



# Don d'ovocytes à l'hôpital Cochin et à l'étranger : comparaison des pratiques et impact sur les issues de grossesse

Aurélie Rohfritsch-Vincent

► **To cite this version:**

Aurélie Rohfritsch-Vincent. Don d'ovocytes à l'hôpital Cochin et à l'étranger : comparaison des pratiques et impact sur les issues de grossesse. Médecine humaine et pathologie. 2013. <dumas-01078659>

**HAL Id: dumas-01078659**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01078659>**

Submitted on 6 Nov 2014

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2013

N°110

Don d'ovocytes  
à l'hôpital Cochin et à l'étranger  
*Comparaison des pratiques  
et impact sur les issues de grossesse*

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par **Rohfrischt-Vincent, Aurélie**

Née le 17 octobre 1982 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de  
Paris Descartes,

le 17 septembre 2013

Dirigée par Mme le Docteur Le Ray, Camille et Mme le Docteur Marszalek, Anne

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Goffinet, François ..... Président

Mme Le Professeur Chabbert-Buffer, Nathalie ..... Membre

Mme Le Docteur Gayet, Vanessa ..... Membre

M. Le Docteur Santulli, Pietro ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## **Remerciements**

### **A mon président de Jury, Monsieur le Professeur François GOFFINET**

Tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse.

Tes connaissances et ta pédagogie, mais aussi ta bienveillance et ta disponibilité sont pour moi un modèle à suivre.

Merci de me faire confiance et de m'accueillir prochainement au sein de ton service.

### **A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Camille LE RAY**

Tu es à l'origine de cette thèse. Ta présence et ta réactivité m'ont été précieuses durant toutes les étapes de son élaboration. Ta rigueur et ton exigence m'ont incitée à approfondir ma réflexion.

Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance et toute mon admiration.

### **A ma codirectrice de thèse, Madame le Docteur Anne MARSZALEK**

Je te remercie d'avoir accepté la codirection de ce travail. Merci pour la pertinence de tes remarques, ton soutien et tes encouragements.

Merci également pour ton enseignement durant mon semestre. Ta relation avec les patientes et ton empathie sont pour moi des exemples.

Permetts moi de t'exprimer toute mon estime et mon amitié.

### **A Madame le Professeur Nathalie CHABBERT-BUFFET**

Vous avez accepté avec spontanéité et gentillesse de participer à mon jury de thèse, en dépit de la charge de travail hospitalière et universitaire qui vous incombe. J'en suis honorée.

Merci également d'avoir été la première à me confier un projet d'article. Vous m'avez donné le goût d'écrire et de poursuivre dans cette voie.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

### **A Madame le Docteur Vanessa GAYET**

Je suis heureuse de pouvoir te compter parmi les membres de ce jury et suis très sensible à l'intérêt que tu as porté à ce travail. Merci pour tes conseils et tes idées qui m'ont aidée à progresser.

### **A Monsieur le Docteur Pietro SANTULLI**

Je te remercie d'avoir bien voulu parfaire ce jury.

Sois assuré de ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

**A Monsieur le Professeur Dominique DE ZIEGLER**

Pour le partage de sa profonde connaissance de l'infertilité durant mon semestre à ses côtés.

**A Monsieur le Professeur Charles CHAPRON**

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de votre service.

**A mes chefs**

Vous m'avez tant appris durant mes études et mon internat. Je m'efforcerai de perpétuer cette tradition du compagnonnage.

**Aux sages-femmes**

Qui m'ont accompagnée et qui m'ont permis de progresser au cours de ma formation obstétricale.

**A Madame le Docteur Céline CHALAS**

Pour la mise à disposition généreuse de nombreux documents sur le don d'ovocytes et son aide dans le recueil des données.

**A Madame Valérie BLANCHET**

Pour sa rigueur qui me sert de modèle, ainsi que sa bonne humeur et son amitié.

**Aux secrétaires, Anne et Michèle**

Pour le soutien logistique qu'elles m'ont apporté dans l'élaboration de ce travail.

**Aux archivistes, Marie-Laure, Fabienne et Laurent**

Pour leur aide dans la localisation, parfois ardue, des dossiers.

Aux médecins, infirmières, aides-soignantes, secrétaires des hôpitaux que j'ai côtoyés durant ma formation et au contact desquels je me suis enrichie.

### **A Grégory**

Tu partages ma vie depuis si longtemps... Mieux que quiconque tu sais combien les étapes qui ont mené à l'aboutissement de ces études ont parfois été difficiles. Ton soutien, ta patience et ton amour n'ont jamais failli. L'existence même de ce travail est liée à ta présence à mes côtés. Je t'aime tendrement.

### **A mes parents et à mes grands-parents**

Pour toutes ces innombrables choses, petites ou grandes, qui font ce que je suis aujourd'hui.

### **A mes frères, Sébastien et Maxime**

Je vous souhaite de réaliser vos rêves à votre tour.

### **A mes beaux-parents**

Pour votre bienveillance et l'affection constante dont vous m'avez entourée. Un merci tout particulier à Geneviève, relectrice attentive et critique.

### **A mes cointernes, devenues aujourd'hui des amies**

Rien n'aurait été possible sans le soutien que vous m'avez témoigné, mais également l'esprit de travail, d'entraide et la bonne humeur qui ont régné durant les semestres que nous avons partagés.

### **A mes amis**

Pour leur compréhension sans faille lors des périodes de tension et tous les formidables moments passés ensemble.

## Abréviations et sigles

ABM	Agence de la biomédecine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AOR	Adjusted Odds Ratio
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
CCNE	Comité Consultatif National d’Ethique
CR	Compte-rendu
CSP	Catégorie socio-professionnelle
DO	Don d’ovocytes
DS	Déviation standard
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	Embryons transférés
FFER	Fédération Française d’Etude de la Reproduction
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
GEDO	Groupe d’Etudes pour le Don d’Ovocytes
HTA	Hypertension artérielle
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
MFIU	Mort fœtale <i>in utero</i>
OATS	Oligo-asthéo-téatospermie
OD	Oocyte donation
ORa	Odds Ratio ajusté
PMA	Procréation médicalement assistée
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d’aménorrhée
VIH	Virus de l’immunodéficience humaine

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. Historique</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2. Dispositions législatives et organisation du don d'ovocytes</b> .....	<b>11</b>
1.2.1 En France .....	11
a. Introduction .....	11
b. Principes éthiques affirmés dans la loi .....	11
c. Législation concernant le couple receveur .....	12
d. Législation concernant la donneuse .....	13
e. Organisation et limites de la prise en charge en France .....	14
1.2.2. A l'étranger .....	16
a. Pratique du don dans les pays étrangers .....	16
b. Législation concernant les donneuses .....	17
c. Législation concernant les receveuses .....	18
<b>1.3. Données épidémiologiques</b> .....	<b>20</b>
<b>1.4. Modalités du don d'ovocytes</b> .....	<b>22</b>
1.4.1. Indications .....	22
1.4.2. Techniques .....	23
a. Modalités de la préparation endométriale .....	23
b. Protocoles utilisés pour la préparation endométriale .....	24
c. Les banques d'ovocytes .....	25
d. Le bilan préconceptionnel des receveuses .....	25
1.4.3. Taux de grossesse et facteurs associés .....	26
<b>1.5. Issues des grossesses après don d'ovocytes</b> .....	<b>27</b>
1.5.1. Complications maternelles .....	27
1.5.2. Complications périnatales .....	28
1.5.3. Risque de pathologies hypertensives induites par la grossesse .....	29
<b>1.6. Objectifs de notre étude</b> .....	<b>29</b>
<b>2. Patientes et méthodes</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1. Méthodologie de l'étude et populations étudiées</b> .....	<b>31</b>
<b>2.2. Facteurs étudiés</b> .....	<b>32</b>
2.2.1. Caractéristiques maternelles .....	32
2.2.2. Données relatives à l'infertilité .....	32
2.2.3. Issues obstétricales, maternelles et périnatales .....	33
<b>2.3. Analyse statistique</b> .....	<b>34</b>
2.3.1. Stratégie d'analyse .....	34

2.3.2. Méthodes statistiques utilisées .....	34
<b>3. Résultats .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Détails du recueil des données .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2. Comparaison des caractéristiques des femmes dans les deux groupes .....</b>	<b>37</b>
<b>3.3. Comparaison des modalités de prise en charge de l'infertilité dans les deux groupes .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4. Comparaison des issues obstétricales, maternelles et périnatales entre les groupes .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5. Comparaison des issues de grossesse selon le lieu de prise en charge, après stratification sur le type de grossesse .....</b>	<b>54</b>
<b>3.6. Analyse des facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu une grossesse après don d'ovocytes.....</b>	<b>56</b>
<b>4. Discussion .....</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Rappel des principaux résultats.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Forces de l'étude .....</b>	<b>59</b>
<b>4.3. Limites de l'étude .....</b>	<b>61</b>
<b>4.4. Analyse des différences entre les deux groupes étudiés .....</b>	<b>62</b>
4.4.1. Différences entre les deux populations étudiées.....	62
4.4.2. Différences de pratiques en fonction du lieu de prise en charge de l'infertilité .....	63
<b>4.5. Analyse des résultats concernant les issues de grossesse.....</b>	<b>65</b>
4.5.1. Différences significatives entre les groupes .....	65
4.5.2. Différences non significatives entre les groupes .....	67
4.5.3. Impact particulier des grossesses multiples sur les issues de grossesse.....	69
4.5.4. Risque particulier de prééclampsie après don d'ovocytes.....	71
<b>4.6. Perspectives .....</b>	<b>73</b>
4.6.1. Réduction de la prévalence des grossesses gémellaires après don d'ovocytes .....	73
4.6.2. Prise en charge obstétricale adaptée après don d'ovocytes .....	75
4.6.3. Théorie immunitaire de la prééclampsie .....	75
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>76</b>
<b>6. Bibliographie.....</b>	<b>78</b>

## 1. INTRODUCTION

Le don d'ovocytes est une technique efficace pour pallier de nombreux types d'infertilité, permettant l'accès à la maternité à des femmes jeunes qui dans la plupart des cas ne sont pas candidates aux traitements conventionnels de l'infertilité. Il a également prouvé qu'il était le traitement le plus efficace de l'infertilité liée à l'âge et peut être utilisé pour concrétiser le désir de maternité des femmes en péri-ménopause ou ménopausées.

### 1.1. Historique

Il y a presque 30 ans, le don d'ovocytes était introduit en tant que traitement de l'infertilité humaine. Les événements sentinelles ayant conduit aux premières naissances issues de don d'ovocytes se sont déroulés en 1983, année durant laquelle une telle grossesse a été décrite chez une femme ayant des échecs répétés de fécondation *in vitro* (FIV), cette grossesse ayant ensuite évolué vers une fausse couche spontanée [1].

Deux équipes différentes, utilisant deux techniques distinctes, sur des continents séparés ont ensuite obtenu des succès quasiment dans le même temps. La première naissance après don d'ovocytes a été obtenue par une équipe australienne en 1984, chez une femme de 25 ans ayant une insuffisance ovarienne prématurée [2], grâce à une technique utilisant une méthode conventionnelle de fécondation *in vitro*. Au même moment, une équipe californienne obtenait une grossesse à l'aide d'une technique de lavage utérin [3]. L'annonce de la naissance, faite au public trois semaines plus tard, une fois la bonne santé du bébé confirmée, a déclenché une vive émotion sur le plan international et a soulevé des questionnements éthiques qui persistent encore aujourd'hui. Bien que des milliers d'enfants soient nés après don d'ovocytes depuis, la méthode reste controversée et toujours interdite ou strictement réglementée dans de nombreux pays.

Les techniques concernant le don d'ovocytes ont évolué depuis le début des années 1980. Les deux techniques utilisées à l'origine étaient d'une part la FIV conventionnelle et d'autre part le lavage utérin [4].

En FIV conventionnelle, la donneuse était une femme infertile entreprenant une stimulation ovarienne et partageant une partie de ses ovocytes avec une femme nécessitant un don d'ovocytes. Le recueil ovocytaire nécessitait alors une chirurgie invasive. Le cycle de la receveuse était synchronisé avec celui de la donneuse grâce à un traitement combinant

estradiol et progestérone. Cette technique, particulièrement lourde, n'était pas utilisée en routine.

Le lavage utérin consistait à synchroniser les cycles de la donneuse et de la receveuse, puis à inséminer la donneuse (avec le sperme du conjoint de la receveuse) après l'ovulation. Dans la mesure où le moment exact de l'arrivée de l'embryon dans la cavité utérine n'était pas totalement certain, des lavages utérins successifs étaient réalisés pendant plusieurs jours, de manière à récupérer l'embryon à transférer à la receveuse. Il est rapidement devenu évident que cette technique n'était pas plus efficace que la reproduction humaine physiologique, et qu'ainsi la majorité des cycles ovulatoires de femmes fertiles ne permettaient pas de produire un embryon viable pouvant être récupéré et transféré avec succès. Le faible rendement de la technique, ainsi que l'émergence de l'épidémie de VIH au milieu des années 1980 a conduit à son abandon.

L'introduction du prélèvement ovocytaire non chirurgical, mais échoguidé et à l'aiguille par voie transvaginale, a redonné l'impulsion nécessaire au développement du don d'ovocytes. Un programme de don d'ovocytes consistant à recruter des donneuses, puis à stimuler leurs ovaires et recueillir leurs ovocytes, a été développé en Californie en 1987 par l'équipe des Drs Sauer, Paulson et Lobo. Il s'agissait du premier programme sollicitant activement et rémunérant les donneuses aux Etats-Unis [5].

Les résultats initiaux étant encourageants, avec de bons taux de grossesse, la méthode a été développée et appliquée au traitement de plusieurs types d'infertilité dont l'insuffisance ovarienne prématurée, la dysgénésie gonadique, les échecs répétés de FIV et les ovaires inaccessibles chirurgicalement (en raison notamment d'adhérences). Le don d'ovocytes a connu un essor particulier à partir de 1990, suite à trois publications importantes de l'équipe de Mark Sauer qui avait obtenu des succès dans un petit groupe de femmes de plus de 40 ans [4,6–8], permettant ainsi d'élargir ses indications aux femmes en péri-ménopause ou ménopausées.

## 1.2. Dispositions législatives et organisation du don d'ovocytes

### 1.2.1 En France

#### a. Introduction

Après la première naissance obtenue après don d'ovocytes décrite par Trounson *et al.* en 1983, de nombreuses équipes ont appliqué cette technique avec succès, dont des équipes françaises dans les années 1984-1985 [9,10]. Ces dernières appliquent au don d'ovocytes, dès le départ, les principes éthiques du don de sang que sont la gratuité et l'anonymat du don, et en garantissent la confidentialité [11]. Le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) émet des recommandations dès 1989, plaçant le don d'ovocytes dans le contexte du don d'un couple ayant des enfants à un couple infertile [12,13]. A la suite d'une large réflexion éthique et juridique, le don d'ovocytes a été légalisé et encadré en France à l'occasion de la première loi de bioéthique du 29 juillet 1994, réaffirmant les principes éthiques de volontariat, de gratuité et d'anonymat [14]. Ses modalités ont été révisées par les lois de bioéthique du 6 août 2004 et du 7 juillet 2011, ne remettant pas en question ces principes qui régissent le don d'éléments du corps humain [15,16]. A l'occasion de la dernière révision de la loi en 2011, le législateur a tenu compte de la situation préoccupante de l'accès au don d'ovocytes en France et des difficultés des couples demandeurs, prévoyant ainsi de nouvelles dispositions devant permettre un développement de l'activité [11].

#### b. Principes éthiques affirmés dans la loi

L'affirmation de la non-patrimonialité du corps humain et le respect de la dignité humaine sont des principes fondateurs des textes de loi en France. Dans le domaine de l'infertilité et du don de gamètes, ces principes visent à protéger les donneurs mais également les couples receveurs.

##### La gratuité du don

La rétribution du don d'ovocytes, sous quelque forme que ce soit, est interdite par la loi. Toute activité lucrative autour du don d'ovocytes est condamnée en France. L'article 16-6 du code civil précise ainsi : « *Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à*

*une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci » [14].*

La loi prévoit toutefois la prise en charge des frais occasionnés par le don, notamment ceux liés aux consultations, aux examens complémentaires, aux traitements de stimulation, aux hospitalisations, au transport et à la perte de temps de travail si nécessaire. Le défraiement des donneuses n'est pas forfaitaire mais doit être calculé à partir de justificatifs, garantissant qu'il ne s'agisse pas d'une rémunération déguisée et que leur motivation n'est pas d'ordre financier.

### L'anonymat du don

La situation du donneur de gamètes a été sécurisée à l'occasion de la dernière révision de la loi de bioéthique et la règle absolue de l'anonymat a été réaffirmée. Aucun lien de filiation ne peut exister entre le donneur et l'enfant issu du don. De même, l'obligation pour les couples receveurs de consentir à l'assistance à la procréation devant le président d'un Tribunal de Grande Instance ou devant notaire prévient les éventuelles contestations de filiation ultérieures de leur part (Art. L.2141-10 de la loi de bioéthique).

*« Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur celle du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu, ne peut être divulguée. »* (Art. L665-14 du Code de la Santé Publique).

### Le volontariat du don sous couvert d'une information éclairée

Le consentement de la donneuse, qui peut être révoqué à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes, doit être recueilli par écrit après délivrance d'une information exhaustive sur les conditions de réalisation, les risques éventuels et les contraintes de la procédure de don d'ovocytes.

### c. Législation concernant le couple receveur

En France, le recours à l'assistance médicale à la procréation, et par conséquent au don d'ovocytes, est destiné à pallier une infertilité dont le caractère pathologique doit être avéré, rendant impossible l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour convenance personnelle : *« L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie*

*d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.* » (Art. L.2141-2 de la loi de bioéthique).

Le couple ayant recours à ces techniques doit être composé d'un homme et d'une femme, tous deux vivants et en « âge de procréer », excluant donc l'accès aux couples homosexuels, aux femmes célibataires ou après le décès de l'un des conjoints. En pratique, l'âge physiologique de procréer est difficile à déterminer, en particulier pour l'homme, mais l'assurance maladie a limité la prise en charge financière des techniques d'AMP aux femmes de moins de 43 ans. Ainsi, le couple peut bénéficier d'une exonération du ticket modérateur au titre de « l'infertilité du couple » jusqu'à ce que la femme atteigne cet âge.

La nécessité pour le couple receveur d'être marié ou de justifier d'une vie commune de plus de deux ans n'est plus requise depuis la loi de juillet 2011, mais le praticien doit s'enquérir de la stabilité du couple.

#### d. Législation concernant la donneuse

Le recrutement des donneuses en France est dans la majorité des cas de type relationnel, les donneuses étant sensibilisées par la souffrance d'un couple demandeur qui leur est proche, bien que selon les termes de la loi le bénéfice du don ne puisse être subordonné « à l'apport d'un tiers donneur », de façon à éviter toute pression susceptible d'être exercée sur une tierce personne par les couples demandeurs [11].

L'information de la donneuse sur les risques et les contraintes liés à la technique doit être exhaustive. Son consentement libre et éclairé doit être recueilli, ainsi que celui de l'autre membre du couple le cas échéant.

La loi limite à dix le nombre d'enfants nés d'un même donneur en France. En matière de don d'ovocytes, il est cependant rare d'obtenir plus de deux enfants issus d'une même donneuse, la répétition des dons n'étant ni habituelle ni souhaitée en France (Art. L.1244-4 de la loi de bioéthique).

Depuis la loi de juillet 2011, la condition de maternité antérieure imposée jusqu'alors aux donneuses d'ovocytes a été supprimée : « *Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé. Il se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, dans les conditions prévues au titre IV du livre Ier de la deuxième partie. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement du donneur.* » (Art. 1244-2 de la loi de bioéthique).

Initialement, cette contrainte avait été mise en place dans le but de protéger les donneuses, notamment sur le plan émotionnel, en cherchant à éviter les complications psychologiques liées à la découverte secondaire d'une infertilité éventuelle qui aurait pu les conduire à fantasmer sur les supposées naissances consécutives à leur don. Toutefois cette exigence générait une limitation dans le recrutement des donneuses et augmentait leur âge moyen [11]. La nouvelle disposition, subordonnée à la conservation d'une partie des gamètes pour le propre usage de la donneuse, est d'application complexe et son décret d'application n'est toujours pas paru à ce jour.

L'exercice du don d'ovocytes est donc particulièrement encadré en France, dans une volonté de protection des différents acteurs : donneuses, couples receveurs mais aussi praticiens.

#### e. Organisation et limites de la prise en charge en France

D'après les chiffres de l'Agence de la Biomédecine, en 2011 en France, 848 nouvelles demandes ont été acceptées et 734 couples ont bénéficié d'un don d'ovocytes. Malgré la progression constante de l'activité de don d'ovocytes d'année en année, 1806 couples restaient en attente d'un don au 31 décembre 2011, la demande ne cessant d'augmenter dans le même temps [17].

Bien qu'en général la cohorte ovocytaire d'une donneuse soit répartie entre plusieurs couples receveurs, le nombre de prélèvements ovocytaires effectués en 2011 (402 donneuses prélevées) était très largement insuffisant car, à raison de deux couples receveurs pouvant bénéficier des ovocytes issus d'une donneuse en moyenne, il aurait fallu 900 donneuses supplémentaires pour résorber la liste d'attente des couples demandeurs et assurer les nouvelles demandes. Il en découle de longs délais d'attente pour les couples en attente de don d'ovocytes, entre 18 mois et 4 ans selon les régions et selon que le couple a pu sensibiliser une donneuse de son entourage ou non (tableau 1) [18]. En effet, cette mesure de recrutement relationnel permet aux couples d'avancer sur la liste d'attente.

Tableau 1 : délais d'attente d'un don d'ovocytes selon la présence ou l'absence de donneuse présentée par le couple receveur (source : Fédération des CECOS, données 2009 sur 17 centres)

Région	Centres	délai d'attente sans donneuse	délai d'attente avec donneuse
Alsace	Strasbourg	3 ans	24 mois
Aquitaine	Bordeaux	18 à 20 mois	idem
Auvergne	Clermont	20 mois	14 mois
Bourgogne	DIJON		
Bretagne	Rennes	18 mois	12 mois
Centre	TOURS	12 à 36 mois	12 à 18 mois
Champagne-Ardenne	Reims	Nd.	Nd.
Franche-Comté	Besançon	Nd.	Nd.
Ile de France	COCHIN	2,5 ans	12 mois
Ile de France	Jean Verdier	2 ans	12 mois
Ile de France	Tenon	4 ans	12 mois
Ile de France	Sèvres	2 ans	1 an
Midi -Pyrénées	Montpellier	3-4 ans	1 an
Nord-Pas de Calais	Lille	2 ans	6 mois
PACA	Nice	5 ans	16 mois
Picardie	Amiens	3ans	1 an
Rhône-Alpes	Grenoble	18 mois	18 mois

Nd. : non disponible

Le don d'ovocytes est donc insuffisamment développé. Les difficultés majeures dans la pratique quotidienne concernent essentiellement la problématique du recrutement des donneuses.

Les donneuses spontanées sont rares, probablement en partie à cause du manque d'information, à la fois à grande échelle par des campagnes d'information à destination du grand public, mais également à l'échelle individuelle par les professionnels de santé. Le principe de gratuité totale pourrait également exercer un effet freinateur important et certains suggèrent de proposer, en plus du défraiement prévu dans la loi, un dédommagement qui aurait le mérite de reconnaître socialement le « coût » de la démarche altruiste de la donneuse et servirait de mesure incitative. Mais d'autres redoutent que cela instaure une forme de pression qui serait à l'encontre du principe de volontariat, bien qu'il ne s'agisse pas d'une véritable rémunération (qui serait contraire au principe absolu d'indisponibilité des éléments du corps humain) [19].

Les dons occasionnels lors d'une tentative de fécondation *in vitro* chez des femmes déjà mères sont exceptionnels, le partage de la cohorte ovocytaire occasionnant une perte de chance de grossesse pour le couple donneur.

Les donneuses relationnelles représentent donc la majorité des donneuses, en étant sensibilisées par un couple de leur entourage en attente d'un don d'ovocytes.

Les couples infertiles, confrontés en France à de longs délais d'attente ou à une législation restrictive en matière de don d'ovocytes, notamment pour ce qui est de la limite d'âge maternel de prise en charge, sont donc amenés à se déplacer à l'étranger lorsqu'ils en ont la possibilité financière, en Europe dans la majorité des cas. Dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) de 2011, l'estimation du nombre de femmes françaises recourant au don d'ovocytes à l'étranger chaque année est de 1800 à 3600. Sur la base d'environ 600 couples pris en charge en France en 2009, 80% des prises en charge auraient été réalisées par les centres étrangers [18]. Ce phénomène est parfois appelé « tourisme procréatif », par commodité de langage ou par volonté délibérée d'en pointer les aspects négatifs, réels ou supposés, le risque étant que les soins ne répondent pas toujours aux exigences de qualité et d'équité qui prévalent en France. Toutefois, compte tenu de l'insuffisance de couverture des besoins et de la restriction de prise en charge aux femmes de moins de 43 ans en France, la majorité des couples français n'ont pas d'autre choix que de s'orienter vers l'étranger.

### **1.2.2. A l'étranger**

#### **a. Pratique du don dans les pays étrangers**

Plusieurs états européens n'autorisent pas le don d'ovocytes. Il s'agit de l'Allemagne, l'Autriche, l'Italie (depuis 2004), la Norvège, le Portugal et la Suisse. Diverses causes sont invoquées selon les pays et incluent la complexité du processus associée aux risques potentiels liés à la stimulation ovarienne et à la ponction ovocytaire, la dissociation de maternité impliquant le risque d'ingérence de la « mère » génétique dans la vie de l'enfant et de la mère gestatrice, le droit de n'avoir qu'une mère à la fois (Allemagne) et le risque de dérive avec commercialisation des gamètes (Italie) [19].

Le don d'ovocytes est accessible dans les pays suivants : la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Grèce, l'Irlande, les Pays-Bas, la République tchèque, le Royaume-Uni et la Suède, qu'il y ait une législation spécifique concernant la technique ou non.

D'autres nations en dehors de l'Europe proposent le don d'ovocytes, notamment l'Australie, le Canada, les Etats-Unis, Israël et la Nouvelle-Zélande [19].

## b. Législation concernant les donneuses

### Age

En Espagne, les donneuses sont âgées de 18 à 35 ans et la maternité antérieure n'est pas nécessaire, ni le consentement du conjoint. Le nombre d'enfants par donneuse est limité à six (tenant compte des propres enfants de la donneuse) [19].

Au Royaume-Uni, l'âge limite de la donneuse est fixé à 37 ans en raison du risque accru d'anomalies chromosomiques au delà de cet âge. La maternité antérieure est encouragée mais non imposée [19].

En Grèce, la donneuse doit être âgée d'au moins 23 ans et ne pas dépasser 31 ans. Elle doit obligatoirement avoir des enfants et être mariée, l'accord du mari étant exigé [19].

Aux Etats-Unis, l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) recommande que la donneuse ait entre 21 ans et 34 ans (en raison du risque accru d'aneuploïdies et des moindres taux de réussite lorsque l'âge maternel avance). Le recours à une donneuse de moins de 21 ans nécessite une évaluation psychologique par un professionnel de la santé mentale [20].

### Consentement

Le don est volontaire et le consentement de la donneuse, libre, éclairé et recueilli sous forme écrite, est requis dans tous les pays [19].

### Rémunération

La gratuité du don de gamètes est prônée dans les pratiques et les lois européennes. Toutefois, dans la plupart des pays, les centres défraient les donneuses, certains versant en plus une indemnité compensatoire prenant en considération la pénibilité de la tentative, voire parfois la perte de salaire comme en Grèce [19].

Aux Etats-Unis à l'inverse, le don d'ovocytes est une activité rémunérée, la transformant en véritable commerce, avec sélection des donneuses sur catalogues selon des critères physiques ou de niveau socio-économique [21].

### Anonymat

La question de l'anonymat est traitée de manière différente dans les divers pays européens, mais en aucun cas l'enfant ne se voit imposer la connaissance de son origine génétique.

Le droit à l'anonymat de la donneuse est imposé par trois pays : le Danemark, l'Espagne et la Grèce, dans le but de protéger les couples receveurs et la donneuse, mais aussi le secret médical et l'enfant de sorte à ne pas influencer sur la vie future de ce dernier. L'accès à certaines informations non identifiantes est néanmoins possible en cas de nécessité thérapeutique ou lorsque la vie de l'enfant est en danger.

Le non-anonymat est possible en Belgique, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. En Suède, l'identité de la donneuse est accessible à l'enfant dès qu'il fait preuve d'une « maturité suffisante » [19].

#### c. Législation concernant les receveuses

Contrairement à la France qui impose qu'un embryon soit conçu avec les gamètes d'au moins un des membres du couple, l'Espagne autorise le double don de gamètes depuis 1988 et la Grèce depuis 2005 [19].

En Espagne, les receveuses sont acceptées sans obligation de vie en couple, et comme en Belgique ou en Grèce jusqu'à l'âge de 50 ans. Le Danemark et le Royaume-Uni limitent l'accès au don d'ovocytes aux femmes de moins de 45 ans [19].

En revanche, aux Etats-Unis, aucune limite d'âge n'est appliquée à la receveuse [4].

Les dispositions réglementaires concernant le don d'ovocytes sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Récapitulatif des dispositions règlementaires concernant le don d'ovocytes dans différents pays à travers le monde

	France	Espagne	Grèce	République tchèque	Belgique	Pays-Bas	Danemark	Suède	Royaume-Uni	Etats-Unis
<b>Double don de gamètes</b>	non	oui	oui	NS	NS	NS	NS	NS	NS	oui
<b>Donneuse :</b>										
- âge (années)	< 37	18-35	23-31	NS	NS	NS	NS	NS	< 37	21-34
- maternité antérieure	oui	non	oui	NS	NS	NS	NS	NS	encouragée	NS
- mariée	non	NS	oui	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
- accord du conjoint	oui	non	oui	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
- limitation nb d'enfants	< 10	< 6	NS	aucune	NS	NS	NS	NS	NS	NS
- consentement	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
- rémunération	non	indemnité	indemnité	indemnité	NS	NS	NS	NS	NS	oui
- anonymat	oui	oui	oui	NS	oui/non	non	oui	non	non	selon Etat
<b>Receveuse :</b>										
- en couple	oui	non	NS	NS	non	non	non	non	non	non
- limite d'âge	43 ans	50 ans	50 ans	NS	50 ans	NS	45 ans	NS	45 ans	aucune

NS : non spécifié  
nb : nombre

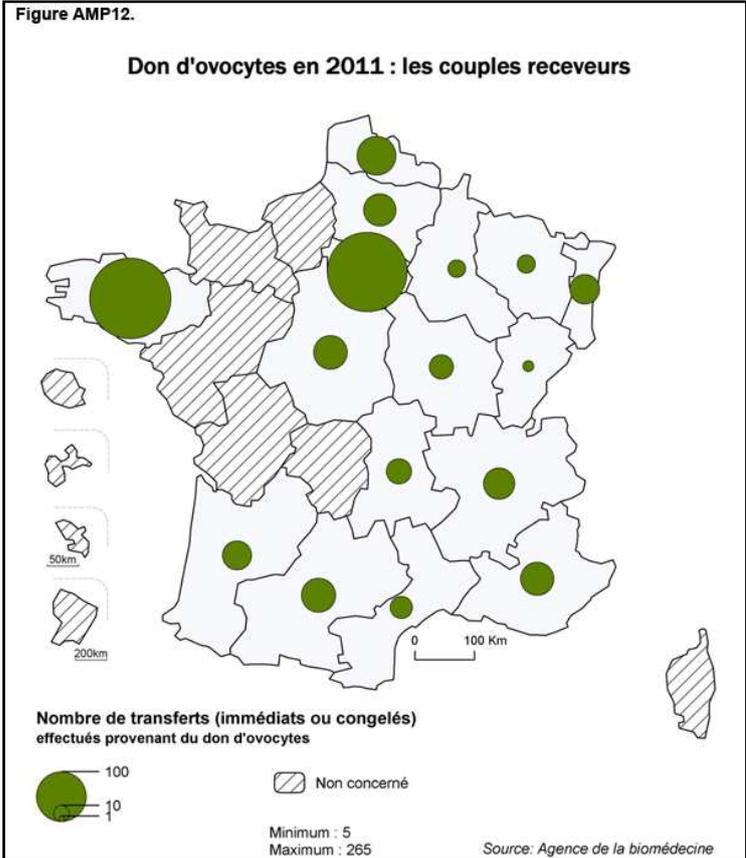
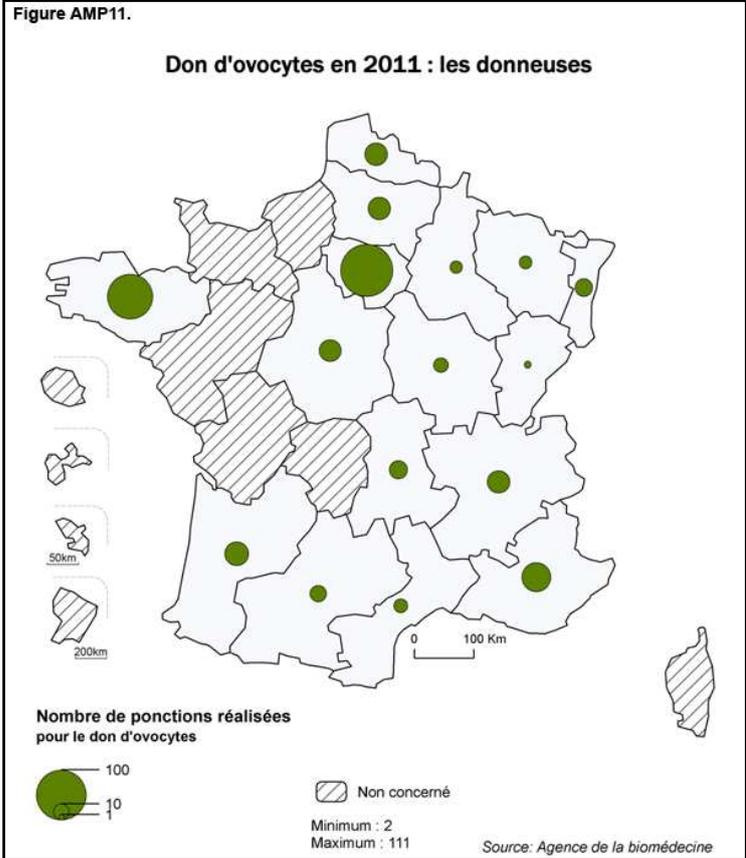
### 1.3. Données épidémiologiques

La demande de don d'ovocytes en France ne cesse d'augmenter, comme en témoigne le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine de 2011 [17]. Le nombre de couples receveurs a augmenté entre 2008 et 2011, passant de 487 à 734. En 2011, dans 25 centres actifs, 676 transferts frais et 303 transferts d'embryons congelés (979 transferts embryonnaires au total) ont été réalisés après don d'ovocytes, permettant la naissance de 208 enfants. La même année, 402 prélèvements ovocytaires ont été effectués en vue de don. Parmi toutes les donneuses, 7 femmes (1,7%) ont donné une partie de leurs ovocytes au cours d'une FIV réalisée pour elles-mêmes (tableau 3). L'offre de don d'ovocytes est inégalement répartie sur le territoire et l'activité est variable selon les régions. En 2011, 10 régions ne proposent pas cette technique. Les régions les plus actives sont l'Ile-de-France et la Bretagne qui assurent près de la moitié de l'activité (figure 1).

Tableau 3 : Don de gamètes en France de 2008 à 2011 (source : Agence de la biomédecine)

	2008	2009	2010	2011
<b>Don de spermatozoïdes</b>				
<b>Donneurs</b>				
Nombre de donneurs acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	312	400	306	233
<b>Dons</b>				
Nombre de paillettes congelées dans l'année issues des donneurs acceptés dans l'année	15347	22736	16085	11714
<i>Nombre de paillettes congelées/donneur</i>	<i>49.2</i>	<i>56.8</i>	<i>52.6</i>	<i>50.3</i>
Nombre de paillettes utilisées dans l'année	10189	9396	10175	9968
Nombre de paillettes en stock au 31 décembre de l'année	60348	66125	77897	88932
<b>Couples receveurs</b>				
Nombre de demandes d'AMP avec spermatozoïdes de donneur dans l'année	2068	2314	2980	2886
<i>Nombre de demandes d'AMP dans l'année/donneur accepté dans l'année</i>	<i>6.6</i>	<i>5.8</i>	<i>9.7</i>	<i>12.4</i>
Nombre de couples ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec les spermatozoïdes d'un donneur dans l'année	2765	2759	2687	2483
<b>Don d'ovocytes</b>				
<b>Donneuses</b>				
Ponctions réalisées dans l'année	276	328	356	402
Dons exclusifs	264	318	346	384
Dons au cours d'une FIV/ICSI	11	10	9	7
Non renseigné	1	0	1	11
<i>% de dons au cours d'une FIV</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>2.5</i>	<i>1.7</i>
<b>Couples receveurs</b>				
Nouvelles demandes acceptées	779	921	840	848
Couples ayant bénéficié d'une AMP avec don d'ovocytes	487	570	639	734
Couples en attente de don d'ovocytes au 31/12 de l'année	1678	1673	1322	1806

Figure 1 : Activité de don d'ovocytes en France en 2011 – les donneuses et les couples receveurs (source : Agence de la biomédecine)



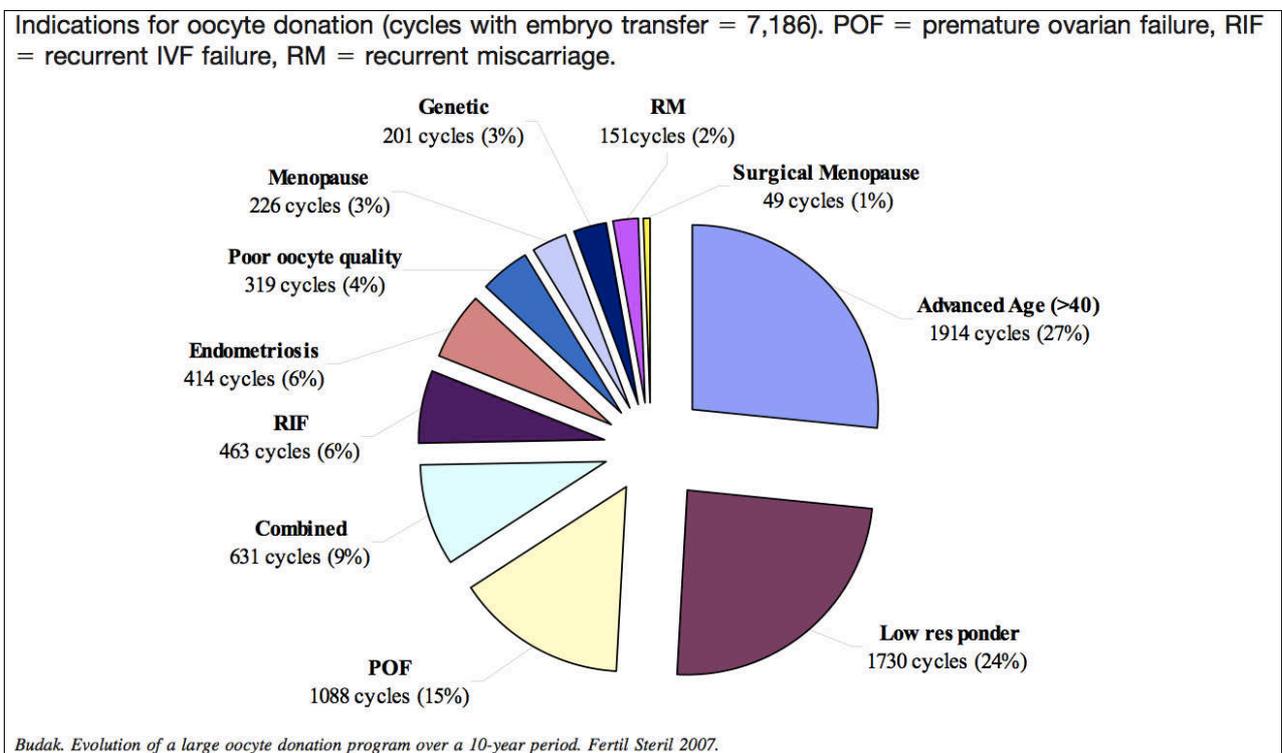
## 1.4. Modalités du don d'ovocytes

### 1.4.1. Indications

Le don d'ovocytes est une technique d'assistance à la procréation s'adressant aux femmes ayant une insuffisance ovarienne exocrine, que les ovaires soient fonctionnels ou non. Son indication originale était l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) [3,22], définie par l'association d'une aménorrhée de 4 mois avec des gonadotrophines élevées ( $FSH > 40$  UI/l) sur deux prélèvements distincts séparés de quelques semaines, chez une femme de moins de 40 ans [23]. Les indications plus récentes incluent l'âge maternel avancé (chez des femmes ménopausées ou non), la réserve ovarienne diminuée, l'infertilité secondaire aux traitements de pathologies tumorales [24], les échecs répétés de tentatives de fécondation *in vitro* [25] et les maladies génétiques maternelles transmissibles [26].

Dans une étude espagnole portant sur 10 537 cycles sur une période de 10 ans, Budak *et al.* répertorient différentes indications dont l'âge maternel avancé ( $> 40$  ans), la mauvaise réponse en FIV (moins de 5 ovocytes recueillis chez des femmes de moins de 40 ans), l'insuffisance ovarienne prématurée, les échecs répétés de FIV, l'endométriose, la faible qualité ovocytaire (plus de 5 ovocytes recueillis chez des femmes de moins de 40 ans), la ménopause naturelle ( $\geq 40$  ans), les causes génétiques (dont le syndrome de Turner), les fausses couches répétées d'étiologie indéterminée, la ménopause chirurgicale ( $< 40$  ans) et les causes mixtes lorsque plus d'une indication était présente (figure 2) [27].

Figure 2 : Indications du recours au don d'ovocytes (source : Budak. Evolution of a large oocyte donation program over a 10-year period. Fertil Steril 2007)



### 1.4.2. Techniques

#### a. Modalités de la préparation endométriale

La préparation endométriale des receveuses est une condition nécessaire à l'implantation des embryons obtenus à partir des ovocytes recueillis, au cours d'une période précise appelée fenêtre implantatoire. Au cours du cycle menstruel normal, un cycle hormonal très subtil permet les modifications physiologiques histologiques de la muqueuse utérine nécessaires à l'implantation de l'embryon. Cette séquence hormonale, sous la dépendance des œstrogènes en première partie de cycle, puis des œstrogènes et de la progestérone en deuxième partie de cycle, est le modèle suivi lors de la mise en place d'un traitement hormonal substitutif, pour optimiser les chances d'implantation et de grossesse lors du transfert embryonnaire.

Lors des toutes premières tentatives de don d'ovocytes chez des femmes présentant une IOP, une substitution œstrogéno-progestéronique séquentielle était administrée dans le but de mimer parfaitement celle d'un cycle ovulatoire et de permettre les transformations physiologiques de la muqueuse utérine [2].

Depuis, les traitements utilisés chez les receveuses s'apparentent à ceux utilisés pour les transferts d'embryons congelés issus d'assistance à la procréation intraconjugale. Initialement, des protocoles complexes avec des augmentations et diminutions de la dose quotidienne d'estradiol ont été appliqués. Puis, ces protocoles ont été simplifiés, avec une augmentation progressive des doses d'œstrogènes suivie du maintien d'une dose maximale fixe jusqu'au jour du transfert [28], voire une dose fixe d'estradiol durant toute la préparation. L'administration d'estradiol se fait soit par voie orale (valérate d'estradiol) soit par voie transdermique (patch ou gel), la voie vaginale étant moins fréquente [29].

Les équipes espagnoles pratiquant le don d'ovocytes utilisent un protocole séquentiel : la dose de valérate d'œstradiol est de 2 mg/j durant les huit premiers jours, de 4 mg/j durant les trois jours suivants et de 6 mg/j jusqu'au test de grossesse [27].

Les modalités de la préparation endométriale dépendent également du statut ovarien des receveuses, celles ayant une fonction ovarienne conservée devant effectuer une injection intramusculaire d'un analogue de la GnRH sous forme retard (triptoréline, Décapeptyl®), au cours du cycle précédant celui du transfert, pour la suppression hypophysaire, indispensable afin d'empêcher la croissance folliculaire et les interférences entre les hormones endogènes et les hormones exogènes. Cette phase de désensibilisation est inutile chez les femmes ovarioprives qui peuvent débiter d'emblée les œstrogènes [28].

Après deux semaines d'administration d'estradiol, l'endomètre est généralement prêt à recevoir les embryons et un traitement progestéronique peut être débuté [27]. L'administration de la progestérone peut se faire par voie orale, vaginale ou intramusculaire. Cependant, la progestérone orale est faiblement absorbée et la voie vaginale a été décrite comme étant la plus efficace pour la préparation endométriale [30,31]. La dose quotidienne varie de 200 à 800 mg.

#### b. Protocoles utilisés pour la préparation endométriale

En cas de cycle synchronisé, où le cycle de la receveuse est accordé avec celui de la donneuse, un cycle artificiel est généralement utilisé. Il consiste en une substitution œstrogéno-progestéronique précédée, si la femme a une fonction ovarienne conservée, d'une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par un analogue de la GnRH. La progestérone est débutée le jour de la ponction de la donneuse ou le lendemain, et le transfert des embryons frais est réalisé entre le deuxième et le cinquième jour qui suivent la ponction [28]. La synchronisation, qui suppose l'appariement d'une donneuse et d'une receveuse, puis

l'initiation du traitement et sa surveillance en parallèle pour les deux jusqu'au transfert d'embryons, est une tâche ardue et contraignante. Mais elle se justifiait initialement car elle permettait le transfert d'embryons frais, avec des taux de succès supérieurs [4].

En cycle asynchrone, les embryons issus du don d'ovocytes sont congelés et transférés de manière différée par rapport à la ponction de la donneuse. Le schéma de préparation endométriale est identique à celui des cycles synchronisés [28].

La vitrification ovocytaire, utilisée de longue date à l'étranger et autorisée en France depuis la révision de la loi de bioéthique de juillet 2011, permet de lever la contrainte de la synchronisation. La dévitrification puis la mise en fécondation des ovocytes de la donneuse permet un transfert d'embryons frais chez la receveuse ayant préalablement reçu un traitement pour préparer son endomètre. L'apport de la vitrification dans un programme de don d'ovocytes est considérable, car cette méthode est très efficace et permet dans le même temps un allègement de la procédure en rendant obsolète la contrainte de synchronisation [28].

#### c. Les banques d'ovocytes

L'obtention de taux de réussite comparables avec les ovocytes vitrifiés que lors des cycles de transferts frais a relancé l'intérêt pour les banques d'ovocytes [32], selon le même modèle que les banques de sperme. Plusieurs études portant sur de larges séries cliniques utilisant des banques d'ovocytes en Espagne ou aux Etats-Unis ont rapporté des taux de succès remarquables, tout en permettant une simplification du processus pour la donneuse et la receveuse [33,34]. Les banques d'ovocytes présentent également d'autres avantages, en rendant la technique de don d'ovocytes plus productive, plus économique et potentiellement plus sûre grâce à la possibilité de mise en quarantaine des ovocytes durant six mois ou plus, permettant la recherche de maladies infectieuses chez les donneuses [33].

#### d. Le bilan préconceptionnel des receveuses

En cas d'insuffisance ovarienne prématurée, le risque d'anomalie chromosomique est supérieur à celui de la population générale, justifiant la réalisation d'un caryotype [35,36], notamment dans le but de rechercher un syndrome de Turner (défini par l'absence ou l'anomalie d'un des chromosomes X). La grossesse chez une femme atteinte d'un tel syndrome, même en mosaïque, est une grossesse à très haut risque, parfois mortel [37], en raison notamment des complications cardiovasculaires (dissection aortique, hypertension

artérielle sévère) exacerbées par l'augmentation de la sollicitation cardiaque pendant la grossesse.

La Fédération Française d'Etude de la Reproduction (FFER) a émis en 2008 des recommandations concernant la prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes de syndrome de Turner [38]. Ainsi, il est impératif de réaliser un bilan préconceptionnel complet comprenant en particulier une exploration cardiologique spécialisée avec Holter tensionnel, échographie cardiaque et imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique, pouvant conduire à renforcer la surveillance, ou même à contre-indiquer la grossesse (et par conséquent la procédure de don d'ovocytes) en cas de dilatation aortique. Une surveillance cardiovasculaire spécifique est également recommandée durant la grossesse, en particulier au troisième trimestre, ainsi que dans le post-partum immédiat. Elle doit évaluer à la fois l'équilibre tensionnel, la fonction cardiaque et le diamètre de l'aorte ascendante [38].

Dans une étude portant sur 93 grossesses obtenues par don d'ovocytes chez des femmes ayant un syndrome de Turner, Chevalier *et al.* ont mis en évidence un risque élevé de décès maternel en rapport avec une dissection aortique, ainsi qu'un risque augmenté de prééclampsie avec les complications fœtales qui lui sont associées, parmi les femmes qui n'avaient pas été prises en charge suivant les recommandations de 2008 [39].

Avec l'augmentation de l'âge maternel, on observe une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires, du diabète, de l'hypertension artérielle (HTA) et du cancer du sein. Ces pathologies peuvent être exacerbées durant la grossesse. L'ASRM recommande par conséquent un certain nombre d'exams complémentaires supplémentaires chez les receveuses de plus de 40 ans, comprenant d'une part un bilan sanguin avec ionogramme complet, évaluation des fonctions rénale et hépatique, dépistage du diabète et bilan lipidique, et d'autre part un électrocardiogramme et une mammographie [20].

### **1.4.3. Taux de grossesse et facteurs associés**

Les taux de grossesse après don d'ovocytes ont été élevés dès l'introduction de la méthode en tant que traitement de l'infertilité. Des améliorations progressives dans les techniques de procréation assistée ont permis d'augmenter les taux de succès en don d'ovocytes également, avec des taux de naissance rivalisant ou surpassant même ceux observés chez les femmes jeunes en fécondation *in vitro* conventionnelle. Depuis l'introduction de la technique, les taux

de naissance par transfert d'embryon n'ont cessé de croître : ils étaient de 25% dans les années 1980, de 30-40% dans les années 1990 et dépassent les 50% depuis 2000 [4].

En Europe, des taux de grossesse élevés sont également obtenus après don d'ovocytes. Ferraretti *et al.* rapportent en 2009 un taux de grossesse par transfert de 42,3% d'après les données des registres européens de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [40].

Un certain nombre d'éléments cliniques ont été identifiés comme étant responsables du succès d'un programme de don d'ovocytes, à commencer par l'âge de la donneuse, le facteur le plus important puisqu'il est étroitement associé à la qualité ovocytaire qui permet une meilleure qualité embryonnaire [41–44]. L'impact de l'âge et de la réceptivité endométriale de la receveuse est plus débattu. Certains auteurs ont trouvé des taux de grossesse moindres chez les receveuses d'âge avancé, suggérant un impact négatif de la sénescence utérine [45–48]. Pour Soares *et al.*, un âge de la receveuse supérieur à 45 ans est corrélé à un taux de grossesse moindre et à un taux de fausse couche plus élevé [49]. Mais de nombreux autres auteurs n'ont pas observé ce phénomène [50–55], donnant un rôle prépondérant à l'ovocyte. Les autres facteurs associés à des taux de réussite moindres sont un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, la présence d'un hydrosalpinx et le tabagisme de la receveuse. A l'inverse, l'endométriose et l'adénomyose ne semblent exercer aucune influence négative en don d'ovocytes [56]. La qualité embryonnaire, la méthode de transfert et la qualité de la préparation endométriale sont également des facteurs prépondérants [28].

## **1.5. Issues des grossesses après don d'ovocytes**

### **1.5.1. Complications maternelles**

Le don d'ovocytes permet à des femmes dans l'impossibilité de concevoir avec leurs propres ovocytes d'accéder à la maternité, parfois à des âges avancés, voire au delà de la ménopause. L'âge maternel avancé est connu pour être associé à une morbi-mortalité maternelle supérieure [57–59]. Plusieurs études se sont intéressées aux issues maternelles après don d'ovocytes chez les femmes ayant un âge avancé. Pour Michalas *et al.*, les femmes ayant recours au don après l'âge de 40 ans sont à plus haut risque de diabète gestationnel, de prééclampsie et de thrombophlébite [60]. Au delà de 45 ans, une augmentation de la

prévalence de l'hypertension artérielle, de la prééclampsie, de la rupture prématurée des membranes, des hémorragies du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> trimestre, ainsi que de l'accouchement prématuré est également rapportée [49,61].

Mais les risques après don d'ovocytes ne sont pas uniquement liés à l'âge maternel. Ainsi, dans une étude comparant les issues de grossesse après don d'ovocytes chez des femmes > 50 ans et des femmes ≤ 42 ans, Kort *et al.* trouvent des risques élevés de pathologies hypertensives et de césarienne dans les deux groupes [62]. De même, Henne *et al.* rapportent des taux élevés d'accouchement prématuré, de prééclampsie et de travail prolongé nécessitant une césarienne chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes, même après ajustement sur l'âge maternel et les grossesses multiples, suggérant un effet propre du don d'ovocytes [63].

D'autres complications maternelles sont associées au don d'ovocytes, notamment l'accouchement par césarienne dont la prévalence est particulièrement élevée, allant de 40% à 76% selon les études [64], et pouvant même atteindre 100% parmi les femmes ayant un âge maternel extrême (50-65 ans) [61].

### **1.5.2. Complications périnatales**

Dans la plupart des études évaluant les issues de grossesse après don d'ovocytes, peu de complications néonatales ont été observées. L'augmentation des risques par rapport à la population générale a été essentiellement rapportée à la forte prévalence des grossesses multiples [26,65]. Söderström-Anttila *et al.* ne trouvent ainsi pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou d'accouchement prématuré parmi les singletons, comparés à la population générale [66].

Mais certains auteurs mettent en évidence une augmentation des complications périnatales indépendamment du type de grossesse. Ainsi, Simchen *et al.* ont comparé les issues de 42 grossesses gémellaires après don d'ovocytes chez des femmes de 40 ans et plus à celles de 417 grossesses gémellaires dans la population générale, et trouvent des risques augmentés d'accouchement prématuré avant 34 SA (OR = 2,0 [1,0-3,9]) ou de poids de naissance inférieur à 2500g (OR = 2,2 [1,3-3,8]) après don [67]. De même, dans une étude portant sur 375 enfants nés après don d'ovocytes, Malchau *et al.* décrivent une augmentation du risque de faible poids de naissance, en comparaison avec les grossesses obtenues par FIV classique, FIV/ICSI ou spontanées, que ce soit pour les grossesses multiples ou les singletons [68].

### **1.5.3. Risque de pathologies hypertensives induites par la grossesse**

Dans les grossesses obtenues par don d'ovocytes, un risque particulier d'HTA gravidique et de prééclampsie est rapporté dans la littérature, allant de 16% à 40% des cas selon les études [64], et résultant probablement d'une augmentation de l'incidence des pathologies placentaires [26]. Il a été suggéré que l'augmentation du risque serait liée à l'âge maternel avancé, à la nulliparité et à l'insuffisance ovarienne [26]. Toutefois, Sheffer-Mimouni *et al.* ont montré qu'il ne s'agissait pas de facteurs de risque indépendants de pathologies hypertensives, concluant que l'augmentation de la prééclampsie après don d'ovocytes est le résultat d'une réponse immunitaire altérée [69]. De même, Le Ray *et al.* observent un risque de prééclampsie trois fois supérieur chez les femmes  $\geq 43$  ans ayant eu un don d'ovocytes par rapport à celles n'ayant pas eu de FIV, en tenant compte des facteurs de confusion que sont la parité et le type de grossesse (ORa = 3,3 [1,2-8,9]) [70]. Un taux augmenté de pathologies hypertensives gestationnelles après don d'ovocytes a même été retrouvé chez les femmes de moins de 35 ans comparées à celles de plus de 40 ans dans une étude [71].

## **1.6. Objectifs de notre étude**

Nous avons vu dans cette première partie que le don d'ovocytes est une méthode palliative de prise en charge de l'infertilité, ayant fait la preuve de sa faisabilité et de son efficacité, et pouvant être appliquée à de nombreuses causes d'infertilité. La législation française, bien que restrictive sur certains points, offre un cadre éthique donnant à la fois du sens à la démarche des couples, mais également des garanties techniques et sécuritaires. Malgré le savoir-faire et les bons résultats obtenus, les délais d'attente importants générés par l'insuffisance de couverture des besoins et les restrictions d'accès concernant les femmes de plus de 43 ans ou les femmes célibataires ont contribué à développer le « tourisme procréatif », poussant les femmes en ayant la possibilité financière à se tourner vers les centres étrangers. Cela soulève de nombreuses questions liées à la diversité des pratiques et des principes éthiques ou réglementaires observés dans les pays où se rendent les couples français [21].

Plusieurs études se sont également intéressées aux issues de grossesse après don d'ovocytes et ont décrit une augmentation des complications après utilisation de cette technique, essentiellement obstétricales et maternelles, mais aussi périnatales [26,62–64],

particulièrement en cas d'âge maternel avancé [49,60,61] ou de grossesse gémellaire [64,67,72].

Ainsi, dans un premier temps, nous avons voulu comparer les modalités de la prise en charge en don d'ovocytes entre le service de Médecine de la reproduction de l'hôpital Cochin et les centres d'assistance à la procréation étrangers, et décrire les différences de pratique entre ces centres.

Dans un second temps, nous avons comparé les issues obstétricales en fonction du lieu de réalisation du don d'ovocytes, de manière à évaluer l'impact des différences de pratiques sur le déroulement de la grossesse.

## 2. PATIENTES ET METHODES

### 2.1. Méthodologie de l'étude et populations étudiées

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période d'environ trois ans, entre le 1er janvier 2010 et le 2 avril 2013, dans deux services de l'hôpital Cochin : le service de Médecine de la Reproduction et le service d'Obstétrique (maternité Port Royal). Toutes les femmes ayant obtenu une grossesse après don d'ovocytes et ayant accouché après 22 SA durant la période étudiée ont été incluses. Deux populations de femmes ont ainsi été étudiées :

- le premier groupe incluait les femmes qui avaient bénéficié d'une fécondation *in vitro* (FIV) avec don d'ovocytes dans le service de Médecine de la Reproduction de l'hôpital Cochin et qui avaient accouché durant la période d'étude, quel que soit leur lieu d'accouchement ;
- le deuxième groupe était constitué des femmes ayant accouché à la maternité Port Royal durant la période d'étude après avoir eu recours à un don d'ovocytes à l'étranger. Pour des raisons de faisabilité, dans ce groupe, seules les femmes de 43 ans et plus ont pu être prises en compte. Par ailleurs, seules les femmes suivies à la maternité Port Royal depuis le début de leur grossesse ont été retenues, celles ayant été transférées pour pathologie maternelle ou fœtale au cours de la grossesse n'ayant pas été incluses.

Pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, tous les dossiers d'infertilité ont été revus un à un. Les données manquantes concernant les issues de grossesse ont ensuite été recueillies à partir des comptes-rendus d'accouchement obtenus par courrier ou par fax auprès de la maternité où l'accouchement avait eu lieu, et complétées lors d'un entretien téléphonique après information des femmes par courrier.

Pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, tous les dossiers obstétricaux ont été revus un à un. Les informations concernant l'infertilité (telles que la durée, l'indication du recours au don d'ovocytes,...) et les modalités exactes du don d'ovocytes ont été complétées lors d'un entretien téléphonique après information des femmes par courrier.

## **2.2. Facteurs étudiés**

### **2.2.1. Caractéristiques maternelles**

Les caractéristiques socio-démographiques des femmes ont été comparées dans les deux groupes : âge, origine géographique, catégorie socio-professionnelle (CSP) et niveau de la maternité où l'accouchement a eu lieu.

Les antécédents médico-obstétricaux des femmes ont également été comparés dans les deux groupes : indice de masse corporelle (IMC), tabagisme actif pendant la grossesse, gestité et parité, antécédents maternels d'hypertension artérielle, de diabète ou d'utérus cicatriciel, et enfin durée d'infertilité.

### **2.2.2. Données relatives à l'infertilité**

Les indications du recours au don d'ovocytes ont été étudiées dans les deux populations et stratifiées selon la fonction ovarienne. En cas d'ovaires fonctionnels, il s'agissait soit d'une réserve ovarienne altérée, soit d'échecs répétés de FIV, soit d'un âge maternel avancé (femmes non ménopausées) ou soit du risque de transmission d'une maladie génétique (chromosomique ou génique). En cas d'ovaires non fonctionnels, ces indications étaient réparties entre insuffisance ovarienne prématurée, définie par l'existence d'une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieure à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts réalisés à quelques semaines d'intervalle [23] ; insuffisance ovarienne d'origine iatrogène (après chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) ; âge maternel avancé dans le cas des femmes ménopausées, ou syndrome de Turner.

Puis les modalités de prise en charge des femmes en don d'ovocytes dans les deux populations ont été comparées : lieu de la prise en charge, caryotype de la receveuse, réalisation d'un bilan cardio-vasculaire préalable au transfert, type de préparation endométriale avant le transfert et traitement par aspirine en période péri-conceptionnelle.

Par ailleurs, les modalités spécifiques du don d'ovocytes ont été comparées entre les groupes. Ainsi, nous nous sommes intéressés au mode de conception (don d'ovocytes seul ou recours à un double don de gamètes), au rang du transfert d'embryons, à l'âge de la donneuse, au type

d'embryons transférés (frais ou congelés), au nombre d'embryons transférés, à l'opportunité de congélation d'embryons surnuméraires, au nombre d'embryons s'étant implantés à 7 SA (déterminé échographiquement), à la survenue d'une réduction embryonnaire (spontanée ou médicale) et au type de grossesse à 14 SA (unique, gémellaire, triple ou quadruple).

### **2.2.3. Issues obstétricales, maternelles et périnatales**

Les issues obstétricales, maternelles et périnatales ont été comparées entre les 2 populations :

- les issues obstétricales étudiées étaient le terme à l'accouchement et notamment l'accouchement prématuré avant 37 SA (prématurité globale), entre 33 et 36 SA (prématurité modérée) et à 32 SA ou moins (prématurité sévère) ; le terme à la rupture en cas de rupture prématurée des membranes (avant 37 SA) ; les anomalies d'insertion placentaire (placenta prævia, recouvrant ou accreta) ; l'hématome rétro-placentaire ; le mode d'entrée en travail (travail spontané, déclenchement artificiel ou césarienne programmée) et la voie d'accouchement (accouchement par voie basse spontanée ou instrumentale, césarienne).
- les complications maternelles étudiées étaient l'hypertension artérielle (HTA) gravidique définie par une TA supérieure ou égale à 140/90 de manière isolée ; la prééclampsie, associant à l'HTA une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 h ; le HELLP syndrome défini par une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> ; le diabète gestationnel caractérisé par une glycémie à jeun > 0,92 g/l et/ou une glycémie deux heures après le repas > 1,20 g/l ou une valeur de glycémie après ingestion de 75g de glucose supérieure aux seuils définis par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF) et la Société Francophone du Diabète (SFD) en 2010 [73] ; l'hémorragie du postpartum sévère définie par une hémorragie supérieure à 500 ml et nécessitant la mise sous sulprostone (Nalador®), une transfusion de culots globulaires, une embolisation des artères utérines ou un geste chirurgical à type de ligatures artérielles, plicature utérine ou hystérectomie d'hémostase ; le transfert maternel en réanimation et enfin les complications survenues après l'accouchement telles qu'une reprise chirurgicale, la persistance d'une HTA découverte durant la grossesse, les complications thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), une dépression ayant nécessité le recours à un traitement médicamenteux ou une incontinence urinaire.

- les issues néonatales étudiées étaient le poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) défini par un poids de naissance inférieur au dixième percentile (selon les courbes de Lubchenco [74]) ; la mort fœtale *in utero* (MFIU) ; les anomalies congénitales ; l'interruption médicale de grossesse (IMG) ; le score d'Apgar à 5 minutes inférieur ou égal à 7 ; le transfert en néonatalogie ou le décès néonatal.

## **2.3. Analyse statistique**

### **2.3.1. Stratégie d'analyse**

Dans un premier temps, ces issues obstétricales, maternelles et périnatales ont été comparées dans les deux groupes. Lorsque la complication étudiée était la prématurité, le poids de naissance ou le score d'Apgar à 5 minutes, les analyses ont été réalisées en excluant les morts fœtales *in utero* et les interruptions médicales de grossesse.

Dans un second temps, les complications significativement différentes entre les groupes ou dont les taux étaient particulièrement élevés par rapport à la population générale ont été comparées en stratifiant sur le type de grossesse (singleton ou grossesse multiple).

Enfin, les facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu un don d'ovocytes ont été étudiés à l'aide d'analyses uni et multivariées. Tous les facteurs associés à la prééclampsie en univarié tels que l'origine géographique, la primiparité, la durée d'infertilité, l'âge de la donneuse  $\geq 35$  ans et la grossesse multiple ont été inclus dans les analyses multivariées.

### **2.3.2. Méthodes statistiques utilisées**

L'analyse statistique univariée a été effectuée pour la comparaison des effectifs à l'aide du test du Chi ( $n \geq 5$ ) ou de Fisher ( $n < 5$ ), et pour la comparaison des moyennes à l'aide du test de Student. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de modèles de régression logistique qui incluaient uniquement les caractéristiques maternelles et obstétricales significatives en analyse univariée ( $p < 0,2$ ). Le logiciel utilisé était Stata Version 11.0 (Collège station, Texas).

### 3. RESULTATS

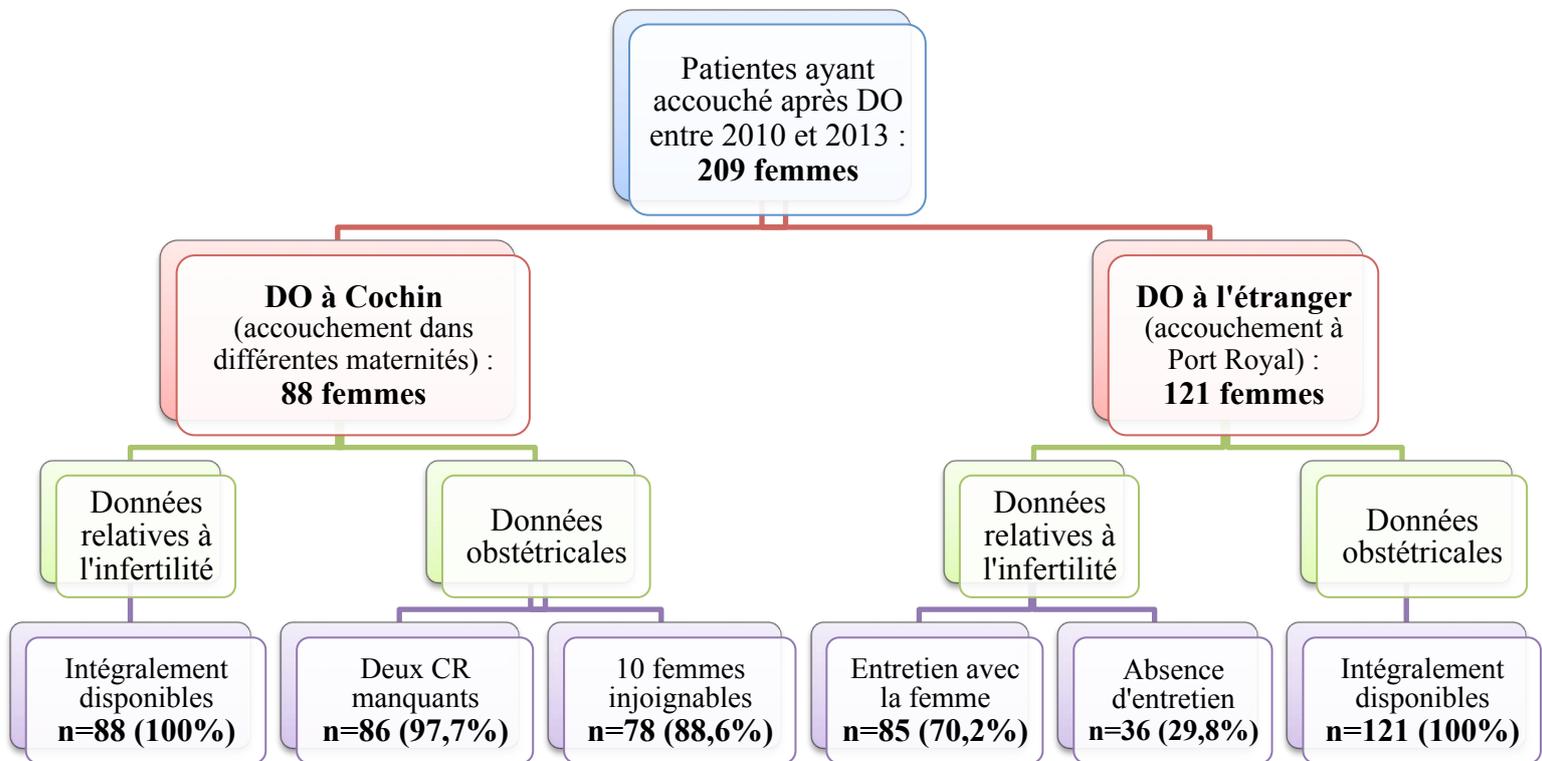
Notre étude a porté sur 209 femmes ayant obtenu une grossesse après don d'ovocytes et ayant accouché entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 2 avril 2013. Parmi ces femmes, 88 ont bénéficié d'un don d'ovocytes dans le service de Médecine de la reproduction de l'hôpital Cochin et ont ensuite accouché dans la maternité de leur choix, et 121 ont bénéficié d'un don d'ovocytes à l'étranger avant d'être suivies et d'accoucher à la maternité Port Royal de l'hôpital Cochin.

#### 3.1. Détails du recueil des données

Pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, les données relatives à l'infertilité, obtenues par consultation du dossier d'infertilité de chaque patiente, ont pu être recueillies dans leur totalité (n=88, 100%). Concernant les données obstétricales, certaines informations étaient manquantes pour deux patientes car deux comptes-rendus n'avaient pas pu être récupérés, la maternité d'accouchement, située en Guyane, n'étant pas connue avec précision (n=86, 97,7%). De même, les données sur les complications du post-partum étaient incomplètes, dix femmes n'ayant pas pu être jointes par téléphone (n= 78, 88,6%).

Parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, les données relatives à l'infertilité, incomplètement reportées dans le dossier obstétrical ont été partiellement complétées après appel des femmes. Néanmoins, huit femmes n'ont pas été rappelées pour des raisons éthiques évidentes, la grossesse ayant été compliquée de mort fœtale *in utero* ou d'interruption médicale de grossesse, et sur les 113 femmes appelées, 14 n'ont pas souhaité répondre aux questions posées et 14 étaient injoignables. Les données relatives à l'infertilité étaient donc disponibles en totalité pour 85 femmes (70,2%), et partielles pour les autres (le pourcentage de données manquantes étant variable selon les informations reportées dans le dossier obstétrical). Les données relatives à la grossesse, obtenues par consultation de tous les dossiers obstétricaux, étaient quant à elles disponibles dans leur intégralité (n=121, 100%). Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la figure 3.

Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude.



### **3.2. Comparaison des caractéristiques des femmes dans les deux groupes**

Les caractéristiques socio-démographiques des groupes étudiés sont détaillées dans le Tableau 4. Comme attendu du fait du mode de recrutement différent, l'âge maternel était très différent entre les groupes, les femmes ayant eu un DO à Cochin ayant en moyenne 37,2 ans et celles ayant eu un DO à l'étranger ayant en moyenne 46,6 ans. La catégorie socio-professionnelle différait également avec une majorité de professions intermédiaires (34,1%) parmi les femmes ayant eu un DO à Cochin et une majorité de cadres ou de professions libérales (52,6%) parmi les femmes ayant eu un DO à l'étranger. De même, le type de la maternité d'accouchement était significativement différent puisque les femmes qui ont bénéficié d'un DO à Cochin ont ensuite accouché dans la maternité de leur choix, qui était une maternité de type 1 dans 22,1% des cas, de type 2a dans 25,6% des cas, de type 2b dans 16,3% des cas et de type 3 dans 36,0% des cas, tandis que les femmes qui ont eu un DO à l'étranger ont toutes accouché à la maternité Port Royal qui est une maternité de type 3.

Tableau 4 : Caractéristiques socio-démographiques – comparaison entre les deux groupes

<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>	<b>DO à Cochin N = 88</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121</b>	<b>p</b>
Age maternel (moy +/- DS)	37,2 +/- 4,6	46,6 +/- 3,0	<0,001
Origine géographique, n (%) :			
- française	59 (67,1)	75 (62,0)	
- africaine	21 (23,9)	22 (18,2)	
- européenne	4 (4,6)	14 (11,6)	
- asiatique	1 (1,1)	4 (3,3)	
- autre	3 (3,4)	6 (5,0)	0,284
Catégorie socio-professionnelle, n (%) :			
- agricultrice	0 (0,0)	0 (0,0)	
- artisan, commerçante	0 (0,0)	4 (3,4)	
- cadre, profession libérale	19 (21,6)	61 (52,6)	
- profession intermédiaire	30 (34,1)	15 (12,9)	
- employée de la fonction publique ou des entreprises	17 (19,3)	17 (14,7)	
- employée de commerce	3 (3,4)	1 (0,9)	
- personnel de service	8 (9,1)	2 (1,7)	
- ouvrière	0 (0,0)	5 (4,3)	
- sans profession	11 (12,5)	11 (9,5)	
- données manquantes	0 (0,0)	5 (4,1)	<0,001
Type de la maternité d'accouchement, n (%) :			
- 1	19 (22,1)	0 (0,0)	
- 2a	22 (25,6)	0 (0,0)	
- 2b	14 (16,3)	0 (0,0)	
- 3	31 (36,0)	121 (100,0)	
- données manquantes	2 (2,3)	0 (0,0)	<0,001

Le tableau 5 présente les antécédents médico-obstétricaux des femmes étudiées. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen ne différait pas de manière significative entre les deux groupes (23,3 et 22,7,  $p=0,324$ ), tandis qu'une tendance non significative à l'augmentation de la prévalence de l'obésité ( $IMC \geq 30$ ) était observée dans le groupe des femmes ayant eu un DO à l'étranger comparées à celles ayant eu un DO à Cochin (9,2% *versus* 3,4%, respectivement). La gestité moyenne était significativement supérieure parmi les femmes ayant eu un DO à l'étranger comparées à celles ayant eu un DO à Cochin (1,7+/- 1,8 *versus* 1,0+/-1,5,  $p=0,007$ ) et une tendance non significative à l'augmentation de la prévalence d'utérus cicatriciel (d'origine obstétricale ou gynécologique) parmi les femmes ayant eu un DO à l'étranger était observée. A l'inverse, la parité moyenne, la proportion de nullipares, la proportion de femmes tabagiques, les antécédents maternels d'hypertension artérielle (HTA) ou de diabète (de type 1 ou 2) et la durée d'infertilité étaient comparables dans les deux groupes. Quatre femmes ayant eu un DO à l'hôpital Cochin et deux femmes ayant eu un DO à l'étranger étaient porteuses d'une anomalie du caryotype, respectivement trois syndromes de Turner et une translocation équilibrée pour les premières, et un syndrome de Turner et une anomalie chromosomique en mosaïque pour les secondes.

Tableau 5 : Antécédents médico-obstétricaux – comparaison entre les deux groupes

<b>Antécédents médico-obstétricaux</b>	<b>DO à Cochin N = 88</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121</b>	<b>p</b>
IMC (moy +/- DS) *	23,3 +/- 3,2	22,7 +/- 4,4	0,324
Catégories d'IMC, n (%) :			
- < 18	3 (3,4)	5 (4,2)	
- 18-24	60 (68,2)	87 (72,5)	
- 25-29	22 (25,0)	17 (14,2)	
- ≥ 30	3 (3,4)	11 (9,2)	
- données manquantes	0 (0,0)	1 (0,8)	0,121
Tabagisme actif, n (%)	9 (10,2)	12 (9,9)	0,941
Gestité (moy +/- DS)	1,0 +/- 1,5	1,7 +/- 1,8	0,007
Parité (moy +/- DS)	0,2 +/- 0,5	0,3 +/- 0,6	0,363
Nulliparité, n (%)	72 (81,8)	91 (75,2)	0,255
Antécédents maternels, n (%) :			
- HTA	4 (4,6)	4 (3,3)	0,455
- diabète	2 (2,3)	2 (1,7)	0,562
- utérus cicatriciel	12 (13,6)	23 (19,0)	0,304
Durée d'infertilité, en années (moy +/- DS) **	5,9 +/- 2,9	5,3 +/- 4,2	0,243

\* 1 donnée manquante dans le groupe « DO à l'étranger »

\*\* 32 données manquantes dans le groupe « DO à l'étranger »

Le tableau 6 montre les indications du recours au don d'ovocytes dans les deux groupes. Comme attendu, ces indications diffèrent significativement, les femmes prises en charge à l'étranger ayant plus fréquemment des ovaires fonctionnels que celles prises en charge à Cochin (85,3% *versus* 58,0%,  $p < 0,001$ ). Parmi les femmes ayant eu un DO à Cochin, les principales causes du recours au don étaient l'altération de la réserve ovarienne (43,2%), puis l'insuffisance ovarienne prématurée (30,7%), les autres causes étant plus marginales. Parmi les femmes ayant eu un DO à l'étranger, l'âge maternel avancé (pré-ménopause) était la principale cause du recours au don d'ovocytes (48,6%), suivi par l'altération de la réserve ovarienne (18,3%) et les échecs répétés de FIV (17,4%). Trois femmes parmi celles prises en charge à l'hôpital Cochin et une parmi les femmes prises en charge à l'étranger étaient atteintes du syndrome de Turner.

Tableau 6 : Indications du recours au don d'ovocytes – comparaison entre les deux groupes

<b>Indications du recours au don d'ovocytes</b>	<b>DO à Cochin N = 88</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121</b>	<b>p</b>
Indication :			
- ovaires fonctionnels	51 (58,0)	93 (85,3)	
- ovaires non fonctionnels	37 (42,0)	16 (14,7)	
- données manquantes	0 (0,0)	12 (9,9)	<0,001
Ovaires fonctionnels:			
- réserve ovarienne altérée	38 (43,2)	20 (18,3)	
- échec de FIV	12 (13,6)	19 (17,4)	
- âge maternel avancé (pré-ménopause)	0 (0,0)	53 (48,6)	
- maladie génétique	1 (1,1)	1 (0,9)	
Ovaires non fonctionnels:			
- insuffisance ovarienne prématurée	27 (30,7)	2 (1,8)	
- cause iatrogène	7 (8,0)	0 (0,0)	
- âge maternel (post-ménopause)	0 (0,0)	13 (11,9)	
- syndrome de Turner	3 (3,4)	1 (0,9)	

### 3.3. Comparaison des modalités de prise en charge de l'infertilité dans les deux groupes

Le tableau 7 examine la prise en charge des femmes en don d'ovocytes. On observait une grande disparité dans les pratiques suivant le lieu de prise en charge. Les femmes qui avaient eu un don d'ovocytes à l'étranger avaient été prises en charge en Espagne dans deux tiers des cas (66,4%), puis en Grèce (14,2%), et de manière plus marginale en République tchèque (7,1%). Le détail des pays de prise en charge de ces femmes est présenté dans la figure 4.

Le bilan préconceptionnel différait significativement, les femmes prises en charge à Cochin ayant eu un caryotype dans 90,9% des cas et un bilan cardio-vasculaire préalable dans 10,2% des cas (19,5% et 42,0%, respectivement, pour les femmes prises en charge à l'étranger). L'estradiol prescrit pour la préparation endométriale était administré par voie transcutanée (patch) pour la quasi totalité des femmes ayant eu un DO à Cochin (89,8%) et par voie orale pour la majorité des femmes ayant eu un DO à l'étranger (73,3%). Toutes les femmes prises en charge à Cochin ont eu de l'aspirine à la dose de 100 mg/jour durant la période périconceptionnelle, contre seulement 40,9% des femmes prises en charge à l'étranger.

Figure 4 : Lieux de prise en charge parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger

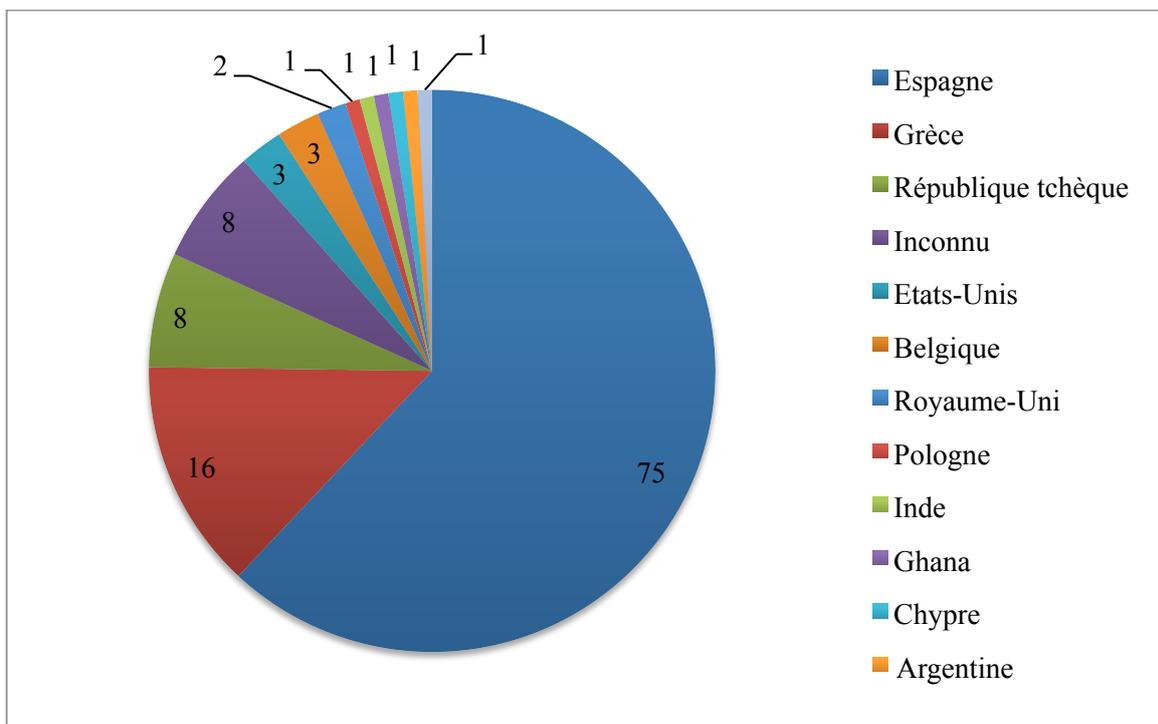


Tableau 7 : Prise en charge des femmes en don d'ovocytes – comparaison entre les deux groupes

<b>Prise en charge des femmes en don d'ovocytes</b>	<b>DO à Cochinchine N = 88 n (%)</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121 n (%)</b>	<b>p</b>
Lieu de prise en charge :			
- France	88 (100,0)	0 (0,0)	
- Espagne	0 (0,0)	75 (66,4)	
- Grèce	0 (0,0)	16 (14,2)	
- République tchèque	0 (0,0)	8 (7,1)	
- autre	0 (0,0)	14 (12,4)	
- données manquantes	0 (0,0)	8 (6,6)	<0,001
Caryotype préalable :			
- oui	80 (90,9)	17 (19,5)	
- non	8 (9,1)	70 (80,5)	
- données manquantes	0 (0,0)	34 (28,1)	<0,001
Bilan cardio-vasculaire préalable :			
- oui	9 (10,2)	51 (58,0)	
- non	79 (89,8)	37 (42,0)	
- données manquantes	0 (0,0)	33 (27,3)	<0,001
Préparation endométriale :			
- estradiol transcutané (patch)	79 (89,8)	20 (23,3)	
- estradiol oral	6 (6,8)	63 (73,3)	
- estradiol vaginal	3 (3,4)	3 (3,5)	
- données manquantes	0 (0,0)	35 (28,9)	<0,001
Traitement périconceptionnel par aspirine :			
- oui	88 (100,0)	36 (40,9)	
- non	0 (0,0)	52 (59,1)	
- données manquantes	0 (0,0)	33 (27,3)	<0,001

Le tableau 8 compare les modalités du don d'ovocytes dans les deux groupes. Le mode de conception différait entre les groupes puisque toutes les femmes prises en charge à Cochin ont eu une FIV avec don d'ovocytes seul, alors que les femmes prises en charge à l'étranger ont eu un don d'ovocytes seul dans 80,2% des cas et un double don (ovocytes et sperme) dans 19,8% des cas. Le détail des indications du recours au double don de gamètes est présenté dans la figure 5. Le rang du transfert était significativement différent selon le lieu de prise en charge. En effet, si la proportion de femmes ayant obtenu une grossesse après le premier transfert était équivalente dans les deux groupes (51,1% et 53,8%), les femmes prises en charge à l'étranger avaient plus fréquemment eu recours à quatre transferts ou plus que celles prises en charge à Cochin (23,1% *versus* 9,1%, respectivement). De même, l'âge des donneuses différait significativement selon le lieu de prise en charge avec des donneuses significativement plus âgées à Cochin (31,7 ans en moyenne) qu'à l'étranger (25,7 ans en moyenne).

La nature des embryons transférés (frais ou congelés) ne différait pas de manière significative entre les groupes mais le nombre d'embryons transférés était très différent puisqu'un tiers (33,0%) des femmes prises en charge à Cochin ont eu un transfert d'embryon unique contre seulement 10,5% des femmes prises en charge à l'étranger. A Cochin, aucune femme n'a eu de transfert de plus de deux embryons, alors qu'à l'étranger 20,0% des femmes ont eu un transfert de trois embryons, et même de quatre dans un des cas (1,1%). Le transfert d'un embryon unique pouvait résulter de la disponibilité d'un seul embryon, être lié au choix du couple ou être imposé par l'équipe médicale en raison d'un antécédent maternel ou obstétrical contre-indiquant une grossesse multiple (figure 6). Les raisons médicales imposant le transfert d'un seul embryon étaient :

- le syndrome de Turner, un antécédent maternel de conisation ou de fausse couche tardive, une cavité de petite taille, un utérus polymyomateux, un diabète, une sclérose en plaques ou une mucoviscidose pour les femmes prises en charge à Cochin ;
- un utérus polymyomateux ou un antécédent de fausse couche tardive pour les femmes prises en charge à l'étranger.

Par ailleurs, chez les femmes ayant eu un DO à l'étranger, la possibilité de congeler des embryons surnuméraires à l'occasion du transfert était plus fréquente que chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin (66,3% *versus* 42,0%,  $p=0,001$ ).

De la même manière, le nombre d'embryons visualisés à l'échographie de 7 SA était différent entre les groupes, avec un seul embryon pour 88,6% des femmes et deux embryons pour 11,4% des femmes prises en charge à Cochin, *versus* 43,8% et 49,6% respectivement pour les

femmes prises en charge à l'étranger. Parmi celles-ci, on observait initialement trois embryons dans 4,1% des cas et même quatre embryons dans 2,5% des cas.

Les taux de réduction embryonnaire ne différaient pas de manière significative entre les groupes, bien qu'ils soient supérieurs chez les femmes prises en charge à l'étranger. En effet, parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, 2,3% ont eu une réduction embryonnaire spontanée et aucune n'a eu recours à une réduction médicale, tandis que pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, 6,6% ont eu une réduction spontanée et 5,0% une réduction médicale. Pour les six femmes ayant eu une réduction médicale, il s'agissait :

- d'une grossesse triple tri-choriale tri-amniotique réduite en grossesse gémellaire bi-choriale biamniotique,
- d'une grossesse triple tri-choriale tri-amniotique réduite en grossesse unique,
- d'une grossesse triple bi-choriale tri-amniotique réduite en grossesse unique,
- d'une grossesse quadri-choriale quadri-amniotique réduite en grossesse gémellaire bi-choriale biamniotique,
- de deux grossesses tri-choriales quadri-amniotiques réduites en grossesses gémellaires bi-choriales biamniotiques.

Après prise en compte de ces réductions embryonnaires, on observait 90,9% de grossesses uniques et 9,1% de grossesses gémellaires parmi les femmes prises en charge à Cochin, et 52,1% de grossesses singletons, 47,1 % de grossesses gémellaires et 0,8% de grossesses triples parmi les femmes prises en charge à l'étranger.

Figure 5 : Indications du double don de gamètes parmi les femmes ayant eu un don à l'étranger

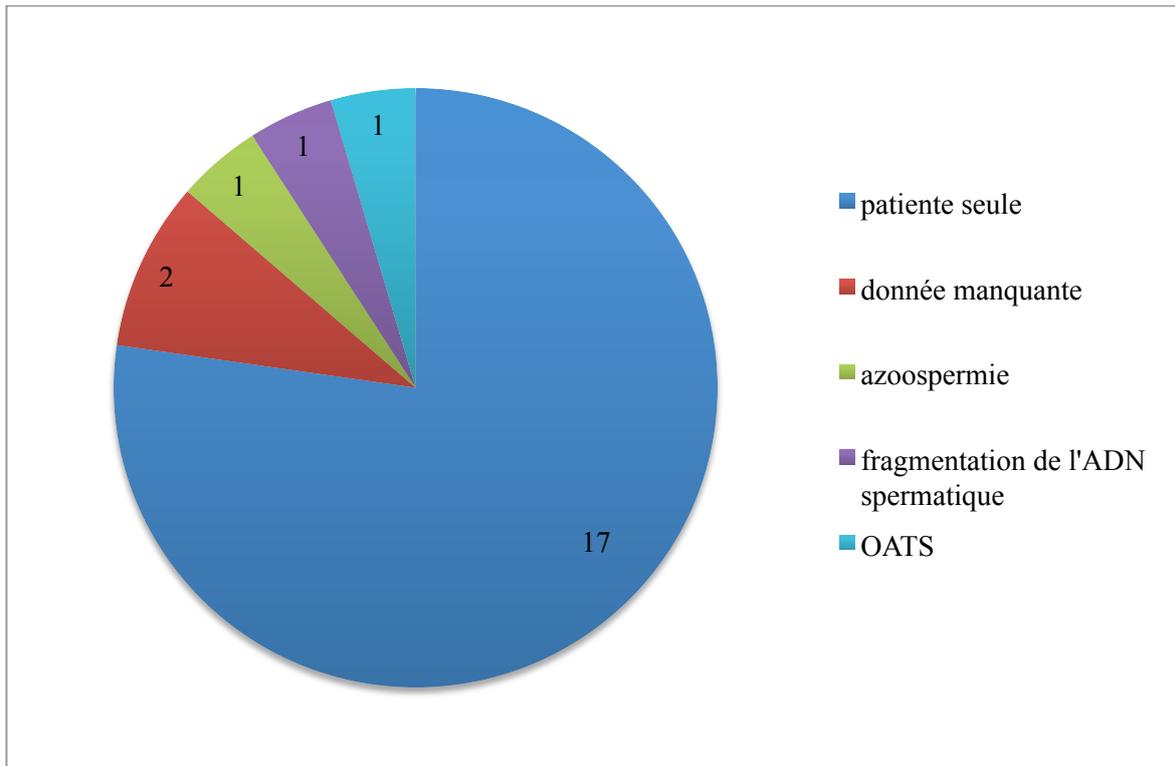


Figure 6 : Indications du transfert d'un seul embryon dans les deux groupes

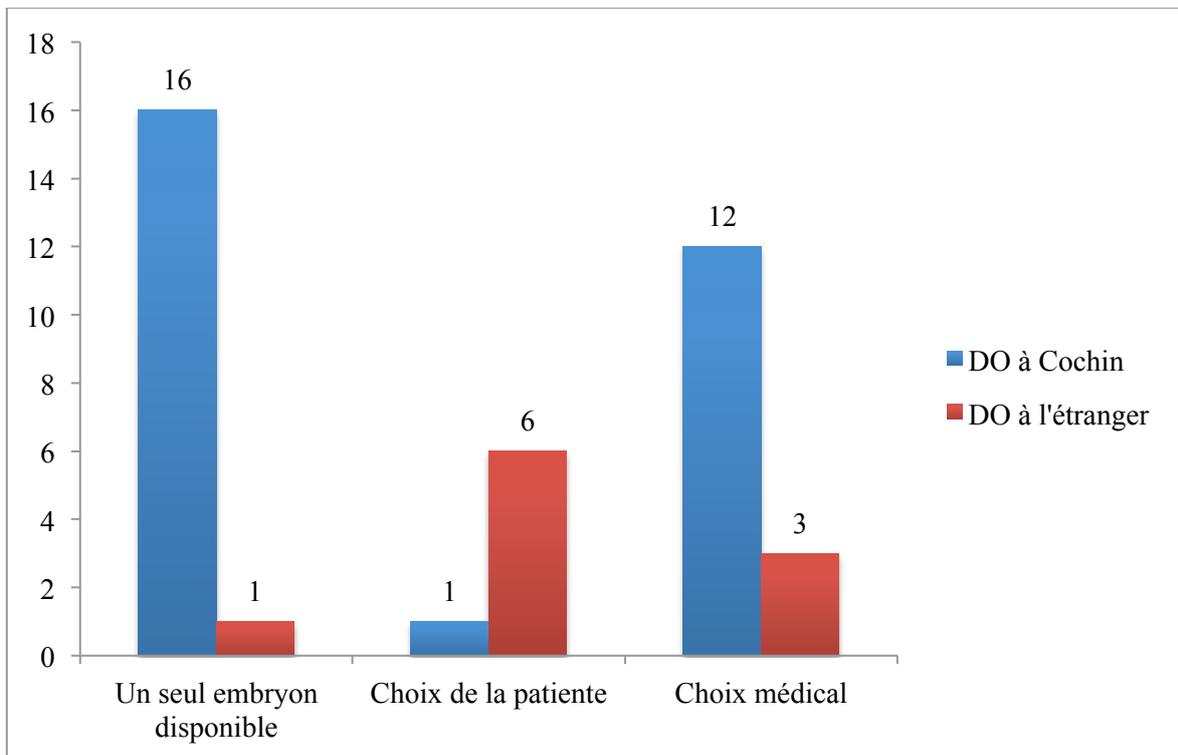


Tableau 8 : Modalités du don d'ovocytes – comparaison entre les deux groupes

<b>Modalités du don d'ovocytes</b>	<b>DO à Cochin N = 88</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121</b>	<b>p</b>
Mode de conception, n (%) :			
- FIV avec don d'ovocytes	88 (100,0)	97 (80,2)	<0,001
- double don de gamètes	0 (0,0)	24 (19,8)	
Rang du transfert, n (%) :			
- 1	45 (51,1)	49 (53,8)	0,021
- 2	24 (27,3)	13 (14,3)	
- 3	11 (12,5)	8 (8,8)	
- ≥ 4	8 (9,1)	21 (23,1)	
- données manquantes	0 (0,0)	30 (24,8)	
Age de la donneuse (moy +/- DS) *	31,7 +/- 4,0	25,7 +/- 3,6	<0,001
- [min-max]	[20-37]	[18-32]	
Type d'embryon transféré, n (%) :			
- frais	76 (86,4)	66 (75,9)	0,076
- congelé	12 (13,6)	21 (24,1)	
- données manquantes	0 (0,0)	34 (28,1)	
Nombre d'embryons transférés, n (%) :			
- 1	29 (33,0)	10 (10,5)	<0,001
- 2	59 (67,1)	65 (68,4)	
- 3	0 (0,0)	19 (20,0)	
- 4	0 (0,0)	1 (1,1)	
- données manquantes	0 (0,0)	26 (21,5)	
Embryons surnuméraires congelés, n (%) **	37 (42,0)	57 (66,3)	0,001
Nombre d'embryons à 7 SA, n (%) :			
- 1	78 (88,6)	53 (43,8)	<0,001
- 2	10 (11,4)	60 (49,6)	
- 3	0 (0,0)	5 (4,1)	
- 4	0 (0,0)	3 (2,5)	
Type de grossesse, n (%) :			
- unique	80 (90,9)	63 (52,1)	<0,001
- gémellaire	8 (9,1)	57 (47,1)	
- triple	0 (0,0)	1 (0,8)	
- quadruple	0 (0,0)	0 (0,0)	

\* 11 données manquantes dans le groupe « DO à l'étranger »

\*\* 35 données manquantes dans le groupe « DO à l'étranger »

### 3.4. Comparaison des issues obstétricales, maternelles et périnatales entre les groupes

Le tableau 9 décrit les issues obstétricales. Le terme moyen à l'accouchement était équivalent dans les deux groupes. De même, les taux d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA ne différaient pas significativement entre les groupes, bien qu'il y ait quasiment deux fois plus de RPM parmi les femmes prises en charge à l'étranger comparées à celles prises en charge à Cochin (15,7% *versus* 8,0%). Les anomalies d'insertion placentaire étaient plus fréquentes parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger (11,6% *versus* 4,7%,  $p=0,065$ ). Il est à noter que le taux de césarienne était particulièrement élevé, autour de 55%, dans les deux groupes.

Concernant l'hématome rétro-placentaire, le mode d'entrée en travail et la voie d'accouchement, on n'observait pas de différence significative entre les deux groupes.

Les issues maternelles dans les deux groupes sont comparées dans le tableau 10. Le diabète gestationnel (sous régime ou sous insuline) était significativement plus fréquent chez les femmes prises en charge à Cochin comparées à celles prises en charge à l'étranger (14,0% et 4,7% *versus* 11,6% et 0,0% respectivement,  $p = 0,039$ ).

Les taux d'hypertension artérielle gravidique étaient hauts dans les deux groupes puisqu'ils atteignaient 21,8% des femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin et 28,1% des femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger. De même, la prévalence de la prééclampsie, 17,2% parmi les femmes prises en charge à Cochin et 19,8% parmi celles prises en charge à l'étranger, était élevée et comparable dans les deux groupes.

L'hémorragie du post-partum était plus fréquente parmi les femmes prises en charge à l'étranger par rapport à celles prises en charge à Cochin, sans que cela soit significatif (18,2% *versus* 11,6%,  $p = 0,199$ ).

Concernant les transfusions sanguines, le Hellp syndrome ou le transfert maternel en réanimation, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes. Les complications du post-partum à type de reprise chirurgicale, HTA ou dépression ayant nécessité un traitement antidépresseur semblaient plus fréquentes parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

Le tableau 11 présente les issues périnatales dans les deux groupes. Durant la période d'étude, 96 enfants sont nés parmi les femmes ayant eu un DO à Cochin et 180 parmi les femmes ayant eu un DO à l'étranger. Le poids de naissance différait significativement entre les groupes (3045 grammes en moyenne pour les femmes prises en charge à Cochin et 2678 grammes en moyenne pour les femmes prises en charge à l'étranger). De même, la prévalence du retard de croissance intra-utérin (RCIU) était supérieure dans le groupe des femmes prises en charge à l'étranger comparées à celles prises en charge à Cochin (11,1% *versus* 4,2%,  $p=0,037$ ). Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, les taux de transfert en service de néonatalogie étaient plus élevés parmi les femmes prises en charge à l'étranger par rapport à celles prises en charge à Cochin (28,6% *versus* 17,7%,  $p=0,063$ ).

A l'inverse, pour la mort fœtale *in utero*, les anomalies congénitales, les interruptions médicales de grossesse et le score d'Apgar à 5 minutes, aucune différence significative n'était constatée entre les groupes. Après exclusion des MFIU et des IMG, aucun décès néonatal n'a été observé durant la période d'étude, que ce soit dans un groupe ou dans l'autre.

Aucune interruption médicale de grossesse n'a été dénombrée parmi les femmes ayant eu un DO à Cochin tandis que cinq femmes ont eu une IMG après DO à l'étranger. Les indications étaient un syndrome polymalformatif associé à une trisomie 22 en mosaïque, une hydrocéphalie avec hypoplasie cérébelleuse, une extrophie vésicale avec hypospadias, une interruption de grossesse gémellaire dont l'un des jumeaux présentait une hexadactylie avec malformation cardiaque et agénésie partielle du corps calleux, et l'autre était porteur d'une hexadactylie avec agénésie complète du corps calleux.

Tableau 9 : Issues obstétricales – comparaison entre les deux groupes

<b>Issues obstétricales</b>	<b>DO à Cochin N = 88</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121</b>	<b>p</b>
Terme à l'accouchement (moy +/- DS) *	38,5 +/- 2,5	38,1 +/- 2,7	0,229
Terme à l'accouchement, n (%) * :			
- ≥ 37 SA	74 (85,1)	89 (76,7)	
- 34-36 SA	8 (9,2)	18 (15,5)	
- 32-33 SA	3 (3,5)	5 (4,3)	
- < 32 SA	2 (2,3)	4 (3,5)	0,507
Prématurité < 37 SA *	14 (15,9)	27 (23,3)	0,193
Rupture prématurée des membranes avant 37 SA, n (%)	7 (8,0)	19 (15,7)	0,100
Terme à la rupture (en cas de RPM), n (%) :			
- 34-36 SA	4 (57,1)	11 (57,9)	
- 32-33 SA	2 (28,6)	4 (21,1)	
- < 32 SA	1 (14,3)	4 (21,1)	1,000
Insertion placentaire, n (%) :			
- non bas inséré	82 (95,3)	107 (88,4)	
- prævia	2 (2,3)	7 (5,8)	
- recouvrant	0 (0,0)	6 (5,0)	
- accreta	2 (2,3)	1 (0,8)	
- données manquantes	2 (2,3)	0 (0,0)	0,057
Hématome rétro-placentaire, n (%) **	1 (1,2)	0 (0,0)	0,415
Mode d'entrée en travail, n (%) :			
- travail spontané	31 (36,0)	35 (28,9)	
- déclenchement	36 (41,9)	48 (39,7)	
- césarienne programmée	19 (22,1)	38 (31,4)	
- données manquantes	2 (2,3)	0 (0,0)	0,295
Voie d'accouchement, n (%) :			
- voie basse spontanée	23 (26,1)	37 (30,6)	
- voie basse instrumentale	18 (20,5)	17 (14,1)	
- césarienne	47 (53,4)	67 (55,4)	0,442

\* après exclusion des MFIU et des IMG

\*\* 2 données manquantes dans le groupe « DO à Cochin »

Tableau 10 : Issues maternelles – comparaison entre les deux groupes

Issues maternelles	DO à Cochin N = 88	DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 121	p
HTA gravidique *	19 (21,8)	34 (28,1)	0,286
Prééclampsie *	15 (17,2)	24 (19,8)	0,636
Hellp syndrome **	0 (0,0)	1 (0,8)	0,585
Diabète gestationnel :			
- non	70 (81,4)	107 (88,4)	
- régime seul	12 (14,0)	14 (11,6)	
- insuline	4 (4,7)	0 (0,0)	
- données manquantes	2 (2,3)	0 (0,0)	0,039
Hémorragie du post-partum **	10 (11,6)	22 (18,2)	0,199
Traitement de l'HPP :			
- sulprostone (Nalador®)	9 (10,5)	20 (16,5)	
- ballonnet de Bakri	2 (2,3)	0 (0,0)	
- embolisation	3 (3,5)	2 (1,7)	
- ligatures artérielles/plicature utérine	0 (0,0)	5 (4,1)	
- hystérectomie	1 (1,2)	3 (2,5)	0,072
Transfusion sanguine **	7 (8,1)	11 (9,1)	0,809
Transfert en réanimation **	3 (3,5)	1 (0,8)	0,211
Complications du post-partum :			
- reprise chirurgicale	2 (2,6)	5 (5,2)	
- HTA	1 (1,3)	4 (4,2)	
- complication thrombo-embolique	1 (1,3)	0 (0,0)	
- dépression traitée	4 (5,2)	8 (8,3)	
- incontinence urinaire	1 (1,3)	1 (1,0)	
- données manquantes	11 (12,5)	25 (20,7)	0,605

les résultats sont donnés en n (%)

\* 1 donnée manquante dans le groupe « DO à Cochin »

\*\* 2 données manquantes dans le groupe « DO à Cochin »

Tableau 11 : Issues périnatales – comparaison entre les deux groupes

<b>Issues périnatales</b>	<b>DO à Cochin N = 96</b>	<b>DO à l'étranger (suivi à Port Royal) N = 180</b>	<b>p</b>
Poids de naissance, en grammes (moy +/- DS)	3045 +/- 682	2678 +/- 745	<0,001
RCIU < 10 <sup>e</sup> percentile, n (%)	4 (4,2)	20 (11,1)	0,037
Mort fœtale <i>in utero</i> , n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	0,425
Anomalie congénitale, n (%)	5 (5,2)	5 (2,8)	0,303
Interruption médicale de grossesse, n (%)	0 (0,0)	5 (2,8)	0,116
Apgar ≤ 7 à 5 minutes (moy +/- DS) *	9,7 +/- 1,1	9,5 +/- 1,4	0,176
Transfert en néonatalogie, n (%) * **	17 (17,7)	50 (28,6)	0,063

\* après exclusion des MFIU et des IMG

\*\* 1 donnée manquante dans le groupe « DO à Cochin »

### **3.5 Comparaison des issues de grossesse selon le lieu de prise en charge, après stratification sur le type de grossesse**

Le tableau 12 compare les issues de grossesse significativement différentes entre les groupes ou dont les taux étaient particulièrement élevés par rapport à la population générale, selon le lieu de prise en charge et en stratifiant sur le type de grossesse (grossesse unique ou multiple). Seules les anomalies d'insertion placentaire différaient entre les groupes après stratification sur le type de grossesse, avec parmi les singletons significativement plus d'anomalies d'insertion placentaire parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger comparées à celles ayant eu un don d'ovocytes à Cochin (17,5% *versus* 5,1%,  $p=0,018$ ). Pour toutes les autres issues étudiées, les taux étaient comparables selon le lieu de prise en charge.

En revanche, on observait des taux de complications particulièrement élevés en cas de grossesse multiple, indépendamment du lieu de prise en charge. Ainsi, en cas de grossesse gémellaire, les taux de prééclampsie atteignaient 37,5% parmi les femmes ayant été prises en charge à Cochin et 31,0% parmi celles ayant été prises en charge à l'étranger. De la même manière, la prévalence de la prématurité globale (<37 SA) était de 37,5% dans les deux groupes en cas de grossesse multiple. La rupture prématurée des membranes et l'hémorragie du post-partum concernaient quant à elles une grossesse sur quatre en cas de grossesse multiple, indépendamment du lieu de prise en charge.

Tableau 12 : Issues obstétricales, maternelles et périnatales selon le lieu du don d'ovocytes, stratification sur le type de grossesse.

Critère de jugement	Grossesse unique			Grossesse multiple		
	DO à Cochin N=80	DO à l'étranger N=63	p	DO à Cochin N=8	DO à l'étranger N=58	p
Rupture prématurée des membranes	5 (6,3)	5 (7,9)	0,479	2 (25,0)	14 (24,1)	0,628
Prématurité < 37 SA *	10 (12,7)	6 (10,0)	0,627	3 (37,5)	21 (37,5)	0,642
Anomalie d'insertion placentaire	4 (5,1)	11 (17,5)	0,018	0 (0,0)	3 (5,2)	0,674
Prééclampsie	12 (15,2)	6 (9,5)	0,313	3 (37,5)	18 (31,0)	0,499
Diabète gestationnel	14 (18,0)	7 (11,1)	0,257	2 (25,0)	7 (12,1)	0,298
Hémorragie du post-partum	8 (10,3)	8 (12,7)	0,649	2 (25,0)	14 (24,1)	0,628
RCIU < 10 <sup>e</sup> percentile	3 (3,8)	2 (3,2)	0,612	1 (12,5)	6 (10,3)	0,614

les résultats sont donnés en n (%)

\* après exclusion des MFIU et des IMG

### **3.6. Analyse des facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu une grossesse après don d'ovocytes**

Au total, 39 femmes ont développé une prééclampsie durant la période d'étude. Les facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu une grossesse après don d'ovocytes, après analyse univariée, sont présentés dans le tableau 13.

En univarié, les facteurs maternels augmentant significativement le risque de prééclampsie étaient l'origine africaine (OR=2,0 [0,9-4,6]), la primiparité (OR=2,2 [0,8-5,9]), ainsi qu'une durée d'infertilité  $\leq 2$  ans ou comprise entre 3 et 4 ans (OR=10,3 [1,7-64,0] et OR=3,4 [0,9-12,7], respectivement). De la même manière, un risque supérieur de prééclampsie était observé lorsque la donneuse était âgée de 35 ans ou plus (OR=2,9 [1,1-7,5]) ou en cas de grossesse multiple (OR=3,2 [1,6-6,6]). A l'inverse, l'âge maternel, l'indice de masse corporelle et notamment l'obésité, les antécédents d'HTA, le double don de gamètes, le nombre d'embryons transférés ou la prise périconceptionnelle d'aspirine n'étaient pas significativement associés au risque de prééclampsie.

Le tableau 14 expose les résultats de l'analyse multivariée pour les facteurs significativement associés à la prééclampsie en analyse univariée. L'analyse a porté sur les 179 femmes pour lesquelles toutes les données étaient disponibles. En créant une classe spécifique pour les données manquantes et en l'intégrant dans l'analyse, les résultats étaient strictement similaires à ceux ne tenant pas compte de ces données manquantes.

Tous les facteurs associés à la prééclampsie en analyse univariée restaient associés au risque de prééclampsie en analyse multivariée. Ainsi, le risque de prééclampsie des femmes d'origine africaine était trois fois supérieur à celui des femmes d'origine française (ORa=3,2 [1,1-9,3]) et le risque des primipares était plus de douze fois supérieur à celui des multipares (ORa=12,5 [2,4-66,0]). De même, la durée d'infertilité avait un impact particulier puisque les odds ratio diminuaient de manière inversement proportionnelle à la durée de l'infertilité, les femmes dont la durée d'infertilité était inférieure ou égale à 2 ans ayant un risque plus important de développer une prééclampsie que celles dont la durée d'infertilité était supérieure à 8 ans (ORa=36,7 [4,0-339,3]). Par ailleurs, le fait d'avoir une donneuse âgée de 35 ans ou plus multipliait le risque de prééclampsie par cinq comparé à une donneuse de moins de 35 ans (ORa=5,0 [1,6-16,1]). Enfin, en cas de grossesse multiple, le risque de prééclampsie était augmenté par rapport à une grossesse singleton (ORa=7,3 [2,5-21,2]).

Tableau 13 : Facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu une grossesse après don d'ovocytes – analyse univariée

<b>Critère de jugement</b>	<b>Prééclampsie N=39 n (%)</b>	<b>OR brut [95% IC]</b>
Age maternel (en années) :		
- ≤ 35	3 (12,5)	1
- 36-40	7 (18,9)	1,6 [0,4-7,1]
- 41-45	11 (16,7)	1,4 [0,4-5,5]
- ≥ 46	18 (22,2)	2,0 [0,5-7,5]
Origine géographique :		
- française	22 (16,4)	1
- africaine	12 (28,6)	2,0 [0,9-4,6]
- européenne	1 (5,6)	1,3 [0,1-11,9]
- asiatique	1 (20,0)	2,5 [0,6-11,0]
- autre	3 (33,3)	0,3 [0,0-2,4]
Indice de masse corporelle :		
- < 18	1 (12,5)	1
- 18-24	29 (19,9)	1,7 [0,2-14,7]
- 25-29	6 (15,4)	1,3 [0,1-12,3]
- ≥ 30	3 (21,4)	1,9 [0,2-22,2]
Parité :		
- primiparité	34 (21,0)	2,2 [0,8-5,9]
- multiparité	5 (10,9)	1
Antécédent d'HTA :		
- non	37 (18,5)	1
- oui	2 (25,0)	1,5 [0,3-7,6]
Durée d'infertilité (en années) :		
- ≤ 2	4 (50,0)	10,3 [1,7-64,0]
- 3-4	17 (25,0)	3,4 [0,9-12,7]
- 5-6	5 (12,5)	1,5 [0,3-6,7]
- 7-8	3 (11,5)	1,3 [0,2-7,3]
- > 8	3 (8,8)	1
Double don de gamètes :		
- non	35 (19,0)	1
- oui	4 (16,7)	0,8 [0,3-2,6]
Age de la donneuse :		
- < 35	27 (15,5)	1
- ≥ 35	8 (34,8)	2,9 [1,1-7,5]
Nombre d'embryons transférés :		
- 1	3 (7,9)	1
- ≥ 2	29 (20,1)	2,9 [0,8-10,2]
Type de grossesse :		
- unique	18 (12,7)	1
- multiple	21 (31,8)	3,2 [1,6-6,6]
Aspirine périconceptionnelle :		
- non	8 (15,4)	1
- oui	21 (17,1)	1,1 [0,5-2,8]

Tableau 14 : Facteurs associés au risque de prééclampsie parmi toutes les femmes ayant eu une grossesse après don d'ovocytes – analyse multivariée (N=179)

<b>Critère de jugement</b>	<b>OR ajusté * [95% IC]</b>
Origine géographique :	
- française	1
- africaine	3,2 [1,1-9,3]
- européenne	0,3 [0,0-5,3]
- asiatique	1,6 [0,2-14,4]
- autre	0,8 [0,1-10,1]
Parité :	
- primiparité	12,5 [2,4-66,0]
- multiparité	1
Durée d'infertilité (en années) :	
- ≤ 2	36,7 [4,0-339,3]
- 3-4	5,4 [1,3-22,8]
- 5-6	1,7 [0,3-8,6]
- 7-8	1,7 [0,3-10,9]
- > 8	1
Age de la donneuse :	
- < 35	1
- ≥ 35	5,0 [1,6-16,1]
Type de grossesse :	
- unique	1
- multiple	7,3 [2,5-21,2]

\* ajustement sur toutes les variables incluses dans le tableau

## **4. DISCUSSION**

### **4.1. Rappel des principaux résultats**

Notre objectif était d'étudier les différences de pratiques en matière de don d'ovocytes entre le service de Médecine de la Reproduction de l'hôpital Cochin et certains centres d'assistance médicale à la procréation étrangers, et d'évaluer leurs conséquences sur les issues obstétricales, maternelles et périnatales.

En premier lieu, nous avons constaté que le profil des femmes de chaque groupe n'est pas superposable puisqu'elles diffèrent par leur âge, mais aussi par leur catégorie socio-professionnelle et leur motif de recours au don d'ovocytes.

Puis, nous avons observé que les pratiques en don d'ovocytes divergent entre les centres, que ce soit en termes de bilan préconceptionnel, de traitement administré durant la période périconceptionnelle, d'âge de la donneuse, de nombre d'embryons transférés ou congelés, et de type de grossesse obtenue.

Les taux de certaines complications observées telles que la prééclampsie, la rupture prématurée des membranes, l'hémorragie du post-partum ou le retard de croissance intra-utérin sont élevés par rapport à la population générale, mais il y a peu de différences significatives entre les deux groupes étudiés. Ces complications sont d'autant plus fréquentes que la grossesse est une grossesse multiple. Le don d'ovocytes est donc une situation obstétricale à risque, en particulier en cas de grossesse gémellaire.

Le risque de prééclampsie est significativement augmenté en cas de don d'ovocytes, mais ce risque n'augmente pas significativement avec l'âge maternel dans notre série de grossesses obtenues après don d'ovocytes. Les facteurs associés au risque de prééclampsie sont l'origine géographique, la primiparité, une courte durée d'infertilité, l'âge de la donneuse supérieur ou égal à 35 ans et la gémellité.

### **4.2. Forces de l'étude**

Notre étude présente plusieurs points forts. D'une part, elle apporte des informations originales en comparant les pratiques en don d'ovocytes entre le service de Médecine de la reproduction de l'hôpital Cochin et plusieurs centres d'infertilité étrangers, et en évaluant l'impact sur les issues de grossesse que peuvent avoir ces différences de pratiques. Bien que certaines équipes étrangères, notamment espagnoles, publient régulièrement leurs résultats

[27,32,72], elles donnent relativement peu d'informations sur le déroulement de la grossesse. De la même manière, pour les femmes accouchant en France après avoir eu un don à l'étranger, les modalités du don d'ovocytes sont souvent inconnues ou renseignées de façon très partielle car elles ne sont pas recueillies par l'Agence de la Biomédecine (ABM). En effet cette dernière ne répertorie que les informations sur les procédures d'assistance médicale à la procréation ayant eu lieu en France, au travers des rapports annuels d'activité d'AMP.

Nous avons également recueilli des données précises concernant la durée d'infertilité, l'âge de la donneuse ou la prise d'aspirine en période périconceptionnelle, permettant d'étudier l'impact de ces facteurs sur les issues obstétricales, en particulier le risque de prééclampsie.

Le fait d'avoir stratifié notre analyse sur la gémellité permet en outre d'obtenir des informations intéressantes sur les taux de complications en cas de grossesse multiple, situation particulièrement fréquente en cas de don d'ovocytes à l'étranger.

D'autre part, il existe relativement peu de données dans la littérature comparant les issues de grossesse entre deux groupes de femmes ayant eu un don d'ovocytes [48,49,52,62,67,71,75]. Ces travaux examinent les issues de grossesse en fonction du type de grossesse (singleton ou multiple), de la fonction ovarienne ou de l'âge maternel, et leurs effectifs sont inférieurs au notre. Les autres études portant sur les issues de la grossesse après don d'ovocytes sont uniquement descriptives [26,50,72,76,77] ou comparent les grossesses après DO aux grossesses obtenues par FIV ou spontanées [60,63,66,68,78–84]. L'effectif de notre étude leur est supérieur, à l'exception de certaines séries descriptives [76] ou des études de registre [68,84,85] qui portent sur des séries plus larges.

Enfin, le recueil des données obstétricales est valide et exhaustif puisqu'il s'est appuyé sur des documents écrits, au travers de la revue de tous les dossiers un à un pour les femmes ayant accouché à la maternité Port Royal, et par la revue des comptes-rendus d'accouchement obtenus par fax ou courrier pour les femmes ayant accouché dans d'autres maternités. L'entretien téléphonique avec les femmes a permis de compléter les quelques données manquantes et de s'enquérir des complications éventuelles survenues depuis leur sortie de la maternité.

### 4.3. Limites de l'étude

Notre étude comporte également des limites. D'une part, les populations comparées sont très hétérogènes. En effet, les femmes ayant recours au don d'ovocytes en France sont plus jeunes, ont une catégorie socio-professionnelle moindre et des motifs de recours au don d'ovocytes différents par rapport à celles ayant recours au don d'ovocytes à l'étranger. Ces variables pourraient avoir une influence sur le déroulement de la grossesse et être source de biais d'interprétation. Cependant, lorsque nous avons étudié les facteurs de risque de prééclampsie, ces facteurs n'étaient pas significatifs en analyse univariée.

De plus, la grossesse des femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin a été suivie dans différentes maternités, de types différents, avec par conséquent des prises en charge obstétricales hétérogènes, rendant ininterprétables certaines issues comme les hospitalisations pour menace d'accouchement prématuré et les taux de césarienne. En effet, il est possible que les indications de ces deux issues soient différentes entre la maternité Port Royal où ont accouché les femmes ayant eu un don à l'étranger, et les différentes maternités où ont accouché les femmes ayant eu un don à Cochin.

Par ailleurs, l'effectif de notre étude est trop faible pour étudier les complications rares telles que le décès maternel, les anomalies congénitales, la mortalité périnatale ou les morts fœtales *in utero*, pour étudier les complications à long terme (cardiovasculaires notamment), ou pour stratifier notre analyse en fonction de certains paramètres pouvant influencer les issues de grossesse tels que la cause de l'infertilité (et notamment la perte précoce de la fonction ovarienne).

D'autres données pouvant éventuellement avoir un effet sur les issues de grossesse, telles que les antécédents médicaux ou obstétricaux de la donneuse, ainsi que sa fertilité (en cas de don à l'étranger) n'étaient pas accessibles en raison du système d'anonymat du don d'ovocytes dans les différents centres d'assistance à la procréation. Toutefois, les antécédents médicaux des donneuses sont recueillis dans tous les grands centres européens et celles qui ont une pathologie sous-jacente significative sont récusées. Par ailleurs, Malchau *et al.* ne trouvent pas de différence dans les issues périnatales après don d'ovocytes selon que les ovocytes proviennent de femmes fertiles ou de femmes infertiles partageant leurs ovocytes, pouvant indiquer que la receveuse et l'environnement utérin ont un impact supérieur sur les issues de grossesse que les facteurs liés à la donneuse [68].

Enfin, notre étude comprend un certain nombre de données manquantes inhérentes à sa méthodologie. En effet, les données relatives à l'infertilité des femmes ayant eu un don

d'ovocytes à l'étranger, peu renseignées dans les dossiers obstétricaux, ont été recueillies lors d'un entretien téléphonique. Cet entretien n'a pas toujours abouti, certaines femmes ne souhaitant pas répondre et d'autres n'étant pas joignables.

#### **4.4. Analyse des différences entre les deux groupes étudiés**

##### **4.4.1. Différences entre les deux populations étudiées**

Comme attendu, l'âge maternel diffère de manière significative entre les groupes. Pour des raisons de faisabilité, seules les femmes de 43 ans et plus ont pu être incluses dans le groupe des femmes prises en charge à l'étranger. Cependant, la proportion de femmes de moins de 43 ans ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger et suivies dans notre maternité est négligeable. Cela est en grande partie dû au fait que la législation française en matière d'assistance médicale à la procréation permet aux femmes de moins de 43 ans d'avoir accès au don d'ovocytes en étant prises en charge à 100% par la Sécurité sociale, au prix toutefois d'un temps d'attente qui peut atteindre plusieurs années. En revanche, les femmes âgées de plus de 43 ans qui ne peuvent avoir accès à ces techniques en France se tournent vers les pays étrangers autorisant le don d'ovocytes, au prix d'un investissement financier conséquent pouvant atteindre plusieurs milliers d'euros (entre 6000€ et 12 000€ en Espagne et entre 2500€ et 4000€ en République tchèque) [21]. Les femmes s'orientant vers une prise en charge à l'étranger sont donc essentiellement celles qui sont âgées de 43 ans ou plus, ou de manière plus marginale, celles qui considèrent le délai d'attente trop long en France (ces dernières n'étant pas incluses dans notre étude) et peuvent s'autoriser la dépense.

La catégorie socio-professionnelle est également différente en fonction du lieu de prise en charge, les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger ayant une catégorie socio-professionnelle supérieure à celles ayant eu un don en France. Cela trouve partiellement son origine dans les considérations financières exposées précédemment, mais s'explique également par le fait que les femmes de catégorie socio-professionnelle supérieure, qui exercent plus fréquemment une profession libérale ou un emploi de cadre, ont une durée d'études plus longue et des plans de carrière souvent ambitieux, les conduisant à différer leur projet de maternité.

La durée d'infertilité est comparable dans les deux groupes et avoisine les 5 ans. En effet, les femmes prises en charge en France, plus jeunes, présentent plus souvent une infertilité liée à

la perte prématurée de leur fonction ovarienne ou à l'altération précoce de leur réserve ovarienne, occasionnant un parcours relativement long avant d'avoir accès au don d'ovocytes, en raison des difficultés diagnostiques et des délais d'attente importants en France. Les femmes prises en charge à l'étranger ont souvent recours au don d'ovocytes en raison d'un âge avancé (qu'elles soient ménopausées ou non), et s'orientent d'emblée vers le don à l'étranger où les délais d'attente sont plus courts, et n'ont que dans de plus rares cas un long passé d'infertilité en raison d'échecs répétés des techniques classiques de procréation assistée.

#### **4.4.2. Différences de pratiques en fonction du lieu de prise en charge de l'infertilité**

Les pratiques en matière de don d'ovocytes diffèrent notablement entre les centres de procréation médicalement assistée étrangers et le service de Médecine de la Reproduction de l'hôpital Cochin.

En premier lieu, de grandes disparités sont retrouvées dans le bilan préconceptionnel réalisé. La quasi-totalité des femmes prises en charge à Cochin ont eu un caryotype, contre seulement une femme sur cinq à l'étranger. Cela s'explique par les différences d'indication du recours au don d'ovocytes entre les deux groupes. En effet, les femmes prises en charge à Cochin avaient pour la plupart une altération précoce de la réserve ovarienne, voire une insuffisance ovarienne prématurée, justifiant la réalisation d'un caryotype pour éliminer une anomalie chromosomique associée [35,36], et notamment un syndrome de Turner qui aurait nécessité un bilan préconceptionnel approfondi et une surveillance obstétricale renforcée en raison des comorbidités et des risques obstétricaux particuliers liés à cette affection [38,39]. Seules les femmes ayant une insuffisance ovarienne iatrogène, d'origine chirurgicale, consécutive à une radiothérapie ou à une chimiothérapie, n'ont pas eu de caryotype dans ce groupe. A l'inverse, pour les femmes prises en charge à l'étranger, dont la majorité avait une infertilité liée à l'âge, la réalisation d'un caryotype systématique ne se justifiait pas et la principale raison motivant le recours à un tel examen était les échecs répétés de FIV. Concernant le bilan cardiovasculaire préalable, les différences entre les groupes s'expliquent principalement par la différence d'âge maternel. Parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, seules les femmes âgées de 40 ans ou plus, celles ayant des antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie, ou celles ayant un syndrome de Turner ont eu un tel bilan. Au contraire, les centres étrangers y avaient recours de manière plus large, systématiquement pour certains ou pour toutes les femmes âgées de plus de 45 ans pour d'autres.

En deuxième lieu, la voie d'administration de l'estradiol pour la préparation endométriale était différente entre les groupes, puisque les femmes prises en charge à Cochin étaient traitées par estradiol transcutané (patch) en première intention, l'estradiol par voie orale ou vaginale étant réservé aux femmes dont l'épaisseur endométriale était insuffisante après traitement par voie transcutanée. Cela découle d'une politique de service consistant à administrer l'estradiol par voie transcutanée de manière systématique, en raison de son impact cardio-vasculaire supposé moindre en l'absence de premier passage hépatique, comme rapporté dans les études sur le traitement hormonal de la ménopause [86]. A l'inverse, le traitement de première intention à l'étranger était constitué d'estradiol par voie orale.

De plus, les donneuses étaient significativement plus âgées parmi les femmes prises en charge à Cochin comparées à celles prises en charge à l'étranger. Cela provient des différences dans les modalités de recrutement des donneuses entre la France et les pays étrangers, notamment l'Espagne (pays vers lequel deux tiers des femmes prises en charge à l'étranger se sont orientées dans notre étude). En effet, en France, le don d'ovocytes est gratuit, les donneuses ne sont pas rémunérées et doivent obligatoirement déjà être mères. Compte tenu du recul de l'âge à la maternité en France [87], les donneuses sont nécessairement plus âgées en moyenne, bien que leur âge ne puisse excéder 37 ans selon les recommandations du Groupe d'Etudes pour le Don d'Ovocytes (GEDO) [19]. La révision de la loi de bioéthique de 2011 prévoit de lever cette obligation de maternité pour les donneuses d'ovocytes, mais le décret d'application n'est pas paru à ce jour [16]. En Espagne, les donneuses n'ont pas d'obligation de maternité et sont indemnisées, ce qui permet le recrutement de femmes jeunes. L'âge de la donneuse joue un rôle déterminant dans l'implantation [43,44], ce qui explique probablement en partie le taux élevé de grossesse multiple chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger. Dans notre étude, l'âge de la donneuse a également un impact de sur le risque de prééclampsie. Ces arguments pourraient être mis en avant pour proposer une modification de la législation française sur les donneuses d'ovocytes.

De grandes disparités ont par ailleurs été observées en matière de transfert d'embryons. A l'hôpital Cochin, en raison de la pénurie des donneuses et des délais d'attente déjà longs en France, une politique d'appariement des donneuses avec deux ou trois receveuses est appliquée [88]. Par conséquent, à chaque tentative, le nombre d'ovocytes attribués à chaque couple est faible, tout comme le nombre d'embryons obtenus. Il en résulte une augmentation des transferts d'embryon unique (en raison de la disponibilité d'un seul embryon), et une diminution de la disponibilité d'embryons surnuméraires pouvant être congelés à chaque cycle. La qualité des embryons transférés est donc globalement moindre puisque dans la

plupart des cas tous les embryons disponibles sont transférés, sans possibilité de les sélectionner parmi d'un pool d'embryons. Mais cette politique permet toutefois d'optimiser l'utilisation des ovocytes issus du don en maximisant le nombre d'embryons transférés en frais [88]. Par ailleurs, à Cochin, le nombre total d'embryons pouvant être attribués et transférés à chaque receveuse est limité à quatre embryons frais de bonne qualité pour l'ensemble des tentatives, aboutissant à la limitation des rangs de transfert parmi les femmes prises en charge dans ce centre [88]. A l'étranger à l'inverse, une donneuse est appariée à une seule receveuse pour laquelle la cohorte ovocytaire est disponible dans son intégralité. Le nombre d'embryons obtenus est donc supérieur, tout comme la qualité des embryons transférés qui peuvent être choisis selon des critères morphologiques parmi tous les embryons disponibles, les embryons surnuméraires ayant une qualité suffisante étant alors congelés. Les coûts relatifs au don d'ovocytes n'étant pas pris en charge par l'Assurance maladie à l'étranger, les frais à la charge des couples sont conséquents, et les centres ont tendance à appliquer une politique de rentabilité maximale. Par conséquent, le nombre d'embryons transférés est le plus souvent de deux, voire trois dans certains pays comme la Grèce, au prix d'une forte augmentation de la prévalence des grossesses multiples, et ce d'autant que les taux d'implantation sont élevés en raison du jeune âge des donneuses [27].

Enfin, toutes les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin ont eu de l'aspirine à la dose de 100 mg en période périconceptionnelle et ce jusqu'à 12 SA, dans le but de favoriser l'implantation, bien que cette indication soit discutée dans la littérature [89]. A l'inverse, ce traitement n'était prescrit que chez 40,9% des femmes en cas de prise en charge à l'étranger, en fonction des protocoles appliqués dans les différents centres.

## **4.5. Analyse des résultats concernant les issues de grossesse**

### **4.5.1. Différences significatives entre les groupes**

Nous avons trouvé peu de différences significatives entre les groupes en termes d'issues de grossesse. Néanmoins, concernant les issues périnatales, nous avons observé une diminution significative du poids de naissance et une augmentation de la prévalence du retard de croissance intra-utérin parmi les enfants nés après don d'ovocytes à l'étranger, au sein desquels la proportion de jumeaux est particulièrement importante. Les travaux portant sur les caractéristiques des enfants nés après don d'ovocytes sont peu nombreux. Plusieurs études

suggèrent que le don d'ovocytes est associé à une diminution du poids de naissance. Ainsi, Le Ray *et al.* rapportent un taux de faible poids de naissance (<2500g) significativement plus élevé chez les femmes de 43 ans et plus ayant bénéficié d'un don d'ovocytes que chez celles ayant conçu spontanément [70]. De même, dans une étude danoise récente portant sur 375 enfants nés après don d'ovocytes, Malchau *et al.* observent une augmentation du risque de faible poids de naissance après don d'ovocytes, comparé aux grossesses obtenues par FIV classique, FIV/ICSI ou spontanées, que ce soit pour les grossesses multiples mais également les singletons [68]. Pour ce qui est du RCIU, Söderström-Anttila *et al.* ne trouvent pas de différence de risque entre les enfants conçus après don d'ovocytes ou FIV, mais rapportent une fréquence de RCIU de 5% parmi les singletons contre 40% parmi les jumeaux [66]. Dans une large étude incluant 232 grossesses après don d'ovocytes, la fréquence du RCIU était de 15% pour les singletons, 31% pour les jumeaux et 78% pour les triplés [77]. Les anomalies de la croissance fœtale semblent donc étroitement liées à la gémellité.

Nous avons par ailleurs trouvé une prévalence des anomalies d'insertion placentaire 2,5 fois plus élevée parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger. Cette différence étant significative uniquement pour les singletons, elle ne s'explique pas par le taux élevé de grossesse multiple. De même, ces femmes n'avaient pas davantage d'antécédents d'utérus cicatriciel, une seule ayant un tel antécédent parmi toutes celles ayant une anomalie d'insertion placentaire dans les deux groupes. Par contre, l'âge maternel significativement supérieur peut expliquer ce phénomène, comme le suggèrent Roberts *et al.*, qui observent dans une large étude en population une association significative entre âge maternel  $\geq 40$  ans et placenta prævia (OR ajusté = 2,7 [2,4-3,2]) [90] ainsi que Fitzpatrick *et al.*, qui décrivent une augmentation des risques de placenta accreta, increta ou percreta avec l'âge maternel chez des femmes n'ayant pas d'antécédent de césarienne (OR ajusté = 1,3 [1,1-1,5], pour chaque augmentation d'un an de l'âge maternel) [91].

Enfin, la prévalence du diabète gestationnel, traité par mesures hygiéno-diététiques ou par insuline, était de façon surprenante plus élevée parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, bien que ces dernières soient plus jeunes que celles ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger. Cela ne peut s'expliquer par une différence d'IMC avant la grossesse, ces derniers étant comparables entre les groupes. Une des hypothèses que l'on peut avancer pour expliquer ce phénomène est que, pour un tiers d'entre elles, les femmes prises en charge à Cochin présentaient une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) dont l'étiologie peut être auto-immune, leur conférant éventuellement une prédisposition au diabète gestationnel. Néanmoins, dans une étude comparant les issues de grossesse entre des femmes ayant une

IOP et des femmes ayant une ménopause liée à l'âge, Ameratunga *et al.* trouvent des taux de diabète gestationnel inférieurs dans le groupe des femmes ayant une IOP comparées à celles de 40 ans et plus [75].

#### 4.5.2. Différences non significatives entre les groupes

La prévalence des complications était élevée pour plusieurs des issues étudiées, parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin mais aussi parmi celles ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, par rapport à la population générale, sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes dans notre travail. Les taux étaient respectivement de 17,2% et 19,8% pour la prééclampsie (2,1% dans la population française en 2010) [87], de 8,0% et 15,7% pour la rupture prématurée des membranes avant terme (0,5% à 7,2% dans la littérature) [92], de 15,9% et 23,3% pour la prématurité (6,6% dans la population française) [87], de 53,4% et 55,4% pour la césarienne (21,0% dans la population française) [87], et enfin de 11,6% et 18,2% pour l'hémorragie du post-partum (5% dans la littérature) [93].

Nous reviendrons sur le risque particulier de prééclampsie ultérieurement dans cette discussion.

Bien que les taux d'accouchement par césarienne ne puissent pas réellement être comparés entre les groupes en raison de l'hétérogénéité des maternités d'accouchement (et donc de la prise en charge obstétricale) parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, nous constatons qu'ils sont élevés dans le groupe des femmes ayant eu un don à l'étranger qui ont toutes accouché à la maternité Port Royal, où les pratiques obstétricales sont homogènes, avec une politique de soins non liée à l'âge ou au mode de conception. L'impact particulier de l'âge maternel et du mode de conception sur la voie d'accouchement a déjà été décrit par de nombreux auteurs. Dans une revue de la littérature portant sur huit études, Söderström-Anttila *et al.* observent une prévalence de césarienne entre 40% et 76% après don d'ovocytes [64]. Simchen *et al.* rapportent même un taux de césarienne de 100% parmi les femmes ayant une grossesse après don d'ovocytes et un âge maternel extrême (50-65 ans) [61]. Les causes avancées sont une prévalence élevée de pathologies obstétricales ou un âge maternel avancé [69], ainsi qu'un abaissement du seuil d'intervention en raison de l'anxiété des parents et des obstétriciens en cas de grossesse considérée comme « précieuse » [94].

Nous avons également constaté que la rupture prématurée des membranes avant terme (RPM) touche entre 6,3% et 7,9% des grossesses uniques et entre 24,1% et 25% des grossesses multiples selon le lieu de prise en charge. Ces taux sont supérieurs à ceux décrits par Mercer

*et al.* qui sont de 3,7% dans les grossesses uniques et 7,4% dans les grossesses multiples, hors contexte d'assistance à la procréation [95]. En revanche, dans un contexte de don d'ovocytes, des taux plus importants de RPM ont été retrouvés. En effet, Soares *et al.* ont comparé les issues de grossesses singletons obtenues par don d'ovocytes chez 94 femmes de moins de 45 ans et 12 femmes de 45 ans et plus et rapportent une prévalence de RPM de 4,2% et 25,0%, respectivement ( $p=0,006$ ) [49]. Une hypothèse pouvant être avancée pour expliquer ce phénomène est une activation du système immunitaire en cas de don d'ovocytes, similaire à celle qui est observée en cas de rejet de greffe, mais aucune étude ne vient l'étayer à l'heure actuelle.

Les taux d'hémorragie du post-partum (HPP) sont élevés puisqu'ils atteignent 11,6% des femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin et 18,2% des femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger (11,3% à 12,7% des grossesses singletons et 24,1% à 25% des grossesses multiples). Dans la littérature, les hémorragies du post-partum concernent environ 5% des grossesses [93]. Les facteurs de risque sont l'âge maternel avancé (au delà de 35 ans), l'origine ethnique, le niveau social et d'éducation, les grossesses multiples et la prééclampsie [93]. Dans notre étude, les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger sont fréquemment exposées à trois de ces facteurs de risque (âge maternel avancé, grossesse multiple et prééclampsie), tandis que les femmes ayant eu un don à Cochin ont un âge avancé (37,2 ans en moyenne) et une prévalence élevée de prééclampsie, pouvant également expliquer la prévalence élevée d'HPP dans notre étude.

Certaines complications périnatales telles que le transfert en néonatalogie ou les interruptions médicales de grossesse sont plus fréquentes parmi les femmes qui ont eu un don d'ovocytes à l'étranger comparées à celles ayant eu un don à Cochin, sans que la différence soit significative. Il s'agit de complications rares pour lesquelles l'effectif de notre étude ne nous permet pas d'observer de différence significative. Il est intéressant de noter que cinq grossesses ont été interrompues pour des raisons médicales parmi les femmes prises en charge en don d'ovocytes à l'étranger (2,8%), mais aucune parmi celles prises en charge à Cochin, bien que le taux d'anomalies congénitales soit supérieur dans ce dernier groupe. Cela s'explique par davantage d'anomalies mineures telles que des pieds en varus équin chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin.

Enfin, de façon surprenante, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes concernant le terme à l'accouchement ( $38,5 \pm 2,5$  versus  $38,1 \pm 2,7$ ,  $p=0,229$ ) ou la

prématurité, bien que les taux de grossesse multiple soient significativement supérieurs parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger et que ces dernières présentent davantage de rupture prématurée des membranes avant 37 SA. L'hétérogénéité des prises en charges obstétricales entre les différents centres est une hypothèse pouvant expliquer ce phénomène. En effet, il est possible que certaines femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin et n'ayant pas accouché à la maternité Port Royal, aient eu un déclenchement voire une césarienne avant travail, uniquement du fait du caractère « précieux » de la grossesse.

#### **4.5.3. Impact particulier des grossesses multiples sur les issues de grossesse**

Dans notre étude, les taux de grossesse multiple atteignent 47,9% parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger et 9,1% parmi les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin. Cette prévalence est élevée par rapport aux chiffres de la population générale puisqu'en 2010 en France, le taux d'accouchement de jumeaux était de 1,1% parmi les femmes de 20-24 ans, de 2,3% parmi les femmes de 35-39 ans, de 2,2% parmi les femmes de 40-44 ans et de 7,0% parmi les femmes de 45 ans et plus, indépendamment du mode de conception [96].

Pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin, ce chiffre reflète le taux de grossesse multiple du centre, dans la mesure où toutes les femmes qui ont obtenu une grossesse après don d'ovocytes durant la période d'étude ont été incluses. A l'inverse pour les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, les femmes étudiées étaient uniquement celles ayant choisi d'accoucher à la maternité Port Royal, et non pas l'ensemble des femmes ayant eu recours au don d'ovocytes à l'étranger durant la période étudiée. La prévalence des grossesses multiples est donc probablement surestimée dans ce groupe en raison d'un biais de recrutement lié au fait que la maternité Port Royal est une maternité de type 3 prenant en charge des grossesses à risque, dont des grossesses gémellaires. Il est donc probable que parmi toutes les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger sur une période donnée, celles qui ont choisi la maternité Port Royal étaient plutôt celles qui avaient une grossesse multiple. Toutefois, la prévalence des grossesses multiples après don d'ovocytes à l'étranger dans notre étude n'est pas tellement supérieure à celle déclarée par les équipes espagnoles. Ainsi, Cobo *et al.* rapportent des taux de gémellité de 37,5% après utilisation d'ovocytes frais [32], et Clua *et al.* des taux de 39,5% après transfert de deux embryons [43].

Nous avons constaté dans notre étude qu'en dehors des anomalies de placentation qui sont influencées par l'âge maternel, les issues de grossesse ne diffèrent pas entre les deux groupes

après stratification sur le type de grossesse. De plus, les taux de complications observés, particulièrement élevés en cas de gémellarité, sont toujours significativement supérieurs en cas de grossesse multiple que de grossesse unique, que ce soit pour les complications obstétricales comme l'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes, les complications maternelles telles que la prééclampsie ou l'hémorragie du post-partum, ou les complications périnatales comme le retard de croissance intra-utérin.

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Dans la majorité des publications portant sur les issues de grossesse après don d'ovocytes, une augmentation importante des complications néonatales associées aux grossesses multiples a été décrite, que ce soit en termes d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin ou de faible poids de naissance [64]. Simchen *et al.* ont comparé les issues de 42 grossesses gémellaires après don d'ovocytes chez des femmes de 40 ans et plus à celles de 417 grossesses gémellaires dans la population générale et retrouvent des taux élevés de complications maternelles (50% de pathologies hypertensives, 31% de diabète gestationnel, 69% d'hospitalisations pendant la grossesse) et des risques augmentés de complications périnatales telles que l'accouchement prématuré avant 34 SA (OR = 2,0 [1,0-3,9]) ou un poids de naissance inférieur à 2500g (OR = 2,2 [1,3-3,8]) [67]. Sauer *et al.* rapportent des taux de complications anténatales incluant accouchement prématuré, hypertension gravidique, prééclampsie, HELLP syndrome, diabète gestationnel, RCIU et césarienne, souvent secondaires aux grossesses multiples, et atteignant 37,8% des femmes de 45 ans et plus ayant eu une grossesse après don d'ovocytes, en dépit d'un screening anténatal rigoureux [72].

Indépendamment du mode de conception, les grossesses multiples sont des grossesses particulièrement à risque périnatal, notamment d'accouchement prématuré (risque multiplié par sept) et de poids de naissance < 2500g (risque multiplié par neuf) [87] mais aussi de malformation congénitale [97]. La morbi-mortalité maternelle est également augmentée, avec une majoration des risques d'hypertension artérielle et d'hémorragie du post-partum, et un taux de mortalité maternelle trois fois plus élevé après grossesse multiple qu'après grossesse unique [98].

Les grossesses obtenues par don d'ovocytes sont donc des grossesses à risque, même en cas de grossesse unique. Mais le pronostic obstétrical, maternel et périnatal est encore assombri en cas de grossesse multiple, et ce indépendamment de l'âge maternel. Cette information devrait idéalement être donnée aux femmes envisageant de recourir au don d'ovocytes lors

d'une consultation préconceptionnelle, en particulier lorsque le don doit avoir lieu à l'étranger.

#### **4.5.4. Risque particulier de prééclampsie après don d'ovocytes**

Nous avons observé une prévalence élevée de prééclampsie dans notre étude puisqu'elle est de 17,2% chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes à Cochin et de 19,8% chez les femmes ayant eu un don à l'étranger. Les facteurs associés au risque de prééclampsie sont l'origine africaine, la primiparité, une courte durée d'infertilité, l'âge de la donneuse supérieur ou égal à 35 ans ou la grossesse multiple. De façon surprenante, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la prééclampsie et certains facteurs tels que l'âge maternel, les antécédents maternels d'HTA, l'obésité ou le recours à un sperme de donneur, qui sont également des facteurs de risque habituellement identifiés [99,100].

La prééclampsie est l'une des principales complications maternelles rapportée dans la littérature en cas de grossesse obtenue par don d'ovocytes. Sa prévalence varie entre 16% et 40% selon les études [25,55,66,69,70,72,77,80,81,101]. Il a été suggéré que l'augmentation du taux de prééclampsie après don d'ovocytes pouvait être liée à l'âge maternel avancé, à la nulliparité ou à l'insuffisance ovarienne [26], dans la mesure où ces facteurs sont associés avec de nombreuses complications obstétricales [78].

Néanmoins, plusieurs arguments viennent étayer la théorie de l'implication du système immunitaire en cas de prééclampsie, et ce même en dehors du contexte du don d'ovocytes. D'une part, elle est augmentée chez les nullipares ou, en cas de changement de partenaire, chez les multipares [80,102]. D'autre part, l'exposition au sperme du conjoint avant la grossesse a un effet protecteur et le risque de prééclampsie est augmenté en cas de recours à un donneur de sperme [100]. Par ailleurs, les anticorps dirigés contre les cellules endothéliales sont augmentés chez les femmes prééclamptiques et l'athérosclérose aiguë des artères spiralées observée présente des similarités morphologiques avec le rejet d'allogreffe. Il a été suggéré que l'altération de l'activité immunitaire pourrait représenter un rejet de type greffon *versus* hôte, ou de façon alternative, un effort pour supprimer le rejet, ou encore un rejet de la mère par le fœtus [102,103].

Dans le cadre du don d'ovocytes, plusieurs arguments sont également en faveur de l'étiologie immunologique. Sheffer-Mimouni *et al.* ont montré que l'âge maternel avancé, la nulliparité ou l'insuffisance ovarienne n'étaient pas des facteurs indépendants de prééclampsie et ont suggéré une implication de l'altération de la réponse immunitaire [69]. Keegan *et al.* ont rapporté

une augmentation du risque de prééclampsie après don d'ovocytes, indépendamment de l'âge maternel (aussi bien chez les femmes de moins de 35 ans que chez celles de 40 ans et plus) [71]. De façon notable, pour Kim *et al.*, la prévalence de la prééclampsie semblait supérieure lorsque la donneuse d'ovocytes n'était pas apparentée à la receveuse, en comparaison avec une donneuse apparentée, suggérant que la prééclampsie est plus fréquente quand le don d'ovocytes implique une donneuse non liée sur le plan immunologique [104]. Ces arguments cliniques sont renforcés par des constatations histologiques. Ainsi Gundogan *et al.* ont examiné 20 placentas provenant de grossesses obtenues par don d'ovocytes et ont trouvé une augmentation significative de l'inflammation sévère chronique de la décidue avec des dépôts fibrinoïdes denses, ce qui correspond à une pathologie placentaire d'origine immune, évoquant là encore une réaction de type greffon *versus* hôte ou de type rejet d'organe [103]. De même, Perni *et al.* ont comparé 36 placentas provenant de grossesses obtenues par don d'ovocytes et 55 placentas provenant de grossesses obtenues par FIV avec ovocytes autologues, et ont constaté une augmentation de l'inflammation chronique des villosités et de la décidue, une augmentation de la fibrine périvilleuse, des infarctus et des thrombus intervilloux après don d'ovocytes [105].

Dans notre étude, certaines constatations sont également en faveur de la théorie immunitaire. D'une part, nous avons observé une diminution du risque de prééclampsie à mesure que la durée d'infertilité augmente, ce qui est en faveur du rôle protecteur d'une durée prolongée d'exposition au sperme du conjoint. D'autre part, nous n'avons pas mis en évidence d'effet protecteur de la prise d'un traitement par aspirine à la dose de 100 mg/jour en période périconceptionnelle. Ce traitement est connu pour agir sur les anomalies de la voie des prostaglandines (en particulier les prostacyclines et le thromboxane A2) lors de la phase d'implantation, tendant à rétablir la balance physiologique perturbée par l'invasion trophoblastique anormale en cas de prééclampsie [106]. Le fait que l'aspirine n'ait pas d'effet protecteur dans notre étude renforce l'idée d'un mécanisme immunologique en cas de prééclampsie après don d'ovocytes.

D'une manière générale, la grossesse est un paradoxe immunologique, dans la mesure où le fœtus est porteur à la fois de gènes maternels et paternels, mais n'est pas rejeté par le système immunitaire maternel durant une période de neuf mois. Dans les grossesses spontanées, la reconnaissance du fœtus semi-allogénique a lieu, mais les composants cellulaires ou solubles du système immunitaire maternel sont localement réprimés au niveau de l'interface materno-fœtale [107]. Bien que d'autres mécanismes puissent être impliqués, il est probable que la

répression de la réponse alloimmune maternelle soit plus difficile en cas de don d'ovocytes dans la mesure où le génome foetal entier est étranger à la mère, induisant la prééclampsie.

## **4.6. Perspectives**

### **4.6.1. Réduction de la prévalence des grossesses gémellaires après don d'ovocytes**

Nous avons montré que les complications obstétricales, maternelles et périnatales observées sont étroitement liées aux grossesses multiples. Or la prévalence des grossesses multiples est particulièrement élevée dans notre étude par rapport à la population générale, particulièrement après don d'ovocytes à l'étranger. La diminution des taux de grossesse multiple est donc un enjeu majeur pour diminuer la morbidité et la mortalité materno-fœtales après don d'ovocytes.

Les paramètres pouvant en théorie influencer le taux de grossesse multiple après don d'ovocytes sont l'âge de la donneuse, le nombre et la qualité des embryons transférés ainsi que l'âge et la réceptivité endométriale de la receveuse [108]. Le poids de chacun de ces facteurs est discuté dans la littérature, les controverses concernant essentiellement l'impact de l'âge de la receveuse sur les taux d'implantation. Certains auteurs ont trouvé des taux de grossesse moindres chez les receveuses d'âge avancé, suggérant un impact négatif de la sénescence utérine [45–48], tandis que d'autres n'ont pas observé ce phénomène [50–55]. Il a été décrit que le succès du don d'ovocytes est étroitement associé à la qualité ovocytaire (déterminée par l'âge de la donneuse), qui permet une meilleure qualité embryonnaire [41–44]. Le nombre d'embryons transférés et leur qualité influencent également les taux de grossesse multiple [43,109]. Il en résulte qu'en don d'ovocytes, la plupart des sociétés savantes (britannique, canadienne, américaine) recommandent de considérer l'âge de la donneuse pour déterminer le nombre d'embryons à transférer [110–112].

De la même manière, il a été montré dans la littérature que la diminution du nombre d'embryons transférés permettait des taux d'implantation excellents, tout en diminuant les risques de grossesse multiple et par conséquent les risques de complications durant la grossesse [27,50,108]. Clua *et al.*, dans une étude rétrospective récente portant sur les issues de 1139 transferts frais après don d'ovocytes (1073 transferts de deux embryons et 66

transferts d'embryon unique), ont trouvé des taux de grossesse clinique similaires après transfert d'un seul embryon (SET) et après transfert de deux embryons (45,5%, 30/66 et 57,1%, 613/1073 respectivement) lorsqu'au moins trois embryons étaient disponibles avant le transfert. Les taux de grossesse multiple étaient par ailleurs de 0% et 39,5% dans chaque groupe respectivement, tandis que les taux de grossesse clinique et de naissance vivante cumulés à un an ne présentaient pas de différence statistique (82,8% et 76,4% après transfert d'un embryon *versus* 77,2% et 63,7% après transfert de deux embryons). Les auteurs concluaient ainsi que pour les femmes ayant au moins trois embryons disponibles dans un programme de don d'ovocytes, un seul embryon devrait être transféré, dans la mesure où cela ne diminue pas les taux de succès tout en évitant les grossesses multiples [113].

Néanmoins, le transfert de deux embryons reste proposé en première intention dans la majorité des centres. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces politiques de transfert mises en place par l'équipe médicale, parmi lesquelles les inquiétudes concernant les diminutions des taux de grossesse, l'urgence suscitée par un âge maternel souvent avancé ou une histoire fréquente d'échecs répétés de FIV ou d'inséminations intra-utérines [113].

Les couples eux-mêmes sont souvent désireux du transfert de deux embryons. Parmi les raisons invoquées, on retrouve là encore la pression liée à un âge avancé, les traitements antérieurs réalisés et la conviction que les chances de grossesse sont supérieures si deux embryons sont transférés. Par ailleurs, l'ignorance des complications maternelles et fœtales inhérentes aux grossesses multiples et la crainte des coûts générés par la répétition des cycles, sont à l'origine de la demande du transfert de deux embryons par les couples [114–116].

Pour Clua *et al.* [113], le fait de conseiller aux patients de transférer un seul embryon devrait être basé sur trois critères. Premièrement, il est nécessaire d'informer les couples sur les possibilités exactes de naissance vivante après transfert d'embryon unique, en soulignant que dans le cadre du don, les ovocytes proviennent de femmes jeunes et en donnant des détails sur les possibilités de grossesse lors d'un cycle ultérieur avec les embryons congelés, particulièrement chez les receveuses ayant un bon pronostic (en cas de premier ou deuxième cycle en don d'ovocytes et en l'absence de pathologie utérine ou d'hydrosalpinx, d'antécédent de fausses couches à répétition d'étiologie indéterminée ou de facteur masculin sévère). Deuxièmement, il convient de signaler que dans le cadre du don d'ovocytes, contrairement à la fécondation *in vitro* avec ovocytes autologues, les taux de grossesse clinique et de grossesse multiple sont liés à l'âge de la donneuse et pas à celui de la receveuse.

Troisièmement, il faudrait expliquer en détail les risques obstétricaux, maternels et périnataux associés à l'âge maternel et aux grossesses multiples [117].

En cas de prise en charge à l'étranger où les coûts liés au don d'ovocytes sont importants, le financement de programmes sociaux ou une politique de remboursement des traitements de procréation médicalement assistée conduirait probablement à la réduction du nombre d'embryons par transfert [118,119]. Plusieurs publications suggèrent qu'en tenant compte des coûts à long terme engendrés par la prématurité, le transfert d'un ou de deux embryons a des issues similaires en termes de rentabilité [118,120].

#### **4.6.2. Prise en charge obstétricale adaptée après don d'ovocytes**

Nous avons observé que les grossesses obtenues par don d'ovocytes sont des grossesses à haut risque maternel et fœtal, dont le pronostic est encore alourdi par la forte prévalence des grossesses multiples. Il convient donc dans un premier temps d'informer de manière précise les femmes souhaitant recourir à ces techniques, au cours d'une consultation préconceptionnelle dédiée, pour qu'elles puissent prendre une décision éclairée. Il est notamment important de les sensibiliser à la problématique des grossesses multiples et du nombre d'embryons transférés, comme exposé dans le paragraphe précédent. En cas de grossesse après don d'ovocytes, une prise en charge obstétricale attentive doit être assurée dans une maternité adaptée au niveau de risque, particulièrement en cas de grossesse multiple. Compte tenu du risque important de prééclampsie, il nous paraît justifié de recommander aux femmes ayant une grossesse après don d'ovocytes de faire suivre leur grossesse dans une structure pouvant prendre en charge les complications maternelles et périnatales inhérentes à cette pathologie, c'est-à-dire idéalement une structure disposant à la fois d'une maternité de type 3 et d'une réanimation maternelle.

#### **4.6.3. Théorie immunitaire de la prééclampsie**

Les grossesses obtenues par don d'ovocytes représentent un modèle intéressant pour étudier les interactions immunologiques complexes entre le fœtus et la femme enceinte. Pour comprendre les mécanismes sous-tendant l'acceptation du fœtus allogénique, davantage de recherches sur les aspects immunologiques uniques des grossesses après don d'ovocytes sont souhaitables.

## 5. CONCLUSION

Depuis la première naissance après don d'ovocytes rapportée par Lutjen *et al.* en 1984, des milliers de grossesses ont été obtenues grâce à cette technique. Si l'indication originale était l'insuffisance ovarienne prématurée, l'âge maternel avancé est devenu l'une des causes prépondérantes ces dernières années. La législation française en matière d'assistance à la procréation ne permet pas aux femmes âgées de 43 ans et plus d'être prises en charge en France, les conduisant à se tourner vers les centres étrangers.

La comparaison de la prise en charge de l'infertilité en cas de don entre le service de Médecine de la reproduction de l'hôpital Cochin et différents centres à l'étranger montre des disparités en termes de pratiques. Celles-ci sont liées principalement aux différences de législation et d'organisation du don d'ovocytes entre l'hôpital Cochin et les centres étrangers. Du fait de l'absence d'obligation de maternité antérieure, contrairement à la France où les donneuses doivent déjà avoir un enfant, les donneuses sont plus jeunes à l'étranger. Or, les données de la littérature ont montré que l'âge de la donneuse était un facteur pronostique d'implantation important. De plus, du fait de la rémunération du don d'ovocyte dans certains pays, le nombre de donneuses est plus important qu'en France où elles ne peuvent obtenir de compensation financière. Ainsi, les ovocytes recueillis à partir d'une donneuse à Cochin sont répartis entre plusieurs receveuses, diminuant le nombre d'embryons disponibles par couple. Le nombre d'embryons transférés était donc plus faible dans le centre français. Du fait de ces différences, on observe un taux de grossesses multiples cinq fois supérieur après don d'ovocytes à l'étranger.

Nous avons mis en évidence des taux de complications élevés par rapport à la population générale dans les deux groupes, notamment pour la prééclampsie, la prématurité, la rupture prématurée des membranes, la césarienne et l'hémorragie du post-partum, sans différence significative entre les dons ayant eu lieu à Cochin et ceux ayant été réalisés à l'étranger. Seul le risque de RCIU était significativement plus élevé chez les femmes ayant eu un don d'ovocytes à l'étranger, ceci pouvant s'expliquer par le taux important de grossesses gémellaires dans ce groupe. Le taux d'anomalies d'insertion placentaire était également 2,5 fois plus élevé chez ces femmes, certainement en raison de leur âge plus avancé.

Après stratification en fonction du type de grossesse (unique *versus* multiple), il n'y avait pas de différence concernant les issues obstétricales et néonatales selon le lieu de prise en charge.

En revanche, les taux de toutes les complications étudiées étaient significativement plus élevés en cas de grossesse gémellaire.

Le risque de prééclampsie, principal risque décrit dans la littérature après don d'ovocytes, était également élevé dans notre étude, les facteurs de risque identifiés étant l'origine africaine, la primiparité, une courte durée d'infertilité, l'âge de la donneuse supérieur ou égal à 35 ans et la grossesse multiple. Tous ces facteurs restaient associés à la prééclampsie en analyse multivariée. La théorie physiopathologique avancée est celle d'un dysfonctionnement immunitaire, majoré en raison du caractère allogénique complet du fœtus en cas de don d'ovocytes.

Le don d'ovocytes est donc en soi un facteur de risque obstétrical majeur. Les risques sont particulièrement élevés en cas de grossesse multiple, sans que l'âge maternel ne constitue en soi un sur-risque dans ce contexte. En cas de don d'ovocytes à l'étranger, où les taux d'implantation sont excellents en raison notamment du jeune âge des donneuses, une politique de transfert sélectif d'un seul embryon devrait être encouragée de sorte à limiter la prévalence des grossesses multiples et par conséquent la morbi-mortalité maternelle et périnatale. Les femmes ayant recours à cette technique d'assistance à la procréation devraient être informées des risques en amont, lors d'une consultation préconceptionnelle, pour pouvoir prendre une décision éclairée. Enfin, compte tenu des risques obstétricaux et néonataux, les femmes ayant une grossesse multiple obtenue par don d'ovocytes devraient être suivies de manière attentive et dans des centres adaptés.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Trounson A, Leeton J, Besanko M, *et al.* Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 1983 ; 286 : 835–838.
2. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, *et al.* The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984 ; 307 : 174–175.
3. Bustillo M, Buster JE, Cohen SW, *et al.* Nonsurgical ovum transfer as a treatment in infertile women. Preliminary experience. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1984 ; 251 : 1171–1173.
4. Sauer MV. Principles of oocyte and embryo donation. Second Edition. Springer, 2013.
5. Sauer MV, Paulson RJ, Macaso TM, *et al.* Establishment of a nonanonymous donor oocyte program: preliminary experience at the University of Southern California. *Fertil. Steril.* 1989 ; 52 : 433–436.
6. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. *N. Engl. J. Med.* 1990 ; 323 : 1157–1160.
7. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1992 ; 268 : 1275–1279.
8. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993 ; 341 : 321–323.
9. Frydman R, Letur-Könirsch H, de Ziegler D, *et al.* A protocol for satisfying the ethical issues raised by oocyte donation: the free, anonymous, and fertile donors. *Fertil. Steril.* 1990 ; 53 : 666–672.
10. Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, *et al.* Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum. Reprod.* 1990 ; 5 : 291–293.
11. Letur H, Merlet F. Situation législative et réglementaire du don d’ovocytes en France. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 ; 40 : 28–31.
12. Rapport du Comité consultatif national d’éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE). Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d’embryons. 15 décembre 1989.
13. Rapport du Comité consultatif national d’éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE). Avis sur l’organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences. 18 juillet 1990.

14. 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.
15. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
16. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.
17. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité annuel d'AMP 2011.
18. Aballea P, Burstin A, Guedj J. Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France - Rapport de l'inspection générale des affaires sociales, février 2011.
19. Letur H. État des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2007 ; 36 : 727–737.
20. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. 2008 Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report. *Fertil. Steril.* 2008 ; 90 : S30–44.
21. Merlet F, Sénémaud B. Prise en charge du don d'ovocytes : réglementation du don, la face cachée du tourisme procréatif. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010 ; 38 : 36–44.
22. Sauer MV, Paulson RJ, Macaso TM, *et al.* Oocyte and pre-embryo donation to women with ovarian failure: an extended clinical trial. *Fertil. Steril.* 1991 ; 55 : 39–43.
23. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum. Reprod. Update* 2005 ; 11 : 391–410.
24. Kavic SM, Sauer MV. Oocyte donation treats infertility in survivors of malignancies: ten-year experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2001 ; 18 : 181–183.
25. Klein J, Sauer MV. Oocyte donation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2002 ; 16 : 277–291.
26. Pados G, Camus M, Steirteghem A Van, *et al.* The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum. Reprod.* 1994 ; 9 : 538–542.
27. Budak E, Garrido N, Soares SR, *et al.* Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil. Steril.* 2007 ; 88 : 342–349.
28. Grzegorzczuk-Martin V, Mayenga J-M, Kulski O, *et al.* Préparation endométriale chez les receveuses dans un programme de don d'ovocytes. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 ; 40 : 507–510.
29. Devroey P, Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum. Reprod. Update* 1998 ; 4 : 856–861.
30. De Ziegler D. Qualité de la préparation endométriale *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2008 ; 37 Suppl 1 : S30–33.

31. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, *et al.* Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum. Reprod. Update* 2000 ; 6 : 139–148.
32. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, *et al.* Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum. Reprod.* 2010 ; 25 : 2239–2246.
33. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, *et al.* Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod. Biomed. Online* 2011 ; 23 : 341–346.
34. Nagy ZP, Chang C-C, Shapiro DB, *et al.* Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. *Fertil. Steril.* 2009 ; 92 : 520–526.
35. Kumar M, Pathak D, Venkatesh S, *et al.* Chromosomal abnormalities & oxidative stress in women with premature ovarian failure (POF). *Indian J. Med. Res.* 2012 ; 135 : 92–97.
36. Lakhal B, Braham R, Berguigua R, *et al.* Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clin. Genet.* 2010 ; 78 : 181–185.
37. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, *et al.* Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil. Steril.* 2003 ; 80 : 498–501.
38. Fénichel P, Letur H. Procréation et syndrome de Turner : quelles recommandations avant, pendant et après la grossesse ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008 ; 36 : 891–897.
39. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, *et al.* Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 ; 96 : E260–267.
40. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, *et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2013.
41. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Hum. Reprod.* 1999 ; 14 : 2755–2758.
42. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, *et al.* Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil. Steril.* 2001 ; 76 : 92–97.
43. Clua E, Tur R, Coroleu B, *et al.* Analysis of factors associated with multiple pregnancy in an oocyte donation programme. *Reprod. Biomed. Online* 2010 ; 21 : 694–699.
44. Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, *et al.* Risk of multiple birth associated with in vitro fertilization using donor eggs. *Am. J. Epidemiol.* 2001 ; 154 : 1043–1050.

45. Borini A, Violini F, Bianchi L, *et al.* Improvement of pregnancy and implantation rates in cyclic women undergoing oocyte donation after long-term down-regulation. *Hum. Reprod.* 1995 ; 10 : 3018–3021.
46. Cano F, Simón C, Remohí J, *et al.* Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil. Steril.* 1995 ; 64 : 584–589.
47. Flamigni C, Borini A, Violini F, *et al.* Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum. Reprod.* 1993 ; 8 : 2088–2092.
48. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, *et al.* Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum. Reprod.* 1998 ; 13 : 1819–1824.
49. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, *et al.* Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 ; 90 : 4399–4404.
50. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, *et al.* Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum. Reprod.* 1997 ; 12 : 835–839.
51. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, *et al.* Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum. Reprod.* 1997 ; 12 : 827–829.
52. Koopersmith TB, Lindheim SR, Lobo RA, *et al.* Outcomes of high-order multiple implantations in women undergoing ovum donation. *J. Matern. Fetal Med.* 1997 ; 6 : 268–272.
53. Navot D, Drews MR, Bergh PA, *et al.* Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil. Steril.* 1994 ; 61 : 97–101.
54. Check JH, Askari HA, Fisher C, *et al.* The use of a shared donor oocyte program to evaluate the effect of uterine senescence. *Fertil. Steril.* 1994 ; 61 : 252–256.
55. Serhal PF, Craft IL. Oocyte donation in 61 patients. *Lancet* 1989 ; 1 : 1185–1187.
56. Soares SR, Velasco JAG, Fernandez M, *et al.* Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil. Steril.* 2008 ; 89 : 491–501.
57. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, *et al.* Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010 ; 203 : 558.e1–7.
58. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet. Gynecol.* 1999 ; 93 : 9–14.
59. Bianco A, Stone J, Lynch L, *et al.* Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet. Gynecol.* 1996 ; 87 : 917–922.

60. Michalas S, Loutradis D, Drakakis P, *et al.* Oocyte donation to women over 40 years of age: pregnancy complications. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996 ; 64 : 175–178.
61. Simchen MJ, Yinon Y, Moran O, *et al.* Pregnancy outcome after age 50. *Obstet. Gynecol.* 2006 ; 108 : 1084–1088.
62. Kort DH, Gosselin J, Choi JM, *et al.* Pregnancy after age 50: defining risks for mother and child. *Am. J. Perinatol.* 2012 ; 29 : 245–250.
63. Henne MB, Zhang M, Paroski S, *et al.* Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes. *J. Reprod. Med.* 2007 ; 52 : 585–590.
64. Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum. Reprod. Update* 2001 ; 7 : 28–32.
65. Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. *Reprod. Biomed. Online* 2006 ; 12 : 153–162.
66. Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, *et al.* Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum. Reprod.* 1998 ; 13 : 483–490.
67. Simchen MJ, Shulman A, Wisner A, *et al.* The aged uterus: multifetal pregnancy outcome after ovum donation in older women. *Hum. Reprod.* 2009 ; 24 : 2500–2503.
68. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, *et al.* Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil. Steril.* 2013 ; 99 : 1637–1643.
69. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, *et al.* Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum. Reprod.* 2002 ; 17 : 2636–2640.
70. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, *et al.* Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum. Reprod.* 2012 ; 27 : 896–901.
71. Keegan DA, Krey LC, Chang H-C, *et al.* Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil. Steril.* 2007 ; 87 : 776–781.
72. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum. Reprod.* 1996 ; 11 : 2540–2543.
73. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Diabète gestationnel. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2010 ; 39 : S139, S338–342.
74. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, *et al.* Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963 ; 32 : 793–800.

75. Ameratunga D, Weston G, Osianlis T, *et al.* In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009 ; 26 : 511–514.
76. Antinori S, Gholami GH, Versaci C, *et al.* Obstetric and prenatal outcome in menopausal women: a 12-year clinical study. *Reprod. Biomed. Online* 2003 ; 6 : 257–261.
77. Abdalla HI, Billett A, Kan AK, *et al.* Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998 ; 105 : 332–337.
78. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil. Steril.* 2008 ; 90 : 65–70.
79. Friedman F Jr, Copperman AB, Brodman ML, *et al.* Perinatal outcome after embryo transfer in ovum recipients. A comparison with standard in vitro fertilization. *J. Reprod. Med.* 1996 ; 41 : 640–644.
80. Salha O, Sharma V, Dada T, *et al.* The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum. Reprod.* 1999 ; 14 : 2268–2273.
81. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization--a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005 ; 192 : 2002–2006; discussion 2006–2008.
82. Wolff KM, McMahon MJ, Kuller JA, *et al.* Advanced maternal age and perinatal outcome: oocyte recipiency versus natural conception. *Obstet. Gynecol.* 1997 ; 89 : 519–523.
83. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, *et al.* Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 2012 ; 10 : 42.
84. Zegers-Hochschild F, Masoli D, Schwarze J-E, *et al.* Reproductive performance in oocyte donors and their recipients: comparative analysis from implantation to birth and lactation. *Fertil. Steril.* 2010 ; 93 : 2210–2215.
85. Gibbons WE, Cedars M, Ness RB, *et al.* Toward understanding obstetrical outcome in advanced assisted reproduction: varying sperm, oocyte, and uterine source and diagnosis. *Fertil. Steril.* 2011 ; 95 : 1645–1649.e1.
86. Olié V, Canonico M, Scarabin P-Y. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr. Opin. Hematol.* 2010 ; 17 : 457–463.
87. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, *et al.* Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2012 ; 41 : e1–e15.
88. De Ziegler D, Mouzon J de, Fauque P, *et al.* Multiplying recipients paired with oocyte donors optimizes the use of donated oocytes. *Fertil. Steril.* 2011 ; 95 : 1633–1638.

89. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, *et al.* Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum. Reprod. Update* 2011 ; 17 : 501–509.
90. Roberts CL, Algert CS, Warrendorf J, *et al.* Trends and recurrence of placenta praevia: a population-based study. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2012 ; 52 : 483–486.
91. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, *et al.* Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PloS One* 2012 ; 7 : e52893.
92. Ancel PY. Épidémiologie de la rupture prématurée des membranes. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 1999 ; 28 : 607–625.
93. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, *et al.* Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2004 ; 33 : 4S9–4S16.
94. Ohel I, Sheiner E. Does oocyte donation equal cesarean delivery? *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* 2009 ; 22 : 776–779.
95. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, *et al.* Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993 ; 168 : 1467–1473.
96. Beaumel C, Pla A. Statistiques d'état civil sur les naissances en 2010. *INSEE Résultats-Société N°123* 2011.
97. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, *et al.* Congenital malformations in twins: an international study. *Am. J. Med. Genet.* 1999 ; 83 : 117–124.
98. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, *et al.* Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2008 ; 37 : 733–747.
99. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005 ; 330 : 565.
100. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P, *et al.* Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertil. Steril.* 2010 ; 93 : 1124–1127.
101. Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993 ; 168 : 1803–1807; discussion 1807–1809.
102. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998 ; 179 : 1359–1375.
103. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, *et al.* Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil. Steril.* 2010 ; 93 : 397–404.

104. Kim H, Yang K, Cha S, *et al.* Obstetric outcomes after oocyte donation in patients with premature ovarian failure. 2005.
105. Perni SC, Predanic M, Predanik M, *et al.* Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J. Perinat. Med.* 2005 ; 33 : 27–32.
106. Merviel P, Carbillon L, Challier J-C, *et al.* Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004 ; 115 : 134–147.
107. Bouteiller P Le, Pizzato N, Barakonyi A, *et al.* HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events. *J. Reprod. Immunol.* 2003 ; 59 : 219–234.
108. Mirkin S, Gimeno TG, Bovea C, *et al.* Factors associated with an optimal pregnancy outcome in an oocyte donation program. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2003 ; 20 : 400–408.
109. Söderström-Anttila V, Vilska S, Mäkinen S, *et al.* Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation. *Hum. Reprod.* 2003 ; 18 : 1858–1863.
110. Cutting R, Morroll D, Roberts SA, *et al.* Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum. Fertil. Camb. Engl.* 2008 ; 11 : 131–146.
111. JOINT SOGC-CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No. 182, September 2006. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 2008 ; 102 : 203–216.
112. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013 ; 99 : 44–46.
113. Clua E, Tur R, Coroleu B, *et al.* Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: Should it be the rule? *Reprod. Biomed. Online* 2012 ; 25 : 642–648.
114. Blennborn M, Nilsson S, Hillervik C, *et al.* The couple's decision-making in IVF: one or two embryos at transfer? *Hum. Reprod.* 2005 ; 20 : 1292–1297.
115. Lacey S de, Davies M, Homan G, *et al.* Factors and perceptions that influence women's decisions to have a single embryo transferred. *Reprod. Biomed. Online* 2007 ; 15 : 526–531.
116. Maheshwari A, Griffiths S, Bhattacharya S. Global variations in the uptake of single embryo transfer. *Hum. Reprod. Update* 2011 ; 17 : 107–120.
117. Grobman WA, Milad MP, Stout J, *et al.* Patient perceptions of multiple gestations: an assessment of knowledge and risk aversion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001 ; 185 : 920–924.
118. Ombelet W, Sutter P De, Elst J Van der, *et al.* Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction--the Belgian project. *Hum. Reprod. Update* 2005 ; 11 : 3–14.

119. Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, *et al.* Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertil. Steril.* 2003 ; 80 : 16–23.
120. Gerris J, Sutter P De, Neubourg D De, *et al.* A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum. Reprod.* 2004 ; 19 : 917–923.

## RESUME

**Introduction**—Le don d'ovocytes (DO) permet aux femmes ayant une insuffisance ovarienne d'accéder à la maternité. La loi française n'autorise pas cette technique après 43 ans, conduisant les femmes à se tourner vers l'étranger. Notre objectif était de comparer les différences de pratiques en DO entre l'hôpital Cochin et certains centres étrangers, et d'étudier leur impact sur les issues de la grossesse.

**Méthodes**—Nous avons étudié 88 femmes ayant eu un DO à Cochin puis ayant accouché dans la maternité de leur choix et 121 femmes ayant eu un DO à l'étranger avant d'accoucher à la maternité Port Royal, entre 2010 et 2013. Nous avons comparé les pratiques puis les issues de grossesse en fonction du lieu de prise en charge, et étudié les issues de grossesse en fonction du type de grossesse. Enfin, les facteurs de risque de prééclampsie ont été analysés.

**Résultats**—Les pratiques différaient en fonction du lieu de prise en charge, surtout pour le nombre d'embryons transférés, l'âge de la donneuse et les grossesses multiples. Les complications étaient élevées dans les deux groupes, surtout en cas de grossesse multiple. Les facteurs associés à la prééclampsie étaient l'origine africaine (ORa=3,2[1,1-9,3]), la primiparité (ORa=12,5[2,4-66,0]), la durée d'infertilité  $\leq 2$  ans (ORa=36,7[4,0-339,3]), l'âge de la donneuse  $\geq 35$  ans (ORa=5,0[1,6-16,1]) et la grossesse multiple (ORa=7,3[2,5-21,2]).

**Conclusion**—Les grossesses après DO sont à haut risque indépendamment du lieu de prise en charge, l'âge maternel ne semblant pas être un facteur aggravant. Les complications sont particulièrement fréquentes en cas de gémellité, justifiant le transfert d'un seul embryon lorsque la donneuse est jeune.

**Mots clefs** : don d'ovocytes, procréation médicalement assistée, complications obstétricales, complications périnatales, prééclampsie, grossesse gémellaire

## TITLE - Oocyte donation at Cochin hospital and abroad: comparison of practices and impact on pregnancy outcomes

### SUMMARY

**Background** – Oocyte donation (OD) allows women with ovarian failure to have successful pregnancies. In France, since this technique is authorized only before the age of 43, many women seek cross border reproductive care. Our objective was to compare OD practices between Cochin hospital and several foreign centers, and to assess their impact on pregnancy outcomes.

**Methods** – Between 2010 and 2013, 88 women benefited from an OD in Cochin and delivered in the maternity of their choice and 121 women benefited from an OD in a foreign center and then delivered in Port Royal maternity. We compared OD practices and pregnancy outcomes according to OD origin and pregnancy outcomes according to the type of pregnancy (singleton or multiple). Finally, we analyzed risk factors for preeclampsia.

**Results** – Practices differed according to OD origin, especially regarding the number of embryos transferred, the age of the donor and multiple pregnancies rate. Both groups showed a high incidence of complications, especially in case of multiple gestations. Factors associated with preeclampsia were african origin (AOR=3.2[1.1-9.3]), primiparity (AOR=12.5[2.4-66.0]), duration of infertility  $\leq 2$  years (AOR=36.7[4.0-339.3]), age of the donor  $\geq 35$  years (AOR=5.0[1.6-16.1]) and multiple gestation (AOR=7.3[2.5-21.2]).

**Conclusion** – OD is an independent risk factor of high risk pregnancy regardless of OD origin, while maternal age does not seem to be an aggravating factor. Since complications are more frequent in case of twin pregnancies, only one embryo should be transferred when the donor is young.

**Keywords**: oocyte donation, assisted reproductive technologies, obstetric outcome, perinatal outcome, preeclampsia, multiple gestation