



HAL
open science

Utilisation de la vitrification ovocytaire dans le cadre du don d'ovocytes en assistance médicale à la procréation au CHU de Clermont-Ferrand : étude observationnelle sur 11 ans comparant les résultats du don d'ovocytes utilisant des ovocytes vitrifiés/réchauffés versus des ovocytes frais

Émilie Onzon-Bellier

► **To cite this version:**

Émilie Onzon-Bellier. Utilisation de la vitrification ovocytaire dans le cadre du don d'ovocytes en assistance médicale à la procréation au CHU de Clermont-Ferrand : étude observationnelle sur 11 ans comparant les résultats du don d'ovocytes utilisant des ovocytes vitrifiés/réchauffés versus des ovocytes frais. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03582848

HAL Id: dumas-03582848

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03582848>

Submitted on 21 Feb 2022

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ONZON-BELLIER Emilie

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mars 2021

**UTILISATION DE LA VITRIFICATION OVOCYTAIRE DANS LE CADRE DU
DON D'OVOCYTES EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION
AU CHU de CLERMONT-FERRAND :**
**Etude observationnelle sur 11 ans comparant les résultats du don d'ovocytes
utilisant des ovocytes vitrifiés/réchauffés versus des ovocytes frais.**

Directrice de thèse : Madame GREMEAU Anne-Sophie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine

Présidente du jury : Madame BRUGNON Florence, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur POULY Jean-Luc, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GALLOT Denis, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame VALDEYRON Camille, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ONZON-BELLIER Emilie

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mars 2021

**UTILISATION DE LA VITRIFICATION OVOCYTAIRE DANS LE CADRE DU
DON D'OVOCYTES EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION
AU CHU de CLERMONT-FERRAND :**
**Etude observationnelle sur 11 ans comparant les résultats du don d'ovocytes
utilisant des ovocytes vitrifiés/réchauffés versus des ovocytes frais.**

Directrice de thèse : Madame GREMEAU Anne-Sophie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine

Présidente du jury : Madame BRUGNON Florence, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur POULY Jean-Luc, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GALLOT Denis, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame VALDEYRON Camille, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

□ □ □ □ □

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M. LEMAIRE Jean-Jacques
M. CAMILLERI Lionel
M. DAPOIGNY Michel
M. LLORCA Pierre-Michel
M. PEZET Denis
M. SOUWEINE Bertrand
M. BOISGARD Stéphane
M. CONSTANTIN Jean-Michel
Mme DUCLOS Martine
M. SCHMIDT Jeannot

Neurochirurgie
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Psychiatrie d'Adultes
Chirurgie Digestive
Réanimation Médicale
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Physiologie
Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1^{ère} CLASSE

M. DECHELOTTE Pierre
M. CAILLAUD Denis
M. VERRELLE Pierre
M. CITRON Bernard
M. D'INCAN Michel
Mme JALENQUES Isabelle
Mle BARTHELEMY Isabelle
M. GARCIER Jean-Marc
M. GERBAUD Laurent

Anatomie et Cytologie Pathologique
Pneumo-phtisiologie
Radiothérapie option Clinique
Cardiologie et Maladies Vasculaires
Dermatologie -Vénérologie
Psychiatrie d'Adultes
Chirurgie Maxillo-Faciale
Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
Epidémiologie, Economie de la Santé
et Prévention

M. SOUBRIER Martin
M. TAUVERON Igor
M. MOM Thierry
M. RICHARD Ruddy
M. RUIVARD Marc
M. SAPIN Vincent
M. BAY Jacques-Olivier
M. BERGER Marc
M. COUDEYRE Emmanuel
Mme GODFRAIND Catherine
M. ROSSET Eugénio
M. ABERGEL Armando
M. LAURICHESSE Henri
M. TOURNILHAC Olivier
M. CHIAMBARETTA Frédéric
M. FILAIRE Marc

Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Oto-Rhino-Laryngologie
Physiologie
Médecine Interne
Biochimie et Biologie Moléculaire
Cancérologie
Hématologie
Médecine Physique et de Réadaptation
Anatomie et Cytologie Pathologiques
Chirurgie Vasculaire
Hépatologie
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hématologie
Ophtalmologie
Anatomie – Chirurgie Thoracique et
Cardio-Vasculaire

M. GALLOT Denis
M. GUY Laurent
M. TRAORE Ousmane
M. ANDRE Marc
M. BONNET Richard
M. CACHIN Florent
M. COSTES Frédéric
M. FUTIER Emmanuel
Mme HENG Anne-Elisabeth
M. MOTREFF Pascal
Mme PICKERING Gisèle

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Hygiène Hospitalière
Médecine Interne
Bactériologie, Virologie
Biophysique et Médecine Nucléaire
Physiologie
Anesthésiologie-Réanimation
Néphrologie
Cardiologie
Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES –
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

***MAITRES DE CONFERENCES
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie – Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A notre Présidente de Jury

A Madame le Professeur Florence BRUGON

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Merci pour votre accueil dans votre service, ainsi que pour votre enseignement dès les bancs de la faculté. J'admire votre parcours et tout ce que vous avez construit. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Directrice de Thèse

A Madame le Docteur Anne-Sophie GREMEAU

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce travail. J'espère que les résultats sont à la hauteur de tes attentes. Merci pour ton soutien et toute l'aide que tu m'as apporté durant ces longs mois. Tu as su me rassurer dans les moments de doutes, nombreux je l'admets. Merci également pour ton accueil dans le service et ton enseignement, j'ai beaucoup appris grâce à toi. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Jury de Thèse

A Monsieur le Professeur Jean-Luc POULY

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail, vous qui êtes le pionnier de la PMA à Clermont Ferrand. Soyez assuré de ma gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Denis GALLOT

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail avec votre point de vue obstétrical. Je vous remercie également pour votre enseignement, que ce soit à la faculté ou dans votre service. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Camille VALDEYRON

Je te remercie tout d'abord d'avoir accepté que je poursuive le travail que tu avais initié. Tu me fais maintenant l'honneur de juger l'aboutissement de ce travail, qui j'espère est à la hauteur. Merci pour ton soutien et tes conseils, dès le début et tout au long de mon internat, j'ai beaucoup appris grâce à toi, et je suis sûre que ce n'est pas fini. Sois assurée de toute ma gratitude.

A ma famille,

A mes parents, qui n'ont jamais douté et toujours cru en moi. Vous m'avez soutenue dans mes choix, même si je suis sûre que vous vous demandez encore comment cette idée de devenir médecin a pu me venir ! Ce n'était d'abord qu'un rêve d'enfant, mais vous m'avez permis de le réaliser et je ne pourrais jamais assez vous remercier. Plus de 20 ans plus tard, nous y sommes enfin, votre grande fille est Docteur !

A ma petite sœur adorée Laura, ma première fan, qui a toujours été là pour moi. Je suis tellement fière d'être ta sœur, de ce que nous avons partagé et partagerons toujours. Profites de la vie qui te sourit, de ton mari Romain, et de ce petit bébé qui va bientôt agrandir notre si belle famille.

A mon mari Francis, que je veux remercier tout d'abord pour sa patience. Je ne suis pas sûre que tu mesurais dans quoi tu t'embarquais il y a 13 ans et demi... Cela n'a pas toujours été facile mais ton soutien sans faille m'a permis de tenir durant toutes ses années. Après un mariage et un voyage de rêve, tu m'as donné une magnifique petite Louise il y a 7 mois, mon rayon de soleil, qui m'a aidée à me rappeler que dans la vie il n'y a pas que le travail !

A ma belle et grande famille, qui m'a toujours soutenu et encouragé dans tout ce que j'ai entrepris. A ma famille d'adoption, qui m'a accueillie les bras ouverts, ne changez pas.

A mes amis et collègues,

A mes amis musiciens, qui m'ont permis de continuer à m'évader durant toutes ses années, j'espère que nous pourrons très vite rejouer ensemble.

A Elodie, ma binôme de révisions, qui a toujours été présente pour moi et sans qui ces années d'études auraient été bien plus fades.

A Sarah, une belle rencontre en fin d'externat qui a changé ma vie, je n'en serais pas là si on ne s'était pas croisées durant ce stage ! Merci pour tout ton soutien pendant l'internat.

A mon premier trio, Julie, Mehdi et Sylvain, avec qui j'ai débuté l'internat. Même dans les moments difficiles, vous avez toujours été là, et je n'en garde que de bons souvenirs. Merci à Salwan, Marie, Béatrice, Françoise, et au Professeur Tauveron, pour tout ce que vous m'avez enseigné. A Callyane, avec qui j'ai également partagé une partie de ce premier semestre, en colloc à l'internat. Même si je n'étais pas souvent là et que nos chemins se sont ensuite séparés, merci pour les moments que nous avons partagés.

A Maud, mon premier mentor gynécologue, qui m'a appris toutes les bases du métier. Merci pour ta gentillesse et ton partage de connaissances, je t'en serai éternellement redevable et reconnaissante.

A toute l'équipe de Montluçon, merci pour ses 2 semestres passés à vos côtés. Ma co-interne Fanny qui a su me chaperonner dans mes débuts, et tous les internes de gynécopédia, qui m'ont été d'un grand soutien lors de ces gardes de pédiatrie ! A Célia, avec qui j'ai partagé un semestre de chirurgie. A tous les chefs, Oriane, Julie, Vola, Adrien, sans oublier Marie-Annick, merci pour tout ce que vous m'avez appris et les bons moments partagés. Et pour finir, à Mme Forest, qui m'a fait confiance à 2 reprises et m'a enseigné la gynécologie-obstétrique, ainsi que la chirurgie, comme à tous ses autres internes.

A Marie, mon super binôme d'Issoire, qui a toujours été là pour moi. Merci pour cet excellent semestre à tes côtés. A toute l'équipe d'Issoire, avec qui j'ai passé de supers moments et qui m'ont appris beaucoup de choses, Carole, Xavier, Jocelyne, Henry, les IBODE, les sages-femmes ; et Aslam qui a su passer outre le fait que je ne ferai pas de chirurgie plus tard, pour finalement, m'enseigner comme à tous ses autres internes !

A toute l'équipe de la Chataigneraie, les gynécologues, les sages-femmes qui m'ont accueilli avec plein de bienveillance. Pour une première, vous m'avez enseigné comme si vous l'aviez toujours fait et je vous en remercie. Chacun de vous m'a apporté un petit quelque chose qui m'a permis de me forger et me faire grandir. Merci à François-Noël d'avoir été l'initiateur de ce stage, qui fut très important dans mon parcours. A l'équipe du CERES, qui m'a également ouvert ses portes et m'a appris les bases de la PMA dans sa partie laboratoire. Merci à Bertrand qui a chaleureusement accepté que j'intègre le service, à Hélène et les techniciennes, avec qui j'ai passé de supers moments.

A mes co-internes de la FIV, Ariane (que j'ai retrouvée et avec qui j'ai beaucoup partagé) et Leila, sans qui les après-midis d'écho n'auraient pas été pareils, et sans oublier Maxime le biologiste de l'équipe. Nous aurons passé de très bons moments ensemble.

A toute l'équipe de PMA-CECOS du CHU, qui m'a permis d'apprendre et de progresser dans le versant clinique de la PMA. Merci à Anne-Sophie, Lydie, Candice, Camille, Sarah, mais aussi aux techniciennes, aux infirmières et aux biologistes Solène, Laure et les autres.

A l'équipe du DAN, Hélène, Amélie, Pamela, Denis, Pascale, Charlotte et Corinne, merci pour tout. Mon passage dans le service m'a permis de me perfectionner en échographie et de confirmer ma passion pour cette pratique.

A l'équipe de consultations, les aides-soignantes, secrétaires, infirmières, sans oublier mes co-internes : Romain (pour le premier semestre) ; puis Romane et Emilie, merci pour ce dernier semestre passé à vos côtés. Merci à Marie et Claire, pour les nombreux avis de chirurgie, à Céline, pour son temps passé à m'enseigner la colposcopie, ainsi qu'à tous les autres gynécologues avec qui j'ai travaillé. Merci à tous mes autres co-internes que je n'ai pas cités, mais que j'ai pu croiser en DIU, staff ou autres.

Et pour terminer, merci à Bruno Pereira, à qui j'ai demandé beaucoup pour mes statistiques. Merci pour votre patience et votre relativisme à toute épreuve !

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES	14
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
MATERIEL ET METHODES	24
1.Population étudiée.....	24
2.Caractéristiques de la population étudiée	26
3.Prise en charge en PMA	28
3.1 Protocole de stimulation et ponction des donneuses d’ovocytes	28
3.2 Prise en charge au laboratoire pour le groupe frais : Du screening des CCO au développement embryonnaire	29
3.3 Prise en charge spécifique pour le groupe vitrifiés : Vitrification et réchauffement ovocytaire	31
3.4 Congélation et réchauffement des embryons surnuméraires.....	33
3.5 Protocole de préparation endométriale des receveuses et transferts d’embryons	34
4.Données recueillies concernant les tentatives et définitions	37
5.Objectifs principal et secondaires.....	39
6.Analyses statistiques	40
RESULTATS	41
1.Caractéristiques de la population des receveuses	41
2.Caractéristiques des cycles des donneuses	43
3.Résultats des cycles des receveuses d’ovocytes.....	45
3.1 Caractéristiques des tentatives	45
3.2 Résultats des transferts d’embryons frais (TEF)	48
3.3 Résultats des transferts d’embryons congelés (TEC)	51
3.4 Résultats cumulés par tentative.....	53
3.5 Résultats par couple	53
4.Résultats obstétricaux et néonataux	55
5.Comparaisons des résultats obstétricaux et néonataux des embryons frais vs embryons congelés.....	57
DISCUSSION	59
CONCLUSION	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
ANNEXES	77
SERMENT D'HIPPOCRATE	80

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des patientes receveuses d’ovocytes	42
Tableau II : Caractéristiques des patientes donneuses d’ovocytes et des ponctions d’ovocytes	44
Tableau III : Caractéristiques des tentatives	47
Tableau IV: Résultats concernant les issues des TEF	50
Tableau V: Résultats concernant les issues des TEC.....	52
Tableau VI : Résultats cumulés : par tentative et par couple.....	54
Tableau VII : Résultats obstétricaux et néonataux globaux	56
Tableau VIII: Dans le groupe vitrifié : Comparaison des résultats obstétricaux et néonataux issus des TEF versus les TEC	58

FIGURES

Figure 1 : Schéma de stimulation des donneuses en protocole antagoniste non programmé.....	29
Figure 2 : Schéma de la prise en charge au laboratoire pour le don avec ovocytes frais	31
Figure 3: Schéma de la prise en charge au laboratoire pour le don avec ovocytes vitrifiés ...	32
Figure 4: Schéma de la prise en charge du couple receveur groupe frais : prise en charge synchrone avec la donneuse	36
Figure 5: Schéma de la prise en charge du couple receveur groupe vitrifiés, ou pour un Transfert d’Embryon Congelé (TEC).....	37
Figure 6 : Diagramme de flux d’inclusion des patients.....	43
Figure 7: Taux de survie ovocytaire au réchauffement	46

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMH** : Anti-Müllerian Hormone/ Hormone anti-müllérienne
- AMP** : Aide Médicale à la procréation
- BHCG** : beta human chorionic gonadotropin / hormone chorionique gonadotrope humaine
beta
- CCNE** : Comité Consultatif National d’Ethique
- CCO** : Complexe cumulo-ovocytaire
- CECOS** : Centre d’Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme
- CFA** : Compte des Follicules Antraux
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CMV** : Cytomégalovirus
- CSP** : Code de la Santé Publique
- EEV** : Echographie Endovaginale
- FCP** : Fausse Couche Précoce
- FCT** : Fausse Couche Tardive
- FIV** : Fécondation In Vitro
- FSH** : Follicle-stimulating hormone / Hormone folliculo-stimulante
- FRO** : Faible Réponse Ovarienne
- GEU** : Grossesse Extra Utérine
- GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- GP1** : 1^{er} Globule Polaire
- hCG** : human chorionic gonadotropin / hormone chorionique gonadotrope humaine
- HRP** : Hématome Rétro Placentaire
- HTLV1 et 2** : Human T-Lymphotropic Virus 1 et 2
- ICSI** : Intracytoplasmic sperm injection / Injection Intra-Cytoplasmique de spermatozoïde
- IOP** : Insuffisance Ovarienne Prématurée
- LH** : Luteinizing Hormone / hormone lutéinisante
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- MII** : Métaphase II
- PAG** : Petit pour l’Age Gestationnel
- PN** : Pronucléi

POR : Poor Ovarien Response

RPM : Rupture Prématurée des Membranes

SA : Semaines d'Aménorrhée

SGUI : Sac Gestationnel Intra Utérin

T1 : 1^{er} trimestre de grossesse

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TEF : Transfert d'Embryon Frais

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

Le don d'ovocyte, défini par l'apport par un tiers (donneuse), d'ovocytes en vue d'une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) dans l'article L 1244-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (1), est une pratique largement utilisée de nos jours pour pallier à des infertilités féminines ou à des échecs de conception intra-couple.

Depuis la description initiale par Trounson et al. (2) en 1983 de la première grossesse après un don d'ovocyte, puis la publication par Lutjen et al. (3) en 1984 de la première naissance à terme, de nombreuses équipes ont eu recours à cette pratique avec succès. Apparu en France en 1984–1985, le don d'ovocytes a vu son exercice encadré par les recommandations du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dès 1989 (4,5), préconisant les principes de gratuité, volontariat et anonymat du don par un couple qui a des enfants, en faveur d'un couple infertile. Cette technique fut légalisée par les lois de la bioéthique du 29 juillet 1994 (6), révisées par celles du 6 août 2004 (7) et du 7 juillet 2011 (8), puis validées par des décrets d'application (9), toujours d'actualité à ce jour.

En France, le don de gamètes est géré par les Centres d'Études et de Conservation des Œufs et du Spermies humain (CECOS), d'abord structures associatives, ils appartiennent au service public depuis 1992. Il existe actuellement 29 CECOS en France remplissant plusieurs missions dont la gestion des dons de gamètes et d'embryons, et la préservation de la fertilité chez des patients qui vont subir un traitement ou une circonstance présentant un risque pour leur fertilité future.

Le don d'ovocytes est destiné actuellement à répondre à la demande d'un couple constitué d'un homme et d'une femme, « vivants, en âge de procréer » (Art. L. 2141-2), si l'indication médicale est authentifiée. En 2011, la révision des lois a permis un assouplissement des dispositions initiales de 1994, avec l'accès au don « *lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à un membre du couple, lorsque ces techniques d'Assistance médicale à la procréation au sein du couple ne peuvent aboutir, ou lorsque le couple, dûment informé dans les conditions prévues à l'article L.2141-10, y renonce* » (Art. L.2141-7) (10). Enfin, dans un futur proche, les indications devraient être encore élargies avec l'acceptation début 2020 par l'assemblée nationale d'un nouveau projet de loi (11), notamment pour les femmes seules et les femmes homosexuelles.

La législation encadrant les donneuses d'ovocytes a elle aussi bien évolué depuis 1994. Le nombre d'enfants issu du don de gamètes, initialement limité à 5, est augmenté à 10 avec la loi de 2004 (Art L1244-4) (1). La donneuse doit toujours être âgée de moins de 37 ans, être en bonne santé, mais n'a plus l'obligation d'être en couple. Enfin, le décret n° 2015-1281 relatif au don de gamètes ouvre l'accès au don aux femmes majeures n'ayant pas procréé (12).

Deux facteurs sont déterminants dans la prise en charge en don d'ovocytes : d'une part une préparation endométriale optimale, et d'autre part, la qualité embryonnaire. Les premières tentatives d'AMP avec don d'ovocytes étaient réalisées avec des ovocytes frais, ce qui imposait la synchronisation de la maturation endométriale de la receveuse (qui n'était donc pas toujours optimale) avec le cycle de stimulation de sa donneuse. Cette synchronisation était très contraignante à la fois pour la receveuse (retentissement sur sa

vie personnelle et professionnelle), et pour les CECOS et centres d'AMP prenant en charge ces patientes (risque sur l'anonymat par rencontre possible entre les donneuses et les receveuses malgré les efforts des équipes). De plus, du fait de la pénurie de donneuses, plusieurs receveuses devaient être généralement synchronisées avec chaque donneuse, induisant des difficultés de programmation et un risque d'obtention d'un nombre d'ovocytes insuffisant, ou au contraire très élevé, pouvant entraîner des inégalités entre les receveuses.

La pratique de congélation des embryons donnant de bons résultats depuis de nombreuses années, la question de la congélation ovocytaire s'est posée, dans le but de simplifier le don d'ovocytes (13,14). Cependant, pendant de nombreuses années, seule la congélation lente (descente programmée et progressive de la température, après une exposition à des faibles concentrations de cryoprotecteurs, conduisant à une déshydratation cellulaire et limitant la formation de cristaux intracellulaires) était possible (15). La première naissance après l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) d'un ovocyte congelé fut publiée par Porcu et al. à la fin des années 90 (16). Cependant, des inquiétudes soulevées par le manque de reproductibilité des résultats, les faibles taux de survie, les fécondations rares et volontiers polyspermiques, ainsi que par le risque d'aneuploïdie embryonnaire résultant de l'utilisation d'ovocytes issus de cette technique de cryopréservation, ont conduit à une interruption de l'activité (17).

Rapportée pour la première fois par Rall et Fahy en 1985 sur des embryons de souris (18), la vitrification est évaluée depuis la fin des années 1990 chez l'humain. Il s'agit d'une technique de congélation ultra-rapide, qui consiste en la solidification d'une solution par une élévation extrême de la viscosité à basse température, pour aboutir à la constitution d'un état vitreux, et éviter la formation de cristaux de glace intracellulaires inhérents à la congélation lente, qui sont délétères pour la cellule (augmentation de l'osmolarité,

agression mécanique par les cristaux de glace). Ce processus est obtenu par une combinaison de concentrations élevées de cryoprotecteurs associées à des vitesses de refroidissement ultrarapides jusqu'à -196°C. (19,20). La première naissance d'un enfant vivant après vitrification ovocytaire a été obtenue en 1999 et rapporté par Kuleshova et al. (21). Devant les résultats prometteurs de cette nouvelle technique de cryopréservation, de nombreuses études sont menées à travers le monde afin de comparer les ovocytes vitrifiés versus les ovocytes frais ou ceux congelés par congélation lente. Cobo et al. a publié en 2008 une série de 30 dons d'ovocytes, comparant les résultats des ovocytes matures ponctionnés et injectés post-vitrification/réchauffement, versus injectés frais, et aucune différence n'est apparue concernant la fécondation, le clivage précoce, la qualité embryonnaire et les résultats cliniques entre les 2 groupes (22).

La mise en place de la technique de vitrification et des premières banques d'ovocytes par les équipes espagnoles et américaines a bouleversé la prise en charge des patientes en permettant une dissociation de la programmation de la donneuse et des receveuses, puisque le réchauffement des ovocytes puis le transfert embryonnaire peuvent à présent être programmé sur le principe du transfert d'un embryon congelé (23). Outre le confort de prise en charge des receveuses, la vitrification et l'utilisation de banques d'ovocytes (sur le même principe que les banques de sperme) permettent une meilleure gestion des listes d'attente ainsi qu'une optimisation du nombre d'ovocytes attribués à chaque receveuse. La préservation de l'anonymat et de la confidentialité seraient ainsi renforcés, car à aucun moment la receveuse ne risquerait de croiser sa donneuse.

Cependant, bien que la vitrification connaisse un essor important à l'international à partir du début des années 2000, ce n'est qu'en 2011, avec la révision de la loi bioéthique,

qu'elle fait son apparition dans un texte de loi français. L'article 2141-1 du CSP stipule « *La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est autorisée* ». Cela marquera un tournant dans la prise en charge des couples en AMP avec don d'ovocytes en France.

Si de nombreuses études existent sur les excellents résultats globaux en termes de grossesses de la vitrification ovocytaire, peu d'équipes comparent les résultats spécifiques entre les ovocytes frais et les ovocytes vitrifiés, dans une population d'ovocytes issus du don. Les espagnols ont décrit les plus grossesses séries, notamment Cobo et al. en 2010, qui publie une étude avec 600 couples randomisés en 2 groupes : don d'ovocytes frais versus dons d'ovocytes vitrifiés issus d'une banque d'ovocytes cryopréservés. Les auteurs retrouvent un taux de fécondation similaire dans les 2 groupes, et une non-infériorité du groupe vitrifiés versus frais quant aux résultats cliniques du don d'ovocytes (24). L'étude de Trokoudes et al publiée en 2011 (25), avec une population issue du don dans un programme de egg-sharing (une femme engagée dans un protocole de FIV (non remboursé) se voit proposer la gratuité de sa tentative si elle accepte de donner une partie de ces ovocytes), ne retrouve pas de différence entre les ovocytes vitrifiés et ovocytes frais.

Plus récemment, dans une étude publiée en 2017 par Crawford et al (26) comparant des ovocytes vitrifiés versus frais dans des populations autologues et receveuses d'ovocytes, il n'est pas retrouvé de différence dans les cycles autologues. Par contre, dans les cycles issus du don, il est retrouvé un taux de déprogrammation avant transfert plus faible dans le groupe vitrifié, ainsi qu'un taux de naissances vivantes plus bas, alors qu'il n'y a pas de différence retrouvée en termes d'implantation embryonnaire et de grossesse. Une autre étude publiée en 2018 par Kushnir et al (27) retrouve quant à elle un taux de naissance plus élevé dans le groupe d'ovocytes frais par rapport au groupe vitrifié, dans une population de receveuses d'ovocytes. Ainsi, les résultats en termes d'accouchements sur les receveuses

d'ovocytes issue de vitrification diffèrent selon les études. De plus, aucune étude française n'a été à ce jour publiée à ce sujet.

Depuis l'autorisation légale de la vitrification ovocytaire en 2011, le service de PMA de Clermont Ferrand a modifié sa politique de don en passant du don synchrone avec ovocyte frais à la vitrification des ovocytes issus de dons. Ceci n'est pas encore le cas dans de nombreux centres qui continuent à mener une politique de don en ovocytes frais.

L'objectif de ce travail est de comparer les résultats en AMP avec don d'ovocytes réchauffés post-vitrification par rapport au don d'ovocytes frais au CHU de Clermont-Ferrand, entre janvier 2009 et décembre 2019.

L'objectif principal est la comparaison du **taux cumulé de naissances vivantes par tentative et par couple (incluant les transferts d'embryons frais et congelés issus de la même tentative)** en AMP avec don d'ovocytes utilisant des ovocytes vitrifiés versus ovocytes frais.

Les objectifs secondaires sont de comparer les taux de fécondation et d'implantation dans les 2 groupes, ainsi que les issues par transfert frais ou congelés, cumulées par tentative et par couple. Le taux de survie ovocytaire post-vitrification/réchauffement (pour le groupe vitrifié uniquement). Enfin, les données obstétricales et néonatales de chaque grossesse ont été comparées.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude comparative monocentrique réalisée au sein du service d'AMP-CECOS du CHU de CLERMONT-FERRAND durant la période de Janvier 2009 à Décembre 2019.

1. Population étudiée

Les patientes incluses dans l'étude appartenaient à des couples pris en charge en AMP relevant du don d'ovocytes durant la période d'inclusion. Aucune tentative ne fut exclue de l'étude.

Selon la législation française, toutes nos patientes étaient âgées de moins de 43 ans et ont bénéficié d'un bilan clinique, paraclinique et biologique complet préalable à la demande de don. Après une consultation psychologique, le dossier de chaque couple a été validé lors d'une réunion pluridisciplinaire au sein du CECOS. Chacun des couples a été informé du déroulement de la prise en charge et a signé un consentement pour la réalisation de la procédure d'AMP avec don d'ovocytes. Ils ont également dû fournir un document rendant la filiation incontestable pour les futurs enfants à naître issus du don d'ovocytes, établi devant le tribunal de grande instance ou, depuis peu, autorisé chez un notaire.

Deux groupes de patientes ont été comparés selon la technique utilisée en AMP avec don d'ovocytes. Tout d'abord, entre Janvier 2009 et Mars 2013, les couples ayant bénéficiés d'une tentative d'AMP avec don d'ovocytes frais (**Groupe frais**). Puis, entre Janvier 2014 et Décembre 2019, les couples ayant bénéficiés d'une tentative avec don d'ovocytes vitrifiés/réchauffés (**Groupe vitrifiés**). L'année 2013 fut une année charnière pour le CECOS

de Clermont Ferrand qui fut l'un des premiers centres français à décider de pratiquer le don en utilisant la vitrification ovocytaire, après l'autorisation légale obtenue en 2011. Ainsi, une seule tentative avec don d'ovocytes frais a été réalisée cette année 2013, en parallèle de la mise en route et de l'apprentissage de cette nouvelle technique de vitrification/réchauffement ovocytaires.

Nous avons étudié chaque tentative en prenant en compte les transferts d'embryons frais, puis congelés issus de la même tentative donc de la même donneuse. Nous avons également étudié les résultats par couple receveur.

Chaque donneuse a bénéficié d'une information éclairée et a signé un consentement à la procédure de don d'ovocytes. Après un bilan complet, les critères d'acceptabilités pour débiter une stimulation de l'ovulation en vue d'un don d'ovocytes étaient : être âgée de moins de 37 ans, avoir un bilan gynécologique normal, ne pas être porteuse de pathologies génétiques pouvant potentiellement être transmises à la descendance, avec un caryotype constitutionnel normale, et un bilan sérologiques médicolégal sans anomalies (Sérologies et charges virales VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, VHB, VHC, syphilis, chlamydiae, CMV). Tous les dossiers ont été validés par une expertise multidisciplinaire comprenant : un gynécologue, un médecin biologiste du CECOS, ainsi qu'une consultation psychologique si la donneuse n'avait pas d'enfant.

Dans le groupe frais, en amont de la tentative, une donneuse était attribuée à une ou plusieurs receveuses (selon leur réserve ovarienne), afin de réaliser un don synchrone : les receveuses ne savaient donc pas à l'avance combien d'ovocytes elles allaient bénéficier. Dans le groupe vitrifiés, lorsque le dossier du couple receveur était validé par le CECOS, un certain nombre d'ovocytes vitrifiés étaient attribués, provenant d'une ou maximum 2 donneuses.

2. Caractéristiques de la population étudiée

Les données médicales ont été recueillies à partir du dossier clinico-biologique de chaque couple de patients et du logiciel JFIV, utilisé dans le service d'AMP-CECOS du CHU de Clermont-Ferrand et rempli de manière prospective.

Pour chaque patiente receveuse d'ovocytes, ont été recueillis : la date de la tentative, l'âge au moment de la tentative, le poids, la taille, l'IMC (Indice de masse corporelle) et l'étiologie de leur infertilité.

Les étiologies d'infertilité à l'origine de l'accès au don d'ovocytes ont été classées comme telle :

- L'Insuffisance Ovarienne Précoce (IOP), qui englobe :

- **L'IOP avérée** (autrefois appelée ménopause précoce), définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophine (FSH supérieur à 40 UI/L) sur au moins 2 prélèvements distincts, réalisés à quelques mois d'intervalle. On retrouve de nombreuses étiologies : iatrogène après traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie, auto-immune, virale, génétique. Mais dans plus de 80 % des cas l'IOP reste idiopathique aujourd'hui. (28)
- la **faible réponse ovarienne (FRO)** (ou POR : Poor Ovarian Response), définit par les critères de Bologne de 2010 (29) comme au moins 2 critères présents parmi les 3 :
 - âge maternel supérieur ou égal à 40 ans,
 - une faible réponse à une stimulation ovarienne avec 3 ovocytes ou moins,
 - une faible réserve ovarienne avec un compte des follicules antraux (CFA) inférieur à 5-7 follicules ou Hormone Anti-Müllérienne (AMH) inférieur à 0.5–1.1 ng/mL.

Deux épisodes de faible réponse ovarienne après une stimulation maximale sont suffisants pour définir une patiente comme faible répondeuse en l'absence d'âge avancé ou de réserve ovarienne anormale. Cette définition a le défaut de ne concerner que les patientes ayant déjà bénéficié d'une prise en charge en AMP.

- Une affection génétique maternelle avec risque de transmission maternelle d'une pathologie d'une particulière gravité à l'enfant.
- Un échec des techniques d'AMP en intraconjugale (pas d'obtention ou d'implantation d'embryons, sans forcément de faible réponse ovarienne)

Pour chaque donneuse d'ovocyte, ont été recueillis : la date du don, l'âge au moment du don, le poids, la taille, l'IMC, le nombre total d'ovocytes ponctionnés et le nombre d'ovocytes matures (un ovocyte mature est un ovocyte bloqué en métaphase II (MII) de méiose qui a expulsé son 1^{er} globule polaire (GP1)). Dans le groupe frais, les ovocytes matures étaient directement injectés en ICSI dans la procédure de don, et dans le groupe vitrifiés ils étaient conservés par vitrification en vue d'un futur don.

Concernant les ovocytes et les embryons obtenus, pour chaque tentative, ont été recueillis :

- Dans le groupe frais : le nombre d'ovocytes frais attribués à la receveuse et le nombre d'ovocytes matures injectés.
- Dans le groupe vitrifiés : le nombre d'ovocytes vitrifiés attribués à la receveuse et le nombre d'ovocytes survivants à la décongélation injectés.
- Le nombre d'embryons obtenus, le nombre d'embryons congelés ainsi que leur stade de développement au moment de la congélation (embryons clivés J2/J3 ou blastocystes J5/J6).

3. Prise en charge en PMA

3.1 Protocole de stimulation et ponction des donneuses d'ovocytes

Les protocoles de stimulation étaient de type antagoniste non programmé. Au 2^{ème} jour de son cycle, la donneuse commençait l'injection journalière de gonadotrophine (Follitropine alpha GONAL-F® ou BEMFOLA®, Follitropine bêta PUREGON®, ou Ménotropine MENOPUR®) pour stimuler la folliculogénèse. La dose de départ était déterminée selon son âge et sa réserve ovarienne évaluée par le Compte des Follicules Antraux (CFA) et l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH). La première surveillance échographique par voie endovaginale (EEV) avait lieu entre J8 et J10 afin de mesurer la taille des follicules en croissance. Dès que les follicules atteignaient 14 mm, une injection journalière d'un antagoniste de la GnRH à la dose de 0.25 mg (Cetrorelix CETROTIDE® ou Ganirelix FYREMADEL®) était ajoutée, pour prévenir un pic de LH spontané et prématuré. En cas de résultat incohérent, un bilan biologique comprenant une LH, une oestradiolémie et une progestéronémie, pouvait être prescrit en cours de stimulation, mais de façon non systématique. La cadence des échographies et l'adaptation des doses de gonadotrophine étaient ensuite déterminées en fonction des résultats, et ce jusqu'à l'obtention d'une taille folliculaire supérieure à 17 mm, représentant un critère de déclenchement de l'ovulation. Celle-ci était induite par une injection d'hCG recombinante dans la plupart des cas (Choriogonadotrophine alpha OVITRELLE® 250 UI) ou par l'injection d'un agoniste de la GnRH (Triptoréline DECAPEPTYL® 0.1 mg 2 ampoules) afin de limiter le risque d'une hyperstimulation ovarienne.

La ponction ovocytaire était organisée 35h après le déclenchement de l'ovulation, par voie trans-vaginale échoguidée. Le geste était effectué sous anesthésie locale avec réalisation d'un bloc para-cervical, ou sous anesthésie générale après consultation avec un

médecin anesthésiste. L'orientation vers l'une ou l'autre technique dépendait du choix de la patiente, de l'accessibilité des ovaires ainsi que du nombre de follicules à ponctionner. Le liquide était prélevé par aspiration douce puis confié à l'équipe du laboratoire pour le recueil des complexes cumulo-ovocytaires (CCO).

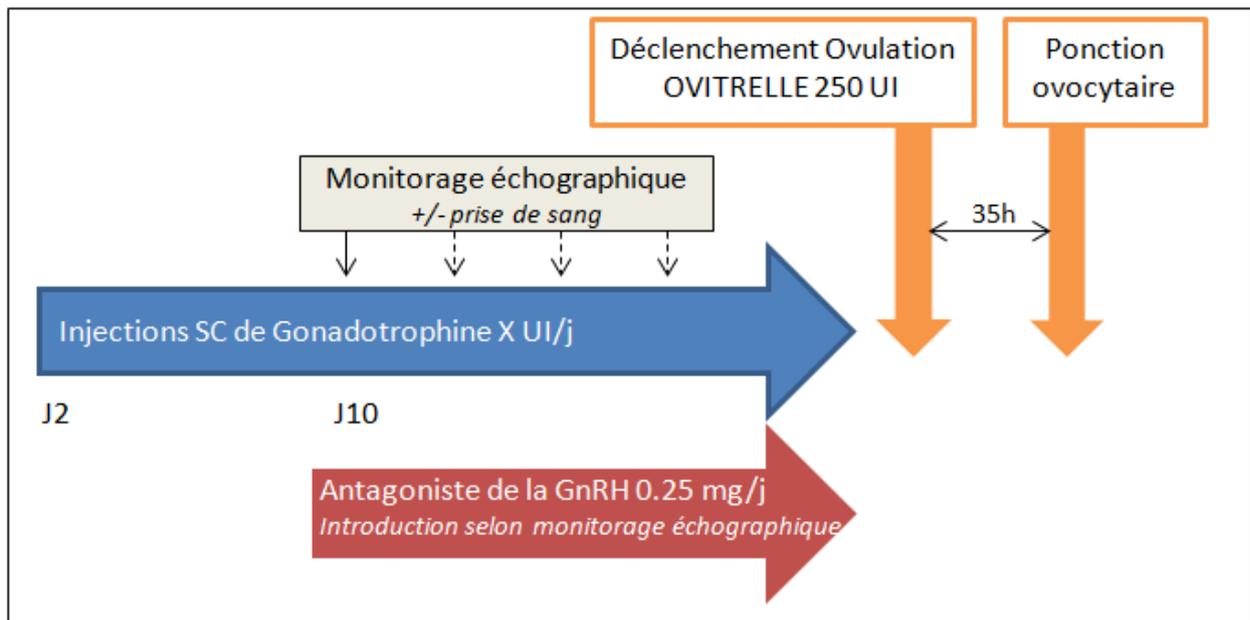


Figure 1 : Schéma de stimulation des donneuses en protocole antagoniste non programmé

3.2 Prise en charge au laboratoire pour le groupe frais : Du screening des CCO au développement embryonnaire

Une fois les CCO recueillis, ils étaient rincés et déposés dans des microgouttes de milieu d'incubation (GTL-Plus) pendant 1h30 à 2h. Ils étaient ensuite décoronés de façon enzymatique et mécanique, permettant une évaluation microscopique de la maturation ovocytaire, puis laissés dans les microgouttes de milieu spécifique (G-MOPS) jusqu'à injection ou vitrification.

Le prélèvement de sperme s'effectuait le matin de la ponction ovocytaire.

La politique du service était de réaliser systématiquement une Fécondation In Vitro (FIV) avec Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI) dans ce contexte de tentative avec don d'ovocytes, pour prévenir un éventuel échec de fécondation. En effet, les ovocytes sélectionnés étaient considérés comme trop « précieux ». Ainsi, c'était dans une atmosphère contrôlée et sous contrôle microscopique (X200, X400), que le spermatozoïde était sélectionné, puis micro-injecté dans le cytoplasme de chaque ovocyte mature MII GP1.

Après la fécondation, les ovocytes fécondés étaient placés dans un milieu de culture standardisé au sein d'incubateurs mimant les conditions physiologiques des trompes utérines (T° 37, 6% O₂, 6% CO₂ et à l'obscurité). Au premier jour post fécondation (entre 16 et 18h après l'injection), le stade zygote se caractérisait par l'émission du 2^{ème} globule polaire dans l'espace péri-vitellin et la présence de deux pronucléi (PN). La deuxième observation embryonnaire se faisait à 24h de l'injection, et permettait de visualiser s'il y avait eu ou non un clivage précoce, défini par la présence d'une première division cellulaire avant la 25^{ème} heure. La 3^{ème} observation se faisait à J2, où l'embryon était au stade de 2 à 4 cellules.

Une classification morphologique des embryons était alors réalisée à ce stade, en fonction du nombre de cellules, de leur forme typique (même forme et même taille des cellules) ou atypique, du pourcentage de fragmentation par rapport au volume total de l'embryon et du score de nucléation. Les embryons pouvaient être transférés s'ils étaient de bonne qualité (classiquement : à 4 cellules, typiques, et avec moins de 30% de fragmentation). Dans notre étude, les transferts d'embryons frais s'effectuaient au 2^{ème} jour (stade embryon clivé) dans le groupe frais.

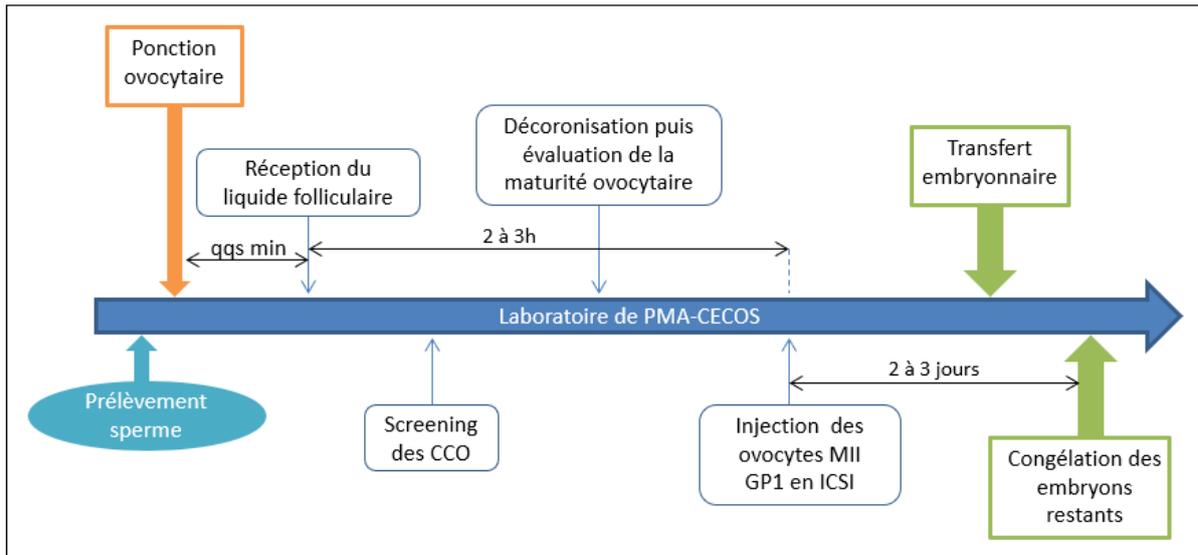


Figure 2 : Schéma de la prise en charge au laboratoire pour le don avec ovocytes frais

3.3 Prise en charge spécifique pour le groupe vitrifiés : Vitrification et réchauffement ovocytaire

Après décoronisation des CCO de la donneuse, les ovocytes matures étaient sélectionnés et déposés successivement dans 3 milieux de vitrification différents (bains de cryoprotecteurs) en fonction des recommandations de température et de temps du fournisseur. Ils étaient ensuite montés avec un contrôle oculaire sous loupe binoculaire dans les paillettes de haute sécurité du dispositif Rapid-i®, alors en attente dans l'azote liquide. Le temps total entre le transfert de l'ovocyte du 3^{ème} milieu et la vitrification devait être compris entre 25 et 35 secondes. Un seul ovocyte était vitrifié par paillette et les paillettes étaient stockées dans des cuves d'azote liquide à -196°C.

Dans ce contexte de tentative différée, le prélèvement de sperme était réalisé le jour de la décongélation ovocytaire.

Deux heures avant la réalisation de l'ICSI, une fois le prélèvement de sperme analysé et la présence de spermatozoïdes confirmée, les paillettes d'ovocytes sélectionnées étaient sorties de la cuve de stockage. Très rapidement après ouverture des paillettes, les ovocytes étaient déposés successivement dans 4 milieux de réchauffement différents, toujours en fonction des recommandations de température et de temps du fournisseur. Les ovocytes réchauffés étaient successivement déposés dans des microgouttes de rinçage puis incubés pendant 1 à 2 heures maximum dans des microgouttes de culture (GTL Plus[®]). Une réévaluation de la maturité ovocytaire était faite, permettant d'objectiver leur survie suite à l'étape de vitrification/réchauffement. Une fois le temps écoulé, les ovocytes survivants étaient rincés dans le milieu d'injection (G-MOPS), avant d'être injectés un par un en ICSI avec un spermatozoïde sélectionné.

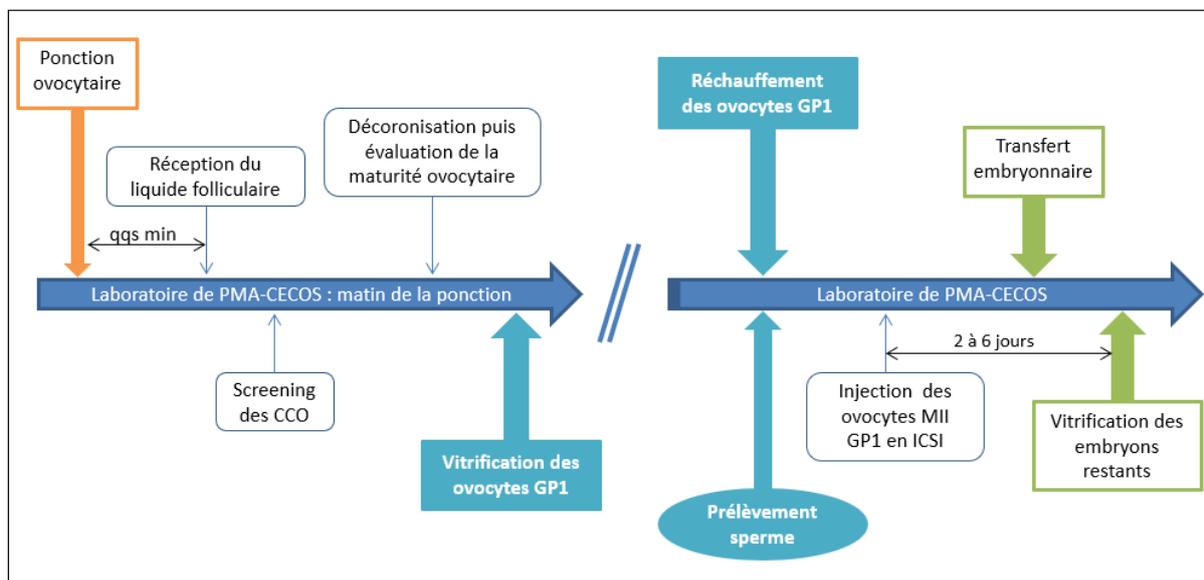


Figure 3: Schéma de la prise en charge au laboratoire pour le don avec ovocytes vitrifiés

La suite de la procédure était quasiment la même que dans le groupe frais, à l'exception de la durée de mise en culture. Après les premières évaluations de la qualité embryonnaire, si le contexte bio-clinique du couple le permettait, les embryons obtenus

étaient placés en culture prolongée jusqu'au stade de blastocyste (J5 ou J6) (avec une observation morphologique journalière), celle-ci ayant fait preuve de son succès dans la littérature (30,31). Dans le groupe vitrifiés, les transferts d'embryons frais s'effectuaient donc au 2^{ème} jour (stade embryon clivé) ou au 5^{ème} jour (stade blastocyste) après culture prolongée.

3.4 Congélation et réchauffement des embryons surnuméraires

Une fois les transferts d'embryons frais réalisés, les embryons surnuméraires étaient laissés en culture, et ceux de bonne qualité étaient congelés, afin de pouvoir être utilisés ultérieurement par les couples receveurs.

Dans le groupe frais, les embryons étaient congelés par la technique de congélation lente, au stade d'embryons clivés à J2 ou J3. Après passages successifs dans des bains de cryoprotecteurs (en fonction des recommandations de température et de temps du fournisseur), la congélation était effectuée sur environ 2h.

Dans le groupe vitrifiés, la technique de vitrification étant acquise et la culture prolongée appliquée tant que possible, la culture des embryons était poursuivie au minimum jusqu'à J3, et la plupart du temps prolongée jusqu'aux stades de blastocystes à J5 ou J6, puis ils étaient tous vitrifiés. La vitrification embryonnaire était réalisée de façon semblable aux ovocytes, mais avec des milieux différents pour les embryons clivés (J3) et les blastocystes (J5 et J6).

Lorsque la maturation endométriale de la patiente receveuse était optimale, 1 ou 2 embryons étaient décongelés. Dans le cadre de la congélation lente, les paillettes contenant les embryons étaient décongelées à température ambiante puis dans un tube rempli d'eau

stérile, avant que les embryons ne soient rincés dans 3 microgouttes de milieu de culture. La décongélation embryonnaire après vitrification se déroulait de façon similaire à celle des ovocytes, dans des bains de milieux de réchauffement successifs, avant d'être déposés dans des microgouttes de rinçage. Dans les 2 groupes, une réévaluation du grade embryonnaire était faite avant le transfert, permettant d'évaluer la survie de l'embryon et sa réexpansion suite à l'étape de congélation/réchauffement.

3.5 Protocole de préparation endométriale des receveuses et transferts d'embryons

Dans le groupe frais, pour sa préparation endométriale en vue d'un transfert d'embryons frais, **la receveuse devait obligatoirement se coordonner au cycle de sa donneuse : c'est ce qu'on appelait la synchronisation**. Lorsque la donneuse était attribuée et commençait sa stimulation, la receveuse était contactée par le service pour débiter sa préparation endométriale en cycle artificiel avec 1 comprimé d'Estradiol OROMONE® 2 mg matin et soir pendant 1 semaine, puis passage à 3 comprimés par jour avec programmation de la première EEV de surveillance de l'endomètre afin d'apprécier son aspect et son épaisseur. A l'issue de cette échographie, le médecin adaptait ou non la posologie du traitement, afin d'obtenir une maturation optimale (au moins 7 mm d'épaisseur, avec un aspect triple feuillet).

Lorsque la donneuse était prête à être déclenchée, le service appelait le couple receveur car 48 h plus tard auraient lieu : la ponction ovocytaire de la donneuse, le prélèvement de sperme et l'introduction du traitement progestatif de soutien de la phase lutéale le soir même pour la receveuse (4 gélules par jour de Progestérone 200 mg UTROGESTAN® ou ESTIMA® ou PROGESTAN®, par voie vaginale à répartir sur la journée).

Pour les transferts d'embryons frais dans le groupe vitrifiés ou les transferts d'embryons congelés, la receveuse commençait dès le 2^{ème} jour de son cycle le traitement par Estradiol OROMONE® 2 mg matin et soir, qu'elle augmentait à 3 comprimés à partir du 8^{ème} jour. La première EEV de surveillance de l'endomètre était réalisée au 13^{ème} ou 14^{ème} jour. **Dès que l'endomètre était mature**, son conjoint était convoqué entre 24 et 48h plus tard pour un prélèvement de sperme (correspondant au jour de la décongélation des ovocytes qui leur ont été attribués) et la patiente commençait le traitement progestatif le même soir.

Le transfert embryonnaire était réalisé 2 ou 5 jours après le début du traitement progestatif, en fonction du nombre et de la qualité des embryons sélectionnés pour être transférés. Selon la législation française, un maximum de 2 embryons pouvait être transféré. Le choix du nombre d'embryons à transférer dépendait de l'âge de la patiente receveuse, du rang de sa tentative et de la qualité des embryons obtenus. Le transfert était effectué en position gynécologique, sous contrôle échographique sus-pubien, après vérification de l'identité de la patiente receveuse (nom, prénom, date de naissance) auprès de la technicienne de laboratoire, et à l'aide d'un cathéter souple ou mandriné, en fonction des examens préliminaires. Une hystérosonographie et un test de transfert embryonnaire avait été préalablement réalisé à chaque receveuse. Un contrôle sous microscope, immédiat après le transfert, du cathéter était systématiquement réalisé afin de s'assurer que ce dernier était bien vide, auquel cas l'embryon était immédiatement re-transféré.

Dans les deux groupes, la receveuse poursuivait le traitement par Estradiol et Progestérone jusqu'à la réalisation d'un test de grossesse (taux de BHCG sanguin) 9 à 12 jours après le transfert d'embryon(s). Si le test était positif, elle le continuait jusqu'à la

réalisation de l'échographie du premier trimestre (T1) entre 11 Semaines d'Aménorrhée (SA) et 13 SA + 6 jours. Pour chacune des patientes, si le premier taux de BHCG était positif, un deuxième était effectué 48h après afin d'évaluer la cinétique des BHCG. Cela définissait la grossesse biologique. Si ce taux doublait en 48h, une échographie de datation était prévue entre 7 et 8 SA. La grossesse clinique, encore appelée grossesse évolutive, était définie par la présence d'un sac gestationnel intra utérin comportant un embryon avec une activité cardiaque à l'EEV.

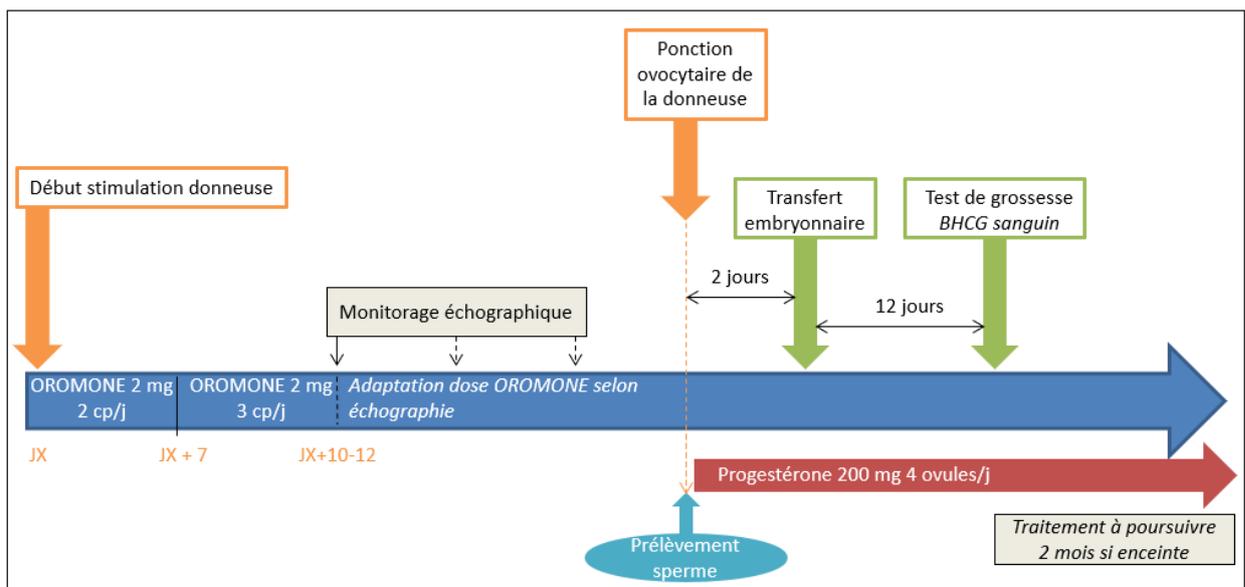


Figure 4: Schéma de la prise en charge du couple receveur groupe frais : prise en charge synchrone avec la donneuse

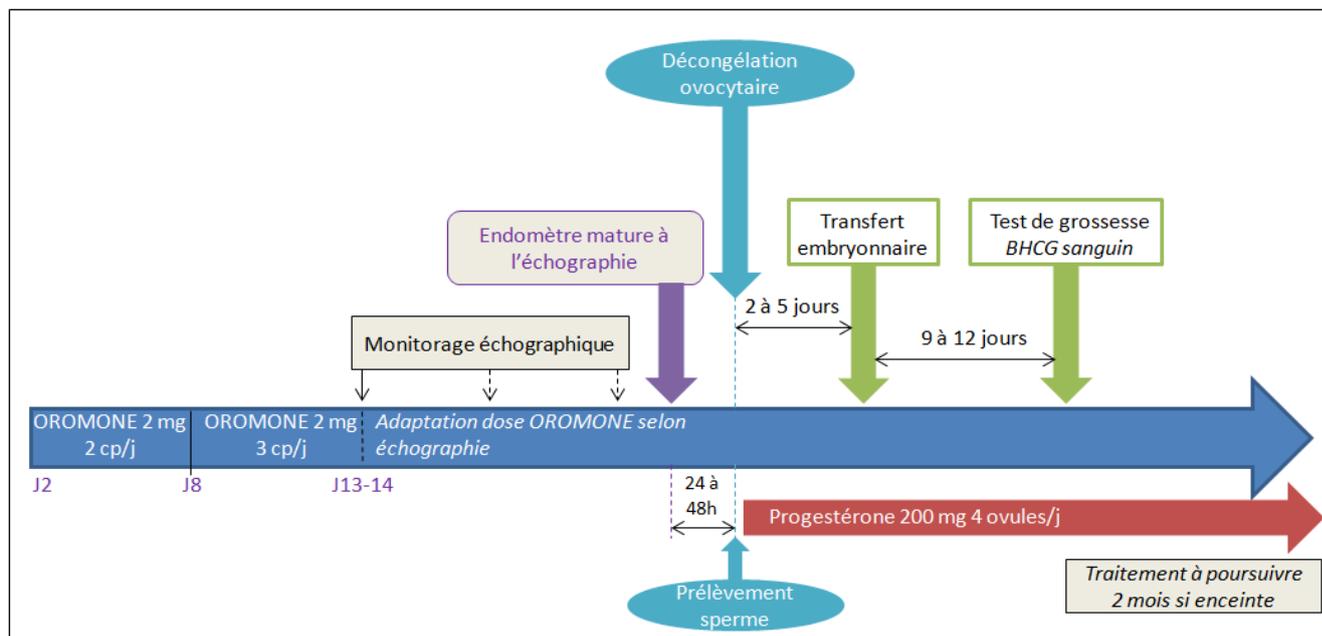


Figure 5: Schéma de la prise en charge du couple receveur groupe vitrifiés, ou pour un Transfert d'Embryon Congelé (TEC)

4. Données recueillies concernant les tentatives et définitions

Une tentative en AMP correspond à une ponction ovocytaire et au transfert de tous les embryons qui ont été obtenus.

Dans notre étude, une tentative correspond donc à l'attribution d'ovocytes à un couple receveur, qu'elle que soit l'issue (même si aucun embryon n'est transféré). Celle-ci peut être interrompue précocement si dans le groupe frais, aucun ovocyte ponctionné n'est mature et ne peut donc pas être injecté en ICSI avec les spermatozoïdes sélectionnés du couple. Dans le groupe vitrifié, si aucun ovocyte vitrifié ne survit au réchauffement ils ne peuvent pas non plus être injectés en ICSI.

L'interprétation des résultats en AMP est difficile et dépend du dénominateur utilisé

(32). Pour plus de transparence, nous avons décidé de rendre les résultats :

- Pour les transferts d'embryons frais (TEF) : **par tentative** (en tenant compte des déprogrammations), puis **par transfert** (en s'affranchissant des déprogrammations pour ne garder que les transferts réellement effectués).
- Pour les transferts d'embryons congelés (TEC) : **par transfert** réalisé.
- Pour les résultats cumulés (avec tous les embryons transférés (frais et congelés) obtenus avec la même cohorte d'ovocytes) : **par tentative**, et **par couple**.

Concernant les embryons transférés (frais et congelés), pour chaque tentative ont été recueillis :

- le nombre d'embryons transférés, ainsi que leur stade de développement au moment du transfert (embryons clivés ou blastocystes),
- Pour les TEC, également le nombre d'embryons décongelés en prévision du TEC, puis survivants à la décongélation et réellement transférés.

Concernant le devenir des embryons et des issues, ont été recueillis :

- Les grossesses biologiques : BHCG positifs,
- Les grossesses cliniques : visualisation d'un sac gestationnel intra utérin (SGIU) comportant un embryon avec une activité cardiaque à l'EEV,
- Les Fausses Couche Précoces (FCP) : perte de grossesse avant 14 SA
- Les Grossesse Extra Utérine (GEU)
- Les Fausses Couche Tardives (FCT) : perte de grossesse après 14 SA

Enfin, pour chaque accouchement, ont été recueillis :

- Le nombre d'enfants nés et nés vivants
- Les grossesses gémellaires et leur type (bichoriale ou monochoriale)
- Les données obstétricales : travail spontané ou déclenché, et type d'accouchement (voie basse, césariennes programmées ou en urgence).
- Les données néonatales : terme, poids de naissance et sexe.

5. Objectifs principal et secondaires

Le critère de jugement principal de l'étude est la comparaison du **taux cumulé de naissances vivantes**, défini par l'accouchement d'au moins un enfant vivant, **par tentative et par couple (incluant les transferts d'embryons frais et congelés issus de la même tentative)** en AMP avec **don d'ovocytes** utilisant des **ovocytes vitrifiés versus des ovocytes frais**.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les données concernant les ovocytes et embryons citées précédemment, ainsi que :
 - Les taux de fécondation : correspond au nombre d'embryons obtenus, sur le nombre d'ovocytes injectés ou survivants.
 - Les taux d'implantation : correspond au nombre de sacs gestationnels, sur le nombre d'embryons transférés, pour les embryons frais et congelés.
 - Le taux de survie ovocytaire après réchauffement (pour le groupe vitrifié uniquement) : correspond au nombre d'ovocytes survivants, sur le nombre d'ovocytes vitrifiés attribués.
- Les issues de chaque transfert d'embryons frais et congelés.

- Pour chaque accouchement : les données obstétricales et néonatales.
- Enfin, les résultats ont été rapportés par tentative et par couple.

6. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, US). Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données quantitatives sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre groupes (dont frais vs. vitrifiés) ont considéré des modèles mixtes permettant de prendre en compte les différentes sources de variabilité (notamment données répétées pour un même couple, ou lorsque les données concernaient une même donneuse). Des modèles linéaires (mixtes) ont été mis en œuvre pour les données (dépendantes) de nature quantitative et des modèles linéaires généralisés (mixtes) de type logistique pour les variables catégorielles. Les résultats sont exprimés en termes de tailles d'effet, odds-ratios et intervalles de confiance à 95%. Lorsque les analyses ne concernaient pas des données répétées (pour un même couple), les comparaisons entre groupes ont été réalisées par le test du Chi² ou le cas échéant par le test exact de Fisher pour les paramètres de nature catégorielle, par test de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions d'application du t-test n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Fisher-Snedecor. Tous les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population des receveuses

Dans le groupe frais, 99 couples receveurs ont bénéficié d'une tentative avec don d'ovocytes frais entre janvier 2009 et mars 2013 : 81 couples ont fait 1 seule tentative, 17 couples en ont fait 2 et 1 couple en a fait 4.

Dans le groupe vitrifiés, 93 couples receveurs ont bénéficié d'une tentative avec don d'ovocytes vitrifiés entre janvier 2014 et décembre 2019 : 62 couples ont fait 1 seule tentative, 22 couples en ont fait 2, 7 couples en ont fait 3 et 2 couples en ont fait 4, et une patiente a été présente dans 2 couples

Nous avons 5 couples qui ont bénéficié de tentatives avec les 2 techniques (avec des ovocytes frais, puis vitrifiés).

L'âge et l'IMC des receveuses étaient comparables dans les 2 groupes (tableau I).

Les différentes étiologies d'infertilité féminine retrouvées dans l'étude sont :

- Les IOP :
 - IOP génétique : syndrome de Turner complet ou mosaïque, syndrome de résistance aux gonadotrophines, mutation du gène SF1, syndrome de Franceschetti, dystrophie musculaire et syndrome de l'X fragile.
 - IOP iatrogénique post-chimiothérapie : leucémie, angiosarcome du sein, cancer du sein infiltrant, lymphome, néphroblastome, leucémie myéloïde et maladie de Hodgkin.
 - IOP iatrogénique post-chirurgie : tumeur ovarienne borderline, dermoïdes ovariens, endométriose sévère opérée, fibrothécomes et kystectomie simple.

- IOP idiopathique et FRO avant l'âge de 40 ans
- IOP idiopathique et FRO après l'âge de 40 ans
- Transmission d'une pathologie génétique : Maladie de Huntington avec échec de prise en charge en Diagnostic Préimplantatoire (DPI) et Insuffisance Rénale Chronique génétique avec atteinte du premier enfant du couple.
- Echec de fécondation ou de tentative de FIV intra-couple.

La répartition des étiologies d'accès au don des patientes receveuses d'ovocytes est reprise dans le tableau I, avec une différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,015$).

Tableau I : Caractéristiques des patientes receveuses d'ovocytes

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N Couples receveurs (%)	99 (51,6%)	93 (48,4%)	
Age receveuses (années)	36,6 +/- 4,3	35,2 +/- 4,6	0,11
IMCreveuses (kg/m ²)	23,3 +/- 3,4	24,1 +/- 4,7	0,22
<i>Etiologies d'accès au don : %(n)</i>			
IOP avérée ou FRO	94,95% (94)	83,87% (78)	0,015
*IOP génétique	15,15% (15)	12,9% (12)	
*IOP iatro post-chimiothérapie	6,06% (6)	9,68% (9)	
*IOP iatro post-chirurgie	23,23% (23)	20,43% (19)	
*IOP idio et FRO < 40 ans	31,31% (31)	30,11% (28)	
*IOP idio et FRO > 40 ans	19,19% (19)	10,75% (10)	
Transmission génétique	1,01% (1)	1,08% (1)	
Echec intra-couple	4,04% (4)	15,05% (14)	

IMC = Indice de Masse Corporelle, IOP = Insuffisance Ovarienne Prématurée, FRO = Faible Réserve Ovarienne, iatro = iatrogène, idio = idiopathique.

La figure ci-dessous représente le diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.

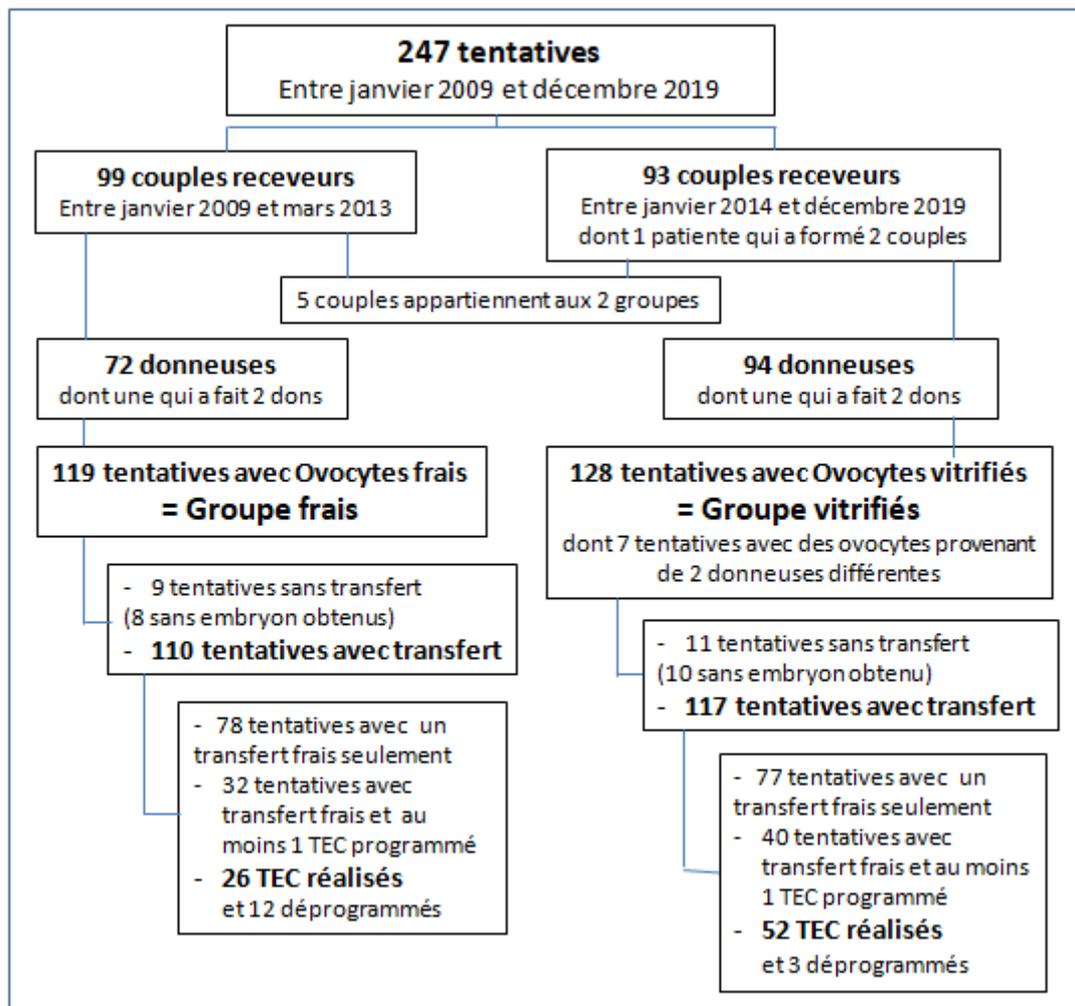


Figure 6 : Diagramme de flux d'inclusion des patients

2. Caractéristiques des cycles des donneuses

Dans le groupe frais, 73 dons d'ovocytes ont été nécessaires pour réaliser les tentatives, avec une patiente qui avait fait 2 dons ; alors que dans le groupe vitrifiés, des ovocytes vitrifiés provenant de 95 dons ont été sélectionnés (1 donneuse avait également fait 2 dons).

Concernant les donneuses d'ovocytes, leur âge était comparable, ainsi que l'IMC (sachant qu'un grand nombre de données étaient absentes dans les dossiers pour le groupe frais).

Le **nombre d'ovocytes ponctionnés** par don était significativement plus important dans le groupe vitrifiés par rapport au groupe frais (11,6 vs 8,86, avec $p = 0,005$), ainsi que le **nombre d'ovocytes matures qui pourront être injecté en ICSI** (9,02 vs 7,05, avec $p = 0,002$). Les donneuses étaient toutefois comparables dans les 2 groupes avec une même proportion d'ovocytes matures parmi les ovocytes ponctionnés (79,6% dans le groupe frais vs 80,1% dans le groupe vitrifiés, $p = 0,797$). Le détail des ponctions ovocytaires sont résumées dans le Tableau II.

Dans le groupe vitrifiés, une petite proportion d'ovocytes matures n'a pas été conservée en vue du don mais auto-conservée pour la donneuse : ce fut le cas pour quelques ponctions réalisées à partir de 2016.

Tableau II : Caractéristiques des patientes donneuses d'ovocytes et des ponctions d'ovocytes

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N Donneuses (%)	72 (43%)	94 (57%)	
Age (années)	30,9 +/- 3,2	31,4 +/- 3,7	0,38
IMC (kg/m ²)	22,76 +/- 3,8	23,26 +/- 3,9	0,52
Dons n (%)	73 (43%)	95 (57%)	
Ovocytes ponctionnés n	647	1106	
OvoP/don	8,86 +/- 5,5	11,6 +/- 6,8	0,005
Ovocytes matures MII n	515 (79,6%)	886 (80,1%)	0,797
Ovo MII/don	7,05 +/- 3,8	9,33 +/- 4,6	0,002
Ovo MII vitrifiés pour le don	/	857 (9,02 +/- 5,2)	

OvoP = Ovocytes Ponctionnés, Ovo MII = Ovocytes matures de métaphase II

3. Résultats des cycles des receveuses d'ovocytes

3.1 Caractéristiques des tentatives

Dans le groupe frais, 119 tentatives ont été réalisées, et 128 ont été réalisées dans le groupe vitrifiés.

Dans le groupe frais, les ovocytes attribués aux receveuses étaient tous les ovocytes ponctionnés, soit 647 ovocytes comprenant des ovocytes matures (515) et des ovocytes immatures. Dans le groupe vitrifiés, les ovocytes attribués aux receveuses étaient des ovocytes vitrifiés matures, soit un total de 827 ovocytes, un nombre significativement supérieur par rapport au groupe frais (6,46 vs 5,44 par receveuse, $p = 0,01$). 30 ovocytes vitrifiés de la cohorte des donneuses n'avaient pas encore été attribués à des couples receveurs à la fin de la période d'inclusion.

Le taux de survie ovocytaire au réchauffement est de 76,46% sur les 6 années de l'étude, avec 629 ovocytes survivants qui ont pu être injectés. La Figure 7 reprend l'évolution du taux de survie ovocytaire au réchauffement au fil des années, et montre une différence significative à partir de 2018.

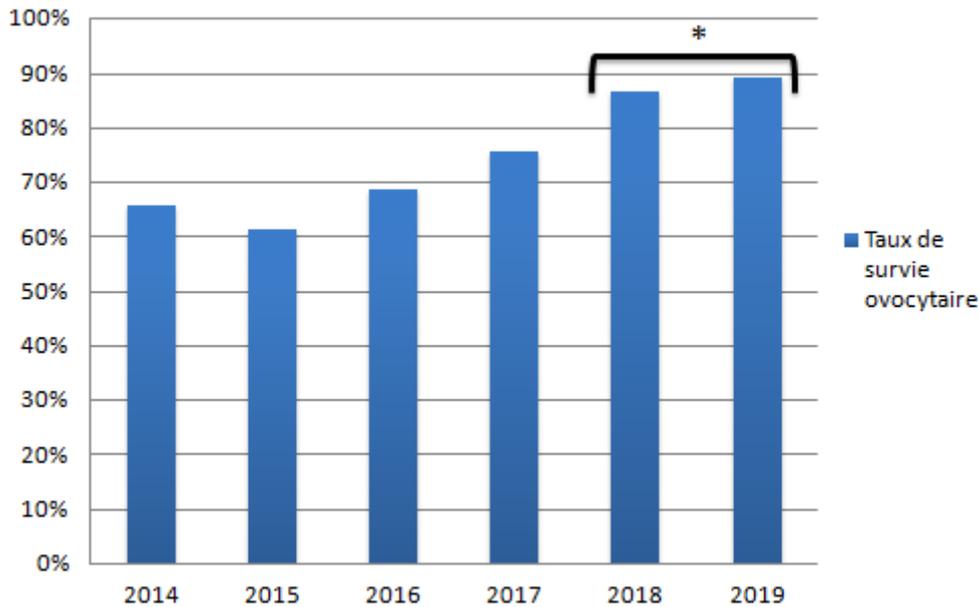


Figure 7: Taux de survie ovocytaire au réchauffement

* les résultats de 2018 et 2019 sont significativement supérieurs à ceux des années précédentes ($p < 0,001$)

Un nombre significativement plus important d'ovocytes matures a été injecté dans le groupe vitrifiés par rapport au groupe frais (629 vs 515, avec $p = 0,03$).

Les embryons obtenus par tentative étaient significativement plus importants dans le groupe vitrifié par rapport au groupe frais (3,47 vs 2,87, avec $p = 0,02$), mais il n'y avait pas de différence significative pour les taux de fécondation qui sont respectivement de 68,0% vs 66,5% ($p = 0,694$).

39 tentatives ont bénéficié d'une congélation d'embryons dans le groupe frais (81 embryons, soit 24% de la cohorte d'embryons obtenu) contre 58 tentatives dans le groupe vitrifiés (109 embryons, soit 25% de la cohorte obtenu). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour le nombre total d'embryons congelés, mais plus de tentatives dans le

groupe vitrifiés ont pu bénéficier d'une congélation embryonnaire (p=0,04). Le Tableau III reprend les caractéristiques des tentatives détaillées.

Tableau III : Caractéristiques des tentatives

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N Tentatives (%)	119 (48,2%)	128 (51,8%)	
N tentatives avec EC n (%)	39/119 (32,7%)	58/128 (45,3%)	0,04
<i>Concernant les ovocytes :</i>			
Ovo attribués n (n/tentative +/- écart type)	647 (5,44 +/- 2,8)	827 (6,46 +/- 1,9)	0,01
Ovo injectés n (n/tentative +/- écart type)	515 (4,33 +/- 2,31)	629 (4,91 +/- 1,96)	0,03
Taux de survie ovocytaire %	/	76,47%	/
<i>Concernant les embryons obtenus :</i>			
Embryons obtenus	342 (2,87 +/- 1,9)	444 (3,47 +/- 2,1)	0,02
Taux de Fécondation	66,5% +/- 30,3	68,0% +/- 30,3	0,70
Embryons Congelés n (%)	81/342 (24%)	109/444 (25%)	0,78
EC/tentative	0,68 +/- 1,12	0,85 +/- 1,22	0,25
EC/tentative avec congélation	2,08 +/- 0,96	1,88 +/- 1,56	0,372
Emb. ni transférés ni congelé n (%)	66/342 (19,3%)	152/444 (34,2%)	< 0,001
<i>Stade de congélation embryonnaire :</i>			
Embryons clivés	EC à J2 % (n)	3,7% (3/81)	0
	EC à J3 % (n)	96,3% (78/81)	15,3% (17/111)
Blastocystes	EC à J5 % (n)	0	59,5% (66/111)
	EC à J6 % (n)	0	25,2% (28/111)

EC = Embryons Congelé, Ovo = ovocytes, Emb = embryons.

Taux de survie ovocytaire = pourcentage d'ovocytes survivants au réchauffement = nombre d'ovocytes injectés (survivants) sur le nombre d'ovocytes attribués

Taux de fécondation = nombre d'embryons obtenus sur le nombre d'ovocytes injectés (ou survivants, dans le groupe vitrifiés).

Le stade de développement des embryons au moment de la congélation était significativement différent ($p < 0,001$) : dans le groupe frais la majorité des embryons ont été congelés à J3 par une congélation lente, tandis que dans le groupe vitrifiés la majorité a été vitrifié au stade de blastocyste (J5 ou J6).

Une plus grande proportion d'embryon n'a été ni transférée ni congelée dans le groupe vitrifiés (34,2%), par rapport au groupe frais (19,3%), avec $p < 0,001$.

3.2 Résultats des transferts d'embryons frais (TEF)

Dans le groupe frais, sur les 119 tentatives réalisées, seulement 110 ont pu aboutir à au moins un transfert d'embryons frais (taux de transfert de 92%) : c'est le dénominateur qui sera utilisé pour détailler les résultats « par transfert ». De façon similaire, dans le groupe vitrifiés, 117 tentatives ont abouti à un transfert frais, sur les 128 tentatives initiales (taux de transfert de 91%). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.

Le nombre d'embryons frais transférés par transfert était significativement plus important dans le groupe frais, avec $p = 0,02$ (1,77 vs 1,56 respectivement) (Tableau IV). Dans le groupe vitrifiés, aucune tentative n'a été réalisée avec 3 embryons transférés, contre 11% dans le groupe frais. (Annexe I). Il y avait une différence significative quant aux stades de développement embryonnaire, avec uniquement des embryons au stade J2 dans le groupe frais, et 5 embryons au stade J5 dans le groupe vitrifiés ($p = 0,026$) (Annexe I).

Dans le groupe frais, 2 grossesses ont été caractérisées de biologiques avec des BHCG positifs, mais n'ont pas dépassé le seuil des 100 UI : elles donc n'ont pas été classées comme des FCP mais comme des grossesses biochimiques seules.

Les taux d'implantation étaient similaires dans les 2 groupes : 17,95% dans le groupe frais vs 22,95% dans le groupe vitrifiés, avec $p = 0,23$.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes quant aux nombres de grossesses biologiques, cliniques, FCP, GEU (2 dans le groupe frais), FCT (1 dans le groupe vitrifiés) et naissances vivantes, que ce soit par tentative ou par transfert. Nous retrouvons tout de même une supériorité marginale du taux de naissance vivante par transfert dans le groupe vitrifiés par rapport au groupe frais (22,22% vs 13,64% avec $p = 0,09$ et OR = 4,01 [0,79-20,37]). Les résultats sont détaillés dans le Tableau IV.

Tableau IV: Résultats concernant les issues des TEF

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N tentatives	119	128	
N tentatives avec transfert	110 (92%)	117 (91%)	0,77
Emb Frais Transférés n (%)	195/342 (57%)	183/444 (41%)	<0,001
Nb d'ET/transfert	1,77 +/- 0,64	1,56 +/- 0,50	0,02
<u>Gr. biologiques</u> n	32	33	/
Par tentative %	26,89 %	25,78 %	0,890
Par transfert %	29,09 %	28,21 %	0,934
Taux d'implantation n (%)	35/195 (17,95%)	42/183 (22,95%)	0,23
<u>Gr. Cliniques</u> n	16	27	/
Par tentative %	13,45%	21,09%	0,116
Par transfert %	14,55%	23,08%	0,186
<u>FCP</u> n	12	6	/
Par tentative %	10,08%	4,69%	0,181
Par transfert %	10,91%	5,13%	0,204
<u>GEU</u> par tentative % (n)	1,68% (2)	0	NE
<u>FCT</u> par tentative % (n)	0	0,78% (1)	NE
Nb enfants nés vivants	19/20	36/36	/
<u>Naissances vivantes</u> n	15	26	/
Par tentative %	12,61%	20,31%	0,15
Par transfert %	13,64%	22,22%	0,09

Emb. = embryon, ET = Embryon Transféré, Gr. = grossesse, FCP = Fausse Couche Précoce, GEU = Grossesse Extra Utérine, FCT = Fausses Couche Tardive.

Taux d'implantation = nombre de sacs gestationnels sur le nombre d'embryons transférés ;

Naissances vivantes = nombre d'accouchements avec au moins un enfant vivant.

3.3 Résultats des transferts d'embryons congelés (TEC)

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans le nombre de tentatives avec au moins un TEC programmé ($p = 0,451$). **Au total, 38 TEC ont été programmés dans le groupe frais, et seulement 26 ont été réalisés ; alors que 55 tentatives ont été programmées dans le groupe vitrifiés et 52 sont allées jusqu'au transfert.** Nous avons retrouvé une meilleure survie au réchauffement embryonnaire dans le groupe vitrifié (92,4% vs 58%, $p < 0,001$), ce qui explique la plus grande proportion de TEC réalisés (95% vs 66%, $p = 0,001$).

Un nombre significativement plus grand d'embryons congelés a été transféré par TEC réalisé dans le groupe frais par rapport au groupe vitrifiés : 1,50 vs 1,17 avec $p = 0,013$. L'Annexe II détaille le nombre d'embryons transférés : dans le groupe frais nous avons autant de transfert avec un seul embryon qu'avec 2, alors que dans le groupe vitrifiés nous avons une majorité de transfert avec un seul embryon ($p < 0,001$).

De façon similaire aux stades de développement embryonnaires au moment de la congélation, les embryons congelés transférés dans le groupe frais étaient tous au stade d'embryons clivés (J2/J3), alors que dans le groupe vitrifiés ils étaient majoritairement au stade de blastocystes (J5/J6) ($p < 0,001$) (Annexe II).

Dans le groupe vitrifiés, 1 grossesse a pu être qualifiée seulement de biologique avec des BHCG qui n'ont pas dépassés les 100 UI.

Les taux d'implantation des TEC étaient similaire dans les 2 groupes avec $p = 0,15$ (10,26% dans le groupe frais vs 21,31% dans le groupe vitrifié). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes quant aux nombres de grossesses biologiques,

cliniques et FCP, ni pour le taux de naissances vivantes (3,85% dans le groupe frais vs 13,46% dans le groupe vitrifiés, avec $p= 0,218$). Il n'y a eu aucune GEU ni FCT dans la population étudiée. Les résultats sont détaillés dans le Tableau V.

Tableau V: Résultats concernant les issues des TEC

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N tentatives avec au moins un TEC programmé n (%)	32 (26,9%)	40 (31,3%)	0,45
N TEC programmé	38	55	/
EC réchauffés	67	66	/
EC survivants et transférés	39/67	61/66	/
Taux de survie embryonnaire après réchauffement %	58,21 %	92,42 %	<0,001
N TEC réalisés	26 (66%)	52 (95%)	0,001
Nb d'EC transférés/TEC réalisé	1,50	1,17	0,013
<u>Gr. Biologique</u> n	3	12	
Par transfert %	11,54%	23,08%	0,232
Taux d'implantation %	4/39 (10,26%)	13/61 (21,31%)	0,15
<u>Gr. clinique</u> n	1	7	
Par transfert %	3,85%	13,46%	0,218
<u>FCP</u> n	2	4	
Par transfert %	7,69%	7,69%	0,950
Nb enfants nés vivants	2/2	8/8	
<u>Naissances vivantes</u> n	1	7	
Par transfert %	3,85%	13,46%	0,218

TEC = Transfert d'Embryon Congelé, EC = Embryon Congelé, Gr. = grossesse, FCP = Fausse Couche Précoce.

Taux d'implantation = nombre de sac gestationnels sur le nombre d'embryons transférés ;

Naissances vivantes = nombre d'accouchements avec au moins un enfant vivant.

3.4 Résultats cumulés par tentative

Si on considère les résultats cumulés par tentative en tenant compte des transferts d'embryons frais et de tous les transferts d'embryons congelés, nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour le nombre total d'embryons transférés (1,97 dans le groupe frais vs 1,91 dans le groupe vitrifié avec $p = 0,67$).

Concernant le critère de jugement principal qui est le taux de naissances vivantes par tentative, nous avons retrouvé une **supériorité marginale du groupe vitrifiés avec un taux de naissances vivantes à 25,78% par tentative, contre 13,45% dans le groupe frais ($p = 0,053$ et OR = 3,96 [0,98-15,9])**. (Tableau VI)

Le **taux de grossesses cliniques était significativement supérieur dans le groupe vitrifiés avec 26,56% vs 14,29% ($p = 0,013$)**; et il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le nombre de grossesses biologiques, FCP, GEU et FCT.

3.5 Résultats par couple

Les couples du groupe vitrifiés ont bénéficiés de plus de tentatives (1,38 vs 1,20, $p = 0,03$), se sont vus attribuer plus d'ovocytes (8,89 vs 6,53, $p < 0,001$) et plus d'ovocytes ont pu être injectés (6,76 vs 5,20, $p = 0,001$), ce qui a conduit à obtenir plus d'embryons (4,77 vs 3,45, $p < 0,001$) (Tableau VI).

Concernant la 2^{ème} partie du critère de jugement principal, le **taux de naissances vivantes par couple était significativement supérieur dans le groupe vitrifiés (35,48%) par rapport au groupe frais (16,2%), avec $p = 0,002$** . De même que par tentative, nous avons

également retrouvé une **supériorité significative du groupe vitrifiés pour les grossesses cliniques (36,56% vs 17,17%, p= 0,002)** ; et pas de différence significative quant aux grossesses biologiques, FCP, GEU et FCT.

Tableau VI : Résultats cumulés : par tentative et par couple

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N tentatives	119	128	
N couples	99	93	
N tentatives / couple	1,20 +/- 0,47	1,38 +/- 0,64	0,03
Ovo attribués / couple	6,53 +/- 3,87	8,89 +/- 4,67	<0,001
Ovo injectés / couple	5,20 +/- 3,10	6,76 +/- 3,45	0,001
Emb obtenus / couple	3,45 +/- 2,04	4,77 +/- 2,86	<0,001
ET (frais ou congelés)	234	244	/
ET / tentative	1,97 +/- 1,17	1,91 +/- 1,08	0,67
ET / couple	2,36 +/- 1,40	2,62 +/- 1,50	0,217
<u>Gr. Biologiques</u> n	35	45	
Par tentative %	29,41%	35,16%	0,336
Par couple %	35,35%	48,39%	0,110
<u>Gr. cliniques</u> n	17	34	
Par tentative %	14,29%	26,56%	0,013
Par couple %	17,17%	36,56%	0,002
<u>FCP</u> n	14	10	
Par tentative %	11,76%	7,81%	0,392
Par couple %	14,14%	10,75%	0,517
<u>GEU</u> n	2	0	NE
<u>FCT</u> n	0	1	NE
Nb enfants nés vivants	21/22	44/44	
<u>Naissances vivantes</u> n	16	33	
Par tentative %	13,45%	25,78%	0,053
Par couple %	16,16%	35,48%	0,002

Emb. = embryon, ET = Embryon Transféré, Gr. = grossesse, FCP = Fausse Couche Précoce, GEU = Grossesse Extra Utérine, FCT = Fausse Couche Tardive.

Naissances vivantes = nombre d'accouchements avec au moins un enfant vivant.

Il est intéressant de noter que dans les 5 couples qui ont fait partie des 2 groupes : 1 couple a obtenu une naissance vivante avec chacune des 2 techniques, 2 couples en ont obtenu une avec des ovocytes vitrifiés, et 2 n'en ont pas obtenus du tout.

4. Résultats obstétricaux et néonataux

Nous avons 17 accouchements dans le groupe frais, versus 33 dans le groupe vitrifiés.

Dans le groupe frais, un enfant d'une grossesse singleton issue d'un transfert frais est mort-né à 41 SA : la patiente a été césarisée en urgence pour un Hématome Rétro Placentaire (HRP) dans un état de pré-rupture utérine et a dû subir une hystérectomie d'hémostase.

Dans le groupe vitrifiés, 3 enfants issus de transferts frais sont nés vivants mais décédés dans la période néonatale. Une première patiente, enceinte d'une grossesse gémellaire, a été victime d'une Rupture Prématuration des Membranes sur le fœtus J2 à 17 SA et a finalement eu une césarienne en urgence à 26 SA et 2 jours pour une suspicion de chorioamniotite : ses 2 enfants sont décédés avant la fin de la première semaine de vie, en réanimation pédiatrique (une fille de 880g et un garçon de 980g). Une seconde patiente avec une grossesse gémellaire s'est mise spontanément en travail à 28 SA et 5 jours et a bénéficié d'une césarienne en urgence : une fille est décédée à J9 de vie en réanimation (poids de naissance 540g) et la deuxième a survécu après 2 mois d'hospitalisation en réanimation (poids de naissance 1100g).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre de grossesses gémellaires (29,4% dans le groupe frais vs 33,3% dans le groupe vitrifiés, avec $p=0,99$). Nous avons eu 1 grossesse monochoriale dans chaque groupe (avec les transferts d'embryons frais). Il n'a pas été trouvé de différences quant aux termes de naissance (38,3 dans le groupe frais vs 37,2 avec $p=0,33$), aux voies d'accouchements et méthode d'entrée en travail. Les poids de naissance étaient similaires dans les 2 groupes (2567g vs 2500g, $p=0,92$) et la répartition des sexes des enfants était homogène.

Les résultats sont détaillés dans le tableau VII.

Tableau VII : Résultats obstétricaux et néonataux globaux

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
N accouchements	17	33	
N enfants nés	22	44	
N enfants nés vivants	21	44	
Gr. gémellaires % (n)	29,4% (5/17)	33,3% (11/33)	0,99
Gr. monochoriales % (n)	5,9% (1/17)	3,03% (1/33)	1
Moyenne des termes SA	38,3 +/- 2,2	37,2 +/- 4,4	0,33
Travail spontané % (n)	35,3% (6)	42,4% (14)	0,76
Travail déclenché % (n)	29,4% (5)	36,4% (12)	0,76
Accouchement VB % (n)	41,2% (7)	36,4% (12)	0,77
César. programmée % (n)	17,7% (3)	15,2% (5)	1
César. en urgence % (n)	47,1% (8)	51,5% (17)	0,77
Poids de naissance g	2567 [2130-3100]	2500 [1683-3153]	0,92
Filles % (n)	71,3% (15)	54,6% (24)	0,28

Gr. = grossesse, VB = Voie Basse, César. = césarienne

5. Comparaisons des résultats obstétricaux et néonataux des embryons frais vs embryons congelés.

A l'heure actuelle, les tentatives avec don d'ovocytes ne sont plus que réalisées avec des ovocytes vitrifiés dans le service de PMA du CHU de Clermont Ferrand. Nous avons donc décidé de comparer les résultats obstétricaux et néonataux entre les transferts d'embryons frais (117 TEF) et congelés (52 TEC) dans cette population. Nous avons retrouvé des taux de naissances vivantes similaires dans les 2 groupes (22,22% pour les TEF vs 13,46 pour les TEC, avec $p = 0,19$).

Concernant les résultats obstétricaux, nous avons obtenus 26 accouchements dans le groupe des TEF vs 7 dans le groupe des TEC. Aucune différence significative n'a été retrouvée quant au nombre de grossesses gémellaires, la voie d'accouchement et le mode d'entrée en travail, ainsi que le sexe des enfants. A contrario de l'étude initiale, le poids de naissance des enfants issus des TEC était significativement plus important (3066 vs 2374, $p = 0,002$), et le terme de l'accouchement plus avancé, mais sans être significatif (39,7 vs 36,6, $p = 0,08$).

Les résultats sont détaillés dans le tableau VIII.

Tableau VIII: Dans le groupe vitrifié : Comparaison des résultats obstétricaux et néonataux issus des TEF versus les TEC

Groupe vitrifié	Embryons frais	Embryons congelés	p
N transferts	117	52	
Taux de naissances vivantes par transfert %(n)	22,22% (26)	13,46% (7)	0,19
N accouchements	26	7	
N enfants nés	36	8	
N enfants nés vivants	36	8	
Gr. Gémellaires %(n)	27,78% (10)	14,29% (1)	0,66
Gr. monochoriales (n)	1	0	NE
Moyenne des termes SA	36,6 +/- 4,7	39,7 +/- 1,5	0,08
Travail spontané %(n)	34,6% (9)	71,43% (5)	0,11
Travail déclenché %(n)	38,46% (10)	14,29% (1)	0,38
Accouchement VB %(n)	30,77% (8)	57,14% (4)	0,38
César. programmée %(n)	19,23% (5)	0	0,56
César. en urgence %(n)	53,85% (14)	42,86% (3)	0,69
Poids de naissance	2374,4 [1460-3010]	3066,3 [2755-3500]	0,002
Filles %(n)	52,7% (19)	62,5% (5)	0,71

Gr. = grossesse, VB = Voie Basse, César. = césarienne

DISCUSSION

Notre étude montre que dans le cadre de tentatives d'AMP avec don d'ovocytes, l'utilisation d'ovocytes vitrifiés donne des résultats d'accouchements similaires par tentative (25,78% dans le groupe vitrifié vs 13,45%, ns), voire meilleurs par couple receveur (35,5% vs 16,2%, avec $p = 0,02$), qu'avec des ovocytes frais. De plus, nous obtenons de meilleurs résultats en termes de grossesses cliniques par tentative et par couple.

Dans la littérature, les résultats des quelques études publiées sur des transferts dans le cadre du don d'ovocytes sont discordants. En 2011 Trokoudes et al. compare 41 transferts de couples receveurs avec ovocytes frais vs 36 transferts avec ovocytes vitrifiés et retrouve un taux de naissances vivantes par transfert similaire dans les 2 groupes (41.5% vs 47.2% dans le groupe vitrifiés, ns) (25). Solé et al. en 2013 arrive aux mêmes conclusions avec des taux de naissances vivantes par transfert de 38,4% vs 43,4% dans le groupe vitrifié (ns) (33). Par contre, Kushnir et al., en 2018, retrouve dans le registre américain des 30160 tentatives de dons réalisés entre 2013 et 2015, des taux de naissances vivantes par tentative et par transfert supérieurs dans le groupe frais par rapport au groupe vitrifié (respectivement 51,1% vs 39,7% avec $p < 0,001$; et 56,4% vs 45,3% avec $p < 0,001$) (27). Notre étude, a contrario, ne retrouve pas d'infériorité de la vitrification dans le cadre du don : c'est la première étude mettant en lumière les résultats français depuis l'autorisation de cette technique de congélation en 2011.

L'utilisation d'ovocytes frais de donneuse dans le cadre d'un don synchrone avait l'inconvénient d'induire une incertitude quant au nombre d'ovocytes qui seraient disponibles pour la receveuse, avec également le risque de ne pouvoir respecter

l'anonymat, ainsi que des difficultés de programmation pour les patientes receveuses et les centres pratiquant cette technique. L'apparition de la vitrification en France en 2011 a permis de créer une banque d'ovocytes, à l'instar des banques de spermatozoïdes, permettant de faciliter l'attribution des ovocytes. En effet, la banque a permis une attribution homogène au sein des couples receveurs : en cas de manque d'ovocytes provenant d'un don, certaines patientes ont pu bénéficier d'ovocytes issus de plusieurs donneuses. Les receveuses d'ovocytes vitrifiés sont donc plus sur un pied d'égalité en termes de nombre d'ovocytes attribués, et ce nombre était plus élevé dans notre étude que chez les receveuses d'ovocytes frais synchrones (5,44 vs 6,46 dans le groupe vitrifiés, $p=0,03$), ce qui leur a permis également d'obtenir plus d'embryons. Ceci, en association avec les progrès dans le cadre de la culture prolongée, a permis d'obtenir plus de blastocystes à congeler (84,7% d'embryons congelés au stade de blastocyste dans le groupe vitrifiés de notre étude, vs 100% au stade clivés dans le groupe frais), qui ont déjà montré leur supériorité sur les embryons clivés dans la littérature (34,35). La récente étude de Kontopoulos, publiée en 2019, avec une population de 303 embryons obtenus en ICSI lors de tentatives avec don d'ovocytes, retrouve un taux de grossesses cliniques supérieur dans le groupe des embryons transférés à J5 ou J6, par rapport à ceux transférés à J3 (68,9% vs 55,6%, $p = 0,016$) (36).

Un autre avantage de la vitrification, expliquant les meilleurs résultats par couple, est la possibilité de réaliser plus de tentatives du fait de la simplification de leur gestion et programmation (1,38 dans le groupe vitrifiés vs 1,20, avec $p=0,03$).

Concernant la maîtrise de la vitrification, le taux de survie ovocytaire moyen était de 76,4% dans notre étude. On note une nette progression entre 2014 et 2019, qui devient significative à partir de 2018. Nos résultats sur les deux dernières années (86,8% pour 2018

et 89,2% pour 2019) se rapprochent de ce qui est retrouvé dans la littérature avec des taux de survie entre 80 et 90 % (23–25,33,37).

Nous avons retrouvé des taux de fécondation similaires dans les 2 groupes après ICSI (66,5 % dans le groupe frais vs 68 % dans le groupe vitrifiés), ce qui montre que les ovocytes vitrifiés puis réchauffés ont le même potentiel de fécondation que les ovocytes frais. Ces taux de fécondation similaires entre ovocytes vitrifiés et frais sont également retrouvés dans la littérature : 76,1% vs 87,5% pour Garcia et al. en 2011 (38), 80,7% vs 78,2% pour Solé et al. en 2013 (33), 73,3% vs 74,2% en pour Cobo en 2010 (24) et 86,6% vs 84,4% pour Trokoudes et al. en 2011 (25).

L'absence de transfert était également équivalente dans les 2 groupes (7,6% groupe frais vs 8,6% groupe vitrifiés), ce qui est similaire à la littérature puisqu'il est respectivement de 11,7% vs 8,5% pour Kushnir et al. en 2015 (39), et 11,5% vs 8,5% pour Crawford et al. en 2017 (26).

Les embryons obtenus et transférés frais avaient quant à eux le même potentiel d'implantation dans les 2 groupes (17,95% vs 22,95% dans le groupe vitrifiés, ns), ce qui est également retrouvé dans la littérature. Solé et al. retrouve un taux d'implantation de 33,3% vs 34% (33), 25,6% vs 24,7% pour Trokoudes et al. (25), et 40,9% vs 39,9% pour Cobo en 2010 (24). Il est également similaire pour les embryons congelés dans notre étude (10,26% vs 21,31% dans le groupe vitrifié, $p=0,232$), ainsi que dans l'étude de Solé (21,8% vs 26,8%) (33).

Nous avons fait le choix de mettre en avant les résultats cumulés par tentatives en tenant compte des transferts d'embryons frais ainsi que de tous les TEC issus de la même

ponction. La plupart des études de la littérature ne comparent que les transferts frais pour évaluer l'impact de la vitrification ovocytaire. En plus des résultats cumulés par tentatives, nous avons aussi comparé de façon indépendante les transferts frais et congelés. Dans les 2 populations, nos 2 groupes étaient similaires, sans différence pour le nombre de grossesses biologiques, cliniques, FCP, GEU, FCT, ni les taux de naissances vivantes.

Dans le cas des transferts frais nous avons obtenu des taux de grossesses biologiques par tentative de 26,89% dans le groupe frais et 25,78% dans le groupe vitrifiés (ns), et des taux de grossesses cliniques de 13,45% vs 21,09% (ns). Nos résultats sont un peu plus bas que la littérature, notamment espagnole. En effet, dans l'étude de Cobo de 2010, ils retrouvent un taux de BHCG positifs de 55% vs 55,9% dans le groupe vitrifiés, et des taux de grossesses cliniques par tentative 49,8% vs 50,2% dans le groupe vitrifiés (24). Ceci peut s'expliquer par la législation espagnole qui autorise la rémunération des donneuses, ce qui leur permet d'avoir des donneuses plus jeunes (26,6 vs 26,7 ans dans l'étude de Cobo, contre 30,9 ans vs 31,4 ans dans notre étude) et d'obtenir plus d'ovocytes. Ainsi, dans leur étude, les patientes receveuses se voient attribuer plus d'ovocytes matures que dans la nôtre : 10,3 ovocytes matures dans le groupe vitrifiés vs 11,2 dans le groupe frais, alors que nous en avons 4,91 vs 4,33.

En ce qui concerne les embryons congelés, en 2013, Solé et al compare également les TEC issus de leurs tentatives : 49 issus d'ovocytes frais vs 24 issus d'ovocytes vitrifiés et ne retrouve pas de différences entre les 2 groupes pour les grossesses cliniques par transfert (40,8% vs 33,3% dans le groupe vitrifié), résultats qui sont toutefois inférieurs à ceux qu'ils retrouvent avec les embryons frais (33), ce qui concorde avec nos résultats. Dans notre étude, la différence n'était pas significative mais le taux de grossesses cliniques semblait plus élevé dans le groupe vitrifiés (13,46% vs 3,85%), ceci pouvant s'expliquer par l'obtention d'embryons de meilleure qualité (majorité de blastocystes).

Afin de positionner les résultats de notre étude, il est intéressant de les comparer aux autres centres français, étant tous soumis à la même législation. L'Agence de la biomédecine a publié un rapport en 2018 sur l'état des lieux de l'AMP en France entre 2015 et 2018 (40).

Concernant les résultats portant sur les ovocytes vitrifiés, seuls les chiffres concernant de **l'AMP intra-couple** sont rapportés. On peut lire dans ce rapport que « *les taux de succès sont moindres que lors des tentatives d'AMP impliquant des ovocytes n'ayant pas subi de vitrification-dévitrication avant l'injection. Les taux d'implantation d'embryons en résultant sont moindres (11,4% vs 22,3% en ICSI).* » Notre centre clermontois, entre 2014 et 2019, a obtenu un taux d'implantation de 22,95% avec des ovocytes vitrifiés, ce qui semble meilleur que les résultats tous centres français confondus pour les ovocytes vitrifiés, et similaire au taux d'implantation français avec ovocytes frais (qui était de 17,95% dans notre étude, entre 2009 et 2014, sans différence avec le taux d'implantation des ovocytes vitrifiés). Le pourcentage de transfert par décongélation est de 78,6% en 2018 en France, alors que dans notre étude nous retrouvons un pourcentage de tentatives avec transfert de 91%. La technique de vitrification/réchauffement semble bien maîtrisée dans notre centre par rapport au reste de la France. Si nous reprenons notre courbe d'apprentissage, la différence du taux de survie ovocytaire est significative à partir de 2018 où l'on retrouve un taux de survie de 86,6% (qui progresse même jusqu'à 89,20% en 2019) versus 65,7% en 2014 à l'initiation de la technique dans le service clermontois, qui est l'un des premiers centres français à l'avoir développé après l'autorisation légale.

La comparaison de nos résultats concernant les ovocytes vitrifiés avec les résultats de l'Agence de Biomédecine doit être interprétée avec parcimonie car dans notre étude, il s'agissait de tentatives de dons, alors que le rapport de la biomédecine mentionne des tentatives autologues. Les grossesses cliniques issues des embryons frais obtenus avec des

ovocytes vitrifiés semblent supérieures dans notre étude par rapport aux résultats français de 2018, par tentatives et par transfert, avec respectivement 21,09% dans notre étude par tentative vs 13,5%, et 23,08% dans notre étude par transfert vs 17,2%. Il en est de même pour les accouchements (naissances vivantes dans notre étude) avec 20,31% dans notre étude par tentative vs 11,4%, et 22,22% dans notre étude par transfert vs 14,4%.

Dans le rapport de l'Agence de la biomédecine, en ce qui concerne le don d'ovocytes, il est précisé que les données sont issues d'ovocytes frais ou vitrifiés, sans plus de détails concernant leur proportion ni de résultats séparés pour les 2 populations d'ovocytes. De moins en moins de tentatives avec don d'ovocytes sont réalisées par FIV et la majorité se fait en ICSI (100% dans notre centre). Si l'on compare les résultats nationaux de 2018 aux résultats de notre étude, les taux d'accouchement par transfert (24% vs 22,2% pour Clermont) et par TEC (16,1% vs 13,46%) sont similaires. Si les résultats semblent un peu inférieurs en TEC, une explication a récemment été mise en lumière par l'utilisation d'un milieu de culture faisant chuter les taux d'implantation. Ce problème est actuellement en cours de résolution avec une augmentation radicale des taux de grossesses en TEC depuis le changement de milieu il y a 6 mois. Si on se focalise sur les ovocytes et embryons, nous obtenons des taux d'ovocytes injectés similaires, avec 4.9 par tentative dans notre groupe vitrifiés entre 2014 et 2019, tandis que les résultats en France sont de 2015 à 2018 respectivement 4.4, 4.7, 4.5 et 5. Nous avons transféré autant d'embryons par tentative avec 1,56 dans notre groupe vitrifiés, contre 1,6 à 1,5 au niveau national.

Concernant la sûreté de la vitrification ovocytaire sur les enfants nés, nous n'avons pas retrouvé de différence statistique entre nos 2 groupes quant aux données obstétricales (voies d'accouchement, terme) et néonatales (poids de naissance, etc.). La littérature

comparant les résultats obstétricaux et néonataux des ovocytes vitrifiés est relativement pauvre, mais les résultats semblent concordants. L'équipe espagnole de Cobo a publié en 2014 une étude reprenant les résultats de 1224 enfants issus d'ovocytes vitrifiés comparés à 1027 enfants issus d'ovocytes frais, avec des ovocytes de donneuses mais aussi autologues, et ne retrouve pas de différences entre les 2 groupes pour le terme d'accouchement (38,2 semaines dans les 2 groupes), le nombre d'enfants prématurés (22,7% dans le groupe frais vs 21,8%, ns), ni le poids de naissance (2871g dans le groupe frais vs 2859g). Il est par contre retrouvé plus de césariennes dans le groupe vitrifiés avec 67,9% vs 61%, $p < 0,001$. Les enfants semblent également tous en bonne santé (pas plus de malformations congénitales, hospitalisations en réanimation ni décès) (41). En 2015, une étude française dirigée par Anzola a comparé les 50 premières naissances obtenues avec des ovocytes vitrifiés autologues, à 364 enfants conçus par ICSI avec des ovocytes frais, et ne retrouve pas non plus de différences entre les 2 groupes, quant à la prématurité (10% de dans le groupe vitrifiés vs 15%, ns), la voie d'accouchement (43,2% de césarienne dans le groupe vitrifiés, vs 29,8%, ns), ni le poids de naissance (14% d'enfants < 2500g dans le groupe vitrifiés vs 17%, ns ; et 8% d'enfants > 4000g dans le groupe vitrifiés vs 5,8%, ns) (42).

Notre service ne réalisant maintenant plus que des tentatives avec des ovocytes vitrifiés, nous avons comparé les résultats obstétricaux et néonataux entre les embryons frais et les embryons congelés, au sein de notre groupe vitrifiés. Pour les embryons congelés, nous avons retrouvé des poids de naissances plus importants, ainsi qu'un terme d'accouchement plus avancé. Dans la littérature, plusieurs études réalisées avec des tentatives intra-couple (et des ovocytes frais uniquement), ont retrouvé également une diminution des Petits pour l'Age Gestationnel (PAG), des risques de prématurité et des petits poids de naissance, dans les groupes d'embryons congelés, par rapport aux embryons

frais (43–45), voire même également par rapport aux conceptions spontanées, comme c'est le cas dans la publication de Wennerholm et al. en 2013 (46). Les poids de naissance sont significativement plus élevés dans le groupe des embryons congelés : 3550g vs 3416g dans l'étude de Pelkonen en 2010 (43), 3123g vs 2956g dans l'étude de Beyer en 2016 (44) et 3552g vs 3418g pour Wennerholm en 2013 (46). Par contre, dans des populations de don d'ovocytes, les résultats semblent similaires dans les 2 groupes que ce soit pour le mode d'accouchement ou le poids de naissance des enfants nés (45,47).

Actuellement, comme expliqué dans l'introduction, la législation française autorise le don d'ovocytes pour des couples constitués d'un homme et d'une femme présentant une infertilité d'origine ovocytaire, un risque de transmission de maladie génétique ou un échec de tentatives intraconjugales. Le don est anonyme et gratuit. Ceci explique certaines différences en termes de résultats par rapport à des pays frontaliers comme l'Espagne, où la rémunération des donneuses est autorisée (plus de donneuses et plus d'ovocytes) et où les receveuses peut être des femmes seules (48). Jusqu'au décret de 2015, les donneuses françaises devaient avoir fait preuve de leur maternité, ainsi nous nous retrouvons avec des patientes plus âgées que chez nos voisins, donnant également moins d'ovocytes et de moins bonne qualité, expliquant les moins bons résultats français. Enfin, la vitrification a également été autorisée plus tardivement que dans une majorité d'autres pays.

Grâce à la révision de la loi bioéthique de 2011, la population de donneuses potentielles s'agrandit également en donnant la possibilité aux femmes qui n'ont pas eu d'enfant de conserver une partie de leurs ovocytes à leur propre compte, si au moins 5 ovocytes peuvent être ponctionnés. Ce fut le cas dans notre service à partir de 2016, d'où une différence dans le groupe vitrifiés entre le nombre d'ovocytes matures et le nombre

d'ovocytes vitrifiés pour le don. Cette disposition ouvre la voie à la vitrification des ovocytes « pour convenance personnelle ».

Depuis 2019, la PMA et le don de gamètes sont au cœur de l'actualité, avec un projet de révision de la loi relative à la bioéthique à l'étude. L'Assemblée Nationale l'a adopté en première lecture le mardi 15 octobre 2019, suivie par le Sénat, qui l'a adopté avec quelques modifications le mardi 4 février 2020.

Parmi les dispositions du texte, figurent notamment :

- **l'élargissement de l'assistance médicale à la procréation aux couples de femmes et aux femmes seules (art. 1^{er})**. Le Sénat adopte cet article après avoir rajouté l'autorisation du double don de gamètes, supprimé l'élargissement à l'ensemble des établissements de santé privés de l'activité de mise en œuvre de la procédure d'accueil d'embryons, et en maintenant la **prise en charge par l'assurance maladie de l'AMP aux seules demandes fondées sur des indications médicales** (dont les femmes seules et couples de femmes ne font pas partie). Durant l'été 2020, de nouveau les députés votent et étendent le remboursement à toutes les femmes.

- **le rejet de l'autorisation d'autoconservation de gamètes sans raison médicale**

- **l'accès aux origines des personnes conçues par un recours au don, à leur majorité (art. 3)** : accès à des données non identifiantes du donneur (âge, caractères physiques...) ou à l'identité du donneur. Tout donneur devra consentir à la communication de ces données avant de procéder au don.

- **la filiation d'un enfant issu d'une procédure d'AMP par un couple de femmes (art 4)**. Le Sénat modifie l'article pour interdire explicitement l'établissement de deux filiations maternelles ou paternelles à l'égard d'un même enfant ; crée un nouveau titre dans le code

civil, qui regrouperait les dispositions applicables à la filiation en cas de recours à une AMP avec donneur ; et modifie les conditions requises pour l'adoption afin de permettre **l'adoption de l'enfant issu d'une AMP par la mère d'intention.**

Etant donné ces nouvelles dispositions, nous pouvons, à juste titre, nous questionner sur l'avenir du don d'ovocytes avec notamment son recrutement de donneuses qui se verrait probablement affecté par la levée de l'anonymat. De plus, l'accès de la PMA aux femmes seules et aux couples de femmes induirait-il une augmentation de l'activité et donc des délais d'attente, qui sont souvent déjà très longs ? Peut-être trouverons-nous chez ces futures patientes, de nouvelles donneuses potentielles afin d'alimenter la banque d'ovocytes, car plus sensibles au don, étant elles-mêmes en demande de don de sperme.

Début février 2021, le projet de loi est passé devant le Sénat en 2^{ème} lecture, et contre toute attente, **rejette entièrement l'article 1 qui ouvrait la PMA à toutes les femmes**, après avoir exclu dans un premier temps uniquement les femmes seules. Nous pouvons espérer que dans un avenir proche, une nouvelle révision de la loi soit enfin promulguée, mais l'extension de la PMA à toutes les femmes ne semble pas faire l'unanimité pour le moment.

Si l'on revient au contexte actuel de la PMA, il s'agit, à notre connaissance, de la première étude française décrivant les résultats de la vitrification chez les donneuses d'ovocytes, notre centre étant le pionnier dans le domaine. En effet, celui-ci a mis en place la vitrification ovocytaire très rapidement après l'autorisation légale : les taux de survie ovocytaire au réchauffement ont rapidement progressés pour atteindre dès 2018 les excellents taux de survie retrouvés dans la littérature internationale.

Les effectifs de notre étude sont importants, avec des populations de donneuses équivalentes dans les 2 groupes (même proportion d'ovocytes matures par rapport aux ovocytes ponctionnés : 79,6% dans le groupe frais vs 80,1% dans le groupe vitrifiés, $p=0,797$).

De plus, par rapport au seul élément de comparaison que sont les résultats de l'Agence de Biomédecine, nous obtenons de bons taux de grossesses et d'accouchements, que ce soit par rapport aux résultats concernant les ovocytes vitrifiés, ou le don d'ovocytes.

Nous retrouvons certaines limites à notre étude. D'une part, il s'agit d'une étude observationnelle sans randomisation. D'autre part, nous comparons 2 groupes selon la technique d'attribution des ovocytes, mais qui comportent d'autres différences, comme les techniques de conservation des embryons congelés (congélation lente ou vitrification selon les années), ainsi que la technique de culture embryonnaire (plus de culture prolongée et de blastocystes dans le groupe vitrifiés) : cela a pu influencer sur leur potentiel de grossesse (49).

L'effet temps est un facteur également important à prendre en compte. En effet notre étude compare 2 populations qui n'ont pas bénéficié du don d'ovocytes au même moment : le groupe frais étant de 2009 à 2013 et le groupe vitrifiés de 2014 à 2019. Pendant ces 2 périodes, ce ne fut pas les mêmes opérateurs qui ont effectués les ponctions et les transferts d'embryons, et techniciennes qui ont injectés les ovocytes. Les indications d'accès au don d'ovocytes n'étaient également pas les mêmes entre les 2 groupes, avec plus d'échecs intra-couple dans le groupe vitrifiés. Enfin, au sein d'un même groupe, comme dans le groupe vitrifiés, l'effet temps est également très nettement perçu sur le taux de survie ovocytaire qui s'améliore avec le temps ; par conséquent, nous avons dû essayer quelques échecs de survie ovocytaire au début de la mise en place de la technique.

Néanmoins, les résultats de notre étude mettent en avant la non-infériorité de la vitrification concernant les caractéristiques des tentatives (nombres d'ovocytes et d'embryons obtenus), les taux de grossesses et d'accouchements par tentative. De plus, les enfants issus de cette technique sont en bonne santé. Les résultats en termes de grossesses cliniques et naissances vivantes cumulées par couple sont même meilleurs, l'utilisation de la vitrification permettant une facilitation dans l'attribution des ovocytes et la programmation des receveuses qui ont pu bénéficier de plus de tentatives que lors de l'utilisation des ovocytes frais synchrones. Ces résultats encourageants sont à confirmer par des études de plus grande envergure et par un suivi régulier des enfants nés issus de cette technique.

CONCLUSION

La vitrification semble avoir permis d'améliorer la prise en charge des receveuses d'ovocytes, depuis sa mise en place dans le service en 2013, par rapport à l'utilisation synchrone d'ovocytes frais de donneuses. Plus d'ovocytes matures sont ainsi attribués dans le groupe vitrifiés, plus d'embryons sont obtenus et les embryons transférés sont de meilleure qualité. De plus, les taux cumulés de naissances vivantes sont plus élevés par tentative dans le groupe vitrifiés sans être significatif (25,78% vs 13,45%, avec $p = 0,053$), mais le sont par couple receveur (35,5% vs 16,2%, avec $p = 0,02$), la vitrification permettant de réaliser plus de tentatives par couple.

La mise en place de la technique de vitrification dans le cadre du don d'ovocytes dans le service d'AMP-CECOS n'a donc pas impacté les résultats cliniques en termes de grossesses et de naissances par tentative par rapport aux dons réalisés de façon synchrone, et les a même améliorés par couple receveur. Autre donnée, les enfants nés sont en bonne santé dans les 2 groupes. Ainsi, les avantages pratiques de cette technique (création d'une banque d'ovocytes, facilité de programmation et de préparation endométriale de la receveuse) facilitent l'accès au don d'ovocytes et confortent donc son utilisation au quotidien, dans les services d'AMP-CECOS autorisés. Les couples peuvent ainsi bénéficier de plus de tentatives, avec plus d'ovocytes, leur permettant d'augmenter leurs chances d'obtenir un enfant vivant en bonne santé.

L'amélioration des résultats des dernières années (meilleur taux de survie ovocytaire, augmentation du nombre d'ovocytes attribués et d'embryons obtenus) laisse entrevoir une belle perspective d'avenir à la vitrification ovocytaire.

Le Doyen de L'UFR de Médecine,
Pierre CLAVELOU

La Présidente du Jury,
Florence BRUGNON



F. BRUGNON.

A handwritten signature in black ink, consisting of the name 'F. BRUGNON.' followed by a stylized signature.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Légifrance. Chapitre IV : Don et utilisation de gamètes. (Articles L1244-1 à L1244-9) [Internet]. 2016 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000031928923/2016-01-28/>
2. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J Clin Res Ed.* 12 mars 1983;286(6368):835- 8.
3. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 12 janv 1984;307(5947):174- 5.
4. Comité Consultatif National d’Ethique. Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d’embryons [Internet]. 1989 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/etat-des-etudes-conduites-par-le-comite-concernant-les-dons-de-gametes-et-dembryons>
5. Comité Consultatif National d’Ethique. Avis sur l’organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences [Internet]. 1990 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/avis-sur-lorganisation-actuelle-du-don-de-gametes-et-ses-consequences>
6. Légifrance. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l’utilisation des éléments et produits du corps humain, à l’assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal [Internet]. 1994 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000549618/>
7. Légifrance. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique [Internet]. 2004 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000441469/>
8. Légifrance. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique [Internet]. 2011 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024323102/>
9. Légifrance. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l’assistance médicale à la procréation [Internet]. 2016 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032154926/>
10. Légifrance. Titre IV : Assistance médicale à la procréation (Articles L2141-1 à L2142-4) [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155015/2011-07-09/#LEGISCTA000006155015
11. Sénat. Mardi 4 février 2020, le Sénat a adopté avec modifications le projet de loi relatif à la bioéthique [Internet]. Sénat. 2020 [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201912/bioethique.html

12. Légifrance. Décret n° 2015-1281 du 13 octobre 2015 relatif au don de gamètes [Internet]. 2015 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031313759/>
13. Al-Hasani S, Diedrich K, van der Ven H, Reinecke A, Hartje M, Krebs D. Cryopreservation of human oocytes. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 1987;2(8):695- 700.
14. Gook DA. History of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online* [Internet]. sept 2011 [cité 1 févr 2021];23(3):281- 9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648310007157>
15. Dessolle L, Larouzière V de, Ravel C, Berthaut I, Antoine J-M, Mandelbaum J. Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures. *EMC Gynécologie Obstétrique Fertil*. 11 sept 2009;37(9):712- 9.
16. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Ciotti PM, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil Steril*. oct 1997;68(4):724- 6.
17. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update*. déc 2007;13(6):591- 605.
18. Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196 degrees C by vitrification. *Nature*. 14 févr 1985;313(6003):573- 5.
19. Guérin J-F. Vitrification des embryons et des ovocytes : la loi, les résultats, les perspectives. *EMC Gynécologie Obstétrique Fertil* [Internet]. 8 nov 2012 [cité 31 mars 2020];40(S1):24- 7. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/765629>
20. Griveau JF, Lopes M, Jouve G, Veau S, Ravel C, Morcel K. La vitrification : principes et résultats. *EMC J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. 19 mai 2015 [cité 31 mars 2020];44(6):485- 95. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/977389>
21. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 1999;14(12):3077- 9.
22. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. juin 2008;89(6):1657- 64.
23. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online*. sept 2011;23(3):341- 6.
24. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2010;25(9):2239- 46.
25. Trokoudes KM, Pavlides C, Zhang X. Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril*. mai 2011;95(6):1996- 2000.

26. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril*. 2017;107(1):110- 8.
27. Kushnir VA, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N. New national outcome data on fresh versus cryopreserved donor oocytes. *J Ovarian Res*. 5 janv 2018;11(1):2.
28. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Ann Endocrinol*. déc 2006;67(6):557- 66.
29. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2011;26(7):1616- 24.
30. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 juin 2016;(6):CD002118.
31. De Croo I, Colman R, De Sutter P, Tilleman K. Blastocyst transfer for all? Higher cumulative live birth chance in a blastocyst-stage transfer policy compared to a cleavage-stage transfer policy. *Facts Views Vis ObGyn*. juin 2019;11(2):169- 76.
32. Pouly J-L, Brugnon F, Grémeau A-S, Janny L, Peilkrishvili R, Boyer C. [Results in assisted reproductive techniques: interpretation and function]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2010;38(9):521- 7.
33. Solé M, Santaló J, Boada M, Clua E, Rodríguez I, Martínez F, et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2013;28(8):2087- 92.
34. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD002118.
35. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 juill 2012;(7):CD002118.
36. Kontopoulos G, Simopoulou M, Zervomanolakis I, Prokopakis T, Dimitropoulos K, Dedoulis E, et al. Cleavage Stage versus Blastocyst Stage Embryo Transfer in Oocyte Donation Cycles. *Med Kaunas Lith*. 20 juin 2019;55(6).
37. Braga DPAF, Setti AS, Figueira RCS, Azevedo M de C, Iaconelli A, Lo Turco EG, et al. Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program. *Fertil Steril*. 1 sept 2016;106(3):615- 22.
38. García JI, Noriega-Portella L, Noriega-Hoces L. Efficacy of oocyte vitrification combined with blastocyst stage transfer in an egg donation program. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2011;26(4):782- 90.

39. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Outcomes of Fresh and Cryopreserved Oocyte Donation. *JAMA*. 11 août 2015;314(6):623- 4.
40. Agence de la biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-la-procreation>
41. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*. oct 2014;102(4):1006-1015.e4.
42. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer M-J, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet*. déc 2015;32(12):1781- 7.
43. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojuua-Huttunen S, Suikkari A-M, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2010;25(4):914- 23.
44. Beyer DA, Griesinger G. Vitrified-warmed embryo transfer is associated with mean higher singleton birth weight compared to fresh embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. août 2016;203:104- 7.
45. Vidal M, Vellvé K, González-Comadran M, Robles A, Prat M, Torné M, et al. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. *Fertil Steril*. avr 2017;107(4):940- 7.
46. Wennerholm U-B, Henningsen A-KA, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2013;28(9):2545- 53.
47. Galliano D, Garrido N, Serra-Serra V, Pellicer A. Difference in birth weight of consecutive sibling singletons is not found in oocyte donation when comparing fresh versus frozen embryo replacements. *Fertil Steril*. déc 2015;104(6):1411-1418.e1-3.
48. Letur H. État des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe. *EMC J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 29 mars 2008;36(8):727- 37.
49. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 1 mars 2017;23(2):139- 55.

ANNEXES

Annexe I : Transferts d'Embryons Frais : Nombre d'embryons transférés et stades de développement embryonnaire	78
Annexe II : Transferts d'Embryons Congelés : Nombre d'embryons transférés et stades de développement embryonnaire	79

Annexe I : Transferts d'Embryons Frais : Nombre d'embryons transférés et stades de développement embryonnaire

	Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
<i>Répartition du nombre d'embryons frais transférés (ET) :</i>			
Tentatives sans ET % (n)	7,6% (9/119)	8,6% (11/128)	0,001
Tentatives avec 1 ET % (n)	31,9% (38/119)	39,8% (51/128)	
Tentatives avec 2 ET % (n)	49,6% (59/119)	51,6% (66/128)	
Tentatives avec 3 ET % (n)	10,9% (13/119)	0/128	
<i>Stade de développement embryonnaire on moment du transfert frais :</i>			
ET à J2 % (n)	195/195	97,3% (178/183)	0,026
ET à J5 % (n)	0	2,7% (5/183)	

ET = Embryons Transférés.

Annexe II : Transferts d'Embryons Congelés : Nombre d'embryons transférés et stades de développement embryonnaire

		Groupe frais	Groupe vitrifiés	p
<u>Répartition du nombre d'embryons congelés (EC) transférés :</u>				
Tentatives de TEC sans ET % (n)		31,6% (12/38)	5,5% (3/55)	<0,001
Tentatives de TEC avec 1 ET % (n)		34,2% (13/38)	78,2% (43/55)	
Tentatives de TEC avec 2 ET % (n)		34,2% (13/38)	16,4% (9/55)	
<u>Stade de développement embryonnaire au moment du TEC :</u>				
Embryons clivés	EC transférés à J2 % (n)	7,7% (3/39)	0	<0,001
	EC transférés à J3 % (n)	92,3% (36/39)	16,4% (10/61)	
Blastocystes	EC transférés à J5 % (n)	0	59,0% (36/61)	
	EC transférés à J6 % (n)	0	24,6% (15/61)	

TEC = Transfert d'Embryons Congelés, ET = Embryons Transférés, EC = Embryons Congelés.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

**UTILISATION DE LA VITRIFICATION OVOCYTAIRE DANS LE CADRE DU DON D'OVOCYTES
EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION
AU CHU DE CLERMONT-FERRAND :**

**Etude observationnelle sur 11 ans comparant les résultats du don d'ovocytes
utilisant des ovocytes vitrifiés/réchauffés versus des ovocytes frais.**

RESUME :

Introduction : Le don d'ovocytes, initialement réalisé de façon synchrone avec des ovocytes frais, est aujourd'hui de plus en plus réalisé avec des ovocytes vitrifiés, permettant ainsi de constituer une banque d'ovocytes, comme c'est le cas avec les banques de spermés. L'objectif de ce travail est de comparer les résultats en AMP avec don d'ovocytes vitrifiés versus ovocytes frais au CHU de Clermont-Ferrand, depuis la mise en place de la vitrification en 2013.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude comparative monocentrique réalisée au sein du service d'AMP-CECOS du CHU de CLERMONT-FERRAND du 01/01/2009 au 31/12/2019. Deux groupes ont été comparés : les couples ayant bénéficiés de tentatives réalisées en don synchrone avec des ovocytes frais (groupe frais) de 2009 à 2013, versus les couples ayant bénéficiés de tentatives réalisées avec des ovocytes vitrifiés (groupe vitrifiés) entre 2014 et 2019.

Résultats : 119 tentatives ont été étudiées dans le groupe frais versus 128 dans le groupe vitrifiés. Le nombre d'embryons obtenus est significativement supérieur dans le groupe vitrifiés par rapport au groupe frais (3,5 vs 2,9 avec $p=0,02$). Les taux cumulés de naissances vivantes par tentative sont similaires dans les 2 groupes (25,78% dans le groupe vitrifiés versus 13,45% dans le groupe frais ($p=ns$)). En revanche, par couple, la supériorité du taux de naissances vivantes dans le groupe vitrifiés devient significative (35,5% vs 16,2%, avec $p=0,002$), grâce à plus de tentatives réalisées (1,4 vs 1,2, avec $p=0,03$). La vitrification ne semble pas influencer sur les issues obstétricales et les données néonatales. Enfin, le taux de survie ovocytaire post-vitrification/réchauffement est de 76,46% sur les six années de l'étude, avec une nette progression entre 2014 (65,68%) et 2019 (89,22%).

Conclusion : La mise en place de la technique de vitrification dans le cadre du don d'ovocytes dans le service d'AMP-CECOS a permis d'améliorer les résultats en termes de naissances vivantes par couple receveur, et les enfants issus de cette technique semblent en bonne santé. Ainsi, les avantages pratiques de cette technique (création d'une banque d'ovocytes, facilité de programmation et de préparation endométriale de la receveuse) facilitent l'accès au don d'ovocytes. L'amélioration des résultats des dernières années laisse entrevoir une belle perspective d'avenir à la vitrification ovocytaire.

MOTS-CLES : don d'ovocyte ; don synchrone ; vitrification ovocytaire ; survie ovocytaire post-vitrification/réchauffement ; transfert d'embryons ; taux de naissances vivantes.