de grossesse : simple ou gémellaire ou triple, la durée du travail et le mode d'accouchement.

Pour le nouveau-né, nous avons recueilli le poids, le score d'apgar ; le taux de lactate, le pH, le sexe et enfin la notion ou non de séjour en néonatologie.

Nous avons également recherché les complications obstétricales potentielles telles que : la rupture prématurée des membranes (RPM), la menace d'accouchement prématurée (MAP), les hémorragies génitales, une cholestase gravidique, un diabète gestationnel, les complications vasculo-placentaires (hypertension gravidique et prééclampsie) ; les restrictions de croissance.

Les complications périnatales ont été également colligées : accouchements prématurés, acidose néonatale, taux de césarienne, hémorragie du post partum immédiat (HPPI).

Les complications périnatales ont également fait l'objet d'une évaluation : détresse respiratoire néonatale, hospitalisation en soins intensifs pédiatriques ou réanimation néonatales.

Malgré les difficultés d'accès aux données relatives au don d'ovocyte, nous nous sommes efforcés de colliger l'âge de la donneuse.

2-4- Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les femmes en âge de procréer ayant obtenues une grossesse par don d'ovocyte à l'étranger et ayant accouchées entre le 1er janvier 2006 et le 13 Juin 2017 au CHU de Bordeaux ou au CH de la côte Basque de Bayonne ont été inclues.

Dans le cadre de cette étude rétrospective, un certain nombre de patientes avaient bénéficié d'un don d'ovocyte sans que l'on puisse parvenir à déterminer le lieu de provenance du don. Certaines de ces patientes ont également été intégrées dans notre recueil de donnée, en se basant sur la législation française, qui limite actuellement le recours au don d'ovocyte à l'âge de 43 ans.

A l'inverse, toutes les femmes ayant obtenues une grossesse (par don d'ovocyte ou non) dont l'accouchement n'avait pas eu lieu au CHU de Bordeaux ou au CH de Bayonne ont été exclues. De même que toutes les femmes ayant obtenues une grossesse par don d'ovocyte et âgées de 43 ans et moins, dont nous n'avions pas la certitude sur le lieu de réalisation du don d'ovocyte, ont été exclues.

2-5- Analyse statistique des résultats :

Une analyse descriptive des données recueillies sur un fichier Excel a été réalisée après validation de ce mode d'analyse, par l'aide précieuse du Pr SALAMON, Biostatistien à l'ISPED de l'université de Bordeaux. Les résultats ont été représentés sous forme de tableau, de diagramme circulaire ou de graphique.

Nous avons réalisé une analyse des données en fonction des centres d'accouchement et indépendamment.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé l'analyse de la répartition des dons d'ovocyte en fonction du pays du don, puis une analyse des caractéristiques socio démographiques et des antécédents des patientes. Par la suite, nous avons réalisé l'analyse des modalités du don d'ovocyte.

Dans un second temps, les issues obstétricales, les complications maternelles et périnatales ont été analysées

Parmi les issues obstétricales, nous nous sommes intéressés au terme de l'accouchement, à la voie d'accouchement, au taux de rupture prématurée des membranes (avant 37SA), les anomalies d'insertion placentaire et la prématurité.

Les complications maternelles analysées étaient : l'hypertension (HTA) gravidique définie par une TA supérieure ou égale à 140/90mmhg de manière isolée, une Prééclampsie associant une HTA à une protéinurie >0.3g/24h ; le HELLP syndrome ; le diabète gestationnel ; l'hémorragie du post partum (HPP) et son mode de traitement tel que: la mise sous sulprostone (NALADOR), une transfusion sanguine , une embolisation des artères utérines ou un geste chirurgical à type de ligatures artérielles, capitonnage utérin ou hystérectomie d'hémostase ; et enfin le transfert en réanimation.

Les issues périnatales analysées étaient : le retard de croissance intra utérine (RCIU), la mort fœtale in utéro (MFIU). On a analysé également les anomalies congénitales et les données post natales telles que le score d'Apgar à 5min < 7, l'acidose néonatale définit par un pH<7 ; le transfert en néonatalogie, l'estimation du poids.

Il faut noter aussi que les complications maternelles ont ensuite été analysées en fonction de l'âge maternel.

3- Résultats

3-1- Répartition des grossesses en fonction des pays et centre d'accouchement.

Pendant la période du 01 janvier 2006 au 13 juin 2017 :

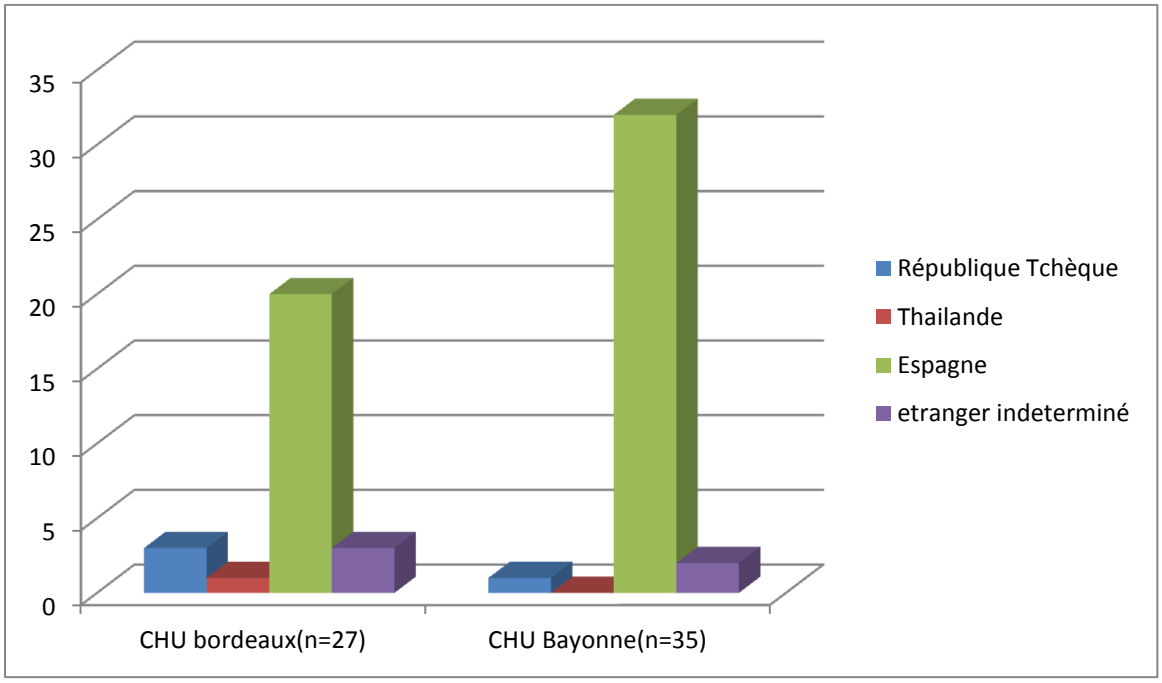
- Au CHU de Bordeaux, sur les 438 dossiers sélectionnés, dont 430 par le SIM et 8 par le directeur de thèse, nous avons inclus 27 dossiers de grossesse par don d'ovocyte à l'étranger dont l'accouchement est survenu pendant la période de l'étude.
- Au CH de Bayonne, sur les 396 dossiers sélectionnés à cette même période, dont 390 par le SIM et 6 par la sage femme, nous avons inclus 35 dossiers de grossesses par don d'ovocyte à l'étranger dont l'accouchement est survenu pendant la période de l'étude.

Au total sur les 62 grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger inclues, 27 soit 43.5% ont été recueillies au CHU de Bordeaux (3 dons d'ovocyte en République tchèque, 1 en Thaïlande, 20 en Espagne et 3 à l'étranger indéterminé) et 35 soit 56.5% ont été recueillies au CH de Bayonne (1 don d'ovocyte en République tchèque, 32 en Espagne et 2 à l'étranger indéterminé).**Tableau 5 ; graphique 1.**

Tableau 5 : Répartition du nombre de grossesses en fonction des pays du don d'ovocyte.

	République Tchèque	Thaïlande	Espagne	Etranger indéterminé
CHU de Bordeaux (n=27)	3	1	20	3
CH de Bayonne (n=35)	1	0	32	2
Totaux (n=62)	4	1	52	5

Graphique1 : Répartition des grossesses en fonction pays du don selon le centre d'accouchement.

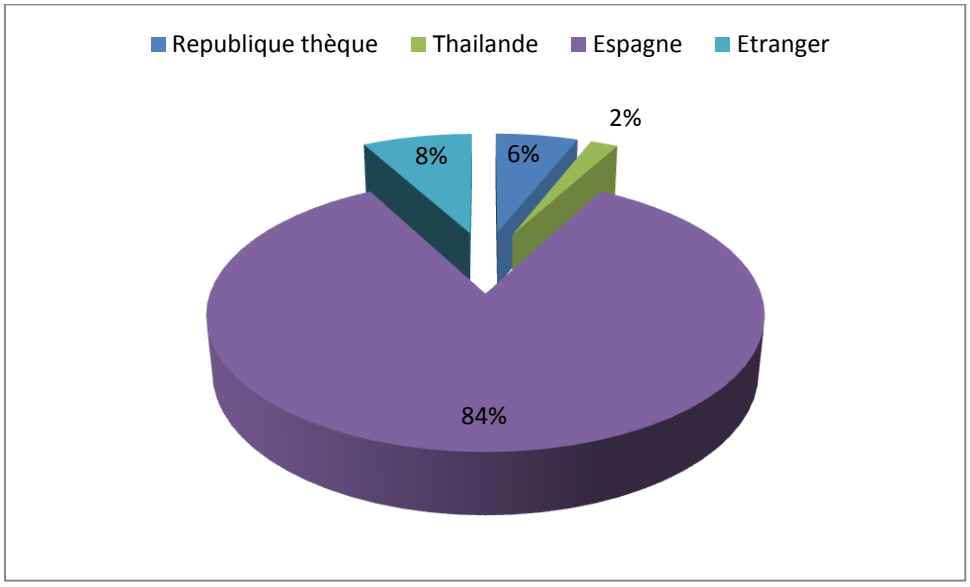


Parmi ces dons d'ovocytes réalisés à l'étranger, on constate une proportion importante de dons réalisés en Espagne : 52 soit 84 % des dons à l'étranger alors que les autres pays représentent une minorité des dons réalisés à l'étranger : 4 soit 6% en République tchèque ; 1 soit 2 % en Thaïlande. Malheureusement, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, 5 patientes (soit 8% des patientes) ont bénéficié d'un don d'ovocyte à l'étranger sans que l'on ait pu connaitre précisément le lieu de réalisation du don d'ovocyte. **Tableau 6 et Diagramme 1.**

Tableau 6: Répartition proportion don d'ovocyte en fonction pays du don indépendamment du centre d'accouchement.

	République Tchèque	Thaïlande	Espagne	Etranger indéterminé
pourcentage	6%	2%	84%	8%

Diagramme 1 : Proportion Don d'ovocyte en fonction pays du don



De ce diagramme 1, on voit bien que l'Espagne représente le lieu du don d'ovocyte privilégié pour les patientes de notre étude. Probablement dû, à la proximité géographique entre la Nouvelle-Aquitaine et l'Espagne.

3-2- Caractéristiques de la population de l'étude :

Dans notre étude, les caractéristiques socio démographiques des patientes étudiées sur le CHU de Bordeaux et le CH de Bayonne sont comparables pour la plupart. La moyenne d'âge est de 43 ans, avec des âges extrêmes de 33 ans et 50 ans.

Les catégories socioprofessionnelles les plus représentées sont les cadres et professions libérales (49.75%) **(Tableau7)**, suivi des employées de la fonction publique ou des entreprises (19.65%).

L'indice de masse corporelle(IMC) moyen était de 23.9 allant de 18 (IMC normale) à 37 kg/m^2 d'IMC (obésité sévère).

L'âge moyen des donneuses d'ovocyte était de 25ans avec les âges extrêmes de 18 et 32 ans.

La majorité des patientes était en couple 71.05 %.

Les antécédents personnels les plus fréquents étaient une fausse couche spontanée avec ou sans AMP (32.1%) et une interruption volontaire de grossesse (14.95%).

19 patientes sur 62 étaient nullipares, soit 30.6%. Les causes les plus retrouvées étaient l'échec de plusieurs FIV ou don d'ovocyte.

Les antécédents personnels tels que l'hypertension chronique et le diabète étaient très peu fréquents dans notre population (représente moins de 2% chacun).

Tableau 7 : Caractéristique de la population : En fonction des centres et indépendamment

Caractéristiques maternelles sociodémographiques	Patientes CHU de Bordeaux n=27 (%)	Patientes du CH de Bayonne n=35 (%)	Population totale des 2 centres n=62 (%)
Âge maternel			
en année (moyenne [min-max])	43.03 [33-48]	42.8 [34-50]	42.9 [33-50]
Origine géographique, n(%)			
Française	17(63)	26(74.25)	43 (68.6)
Africaine	1(3.7)	0(0)	1 (1.85)
Européenne	2(7.3)	6(17.15)	8 (12.2)
Asiatique	0(0)	0(0)	0(0)
Autre : manquante	7(26)	3(8.6)	10 (17.3)
Catégorie Socioprofessionnelle, n(%)			
Agricultrice	0(0)	0(0)	0 (0)
Artisan, commerçante	0(0)	0(0)	0 (0)
Cadre, profession libéral	13(48.1)	18(51.4)	31 (49.75)
Profession intermédiaire	1(3.7)	5(14.2)	6 (8.95)
Employée de la fonction publique ou des entreprises	6(22.2)	6(17.1)	12 (19.65)
Employée de commerce	1(3.7)	1(2.9)	2 (3.3)
Personnel de service	1(3.7)	1(2.9)	2 (3.3)
Ouvrière	0(0)	0(0)	0 (0)
Sans profession	1(3.7)	3(8.6)	4 (6.15)
Données manquantes	4(14.9)	1(2.9)	5 (8.9)
IMC			
en kg/m2 (moyenne)	24.5 [18-37]	23.3 [18-34]	23.9 [18-37]
Catégories d'IMC, n (%)			
<18	0(0)	0(0)	0 (0)
18-24	10(37)	23(65.7)	33 (51.35)
25-29	7(26)	5(14.3)	12 (20.15)
>=30	3(11)	3(8.5)	6 (9.75)
Données manquantes	7(26)	4(11.5)	11 (18.75)
Statut marital, n(%)			
Célibataire	5(18.5)	6(17.1)	11 (17.8)
En couple	16(59.2)	29(82.9)	45 (71.05)
Données manquantes	6(22.3)	0(0)	6 (11.15)
Tabagisme actif, n(%)	0(0)	1(2.9)	1 (1.45)
Gestité (moyenne [min-max])	2.92 [1-6]	1.94 [1-6]	2.43 [1-6]
Parité (moyenne [min-max])	0.96 [0-3]	0.88 [0-2]	0.92 [0-3]
Nulliparité, n(%)	6(22.22)	13(40.63)	19 (30.6)
Antécédents maternels, n (%)			
HTA	1(3.7)	0(0)	1 (1.85)
Diabète	0(0)	1(2.9)	1 (1.45)
Utérus cicatriciel	0(0)	0(0)	0 (0)
FCS	15(55.6)	3(8.6)	18 (32.1)
IVG	5(18.5)	4(11.4)	9 (14.95)
GEU	1(3.7)	1(2.9)	2 (3.3)
Endométriose	2(7.4)	1(2.9)	3 (5.15)
Cancer	0(0)	1(2.9)	1 (1.45)
Conisation	2(7.4)	0(0)	2 (3.7)
Autres	1(3.7)	2(5.7)	3 (4.7)

IMC : indice de masse corporelle ; HTA hypertension artérielle ; GEU: grossesse extra-utérine ; FCS : Fausse couche spontanée ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; Min : minimale ; max : maximale.

3-3- Modalités du don d'ovocyte :

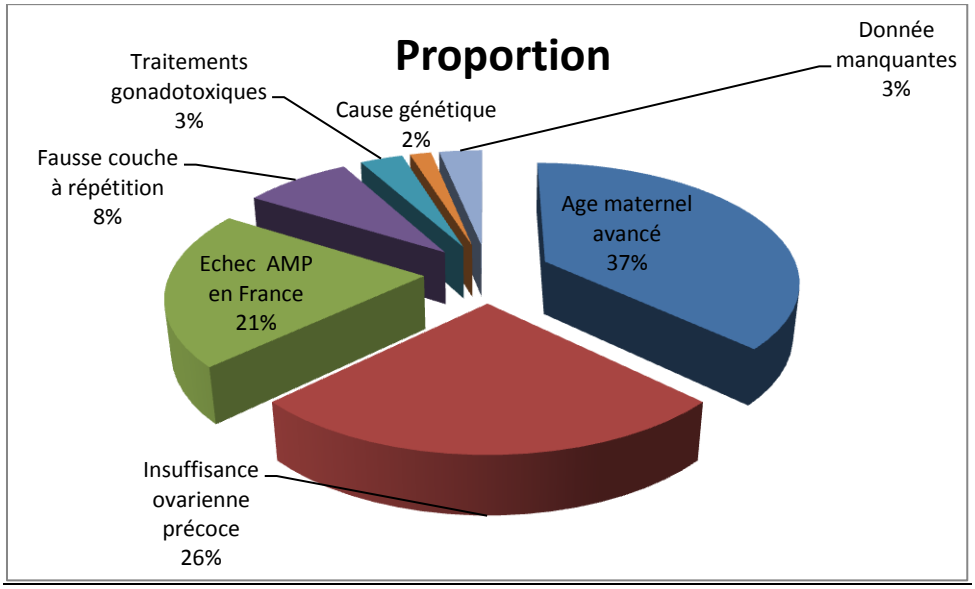
- Indications du don d'ovocyte

Dans cette étude, les indications du don d'ovocyte les plus retrouvées sont l'âge maternel avancé (37%), l'insuffisance ovarienne précoce (26%) et l'échec de l'AMP en France (21%). Les fausses couches à répétition en dehors d'un parcours de l'AMP ne représentent que 8% des cas. **Tableau 8 et diagramme 2**

Tableau 8 : Indications don d'ovocyte à l'étranger:

	Age maternel avancé	Insuffisance ovarienne précoce	Echec AMP en France	Fausse couche à répétition	Traitements gonadotoxiques	Cause génétique	Donnée manquantes
Nombre (n)	23	16	13	5	2	1	2
Pourcentage(%)	37	26	21	8	3	2	3

Diagramme 2 : Répartition des indications don d'ovocyte :



- Modalités du don d'ovocyte :

Dans notre étude, on note que les patientes ont eu initialement un suivi AMP dans différentes maternités. 24/32 soit 75% des patientes de Bayonne ont eu leur suivi AMP initial au CH de Bayonne et ont accouché dans cette maternité. 11/27 soit 41% des patientes du CHU de Bordeaux ont eu leur suivi AMP à la maternité de Bordeaux et ont accouché dans cette maternité. Les autres patientes ont eu leur suivi AMP initialement dans d'autres maternités et ont accouché dans l'une des deux maternités de notre étude. **Tableau 9**.

Le mode de conception lors du don d'ovocyte à l'étranger le plus fréquent reste la FIV seule (87%). Nous retrouvons aussi dans notre étude 13% de conception par double don de gamètes (ovocyte et spermatozoïde). **Tableau 9**.

En ce qui concerne le nombre d'embryons implantés, compte tenu d'un mode rétrospectif du recueil de donnée, nous avons beaucoup de données manquantes sur ce nombre (44). Mais sur les 18 cas recueillis, 14 sur 18 soit 78 % correspondent à au moins 2 embryons implantés.

Dans quatre cas (28.6%) où 2 embryons avaient été transférés et dans un cas (7%) où 3 embryons avaient été transférés, les grossesses étaient simples, secondaire probablement à l'échec d'implantation d'un ou deux des embryons. **Tableau 9.**

Dans notre étude, on observe que 35.6% (22/62) des grossesses sont des grossesses multiples. 50% de ces grossesses multiples ont abouti à un accouchement prématuré et 4,5% à une fausse couche tardive.

Tableau 9: Modalités du don d'ovocyte

Modalités du don d'ovocyte	Patientes du CHU de Bordeaux : n=27	Patientes du CH de Bayonne : n=35	Population totale n=62
Indication du don : n (%)			
Age maternel avancé	9(33.3)	14(40)	23(37)
Insuffisance ovarienne précoce	6(22.2)	10(28.6)	16(26)
Echec AMP en France	7(26)	6(17)	13(21)
Traitements gonadotoxiques	0(0)	2(6)	2(3)
Cause génétique	0(0)	1(2.8)	1(2)
Données manquantes	1(3.7)	1(2.8)	2(3)
Lieu du suivi AMP, n (%)			
CHU Bordeaux	11(40.7)	2(5.7)	13 (23.2)
CH Bayonne	0(0)	24(68.6)	24 (34.3)
Clinique Lafourcade Bayonne	0(0)	4(11.4)	4 (5.7)
Polyclinique bordeaux Nord	1(3.7)	0(0)	1 (1.85)
CH d'Agen	1(3.7)	0(0)	1 (1.85)
CH Chartres	0(0)	1(2.85)	1 (1.4)
CH COCHIN Paris	1(3.7)	0(0)	1 (1.85)
St Jean de Luz	0(0)	1(2.85)	1 (1.4)
Etranger	1(3.7)	1(2.85)	2 (3.26)
Données manquantes	12(44.5)	2(5.7)	14 (25.1)
Mode de conception : n(%)			
FIV avec Don d'ovocyte	22(81.5)	32(91.4)	54 (87)
Double don de gamètes	5(18.5)	3(8.6)	8 (13)
Âge de la donneuse (moyenne [min-max])	24.7 [20-30]	24.2 [18-32]	24.45 [18- 32]
Nombre d'embryon transféré, n(%)			
1	2(7.4)	2(5.7)	4 (6.4)
2	8(29.6)	5(15.3)	13 (21)
3	1(3.7)	0(0)	1 (1.6)
Données Manquantes	16(59.3)	28(80)	44 (71)
Type de Grossesse, n (%)			
Unique	12(44.4)	28(80)	40(64.4)
Gémellaire	15(55.6)	6(17.1)	21(34)
Triple	0(0)	1(2.9)	1 (1.6)
Quadruple	0(0)	0(0)	0 (0)

3-4- Les issues maternelles et obstétricales :

Le terme moyen d'accouchement dans notre étude était de 36.23SA avec comme termes extrêmes 29SA et 42SA.

- Cas particulier : Fausse couche tardive.

Nous avons observé un cas de fausse couche tardive à 22SA+6 soit 1.6%. Cette fausse couche est survenue chez une patiente âgée de 37 ans avec un antécédent d'infertilité primaire et en échec d'AMP en France (4 IAC et 4 ICSI). Pour des raisons personnelles, elle a eu recours au don d'ovocyte en Espagne. Sa grossesse était une grossesse gémellaire qui a présentée dès le 1er trimestre, des complications à type d'hémorragie génitale. A 22SA, elle a présenté une rupture prématurée des membranes suivie d'une fièvre inexpliquée. Malheureusement elle a finalement fait une fausse couche tardive à 22SA+6j et a accouché par voie basse de 2 enfants (590 et 600grammes) décédés à la naissance. Cette fausse couche tardive (probablement secondaire à une chorioamniotite) se rajoute aux complications que peuvent avoir une grossesse tardive et en cas de don d'ovocyte.

Nous retrouvons dans notre étude 26.22 % de prématurés soit moins de 1 accouchement sur 3, dont 21,3% de prématurité entre 32SA et 37SA et 4.9% de prématurité entre 28SA et 31SA (grandes prématurités).

Les anomalies placentaires sont peu fréquentes mais la plus retrouvée est le placenta prævia 3.2%. **Tableau 10**

Nous observons également dans 14.5% des cas, une rupture prématurée de membrane (RPM).

Nous avons retrouvé que près d'un accouchement sur deux se réalisait par césarienne soit 53.2%.

Les complications obstétricales les plus retrouvées restent le diabète gestationnel 27.4% (dont 8% sous insuline), la Prééclampsie 19.35% ; l'HTA gravidique 17.7%.

Dans les complications les moins fréquentes mais graves, on retrouve le HELLP syndrome (4.8%).

L'hémorragie du post partum était retrouvée dans 22.6% (14/62) des cas dont plus de la moitié soit 12.9% représentaient des hémorragies du post partum sévères.

Il y a eu recours à la transfusion sanguine dans 6.45%, et dans la majorité des cas, c'était au cours d'une hémorragie du post partum. **Tableau 10**

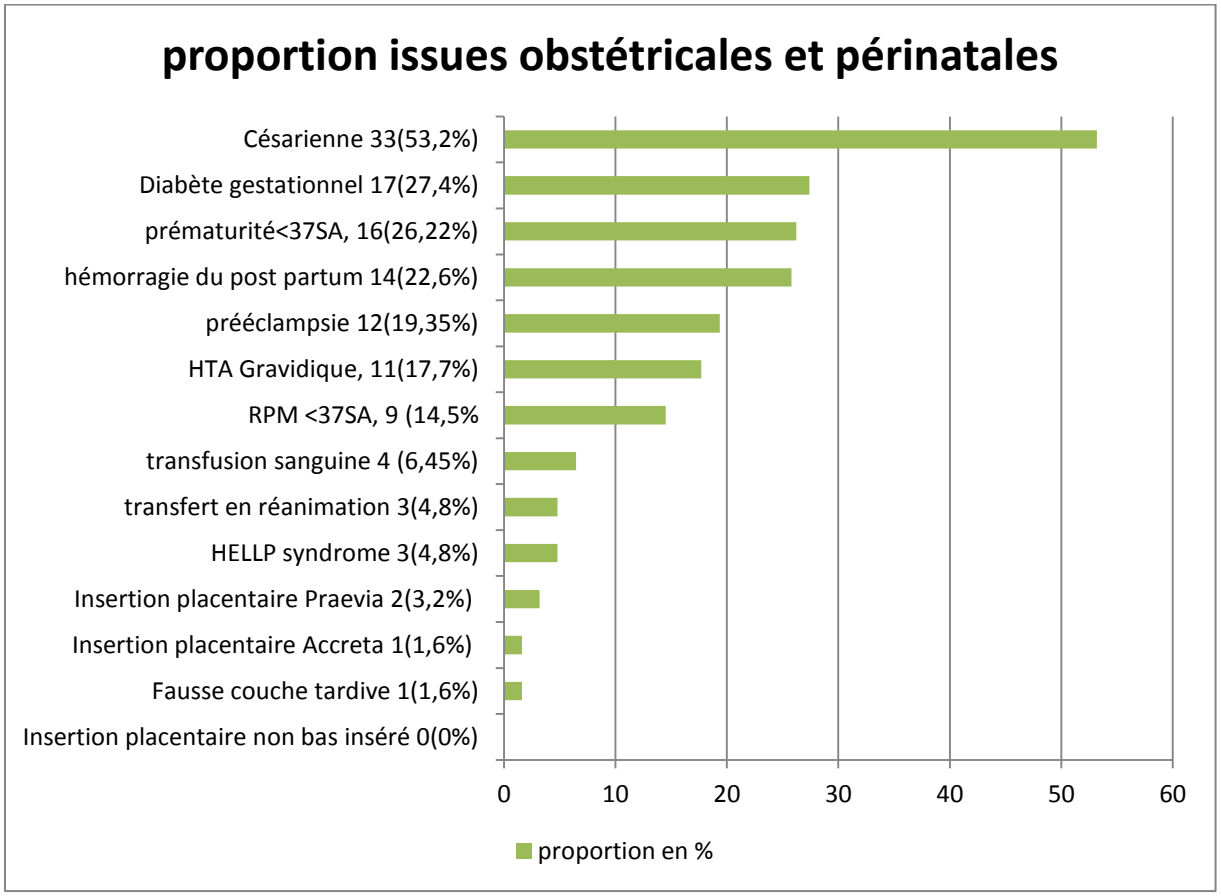
Lors de ces complications obstétricales, dans 3 accouchements sur 62 soit 4.8%, il y a eu nécessité d'un transfert en réanimation**.** Dans les 3 cas, il y avait une hémorragie du post partum associée à d'autres complications.

Ces données sont comparables à celles de la littérature, en termes de fréquence pour l'HTA et la prééclampsie.

Tableau 10: Issues maternelles et obstétricales

Issues maternelles et Obstétricales	Patientes CHU de Bordeaux n=27	Patientes CH de Bayonne n=35	Population totale n=62
Terme à l'accouchement (moyenne [min-max]	35.2SA [30 -41SA]	37.2SA [29- 42SA]	36.23 [29-42SA]
Prématurité	12(44.4)	4(11.5)	16(26.22)
- Prématurité <37SA, n (%)	10(37)	3(8.6)	13 (21,3)
- Prématurité<32SA, n (%)	2(7.4)	1(2.9)	3 (4.9)
RPM <37SA, n (%)	5(18.5)	4(11.5)	9(14.5)
Insertion placentaire, n(%)			
Non bas inséré	0(0)	0(0)	0 (0)
Prævia	2(7.4)	0(0)	2 (3.2)
Accreta	1(3.7)	0(0)	1 (1.6)
Fausse couche tardive	0(0)	1(2.9)	1(1.6)
HTA Gravidique, n(%)	6(22.2)	5(14.2)	11 (17.7)
Prééclampsies, n(%)	5(18.5)	7(20)	12 (19.35)
HELLP syndrome, n(%)	2(7.4)	1(2.9)	3(4.8)
Diabète gestationnel	10(37)	7(20)	17(27.4)
- sous insuline(%)	4(14.8)	1(2.9)	5(8)
Césarienne (%)	18(66.66)	15(42.8)	33 (53.2)
Hémorragie du post partum, n(%)	11(40.7)	3(8.6)	14(22.6)
-sévère	6(22.2)	2(5.7)	8 (12.9)
-non sévère	5(18.5)	1(2.9)	6 (9.6)
Transfusion sanguine, n(%)	2(7.4)	2(5.7)	4(6.45)
Transfert en réanimation, n(%)	1(3.7)	2(5.7)	3 (4.8)

Graphique 2 : Proportions issues obstétricales et périnatales



On observe bien sur ce graphique, que les complications les plus représentées sont : la césarienne, le diabète gestationnel, la prématurité, l'hémorragie du post partum, la prééclampsie et l'HTA gravidique.

- Evaluation des complications maternelles et fœtales en fonction de l'âge maternel :

D'après le **Tableau 11**, nous remarquons que certaines complications augmentent avec l'âge.

La menace d'accouchement précoce (MAP) est 1.5 fois plus fréquente chez les femmes de plus 40 ans.

Le diabète gestationnel est 1.7 fois plus fréquent chez les femmes de 40 ans et plus, nécessitant souvent un traitement par insuline (donc plus sévère).

Toutes les HTA gravidiques retrouvées sont chez les femmes de 40 ans et plus.

La Prééclampsie est 1.2 fois plus fréquente chez les femmes de 40 ans et plus.

La prématurité est également 1.5 fois plus fréquente chez les femmes de 40 ans et plus.

En ce qui concerne le risque de séjour en réanimation, elle n'est pas liée à l'âge.

Le placenta prævia reste peu fréquent et n'est pas forcément lié à l'âge, de même que le retard de croissance intra utérin.

Nous avons eu dans notre étude, 22.6% (14/62) des accouchements qui se sont compliqués par une hémorragie du post partum immédiat. Nous ne retrouvons pas une majoration de l'hémorragie du post partum avec l'âge, mais la sévérité avec une nécessité de transfert en réanimation est liée à l'âge (4%).

Nous observons que le taux de césarienne augmente avec l'âge. Nous avons 1.7 fois plus de césarienne chez les 40 ans et plus. Nous observons également, plus de césariennes programmées (16%) et en urgence (42%) chez les 40 ans et plus que chez les plus jeunes (où les taux sont respectivement de 8.3% et 25%).

Tableau 11: Issues maternelles obstétricales et périnatales selon l'âge quelques soit le lieu d'accouchement

Issues maternelles et Obstétricales/périnatales	Femmes <40 ans n=12	Femmes> ou = 40 ans n=50
RPM <37 SA, n (%)	3 (25)	11(22)
Hémorragie génitale, n(%)	1(8.3)	2 (4)
MAP, n(%)	1(8.3)	6(12)
Thrombopénie gravidique, n (%)	2(16.6)	1(2)
Diabète gestationnel, n (%)	2(16.6)	15(28.8)
Sous insuline	0(0)	5(9.7)
Non traité	2(16.6)	10(20)
HTA gravidique, n(%)	0(0)	12(24)
Prééclampsie, n(%)	2(16.6)	10(20)
Réanimation	1(8.3)	2(4)
Non réanimatoire mais sévère	0(0)	5(9.7)
RCIU, n(%)	1(8.3)	5(9.7)
Placenta Prævia(%)	1(8.3)	1(2)
Malformation, n(%)	1(8.3)	1(2)
Prématurité, n(%)	2(18.18)	14(28)
Hémorragie du post-partum(%)	4(33.3)	10(20)
Réanimatoire	0(0)	2(4)
Non réanimatoire	4(33.3)	8(16)
Césarienne, n(%)	4(33.3)	29(58)
Programmée	1(8.3)	8(16)
En urgence	3(25)	21(42)

- Les hémorragies du post partum

Dans notre étude, il y a eu 14 soit 22.6% d'hémorragies du post partum immédiat (HPPI). **Tableau 10.**

Parmi elles, nous avons constaté que 8 sur 14 soit 57.14% étaient des hémorragies du post partum sévères (perte sanguine > 1L).

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de ces HPPI sévères, on a eu recours : **Tableau 12 et diagramme 3**

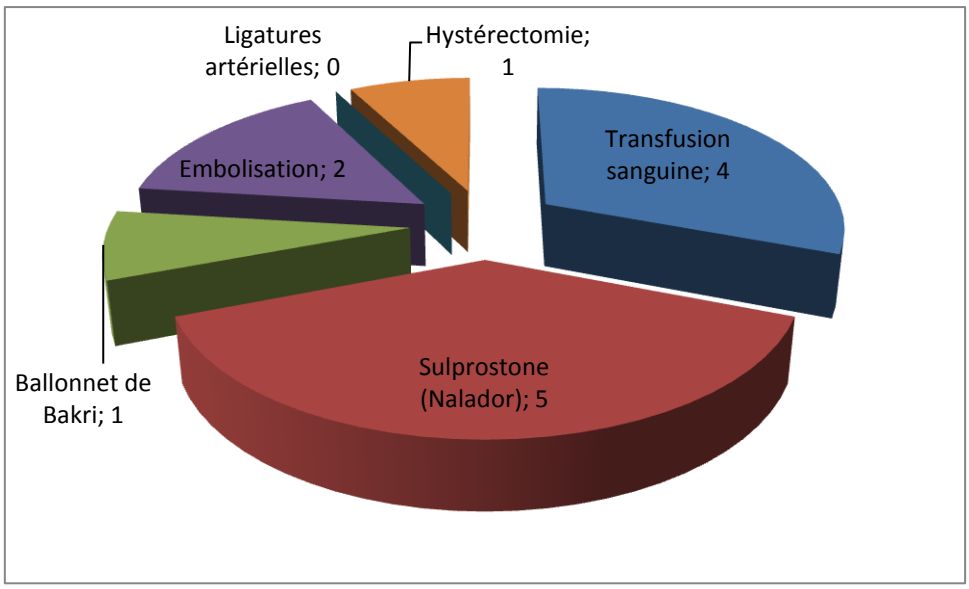
- à la transfusion sanguine dans 50% des cas (4/8)
- à l'injection du NALADOR dans 62.5% des cas (5/8)
- à l'embolisation artérielle dans 25% des cas (2/8)
- au Ballonnet de Bakri et à l'hystérectomie dans 12,5% des cas chacun.

Nous n'avons pas observé une prise en charge par ligatures artérielles (0%) en cas d'HPPI sévères.

Tableau 12 : Traitement des hémorragies du post-partum quelque soit le lieu d'accouchement

	Transfusion sanguine	**Sulprostone (Nalador)**	**Ballonnet de Bakri**	**Embolisation**	**Ligatures artérielles**	**Hystérectomie**
Nombre(n)	4	5	1	2	0	1
Pourcentage (%)	50%	62.5%	12.5%	25%	0%	12.5%

Diagramme 3 : Répartition des traitements d'HPPI sévères



3-5- Les issues périnatales :

Sur les 62 accouchements, on obtient 82 naissances.

Le poids moyen de naissances, issues du don d'ovocyte est de 2746.7 grammes.

Les complications périnatales observées sont un score d'apgar à 5min < ou = à 7 (6 enfants sur 82 naissances vivantes), un retard de croissance intra utérin dans 9.7% des cas et une acidose néonatale dans 1.6% des cas. **Tableau 13**

On observe trois anomalies congénitales soit 4.8%. Parmi ces anomalies, on retrouve une cardiopathie fœtale, une large communication inter-ventriculaire (CIV) sous aortique et une hypothyroïdie chez des jumelles.

Dans 27.4 % des cas (17/62), il y a eu nécessité de transférer des nouveau-nés en néonatalogie ou réanimation pédiatrique. Les motifs retrouvés étaient les anomalies cardiaques dans 11.7% des cas (2 cas), la détresse respiratoire dans 23.5% (4 cas), un petit poids de naissance dans 58.8% des cas (10 cas sur 17) et enfin une hypo perfusion périphérique dans 5.8% des cas (1 cas)

Tableau 13 : Issues périnatales

Issues périnatales	Patientes du CHU de Bordeaux n=27	Patientes du CH de Bayonne n=35	Proportions totales n= 62
Nombre de nouveau-né, n	41	41	82
Poids de naissance, en gramme (moyenne) [min-max]	2510.1 [960-4150]	2992.6 [810-4210]	2746.7 [810 -4210]
Apgar< ou = 7 à 5min (moyenne) [min-max]	2[6-7]	4[0-5]	6 [0 -7]
RCIU, n (%)	4(14.8)	2(5.7)	6(9.7)
Fausse couche tardive, n(%)	0(0)	1(2.8)	1(1.6)
Anomalie congénitale, n(%)	3(7.3)	0(0)	3(4.8)
Acidose néonatale : pH < 7	0(0)	1(2.3)	1(1.6)
Transfert en Néonatalogie, n(%)	11(26.8)	6(14)	17(27.4)

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

1- Les limites de l'étude:

Lieu et type d'étude

Notre étude a été réalisée dans deux maternités. Bien que ces maternités restent des grands centres d'accouchements et des maternités de type 3, nous avons obtenu un faible effectif (62 grossesses issues d'un don d'ovocyte à l'étranger).

Notre étude manque, donc ; malheureusement de puissance, compte tenu de son faible effectif et du caractère uniquement bicentrique du recueil de données. Néanmoins, cette étude pourrait constituer une base pour d'autres travaux et on pourrait envisager, à l'avenir, une étude prospective multicentrique, comparative avec un groupe contrôle.

Ce manque de puissance pouvait être prévisible étant donné la faible proportion des femmes ayant recours au don d'ovocyte; bien que ces grossesses soient en plein essor, comparé à il y a 10 ans.

.

Matériels et Méthodes

Sur notre recueil de données, il existe un biais de sélection, secondaire à la période de recueil des dossiers par le service d'informations médicales (SIM).

En effet, cette période s'étendait de Janvier 2006 à Septembre 2016 pour le CHU de Bordeaux et de Janvier 2006 à Décembre 2016 pour le CH de Bayonne. Cette disparité de période de recueil de données par les services d'informations médicales des 2 centres, a pu entrainer une perte de certains dossiers de dons d'ovocytes. Ce qui a pu entrainer une diminution du nombre de patientes incluses.

L'absence de cotation PMSI spécifique « don d'ovocyte » peut aussi entrainer un caractère non exhaustif du recrutement des dossiers. Cependant, afin de pallier à cette problématique, nous avons eu recours à l'utilisation de codes PMSI plus larges et ciblés, qui permettait d'extraire un maximum de dossiers dont ceux des dons d'ovocytes. Par ailleurs, contrairement aux dons d'ovocytes réalisés en France, il n'existe pas de base de données colligeant les patientes ayant bénéficiées d'un don d'ovocyte à l'étranger.

L'absence de registre consultable a donc été un obstacle majeur au recueil de données.

Compte tenu de l'essor de cette nouvelle technique d'AMP, on peut espérer un jour obtenir, une cotation PMSI spécifique « don d'ovocyte », ce qui permettrait un recueil plus exhaustif des données concernant cette pratique.

Partant du constat que les grossesses obtenues par don d'ovocyte exposent à plus de morbidité-mortalité materno-fœtale, il semble capital de recueillir cette information auprès des femmes dès la première visite de suivi de grossesse, afin de mieux informer les couples et d'anticiper les éventuelles complications obstétricales.

Les données manquantes sur le lieu de réalisation du don d'ovocyte concernaient essentiellement les dossiers les plus anciens, car la recherche de cette information n'était pas systématiquement réalisée.

Néanmoins au cours du recueil, nous avons observé une nette amélioration au fil des années, des informations notées dans les dossiers (informations plus précises et exhaustives).

La large période d'inclusion (2006-juin2017), nécessaire à l'obtention d'un nombre suffisant de patientes ayant eu recours à un don d'ovocyte à l'étranger, nous a malheureusement exposé à des pertes d'informations.

En effet, certaines données manquantes initialement dans les dossiers consultés, n'ont pas pu être récupérées, en raison de changement de coordonnées des patientes, entrainant ainsi des pertes d'informations.

2- Analyse de la population de l'étude par rapport à d'autres études

Dans cette étude, notre objectif était de décrire les complications obstétricales et périnatales des grossesses par don d'ovocyte à l'étranger. Nous avons pu inclure 62 patientes sur une période de 11 ans et 5 mois dans les 2 centres.

Sur les 834 dossiers sélectionnés au départ (438 au CHU de Bordeaux et 396 au CH de Bayonne), 772 ont été exclus. Ces dossiers exclus représentaient : soit un autre mode d'AMP ou des grossesses pathologiques sans don d'ovocyte (HTA gravidique, diabète gestationnel, grossesses gémellaires…), soit des dons d'ovocytes en France ou des dons d'ovocytes dont on n'avait pas d'information sur le lieu de réalisation du don (et dont l'âge ne permettait pas de trancher). Cette sélection étendue de dossiers initialement est liée au fait qu'il n'y ait pas de PMSI spécifique « don d'ovocyte ». Afin de ne pas omettre le don d'ovocyte à l'étranger, la recherche se devait d'être très large initialement en incluant plusieurs items PMSI **(annexe 3).**

Dans notre étude nous observons que l'Espagne reste le pays le plus pourvoyeur de don d'ovocyte (84%). Cet attrait pour l'Espagne s'explique probablement par sa proximité géographique avec notre région et principalement du Centre Hospitalier de Bayonne où l'on recense, parmi les dons d'ovocytes réalisés à l'étranger, 91 % des dons réalisés en Espagne contre 74% pour le CHU de Bordeaux. Cet intérêt pour l'Espagne peut aussi être expliqué par des délais d'attente moins longs par rapport à la France en raison d'une législation moins stricte (exemple limitation d'âge des receveuses à 50 ans contre 43 ans en France, accès au don à toutes les femmes) **[18, 19]**.

- Age maternel.

La moyenne d'âge de notre population est de 43 ans. Ce qui correspond à l'âge limite du don d'ovocyte en France. Les femmes de 40 ans et plus représentent 50 femmes sur 62 soit 80.6 % de notre population étudiée, donc très proche de l'âge limite du don en France. Nous pouvons imaginer que si c'est à cet âge qu'elle débute leur parcours AMP en France, elles peuvent atteindre l'âge limite avant d'avoir pu bénéficier du don d'ovocyte, car le délai d'attente varie de 12 mois à 4 ans en fonction des centres **(annexe 4).**

Dans la littérature nous retrouvons également, que de façon générale, l'âge maternel est élevé en cas de don d'ovocyte, secondaire souvent à leur parcours AMP. Néanmoins cet âge maternel reste plus élevé en cas de don d'ovocyte à l'étranger par rapport au don d'ovocyte en

France (âge moyen de 37 ans) **[13,63]** ou de grossesse spontanée (30.6 ans en 2017) **[69]**. Ceci peut aussi s'expliquer par le fait que la limite d'âge est 43 ans en cas de don d'ovocyte en France.

L'âge moyen des donneuses d'ovocytes était de 25 ans. Cet âge est similaire à celui retrouvé dans la littérature **[63].** L'âge des donneuses semble être une donnée importante à recueillir lors du suivi obstétrical car il détermine en partie, le niveau de risque pour le dépistage de la trisomie 21.

- Catégorie socioprofessionnelle.

On note aussi que presque une femme sur deux est cadre ou de professions libérales (49.75%).Ce qui n'est pas surprenant car de nos jours les femmes octroient une part de plus en plus importante à leur carrière, ce qui repousse leur préoccupation en matière de maternité.

Cette répartition en matière d'âge et de catégorie socioprofessionnelle sont en accord avec les données de la littérature **[63].**

- Indice de masse corporel maternel

Dans cette étude, nous recensons environ 30% de patiente en surpoids ou obèses.

Ce taux est relativement bas par rapport aux données de la population générale française, où l'on constate environ 44% des femmes avec un IMC >25 **[70]**.

Par ailleurs le taux de personne en surpoids augmente avec l'âge **[70]**. On aurait donc pu s'attendre à une proportion importante de femmes en surpoids ou obèses dans notre population. Pour autant, ce taux demeure relativement faible, grâce notamment aux équipes d'AMP qui accordent, à juste titre, une place extrêmement importante à la correction d'un excès de poids pour améliorer la fertilité. En effet une prise de poids excessive entraine une baisse notable de la fertilité et nécessite la mise en place de règles hygiéno-diététiques avant le début du parcours d'AMP.

Ces données sont donc expliquées par la vigilance des centres d'AMP, sur l'impact d'un éventuel surpoids sur la fertilité.

- Situation maritale

Il ressort de cette étude que plus de 2 femmes sur 3 sont en couples (71.05%) ; ce qui peut être important comme soutien dans le parcours fastidieux de l'AMP.

Néanmoins 17.8% des femmes ayant recours au don d'ovocyte à l'étranger sont célibataires. Ce recours à l'étranger est évidemment lié à la réglementation française qui limite le don d'ovocyte aux couples établis.

- Les indications du don d'ovocyte

Parmi les indications du don d'ovocyte à l'étranger, l'âge maternel avancé ressort en première ligne (37%).

Cette indication d'âge maternel avancé est moins importante dans notre étude que dans la littérature, où l'on retrouve un taux de 48.6% **[63],** comme indication au recours au don d'ovocyte à l'étranger. Probablement ce taux est sous estimé dans notre étude, compte tenu de son caractère rétrospectif sur plus de 10 ans.

Un âge maternel supérieur à 43 ans, oblige donc ces patientes désireuses d'avoir un enfant, à se retourner vers les pays étrangers.

En France les indications du don d'ovocyte sont assez bien défini et sont représentées par : **[10, 12]**

- L'insuffisance ovarienne précoce médicalement diagnostiquée
- Le recours à un traitement gonadotoxique (chimiothérapie par exemple)
- Un risque de transmission d'une maladie génétique

Le recours à un traitement gonadotoxique et les causes génétiques restent les indications les moins fréquentes, retrouvées dans notre étude (3% chacun). Probablement parce que ces patientes, sont rapidement prises en charge en France.

Nous remarquons également lors du recueil de données que l'âge maternel avancé est souvent lié à la catégorie socioprofessionnelle de cadre ou profession libérale (moyenne d'âge est de 43 ans et demi). Ce qui renforce la théorie qui stipule que les femmes octroient une part de plus en plus importante à leur carrière et repoussent l'âge de la première maternité. Cette catégorie est en accord avec celle retrouvée dans les études **[63].**

Nous observons aussi que les femmes accouchent généralement dans la structure où la prise en charge AMP avait été initiée. Ce qui peut également être dû, à la confiance acquise en l'équipe médicale et paramédicale. Elles trouvent en cette équipe le soutien dont elles ont besoin.

3- Analyse du nombre d'embryons transférés.

Lors de notre étude, en ce qui concerne le recueil de donnée sur le nombre d'embryon transféré, nous avons malheureusement eu beaucoup de données manquantes : 71% (44/62). Néanmoins sur les 18 données recueillies sur ce sujet, nous avons eu 14 cas sur 18 soit 78% qui correspondaient à un transfert de 2 embryons (13 cas) ou 3 embryons (1 cas).

En France, dans tous les centres, la réduction embryonnaire peut être discutée en cas de grossesse triple ou plus, pour ramener cette grossesse à une grossesse gémellaire. Les indications de réductions embryonnaires en cas de grossesse gémellaire, afin d'obtenir une grossesse monofœtale restent exceptionnelles **[71].**

Dans notre étude, dans 5 cas où le nombre d'embryons transférés étaient de 2 ou plus, on a noté une grossesse simple. On peut l'expliquer par un probable échec d'implantation des autres embryons.

Compte tenu du parcours AMP de ces patientes, nous pouvons stipuler que plusieurs embryons sont transférés au départ, pour augmenter les chances de concevoir de ces patientes, qui ont souvent un passé obstétrical compliqué.

Néanmoins, de nombreuses études de la littérature préconisent le transfert d'un seul embryon **[59, 63]**, afin de réduire les complications dues aux grossesses multiples.

De plus, les études sont concordantes sur le fait que, le transfert de plusieurs embryons, n'est pas forcément nécessaire, pour augmenter la chance de concevoir, car ce sont généralement les ovocytes de femmes jeunes qui sont transférés, et donc, ont un meilleur taux d'implantation **[13,63].**

- Grossesses multiples

En ce qui concerne les grossesses multiples, toutes les études sur ce sujet sont unanimes sur le fait que son taux augmente avec l'âge, mais aussi avec les traitements de l'infertilité **[13, 27,72].** Les études montrent également que le risque de morbi-mortalité maternel et périnatal est majoré par les grossesses multiples **[13, 27].** En cas de grossesse multiple, on a 8 fois plus de risque d'accouchement prématuré par rapport à une grossesse simple **[52].**

Le taux de grossesses multiples dans notre étude était de 35.6% avec 50% de ces grossesses multiples qui ont abouties à une naissance prématurée. Ce taux de grossesse multiple est comparable à ceux retrouvés dans d'autres études **[63]**. Ces auteurs retrouvaient un taux de 47.9% en cas de don d'ovocyte à l'étranger et 9.1% en cas de don d'ovocyte en France sans différence significative. Selon l'INSEE en 2017, le taux de grossesses multiples chez les femmes de plus de 40 ans était de 8% **[72]**.

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte pour expliquer ce taux important de grossesses multiples en cas de don d'ovocyte à l'étranger.

A l'étranger, le nombre d'embryons transférés est souvent supérieur aux pratiques françaises. De façon assez régulière, on observe les transferts de plusieurs embryons pour augmenter les chances de réussite. Malheureusement, ces pratiques exposent à plus de risque de grossesses multiples et des complications qui en découlent.

Les études montrent que c'est l'âge de la donneuse qui détermine la qualité embryonnaire **[63]**, et donc le succès de l'implantation.

Nous observons dans notre population que le taux de grossesses multiples est 4.5 fois plus important, que dans la population française de femmes de plus de 40 ans ayant eu une grossesse spontanée.

Au regard des complications que peuvent entrainer les grossesses multiples, une réduction du taux de ces grossesses, reste un enjeu majeur en cas de don d'ovocyte. On pourrait donc sensibiliser les obstétriciens à privilégier l'implantation d'un seul embryon afin de diminuer ce risque.

4- Analyse des complications obstétricales et périnatales par rapport à d'autres études

4-1- La prématurité.

Le terme moyen d'accouchement est de 36.23 semaines d'aménorrhée (SA), ce qui reste le terme d'un accouchement prématuré. Sur les 61 accouchements (moins 1 fausse couche tardive) : 16 naissances sont prématurées (soit 26.22%), parmi lesquelles 3 grandes prématurités (avant 32 SA). Ce taux de prématurité reste comparable à ceux retrouvés dans la littérature en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger **[63]**.

Nous remarquons également que ces accouchements prématurés surviennent principalement chez les femmes de 40 ans et plus (14 sur 16 soit 87.5%). On pourrait émettre l'hypothèse selon laquelle, la prématurité est plus liée à l'âge qu'au don d'ovocyte lui-même.

Ces résultats correspondent aux données de la littérature **[26, 45, 51, 52].** On peut citer, entre autres, l'étude de Belaisch-Allart J**. [26]** qui montre que, le taux de prématurité augmente avec l'âge, même après appariement sur les facteurs de confusions que sont la parité et le type de grossesse.

Le taux de prématurité en cas de grossesse spontané, chez les femmes de plus de 40ans, varie entre 8 et 14% selon les études **[26, 34]**. Dans notre étude, le taux de prématurité est de 26.22%, soit un taux de prématurité 1.8 à 3 fois plus important en cas de don d'ovocyte à l'étranger que de grossesses spontanées après 40 ans.

Les complications obstétricales et périnatales les plus observées restent néanmoins la césarienne (53%), le diabète gestationnel (27.4% dont 8% sous insuline), la prééclampsie (19.35%) et l'hypertension artérielle gravidique (17.7%).

4-2- La césarienne

Dans notre population d'étude, nous constatons qu'environ 53% ont accouché par césarienne.

Ce taux peut être très variable dans les études en cas de don d'ovocyte, avec des taux de césariennes supérieur à 63% **[13, 53].** On remarque néanmoins que ces études sont réalisées chez les patientes de plus 43 ans, ce qui pourrait expliquer ces taux si importants.

Sur les 33 césariennes réalisées dans notre étude, 9 étaient programmées soit 27%. Parmi ces 9 césariennes programmées, nous retrouvons 22% (2/9) de césariennes de « convenance ». Ces césariennes de convenance trouvent leur justification dans l'âge avancé des patientes, dans leur long parcours d'AMP et par le fait qu'il s'agisse le plus souvent de leur dernière grossesse, ce qui n'expose pas réellement aux risques de complications obstétricales à long terme des césariennes. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature sur ce sujet **[13, 53, 63]**.

Les indications des césariennes en urgence sont multiples et variées. Parmi elles, on retrouve principalement les stagnations de la dilatation et les anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Ces données sont celles également retrouvées dans de nombreuses études **[26, 27, 35, 53]**. Ces auteurs retrouvent que le taux de césarienne augmente avec l'âge (entre 37 % et 58% en cas de grossesses spontanées chez les femmes de 40 ans et plus) **[26, 53],** ceci pourrait être secondaire à un allongement de la durée du travail chez les nullipares âgées. L'étude d'Ezra .Y. et al **[56]** conclut qu'une diminution de la sensibilité du myomètre aux récepteurs de l'ocytocine était observée avec l'âge, ce qui pourrait expliquer un allongement de la durée du travail chez les parturientes âgées**.**

Nous constatons également dans notre étude, que le taux de césarienne augmente avec l'âge. Sur les 33 césariennes observées, 29 (soit 87.9%) ont été réalisées chez les femmes de 40 ans et plus.

Comme autres indications de la césarienne en urgence, on retrouve la prééclampsie ou le HELLP syndrome.

Ces résultats suggèrent que dans notre étude le don d'ovocyte à l'étranger n'augmente pas plus le risque de césarienne. L'âge, par le biais de la stagnation de la dilatation cervicale, reste le facteur de risque le plus important, de l'augmentation de ce taux. Néanmoins le taux de césarienne dans notre étude, reste moins important que dans la population de femme de plus de 40 ans ayant eu une grossesse spontanée.

4-3- Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est retrouvé dans 27.4% des cas. Notre étude retrouve un taux et une sévérité (définit par le recours à l'insuline) plus importants chez les patientes de 40 ans et plus. Nous avons 8% des patientes mise sous insuline.

D'après la littérature, le recours au don d'ovocyte ne semble pas être un facteur de risque identifié du diabète gestationnel **[13, 37,38, 39, 63,73].**

Les études retrouvent, l'âge comme principal facteur de risque du diabète gestationnel. Ces auteurs retrouvent que ce taux peut être 3 à 4 fois plus important chez les femmes plus âgées en cas de grossesses spontanées **[32, 34, 36,38]**. L'étude américaine de Luke de 2007 confirme la majoration du taux de diabète gestationnel avec l'âge et ce taux est de 6.4 à 8% **[34]** chez les femmes de plus 40 ans selon la parité. Ce taux de 8%, est celui retrouvé en France en 2012 dans la population générale **[74].**

Dans notre étude le taux de diabète gestationnel est de 27.4%. Ce taux est majoré avec l'âge (1.7 fois plus important chez les femmes de 40 ans et plus, avec don d'ovocyte à l'étranger).

Nous pouvons donc remarquer que, par rapport à la population générale française, les femmes ayant recours au don d'ovocyte à l'étranger ont un risque de diabète gestationnel 3.4 fois plus important. Et ce taux important est probablement dû au fait que, dans notre population, les femmes sont plus âgées. Néanmoins, on reste sur une tendance, à plus de risque, compte tenu du caractère observationnel de notre étude.

4-4- L'Hypertension artérielle gravidique et la prééclampsie

Dans notre étude en ce qui concerne la prééclampsie (19.35%) et l'hypertension gravidique (17.7%), elles sont plus fréquentes chez les patientes de 40 ans et plus.

Toutes les HTA gravidiques sont retrouvées chez les patientes de 40 ans et plus. Ce qui fait ressortir l'âge maternel comme facteur de risque de l'HTA gravidique.

Néanmoins l'hypertension gravidique et la prééclampsie restent parmi les complications maternelles les plus retrouvées en cas de don d'ovocyte. Ces conclusions sont retrouvées par de nombreuses études de la littérature **[13, 37, 43, 44, 45, 63, 73].** L'étude de Le Ray **[73]** retrouve un taux de prééclampsie significativement augmenté à 19.2% en cas de grossesse avec don d'ovocyte.

Il ressort de l'étude de Blazquez **[37]** que l'augmentation de l'HTA gravidique et de la prééclampsie en cas de don d'ovocyte serait due à un phénomène immunologique, où la mère reçoit un matériel génétique embryonnaire paternel et maternel externe. Les études retrouvent aussi des anomalies vasculaires avec altération de perfusion placentaire, dans les groupes avec don d'ovocyte.

Ces phénomènes pourraient expliquer qu'en dehors de l'âge, le don d'ovocyte reste un facteur de risque indépendant, d'augmentation du taux d'hypertension gravidique et de prééclampsie.

Dans l'étude de Vincent-Rohfritsch et al **[63]** comparant les grossesses obtenues par don d'ovocyte en France à celles obtenues par don d'ovocyte à l'étranger, et publiée en 2016, on retrouve des taux de prééclampsies comparables aux nôtres. Ces auteurs ont retrouvé une HTA gravidique à 28.1%, une prééclampsie à 19.8% en cas de don d'ovocyte à l'étranger, contre 21.8% et 17.2% en cas de don d'ovocyte en France, sans différence significatif.

Dans notre population étudiée, nous constatons une augmentation du taux d'HTA gravidique et de prééclampsie. Il demeure néanmoins, difficile, dans cette étude observationnelle, d'affirmer avec certitude que le don d'ovocyte est à lui seul un facteur de risque de complications vasculo-placentaires. Il existe à ce jour peu d'études randomisées de puissance suffisante pour déterminer la responsabilité du don d'ovocyte dans ce type de complication. En effet, l'âge avancé des patientes ayant recours au don d'ovocyte, constitue un biais important dans l'analyse des résultats.

Malgré le faible effectif de notre étude et son caractère observationnel, il semble qu'il y ait une tendance à l'augmentation du risque d'HTA gravidique et de prééclampsie en cas de don

d’ovocyte à l’étranger. Mais une étude randomisée multicentrique serait cependant nécessaire pour l’affirmer.

Le taux d’hypertension gravidique est de 9.6% en cas de grossesse spontanée chez les femmes de plus de 40 ans **[75]**, or dans notre étude ce taux est de 17.7% soit un risque 1.8 fois plus important.

En ce qui concerne la prééclampsie, son taux est de 3,4 % en cas de grossesse spontanée chez les femmes de plus de 40 ans **[36],** or ce taux est de 19.35 % dans notre étude soit 6 fois plus de risque de prééclampsie par rapport aux grossesses spontanées .

4-5- Les hémorragies du post partum

L'hémorragie du post partum immédiat (HPPI) est retrouvée dans 14 accouchements sur 62 soit 22.6% des accouchements.

Ce taux d'HPPI est 5 fois le risque d'HPPI chez les femmes de plus de 40 ans (4.4%) en cas de grossesse spontanée **[73].**

Les études sont discordantes sur la majoration du risque d'HPPI avec le don d'ovocyte. Certaines retrouvent ce risque majorée **[59,73],** mais d'autres ne retrouvent pas le don d'ovocyte comme facteur de risque d'HPPI **[14,37]**. Ces derniers auteurs retrouvent ce risque comparable après appariement sur l'âge.

En effet, l'âge ressort comme principal facteur de risque et de sévérité d'HPPI **[27].**

Etant donnée l'âge avancé des patientes ayant recours au don d'ovocyte, elles sont exposées à un risque accru d'HPPI qui nécessitera la vigilance des équipes obstétricales et anesthésiques au moment de l'accouchement. La réalisation de la délivrance dirigée (recommandée pour toutes les femmes pour diminuer le risque d'HPPI), sera d'autant plus utile que l'âge maternel est avancé.

Néanmoins le don d'ovocyte en lui-même, ne semble pas majoré, ce risque d'HPPI.

On pourra cependant s'interroger sur le lieu d'accouchement de ces patientes, qui selon l'âge et les co-morbidités, pourront nécessiter un accouchement en maternité de type 3. Dans notre étude nous avons observé 2 transferts en réanimation pour hémorragie de délivrance survenue chez les patientes de plus de 40 ans, ce qui renforce la nécessité, d'un accouchement en maternité de type 3 pour ces patientes.

4-6- Les issues périnatales les moins fréquentes :

Dans notre étude les issues périnatales défavorables, sont peu fréquentes.

Les études réalisées sur les enfants nés du don d'ovocyte, retrouvent que ces enfants ont un plus faible poids de naissance (hypotrophie néonatale) et ont plus de retard de croissance intra utérin que dans la population générale **[13, 63, 73].**

Le facteur retrouvé comme influençant ce faible poids de naissance est le conflit immunitaire secondaire au don d'ovocyte (greffe allogénique du matériel fœtal chez la mère) **[37],** par rapport aux grossesses spontanées ou avec ovocyte autologue, où le système immunitaire de la mère est quiescent.

Ce paramètre d'hypotrophie néonatale, n'a pas pu être évalué dans notre étude.

Notre étude retrouve 9.7% de retard de croissance intra utérin (11% de RCIU dans l'étude de Vincent-Rohfritsch et al **[63]**), dont 83% (5 cas sur 6), chez les femmes de plus de 40 ans.

Les auteurs retrouvent que ce taux est plus important en cas de grossesse gémellaire.

C'est l'âge qui serait probablement le facteur majorant ce taux, il serait donc important d'interpréter ce taux après appariement sur l'âge maternel.

Les anomalies d'insertion placentaires restent des complications rares. Nous retrouvons dans notre étude, ces anomalies dans 4.8% des cas dont 3.2% de placenta prævia. Les études de la littérature ne retrouvent pas de majoration de ces anomalies en cas de don d'ovocyte **[14,63].** L'âge ressort comme principal facteur de risque.

Des auteurs retrouvent un taux de placenta prævia 8 à 9 fois plus importants chez les femmes de plus de 40 ans que chez les femmes plus jeune, en cas de grossesse spontanée et conclue à l'âge comme principal facteur **[32,35].**

Nous avons trouvé également peu de malformation congénitale (4.8%) et de fausse couche tardive (1.6%). Les études retrouvent une majoration des fausses couches avec l'âge, mais aussi avec les traitements de l'infertilité que le don d'ovocyte lui-même **[13,27].**

Les fausses couches ne sont pas majorées par le don d'ovocyte, probablement due au fait que se sont les ovocytes de femmes jeunes qui sont implantés, donc moins à risque d'aberrations chromosomiques (qui représentent 60% des causes de fausse couche) **[26].**

Certaines indications de don d'ovocyte telle qu'une insuffisance ovarienne secondaire à une radiothérapie, une synéchie, peuvent majorer le risque de fausse couche tardive, par une altération de la paroi utérine **[13, 26].**

5- Perspectives

5-1- L'impact psychologique maternel :

Au cours de cette étude, l'impact psychologique maternel du recours à un don d'ovocyte, n'a pas été évalué. La prise en charge psychologique, que ce soit en anténatal ou en post natal semble essentielle.

En effet, le deuil de l'enfant biologique, la culpabilité des femmes en matière d'infertilité, l'incertitude d'obtenir une grossesse chez les couples en échec d'AMP, la durée du parcours d'AMP, les fausses couches après don d'ovocyte, sont autant de situations anxiogènes qui nécessitent un accompagnement de qualité et une prise en charge psychologique souvent prolongée.

D'autre part, la rencontre avec son enfant n'ayant pas le même patrimoine génétique, peut être source d'angoisse pour bon nombre de patientes ayant eu recours au don d'ovocyte.

De nombreuses interrogations subsistent souvent, notamment sur la vision de l'enfant par l'entourage, qui parfois, n'est pas informé du recours au don d'ovocyte (critère de ressemblance physique principalement).

En interrogeant les femmes qui ont eu recours à un don d'ovocyte pour leur grossesse, on retrouve également souvent, avant la naissance, une crainte des mères sur l'amour qu'elles vont porter à leur enfant. Ce sentiment est bien évidemment aussi perceptible chez les femmes n'ayant pas eu recours à un don d'ovocyte, mais dans une mesure moins importante.

Certaines études se sont intéressées à la relation mère-enfant en post natal dans un contexte de don d'ovocyte. Il semblerait que le plus souvent, le sentiment de devenir mère prenne le dessus par rapport aux inquiétudes sur la filiation génétique **[19,76].**

On retrouve également chez ces femmes, un sentiment de solitude et d'incompréhension, car celles-ci trouvaient qu'il n'y avait pas assez de soutien psychologique **[77].**

Le point commun de toutes ces femmes ayant recours à un don d'ovocyte, reste le sentiment de détermination, car aucune d'elles n'évoquaient la possibilité d'y renoncer. Malgré tous les sentiments de craintes qui leurs envahissaient (crainte de ne pas aimer, voire rejeter leur enfant), elles parvenaient à les neutraliser, par la rationalisation de la situation.

Compte tenu de la complexité de l'approche psychologique des grossesses obtenues par don d'ovocyte, un travail de thèse dédié à ce sujet pourrait être réalisé.

Devant le parcours long et complexe de l'AMP avec don d'ovocyte, il serait judicieux que nous soyons vigilants sur l'état psychologique de ces couples et de leurs proposer systématiquement un suivi psychologique adapté.

5-2- Points de réflexions et pistes de propositions

- Le cadre législatif en France est-il un frein au recours au don d'ovocyte par rapport à l'étranger ?

En France actuellement, le don d'ovocyte est régit par une législation et une règlementation bien claires et définies. Les indications du don d'ovocyte en France sont d'ordre médical et non sociétal. Il est pratiqué uniquement chez les femmes en couple hétérosexuel et âgées de 43 ans révolues. Malgré ce cadre restrictif par rapport au cadre qu'on retrouve dans d'autres pays de l'Europe, on a toujours une longue liste d'attente de femmes ayant recours au don d'ovocyte (2512 femmes en attente d'obtenir un don d'ovocyte en France en fin 2016 **[8]**). Ceci porte les délais d'attente de 1an à 4 voir 5 ans dans certains centres **[78] (annexe4)**.

Certains centres, devant ces délais d'attente longs, se retrouvent souvent contraints de limiter l'inscription au don d'ovocyte à 38 ans **[78]** pour permettre la possibilité de transfert d'embryon avant l'âge de 43ans.

Le don d'ovocyte en France est gratuit et anonyme, avec une prise en charge à 100% des frais d'examen des donneuses d'ovocytes. Malgré l'ouverture depuis janvier 2016 **[12]**, de la possibilité pour les femmes sans enfant de donner leurs ovocytes et toutes les campagnes de sensibilisation des femmes sur le don d'ovocyte **[78],** on a toujours 3 fois moins de donneuses (746 ponctions d'ovocytes réalisées au cours de l'année 2016 **[8]**) que de receveuses d'ovocytes, bien que le nombre de donneuses augmente chaque année **[8]**.

On peut constater, que la difficulté relevée, n'est pas tant l'âge limité ou les indications médicales du don d'ovocyte (qui sont plus strictes que celles de l'étranger), mais c'est la pénurie de donneuses d'ovocytes, qui majore les délais d'attente dans les centres.

Nous pouvons penser qu'en France, ce n'est pas tant le caractère restrictif de la législation (sous réserve de la gratuité du don), qui soit un frein au don d'ovocyte, et qui favorise le recours au don d'ovocyte à l'étranger (85% des grossesses par don d'ovocyte suivi en France ont lieu à l'étranger **[10]).** Mais plutôt la pénurie des donneuses (nécessité de rémunération ?), car même pour les patientes en France, respectant les conditions d'accès, il n'y a pas assez d'ovocyte pour elles.

Nous ne pensons pas que le « tourisme procréatif » soit la solution, car les études tendent à montrer qu'il y aurait plus de risques de complications de grossesses issues d'un don d'ovocyte **[13, 78],** et plus particulièrement à l'étranger où ces complications sont majorées par l'âge maternel très souvent avancé. Donc il faudra réfléchir sur les moyens qu'on peut utiliser pour raccourcir ces délais d'attente.

- Comment diminuer les délais d'accès au don d'ovocyte en France.

Dans le but de pallier à ce délai d'attente long, plusieurs réflexions sont menées ou devraient être menées :

° Don relationnel croisé :

Actuellement en France, il est recommandé aux femmes, ayant recours au don d'ovocyte, de sensibiliser leur entourage, à aller donner leurs ovocytes. Le fait de ramener une donneuse d'ovocyte, permet de diminuer les délais d'attente du centre et de faire passer la patiente en priorité sur la liste d'attente. Cette patiente recevra les ovocytes d'une autre donneuse que celle qu'elle a amenée, ce qui permet de maintenir l'anonymat **[10].** Ce système peut souvent permettre à certains centres de diviser leur délai d'attente par 4 **[78,79]**.

De nombreuses questions éthiques peuvent subsister derrière ce système : est-ce que la patiente ne rémunère pas la donneuse ? Peut-il avoir un chantage de la part de la donneuse ?

Néanmoins ce don relationnel croisé reste une piste à continuer à promouvoir, car c'est aussi un moyen de sensibilisation de la population sur le don d'ovocyte.

Ce qui nous amène à réfléchir sur la rémunération des donneuses.

° Rémunération des donneuses ?

Le fait de donner ses ovocytes reste un acte qui peut entrainer une pénibilité tant physique que psychique, nécessitant souvent le recours à un arrêt de travail. Elle nécessite une stimulation ovarienne par des hormones. Ce qui peut se compliquer d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne **[78]**, bien que cette complication reste rare en cas de don d'ovocyte. Cette pénibilité peut repousser souvent certaines femmes à donner leurs ovocytes **[79]**.

Nous nous posons la question de savoir, si la mise en place d'une compensation financière pourrait augmenter le nombre de donneuse ?

Dans certains pays d'Europe géographiquement proche de la France, où une compensation financière **[80, 81]** (près de 900euro en Espagne pour chaque don d'ovocyte **[10]**) est versée aux donneuses d'ovocytes, il n'y a pas de délai d'attente pour recevoir un don d'ovocyte.

Au vu de ce qui se passe dans ces pays voisins, en termes de délai d'attente, nous avons envie de dire « oui » à la mise en place d'une compensation financière pour les donneuses d'ovocytes en France. Mais il sera nécessaire de créer un registre national (partagé par tous les centres), recensant les femmes ayant déjà réalisées un don d'ovocyte, afin d'éviter tout débordement et l'utilisation de ce don comme une nouvelle source d'apport financière.

En France, un recours au don d'ovocyte à l'étranger peut être pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 1600 euros **[79]**, si les indications de recours au don d'ovocyte sont d'ordre médical et que la patiente respecte les conditions de la législation française. Une demande d'accord préalable doit être faite à la caisse d'assurance maladie, avant la première consultation à l'étranger.

Si le recours au don d'ovocyte à l'étranger est partiellement pris en charge dans certaines conditions, on pourrait également s'interroger sur l'intérêt d'une compensation financière des donneuses pour augmenter leur nombre en France, et ainsi limiter le recours à des prises en charge à l'étranger.

Afin de réduire le déséquilibre entre l'offre et la demande en matière de don d'ovocyte, Nous pouvons aussi nous interroger sur les techniques d'auto-conservations ovocytaires. Ces procédés pourraient limiter les demandes en matière de don d'ovocyte.

Chaque patiente souhaitant une grossesse « tardive » dans un climat d'insuffisance ovarienne physiologique, deviendrait en quelque sorte « sa propre donneuse ».

°Auto-conservation ovocytaire et technique de préservation de la fertilité

Actuellement en France, l'auto-conservation ovocytaire est indiquée pour préserver la fertilité des jeunes filles ou femmes, avant un traitement gonadotoxique. Elle est réalisée dans 46 centres spécialisés en France **[78]**. Ces femmes pourront les utiliser quand elles le désir, sans délai d'attente normalement.

Parmi les techniques d'auto-conservation on retrouve :

- **La Maturation ovocytaire In Vitro (MIV)** qui consiste à prélever des ovocytes immatures sans besoin de stimulation ou peu, puis de les mettre en culture dans un milieu spécifique pour permettre la maturation **[78]**. Elle est pratiquée dans très peu de centre en France.

- **La vitrification des ovocytes :** qui consiste à la congélation rapide des ovocytes matures après traitement comme pour une ICSI **[10,78].** Dans certains centres, il est proposé aux femmes venant pour une FIV et qui sont d'accord à faire un don d'ovocyte, de conserver leurs ovocytes restants par vitrification et de faire un don d'ovocyte, si elles donnent naissances à un enfant, et sinon elles peuvent les réutiliser **[10,81].** Cette solution pourrait aussi améliorer le taux de don d'ovocyte (32 ponctions en vue du don en 2016 dans le cadre d'une FIV **[8]**).

L’autre indication de l’auto-conservation ovocytaire par vitrification est le fait de donner ses ovocytes.

En France une femme sans enfant qui donne ses ovocytes, peut bénéficier, si elle le souhaite, de vitrifier ses ovocytes matures pour un usage personnel ultérieur, et ce, depuis la parution de l’arrêté du 24 décembre 2015 (article L.2141-1 du code de santé publique) **[22,78].** Ceci représente pour certaines personnes, une forme d’auto-conservation sociétale.

Le débat actuel est l’auto-conservation ovocytaire sociétale, qui signifie l’ouverture à toutes les femmes qui le désirent, de vitrifier leurs ovocytes pour un usage personnel ultérieur, du fait de la diminution de la réserve ovocytaire et donc de la fertilité avec l’âge.

Cette auto-conservation ovocytaire pourrait diminuer le recours au don d’ovocyte à l’étranger pour âge avancé, peut-être les cas de recours au don d’ovocyte en France pour insuffisance ovarienne précoce et diminuer les délais d’attente.

La généralisation de l’auto-conservation ovocytaire soulève cependant certaines interrogations sur le plan médical (âge limite pour débuter une grossesse ?), sur le plan éthique et pourrait poser une problématique en matière de santé publique (coût de conservation des ovocytes…).

Si on venait à généraliser l’auto-conservation ovocytaire à toutes les femmes, est-ce que les femmes célibataires pourraient avoir accès, quand elles le désirent, à leurs ovocytes ?

Ceci soulève la question de l’ouverture du don d’ovocyte en particulier et de l’AMP en général à toutes les femmes.

A ce jour, compte tenu de la pénurie d’ovocyte en vue d’un don, l’ouverture du don d’ovocyte à toutes les femmes, n’aiderait pas forcément, à pallier à ce problème actuel (sauf si elles mettent à disposition, une partie de leurs ovocytes, en vue d’un don)

Le comité consultatif national d’éthique (CCNE), en vue de la prochaine révision de la loi de bioéthique sur l’AMP, a donné sa position pour une ouverture de l’insémination artificielle avec donneur de sperme (IAD) à toutes les femmes mais est contre l’auto-conservation ovocytaire sociétale et la gestation pour autrui (GPA) **[81].**

CONCLUSION :

Le recours au don d'ovocyte à l'étranger devient une pratique de plus en plus courante. Notre étude réalisée au CHU de Bordeaux et au CH de Bayonne entre janvier 2006 et juin 2017 a inclus 62 grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger. Elle nous a permis d'observer que 84% de ces dons d'ovocytes s'effectuaient en Espagne. Probablement en raison de la proximité géographique.

Les complications obstétricales et périnatales en cas de grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger telles que : le diabète gestationnel ; la prématurité ; l'hémorragie du post partum; la prééclampsie ; l'hypertension gravidique, sont plus fréquentes, par rapport aux grossesses spontanées chez les plus de 40 ans.

Dans le cadre du don d'ovocyte, le génome fœtal est totalement allogénique à la mère, ceci entrainerait un processus immunogène responsable de la majoration des complications vasculo-placentaires telles que l'HTA gravidique et la prééclampsie.

Les grossesses multiples sont 4.5 fois plus importantes que dans la population générale de plus de 40 ans et sont souvent accompagnées d'un accouchement prématuré dans 50% des cas. Ceci nous amène à sensibiliser les obstétriciens, à privilégier le transfert d'un seul embryon en cas de don d'ovocyte, afin de diminuer les risques secondaires aux grossesses multiples.

Nous n'observons pas un taux de césarienne plus important, par rapport aux grossesses spontanées à âge avancé.

Les complications telles que le placenta prævia, le retard de croissance intra utérin, les fausses couches tardives et les malformations congénitales restent peu fréquentes.

Notre étude reste une étude descriptive dont les limites sont nombreuses. Néanmoins elle est intéressante car il y a peu d'étude retrouvée en France sur les dons d'ovocyte à l'étranger.

La révision de la loi de bioéthique sur l'assistance médicale à la procréation est en cours. Plusieurs pistes de réflexions telles que l'ouverture de l'AMP à toutes les femmes, les manières de compenser la pénurie des donneuses, afin de diminuer le recours au don d'ovocyte à l'étranger et par conséquent diminuer les complications qui émanent de ces grossesses, sont en cours de discussion. Il serait important de bien réfléchir notamment sur l'indemnisation des donneuses d'ovocytes, comme pratiquée dans nos pays voisins européens.

Dans la pratique, notre but en tant que médecin généraliste ou gynécologue sera de :

- Sensibiliser les femmes lors des consultations sur les risques des grossesses tardives
- Informer les patientes sur les principaux risques des grossesses obtenues par don d'ovocyte et sur la nécessité d'un suivi obstétrical spécialisé.

- Orienter les couples vers une prise en charge psychologique adapté.
- Sensibiliser nos patientes à la réflexion sur la possibilité de donner leurs ovocytes.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Agence de Biomédecine. Rapport annuel d'activité 2017 [internet] [Cité 12 nov. 2018]. Disponible sur : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-rapport_d_activite_2017-complet.pdf.

2. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. Item 30 : Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. In: Gynécologie Obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. 43-50p.

3. Émile C. L'assistance médicale à la procréation (AMP) aujourd'hui. Vocation Sage-femme. 2009 Jan;8(68):8-10.

4. Barrière P, Jean M. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation(AMP). Revue Française des Laboratoires. 1995(278) : 29-32.

5. Lesourd-Pontonnier F. Procréation médicalement assistée et gestion du risque Thrombotique : Journal De Médecine Vasculaire ; 42(2) : 73 ; mars 2017.

6. Frydman René. Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique [internet]. Elsevier Masson ; 2016[cité 20sept 2017].352p. Disponible sur: https://www.elsevier-masson.fr/infertilite-9782294745904.html

7. Dechaud H, Grenaud E, Aligier N et Hedon B. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie, 755-A-10, 2003, 16 p.

8. Agence de Biomédecine. Le rapport médical et scientifique 2015, 2016 et 2017 de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France. Liste des tableaux.

9. Ohannessian A, Gamerre M, Agostini A. Epidémiologie de la fertilité. EMC - Gynécologie. 2014 ; 9(2) :1-7

10. Pouly J.-L., Brugnon F., Pons H. et al. Dons de gamètes et dons d'embryons. EMC Gynécologie. 2013 ; 8 (4)

11. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1362, 2010.

12. Agence de Biomédecine. Don d'ovocyte [Internet] Disponible sur : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiche_3_don_dovocytes_mode_demploi.pdf

13. Ohl J, Koscinski I, Schindler L. Grossesses après don d'ovocytes : particularités et risques spécifiques pour les receveuses. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie 2011 ; 13 (3) : 172-9

14. Rion O. et al : suivi des grossesses chez les femmes âgées de plus de 40 ans et après don d'ovocyte. Revue Médical suisse : vol 11.68-71.

15. Van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):704-12.

16. Van der Hoorn ML, Scherjon SA, Claas FH. Egg donation pregnancy as an immunological model for solid organ transplantation. Transpl Immunol. 2011 Sep; 25 (2-3) : 89-95.

17. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):383.e1-5.

18. Lethur H., Merlet F. .Situation législative et règlementaire du don d'ovocytes en France. EMC – Gynécologie Obstétrique & amp ; Fertilité 2012 ; 40(S1) : 28-31

19. Lethur H. Etat des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2007 ; 36 (8) :727-737

20. Loi bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004–JO du 7 août 2004

21. Loi bioéthique n°94653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain et n°94654 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. Journal Officiel de la République française, 30 juillet 1994.

22. Centre d' Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains (CECOS). Don d'ovocyte. [Internet] [Cité 20 sept 2017]. Disponible sur: https://www.cecos.org/node/4204

23. Don d'ovocyte Brussel IVF. [Internet]. Disponible sur : www.brusselsivf.be/don-d-ovocytes

24. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel d'activité 2016 : p.66

25. Jones HW, Cooke I, Kempers R, Brinsden P, Saunders D, International Federation of Fertility Societies Surveillance 2010. [Internet] Disponible sur : http://www.iffs-reproduction.org/documents/IFFS_Surveillance_2010.pd

26. Belaisch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. EMC - Obstétrique/Gynécologie 2017;12(3): 1-10.

27. Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008; 37 :733–747

28. Wood J.M.,Weinsteins M. A model for age-specific fecundability population. studies 1988 ; 42 : 85-113

29. Warbuton D. et al.cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognised conceptions.In : Porter H, CWilley A, editor Pernatal genetics : diagnostis and treatment.New York ; Academic Press ; 2000

30. Collège National de Gynécologie et Obstétrique Française (CNGOF). Diabète gestationnel. Recommandation pour la pratique clinique (RPC) 2010 ; 671-677p.

31. Dulitski M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashian S, Seidman D. Effect of very advanced maternel age on pregnancy outcome ant rate of cesarien delivery.Obstet Gynecol 1998 ; 92 :935-9

32. Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B.Childbearing beyond age 40 pregnancy outcome in 24,032 cases.Obstet Gynecol 1999 ;93 :9-14

33. Bianco A,Stone J,Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz R.Pregnancy outcome at age 40 and older.Obstet Gynecol 1996 ;87 :917-22.

34. Luke B, Brown M.Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcome with increasing maternel age .Hum Reprod 2007 ; 22 :1264-72

35. Babrowski R, Bottoms S. Underappreciated risks of the elderly multipara. Am J Obstet gynecol 1995 ; 172 :1764-7

36. Roman H et al. Grossesse chez 382 femmes de plus de 40 ans : étude rétrospective dans la population de l'île de la réunion. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 615-622.

37. Blazquez A.et al .Grossesse après don d'ovocytes : complications obstétriques à considérer. Médecine thérapeutique/médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie 2016 ; 18(2)

38. Shrim A., Levin l., Mallozzi A. Does very advanced maternel age, with or without egg donation, really increase obstetric risk in large tertiary center ? J Perinat Med.2010 ; 38 : 645-650.

39. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):65-70

40. Usta IM, Nassar AH. Advanced maternal age. Part I : obstetric complications. Am J Perinatol 2008 ; 25 :521-34

41. Cleary-Goldman J, Malone F, VidaverJ, et al. FASTER: Consortium impact of maternal age on obstetric outcome. Obstet Gynecol 2005; 10: 983–90.

42. Vincent- Rohfritsch A., Le Ray C. et al. Grossesse à 43 ans et plus : risques maternels et périnataux. EMC- Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2012) 41,468-475

43. Pourya Masoudian et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestationnal hypertension : a systematic review and metaanalysis . American journal of obstetrics and gynecology.2016 ; 214 : 328-339.

44. Schwarze JE, Borda P, Vásquez P, Ortega C, Villa S, Crosby JA, Pommer R. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2017 Dec 21.

45. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaeve V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2016 Jul; 33 (7) : 855-63.

46. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017 Mar;124 (4) : 561-572.

47. Belaisch –Allart Joelle. Grossesse après 40 ans : Place de l'assistance médicale à la procréation et du don d'ovocyte. Vocation sage-femme 2014 ; 13(109) : 37-39

48. Soares SR et al .Age and uterine receptiveness :predicting the out-come of oocyte donation cycles . J clin endocrinol metab 2005 ; 90 :4399-404.

49. Simchen MJ et al. Pregnancy outcome after age 50 : Osbtet Gynecol 2006; 108: 1084- 8

50. Gerardin P., Boumahni B. et al. Grossesses gémellaires dans le sud de l'île de la Réunion. Étude transversale sur 3 ans des facteurs de risque et des complications. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2006, 35(8) : 804-812

51. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. Item 21 : Prématurité et retard de croissance intra-utérin : facteurs de risque et prévention. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006. p. 367-374.

52. Enquête nationale périnatale rapport 2016 : [Internet] p.36 ; 78 ; Disponible sur : http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_enp_2016.pdf

53. Le Ray C, Carayol M, Bréart G, Goffinet F. Level of perinatal care of the maternity unit and rate of cesarean in low-risk nulliparas. Obstet Gynecol 2006 ; 107 :1269-77

54. Blum M. Is the elderly primipara really at high risk. J Perinat Med 1979 ; 7 :108-12.

55. Belaisch-allart J, Lafay-Pillet MC., Taurelle R. Les grossesses après 40 ans. Reprod Hum Horm 1991; 4 :176-80

56. Ezra Y,McParland P, Farine D.High delivery interventions in nulliparous women over age 35.Eur J Obstet Gunecol Reprod Biol 1995 ;62 :203-7.

57. Deneux-Tharaux C., Bonnet M-P., Tort J. Epidémiologie de l'hémorragie du post partum. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2014 ; 43(10) : 936-950.

58. Collège National de Gynécologie et Obstétrique Française (CNGOF). Hémorragies du post-partum .Recommandation de pratique clinique (RPC) 2014 ; 603-604.

59. Guilbaud L., Santulli P., Studer E. et al. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies, In Fertility and Sterility 2017,107(4) :948-953

60. 5ème rapport de l'enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2010-2012. [Internet] [Cité sept 2017]. Disponible sur : http://www.epopé-inserm.fr/grandes-enquetes/enquete-nationale-confidentielle-sur-les-morts-maternelles :5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2010-2012.pdf.

61. Berkowitz G, Skowron ML, Lapinski R, Berkowitz R. Delayed child-bearing and the outcome of pregnancy.N Engl J Med 1990; 322 : 659–64.

62. Lee KS, Ferguson R, Corpuz M, Gartner L. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. Am J Obstet Gynecol 1988; 158 :84–9.

63. Vincent-Rohfritsch A, et al. Les risques périnataux sont-ils plus importants après don d'ovocytes à l'étranger ? J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.003.

64. Shashikant M et al. High-risk of preterm birth and low birth weight after oocyte donation IVF : analysis of 133,785 live births, In Reproductive Biomedicine online 2017, 35 (3) : 318-324

65. Tranquilli AL et al.Perinatal outcomes in oocyte donor pregnancies.J Matern Fetal Neonatal Med.2013 ; 26 (13) :1263-7

66. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B, Kamath MS. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Nov; 218: 60-67.

67. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. J Dev Orig Health Dis. 2015 Nov 27:1-16.

68. Siffroi JP. : Tous les embryons peuvent-ils être donnés ? Aspects génétiques. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie, Endocrinologie 2008 ; 10(1) : 30-3

69. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) : Age moyen des mères à l'accouchement en 2017 : [Internet] [Cité sept 2018] Disponible sur : https:/www.insee.fr/fr/stastistiques/2381390

70. Esteban : étude sur la corpulence des français en 2015.consulté le 14/11/2018. https://www.cerin.org/rapports/corpulence-francais-2015-etude-esteban/

71. Bernard Sophie, Darnaud Gérard, Drossart Francis, « Survivre à une réduction embryonnaire ».Topique, 2011/3 (n°116), p.111-121. [Internet] Disponible sur https://www.cairn.info/revue-topique-2011-3-page-111.htm

72. Institut national de la statistique et des études économique (INSEE) : Accouchement multiple selon le type et le groupe d'âge atteints de la mère.[Internet] Disponible sur : https://insee.fr/fr/statistiques/3576462?sommaire=3576483#titre-bloc-2

73. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. Hum Reprod. 2012 Mar;27(3):896-901.

74. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y, et al. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(9):164-73. [Internet] Diponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html.

75. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, Francis MM, Jain JK. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. JAMA. 2002 Nov 13; 288 (18) :2320-3.

76. C. T. Kimati, H. L. Montagnini, T. C. Bonetti, P. C. Serafini, T. S. Domingues :The psycho-emotional *impact* of women receiveing donor eggs and the influence on decision treatment : Fertility and Sterility, Volume 106, Issue 3, Supplement, September 2016, Page 117.

77. J Guillou, N Séjourné, H Chabrol : Appréhension et vécu d'une grossesse obtenue après un don d'ovocyte anonyme : d'octobre 2008.

78. Peigné N, Epelboin S. Assistance médicale à la procréation. EMC - Traité de médecine akos 2018;13(3) :1-11.

79. F. Taboulet : Interrogations éthiques relatives au don d'ovocyte dans le contexte français. Medecine & Droit 2014 (2014) 144-152.

80. M. Lombart, R. Cabry et al : jusqu'où peut-on aller en don d'ovocyte ? Réflexions sur les risques des grossesses tardives. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 41 (2013) 672-677.

81. Brunet L. L'avis du CCNE n°126 (15 juin 2017) sur les demandes sociétales de recours à l'assistance médicale à la procréation: un pas en avant et deux pas en arrière…Méd droit (paris) (2017), https://doi.org/10.1016/j.meddro.2017.11.002

.

ANNEXES :

Annexe 1 :

Tableau 14 : d'évolution du don de gamètes de 2013 à 2016 : tiré du rapport médical et scientifique 2017 sur l'activité 2016 de l'aide médical à la procréation et génétique humaine **[8]**

Tableau AMP5. Don de gamètes de 2013 à 2016

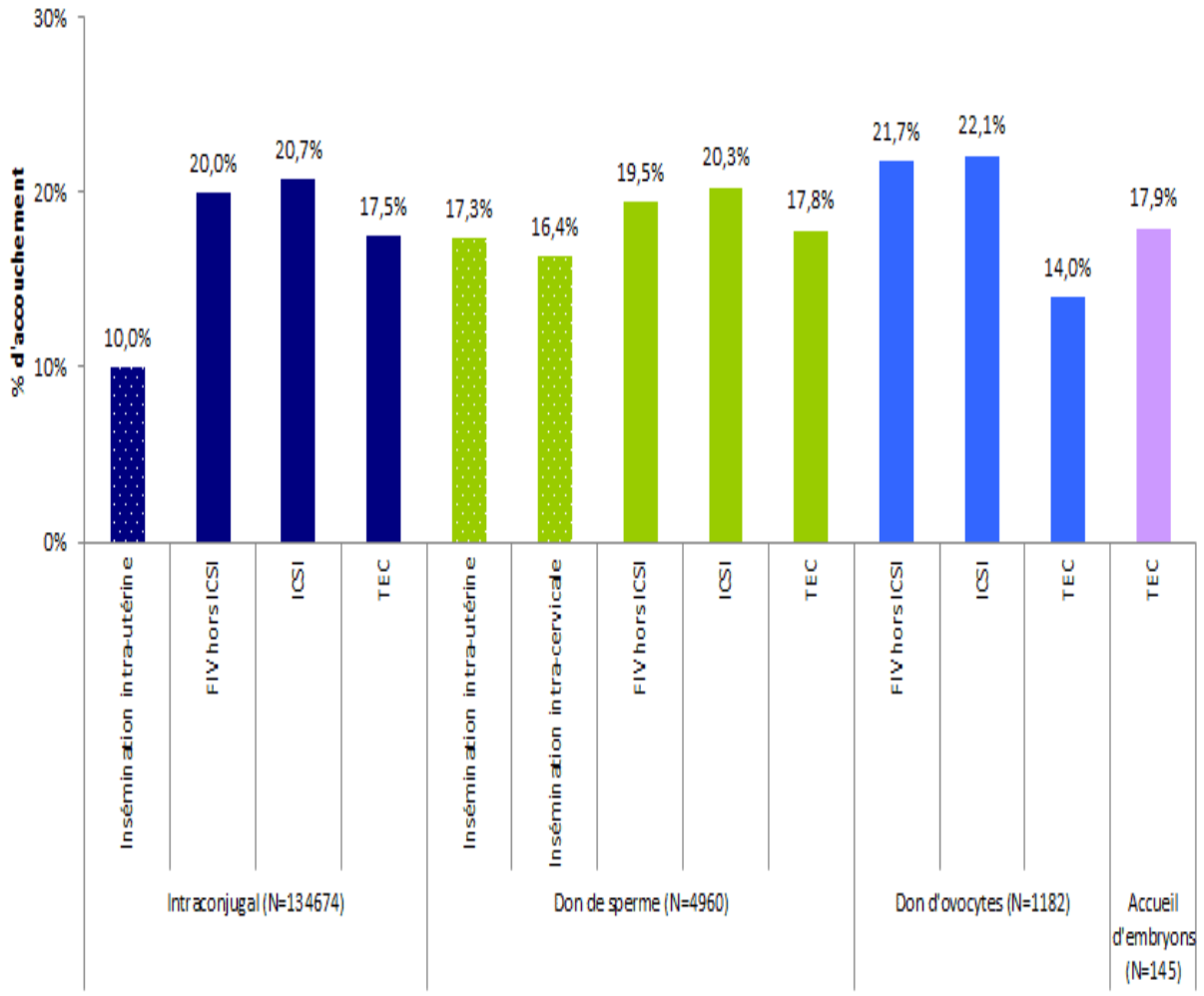
	2013	2014	2015	2016
Don de spermatozoïdes				
Donneurs				
Nombre de donneurs acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	268	242	255	363
Dons				
Nombre de paillettes congelées dans l'année issues des donneurs acceptés dans l'année	11837	11316	12038	17841
Nombre de paillettes congelées/donneur	*44.2*	*46.8*	*47.2*	*49.1*
Nombre de paillettes utilisées dans l'année	8142	8409	7554	6710
Nombre de paillettes/grossesse	26.9	25.9	24.9	20
Nombre de paillettes en stock au 31 décembre de l'année	113219	90363	87660	89896
Couples receveurs				
Nombre de demandes d'AMP avec spermatozoïdes de donneur dans l'année	2427	2278	2530	2209
Nombre de demandes d'AMP dans l'année/donneur accepté dans l'année	*9.1*	*9.4*	*9.9*	*6.1*
Nombre de couples ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec les spermatozoïdes d'un donneur dans l'année	2459	2450	2382	1760
Don d'ovocytes				
Donneuses				
Ponctions réalisées dans l'année	454	500	540	746*
- Dons au cours d'une FIV/ICSI	8	16	14	32
- Non renseigné	0	0	1	13
% de dons au cours d'une FIV	*1.8*	*3.2*	*2.6*	*4.3*
Couples receveurs				
Nouvelles demandes acceptées	1035	871	801	931
Couples ayant bénéficié d'une AMP avec don d'ovocytes	756	861	818	968
Couples en attente de don d'ovocytes au 31/12 de l'année	2673	2452	2516	2512

*En 2016, parmi les 746 ponctions en vue de don, 32 ont été faites dans le cadre d'une fécondation in vitro associées à un don

Annexe 2 :

FIGURE de l'ABM sur le taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP en 2015 **[8]**

Figure AMP9. **Taux d'accouchements après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2015**



*Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), à l'exclusion des ponctions suivies de la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire transférable ou congelable ; mises en fécondation (don d'ovocytes) ; transferts d'embryons congelés (TEC)
N : nombre de tentatives

Annexe 3 :

Mode DE RECUEIL DE DONNEE AU CHU DE BORDEAUX.

UCAIM
Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale
Service d'Information Médicale

Réf dossier 2016/Septembre/SP SIM N°5169

RÉPONSE A LA DEMANDE D'ANALYSE DE DONNÉES

Votre demande initiale

Date de demande : 12/09/2016	Date de réception à l'UCAIM : 13/09/2016
Service demandeur :	Gynécologie obstétrique Pellegrin
Nom du demandeur, fonction :	Professeur Claude HOCKE, Juliette TEKEUMOU, Interne
Cadre de la demande :	Thèse
Question posée :	Les complications des grossesses par don d'ovocyte sont-elles plus importantes à l'étranger qu'en France
Période d'analyse :	01/01/2006 au 01/09/2016
Secteur :	Pôle maternité, gynécologie obstétrique et centre AMP
Critères de sélection :	Toutes les grossesses obtenues par don d'ovocyte et accouchement après un don d'ovocyte
Type de résultats :	Liste de patientes nominative

Signataire de la demande (auquel la réponse est adressée) : Professeur Claude HOCKE

Tampon du service : **PRESENT** ☒ **ABSENT** ☐

Préalable à l'extraction des données

Précisions sur la demande, obtenues après contact ou téléphonique : Pour pouvoir déterminer quels codes ont pu être utilisés pour coder ce type de dossier, l'interne nous a indiqué un dossier actuel correspondant aux critères de la recherche. Il apparait un code Z352 « surveillance d'une grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer », le don d'ovocyte n'a pas été effectué au CHU et n'est pas codé dans les antécédents des séjours d'hospitalisations, il est retrouvé parmi les informations d' un des dossiers.

Selon que la demande d'analyse concerne des patients pris en charge par différentes équipes, hospitalisés dans différents services, une autorisation d'extraction des données doit être transmise au SIM. Votre demande a été signée par :

- ☒ - Chef de service ou PH du/des services concernés.
- ☐ - Chef de service ou PH de la/des équipes exécutantes
- ☒ - Chef de pôle
- ☐ - Président de la CME

Méthode d'extraction des données

Période d'analyse* : 01/01/2006 au 01/09/2016

Les résultats sont classés par années.

sauf mention contraire, il s'agit des patients dont l'hospitalisation s'est **terminée entre ces dates.*

Périmètre d'analyse (secteurs) : Pôle ORG

Critères de sélection : Deux stratégies :

-pour la liste 1) Les patientes dont les séjours comportent au moins un des libellés et codes diagnostic CIM-10 Z350 de surveillance de grossesse avec antécédent de stérilité ou Z352 de surveillance d'une grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer (cf liste de codes ci-jointe), **sans sélection sur le mode de procréation naturelle ou FIV.**

-pour la liste 2) Les patientes dont les séjours comportent au moins un des libellés et codes diagnostic CIM-10 Z350 de surveillance de grossesse avec antécédent de stérilité ou Z352 de surveillance d'une grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer (cf liste de codes ci-jointe) **et un code Z312 de fécondation in vitro** (cf liste de codes ci-jointe) (quelle que soit la position de ce dernier code, normalement en Ddoc puisque c'est un antécédent) **sans sélection sur grossesse suite à don d'ovocytes.**

** *sur des périodes longues et des dossiers anciens les codes CIM-10 et les codes d'actes correspondant à la cible peuvent être différents des codes actuellement en vigueur. Nous en avons tenu compte dans toute la mesure du possible. En particulier, les libellés de diagnostics en lettres capitales correspondent à des libellés anciens, non utilisables actuellement.*

Service d'Information Médicale, CHU de Bordeaux
Tél : 05.56.79.56.20 - Fax : 05.57.82.06.82

Format de présentation des données

Liste nominative de patients/séjours* au format : PDF ☒ EXCEL☐ **données telles que figurant dans la base PMSI.*

Interprétation des résultats et remarques

La base utilisée pour l'extraction des données comporte les séjours *terminés* au cours de la période d'analyse.

Les listes fournies permettent d'approcher la cible de votre demande.

Sous réserve que les codes/libellés utilisés pour extraire les données et cités dans le paragraphe critères de sélection aient été employés lors du codage des dossiers**, la liste 1 est très « sensible » puisqu'elle inclut toutes les grossesses pour lesquelles un code correspondant à un antécédent de stérilité ou difficulté à procréer (et les séjours pour accouchement s'ils ont eu lieu au CHU).**

La liste 2 est un sous ensemble de la première. Dans certains dossiers le code de FIV est en Ddoc , dans d'autres il est, à tort selon les règles de codage, en DAS. **Cette liste est vraisemblablement plus spécifique mais manque de sensibilité, puisqu'il semble que le code de FIV ne soit pas systématiquement codé (le codage des antécédents en diagnostic documentaires est facultatif)**

Le retour aux dossiers est donc nécessaire pour identifier ceux des dossiers qui correspondent réellement à des dons d'ovocytes.

Référent pour cette analyse : Maïa MAUGERE, Interne de santé publique. Réponse faite le 14/09/2016

Service d'Information Médicale, CHU de Bordeaux
Tél : 05.56.79.56.20 - Fax : 05.57.82.06.82

Codes utilisés pour l'AD 5169 :

Codes utilisés pour les listes 1) et 2) :

Code CIM10	Libellé
Z350	Surveillance d'une grossesse avec antécédent de stérilité
Z350	GROSSESSE A HAUT RISQUE (GHR) AVEC ANTECEDENT DE STERILITE (SURVEILLANCE DE ...)
Z352	Surveillance d'une grossesse avec d'autres antécédents obstétricaux pathologiques et difficultés à procréer
Z352	SURVEILLANCE D'UNE GROSSESSE AVEC D'AUTRES ANTECEDENTS OBSTETRICAUX PATHOLOGIQUES ET DIFFICULTES A PROCREER

Codes utilisés pour la liste 2) :

Code CIM10	Libellé
Z312	Fécondation in vitro
Z312	Admission pour prélèvement ou implantation d'ovules
Z312	Admission pour implantation d'ovules
Z312	PONCTION FOLLICULES OVARIENS (FIV) (SEJOUR POUR ...)
Z312	FECONDATION IN VITRO (FIV)

Annexe 4 : tableau délai d'attente don d'ovocyte en France en fonction des centres

Source : Rapport IGAS Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France de Février 2011

Région	Centres	Délai d'attente sans donneuse	Délai d'attente avec donneuse	Gain don relationnel
Alsace	Strasbourg	3 ans	24 mois	1 an
Aquitaine	Bordeaux	18 à 20 mois	18 à 20 mois	Aucun
Auvergne	Clermont	20 mois	14 mois	6 mois
Bretagne	Rennes	18 mois	12 mois	6 mois
Centre	Tours	12 à 36 mois	12 à 18 mois	Jusqu'à 18 mois
Ile de France	Cochin-SVDP	2,5 ans	12 mois	1,5 an
Ile de France	Jean verdier	2 ans	12 mois	1 an
Ile de France	Tenon	4 ans	12 mois	3 ans
Ile de France	Sèvres	2 ans	1 an	1 an
Midi-Pyrénées	Montpellier	3-4 ans	1 an	De 2 à 3 ans
Nord Pas de Calais	Lille	2 ans	6 mois	1,5 an
PACA	Nice	5 ans	16 mois	3,6 ans
Picardie	Amiens	3 ans	1 an	2 ans
Rhône-Alpes	Grenoble	18 mois	18 mois	Aucun

IGAS : inspection générale des affaires sociales

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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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.

RESUME

Introduction : Le don d'ovocyte devient un moyen de conception par AMP comme un autre. En France de nos jours, les délais d'attente sont de plus en plus longs, du fait de l'augmentation de la demande. Certains couples se tournent vers les pays étrangers pour obtenir un don d'ovocyte. Nous nous sommes donc intéressés aux complications obstétricales et périnatales que pouvaient engendrer ces grossesses.

Matériels et Méthodes : Une étude observationnelle et rétrospective a été réalisée sur les grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger dans les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux et du Centre Hospitalier de Bayonne entre janvier 2006 et juin 2017. L'objectif était de décrire les complications obstétricales et périnatales des grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger.

Résultats : 62 grossesses obtenues par don d'ovocyte à l'étranger ont été inclues dans les 2 centres dont 84% de dons d'ovocyte en Espagne. Les complications les plus fréquentes retrouvées étaient le diabète gestationnel 27.4%, la prématurité 26.22%, l'hémorragie du post partum 22.6%, la prééclampsie 19.35% et l'hypertension gravidique 17.7%. Ces taux étaient plus importants que dans la population générale de 40ans et plus.

Le taux de césarienne de 53% n'était pas plus important que dans la population générale de plus de 40 ans. Le placenta prævia, le retard de croissance intra-utérin, et les malformations congénitales restaient les complications les moins fréquentes.

Conclusions : Ces complications importantes soulignent la nécessité dans notre pratique, à la sensibilisation et l'information de nos patientes sur les complications des grossesses tardives et par don d'ovocyte, afin qu'elles soient au mieux informées avant de s'engager dans cette démarche d'AMP.

Mots clés : don d'ovocyte, étranger, AMP, hypertension gravidique, prééclampsie, diabète gestationnel

ABSTRACT

OBSTETRICAL AND PERINATAL COMPLICATIONS OF PREGNANCIES RESULTING FROM AN OOCYTE DONATION ABROAD: Retrospective observational study in the maternity hospitals of the Bordeaux University Hospital Center and the Bayonne Hospital Center between January 2006 and June 13, 2017.

Introduction: Oocyte donation becomes a means of conception by MPA as another. In France nowadays, waiting times are longer and longer, because of the increase in demand. Some couples are turning to foreign countries to obtain an oocyte donation. We were therefore interested in the obstetric and perinatal complications that these pregnancies

Materials and Methods: An observational and retrospective study was carried out on pregnancies obtained by oocyte donation abroad in the maternity hospitals of the University Hospital of Bordeaux and the Hospital Center of Bayonne between January 2006 and June 2017. The objective is to describe obstetric and perinatal complications of pregnancies obtained by oocyte donation abroad.

Results: 62 pregnancies obtained by oocyte donation abroad were included in the 2 centers including 84% of oocyte donations in Spain. The most common complications found were gestational diabetes 27.4%, prematurity 26.22%, postpartum haemorrhage 22.6%, preeclampsia 19.35% and gestational hypertension 17.7%. These rates were higher than in the general population aged 40 and over.

The caesarean section rate of 53% was not greater than in the general population of over 40 years. Placenta previa, intrauterine growth retardation and congenital malformations remain the least common complications.

Conclusions: These important complications underline the necessity in our practice, the sensitization and the information of our patients on these complications of late pregnancies and by oocyte donation, so that they are at best informed before engaging in this approach of MPA.

.

Keywords : oocyte donation, foreign, MPA, pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, gestational diabetes