

2023-2024

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en Gynécologie Obstétrique**

**Évaluation pratique  
de la mise en place  
du protocole PPOS  
en préservation  
de la fertilité.**

Étude rétrospective comparant le protocole  
PPOS (*progesterin primed ovarian stimulation*)  
au protocole antagoniste.

**BOMAL Ambre-Marie**

Née le 7 Mars 1993 à Saint-Nazaire (44)

Sous la direction du Pr BOUET Pierre-Emmanuel

Membres du jury

|                                |  |           |
|--------------------------------|--|-----------|
| M. le Pr DESCAMPS Philippe     |  | Président |
| M. le Pr BOUET Pierre-Emmanuel |  | Directeur |
| Mme le Pr MAY-PANLOUP Pascale  |  | Membre    |
| Mme le Dr JEANNETEAU Pauline   |  | Membre    |
| M. le Dr EL HACHEM Hady        |  | Membre    |

Soutenue publiquement le :  
11 Octobre 2024



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) BOMAL Ambre-Marie  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **27 Aout 2024**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Sébastien Faure

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

|                             |   |           |
|-----------------------------|---|-----------|
| ABRAHAM Pierre              | PHYSIOLOGIE                                 | Médecine  |
| ANGOULVANT Cécile           | MEDECINE GENERALE                           | Médecine  |
| ANNWEILER Cédric            | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT     | Médecine  |
| ASFAR Pierre                | REANIMATION                                 | Médecine  |
| AUBE Christophe             | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE             | Médecine  |
| AUGUSTO Jean-François       | NEPHROLOGIE                                 | Médecine  |
| BAUFRETON Christophe        | CHIRURGIE THORACIQUE ET<br>CARDIOVASCULAIRE | Médecine  |
| BELLANGER William           | MEDECINE GENERALE                           | Médecine  |
| BELONCLE François           | REANIMATION                                 | Médecine  |
| BENOIT Jean-Pierre          | PHARMACOTECHNIE                             | Pharmacie |
| BIERE Loïc                  | CARDIOLOGIE                                 | Médecine  |
| BIGOT Pierre                | UROLOGIE                                    | Médecine  |
| BONNEAU Dominique           | GENETIQUE                                   | Médecine  |
| BOUCHARA Jean-Philippe      | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                  | Médecine  |
| BOUET Pierre-Emmanuel       | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                     | Médecine  |
| BOURSIER Jérôme             | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE             | Médecine  |
| BOUVARD Béatrice            | RHUMATOLOGIE                                | Médecine  |
| BRIET Marie                 | PHARMACOLOGIE                               | Médecine  |
| CALES Paul                  | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE             | Médecine  |
| CAMPONE Mario               | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE                | Médecine  |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE             | Médecine  |
| CASSEREAU Julien            | NEUROLOGIE                                  | Médecine  |
| CLERE Nicolas               | PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE                 | Pharmacie |
| CONNAN Laurent              | MEDECINE GENERALE                           | Médecine  |
| COPIN Marie-Christine       | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES         | Médecine  |
| COUTANT Régis               | PEDIATRIE                                   | Médecine  |
| CUSTAUD Marc-Antoine        | PHYSIOLOGIE                                 | Médecine  |
| CRAUSTE-MANCIET Sylvie      | PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE                | Pharmacie |
| DE CASABIANCA Catherine     | MEDECINE GENERALE                           | Médecine  |
| DESCAMPS Philippe           | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                     | Médecine  |
| D'ESCATHA Alexis            | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                | Médecine  |
| DINOMAIS Mickaël            | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION        | Médecine  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| DIQUET Bertrand   | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ;<br>PHARMACOLOGIE CLINIQUE ;<br>ADDICTOLOGIE  | Médecine  |
| DUBEE Vincent<br>DUCANCELLE Alexandra   | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE<br>HOSPITALIERE  | Médecine<br>Médecine  |
| DUVAL Olivier<br>DUVERGER Philippe<br>EVEILLARD Mathieu<br>FAURE Sébastien<br>FOURNIER Henri-Dominique<br>FOUQUET Olivier   | CHIMIE THERAPEUTIQUE<br>PEDOPSYCHIATRIE<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE<br>PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE<br>ANATOMIE   | Pharmacie<br>Médecine<br>Pharmacie<br>Pharmacie<br>Médecine   |
| FURBER Alain<br>GAGNADOUX Frédéric<br>GOHIER Bénédicte<br>GUARDIOLA Philippe<br>GUILET David<br>HAMY Antoine<br>HENNI Samir<br>HUNAUT-BERGER Mathilde<br>IFRAH Norbert<br>JEANNIN Pascale<br>KEMPF Marie  | CHIRURGIE THORACIQUE ET<br>CARDIOVASCULAIRE<br>CARDIOLOGIE<br>PNEUMOLOGIE<br>PSYCHIATRIE D'ADULTES<br>HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION<br>CHIMIE ANALYTIQUE<br>CHIRURGIE GENERALE<br>MEDECINE VASCULAIRE<br>HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION  | Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Pharmacie<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine   |
| KUN-DARBOIS Daniel<br>LACOUEUILLE FRANCK<br>LACCOURREYE Laurent<br>LAGARCE Frédéric<br>LANDREAU Anne<br>LARCHER Gérald<br>LASOCKI Sigismond<br>LEBDAI Souhil<br>LEGENDRE Guillaume<br>LEGRAND Erick<br>LERMITE Emilie<br>LEROLLE Nicolas<br>LUNEL-FABIANI Françoise | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION<br>IMMUNOLOGIE<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE<br>HOSPITALIERE<br>CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET<br>STOMATOLOGIE<br>RADIOPHARMACIE<br>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE<br>BIOPHARMACIE<br>BOTANIQUE/ MYCOLOGIE<br>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES<br>ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION<br>UROLOGIE<br>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE<br>RHUMATOLOGIE<br>CHIRURGIE GENERALE<br>REANIMATION<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE<br>HOSPITALIERE | Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Pharmacie<br>Médecine<br>Pharmacie<br>Pharmacie<br>Pharmacie<br>Pharmacie<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine<br>Médecine |
| LUQUE PAZ Damien<br>MARCHAIS Véronique<br>MARTIN Ludovic  | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE<br>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE<br>DERMATO-VENEREOLOGIE<br>BIOLOGIE ET MEDECINE DU<br>DEVELOPPEMENT ET DE LA<br>REPRODUCTION  | Médecine<br>Pharmacie<br>Médecine   |
| MAY-PANLOUP Pascale   |   | Médecine  |

|                              |  |           |
|------------------------------|--|-----------|
| MENEI Philippe               | NEUROCHIRURGIE                                     | Médecine  |
| MERCAT Alain                 | REANIMATION  | Médecine  |
| PAPON Nicolas                | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE                | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine          | CHIMIE GENERALE                                    | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle             | PEDIATRIE  | Médecine  |
| PETIT Audrey                 | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                       | Médecine  |
| PICQUET Jean                 | CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE         | Médecine  |
| PODEVIN Guillaume            | CHIRURGIE INFANTILE                                | Médecine  |
| PROCACCIO Vincent            | GENETIQUE  | Médecine  |
| PRUNIER Delphine             | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                  | Médecine  |
| PRUNIER Fabrice              | CARDIOLOGIE  | Médecine  |
| RAMOND-ROQUIN Aline          | MEDECINE GENERALE                                  | Médecine  |
| REYNIER Pascal               | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                  | Médecine  |
| RICHOMME Pascal              | PHARMACOGNOSIE                                     | Pharmacie |
| RINEAU Emmanuel              | ANESTHESIOLOGIE REANIMATION                        | Médecine  |
| RIOU Jérémie                 | BIOSTATISTIQUES                                    | Pharmacie |
| RODIEN Patrice               | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES   | Médecine  |
| ROQUELAURE Yves              | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL                       | Médecine  |
| ROUGE-MAILLART Clotilde      | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE               | Médecine  |
| ROUSSEAU Audrey              | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES                | Médecine  |
| ROUSSEAU Pascal              | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE | Médecine  |
| ROUSSELET Marie-Christine    | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES                | Médecine  |
| ROY Pierre-Marie             | MEDECINE D'URGENCE                                 | Médecine  |
| SAULNIER Patrick             | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES                     | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis               | CHIMIE ORGANIQUE                                   | Pharmacie |
| SCHMIDT Aline                | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                          | Médecine  |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine  | MEDECINE GENERALE                                  | Médecine  |
| TRZEPIZUR Wojciech           | PNEUMOLOGIE  | Médecine  |
| UGO Valérie                  | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                          | Médecine  |
| URBAN Thierry                | PNEUMOLOGIE  | Médecine  |
| VAN BOGAERT Patrick          | PEDIATRIE  | Médecine  |
| VENARA Aurélien              | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE                   | Médecine  |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | PHARMACOTECHNIE                                    | Pharmacie |
| VERNY Christophe             | NEUROLOGIE   | Médecine  |
| WILLOTEAUX Serge             | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                    | Médecine  |

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| AMMI Myriam     | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine  |
| BAGLIN Isabelle | CHIMIE THERAPEUTIQUE                     | Pharmacie |

|                                  |   |           |
|----------------------------------|---|-----------|
| BASTIAT Guillaume                | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES                      | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline               | IMMUNOLOGIE   | Médecine  |
| BEGUE Cyril                      | MEDECINE GENERALE                                   | Médecine  |
| BELIZNA Cristina                 | MEDECINE INTERNE                                    | Médecine  |
| BENOIT Jacqueline                | PHARMACOLOGIE                                       | Pharmacie |
| BESSAGUET Flavien                | PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE                           | Pharmacie |
| BERNARD Florian                  | ANATOMIE ; discipline hospit :<br>NEUROCHIRURGIE    | Médecine  |
| BLANCHET Odile                   | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION                           | Médecine  |
| BOISARD Séverine                 | CHIMIE ANALYTIQUE                                   | Pharmacie |
| BRIET Claire                     | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES<br>METABOLIQUES | Médecine  |
| BRIS Céline                      | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                   | Pharmacie |
| CANIVET Clémence                 | GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE                       | Médecine  |
| CAPITAIN Olivier                 | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE                        | Médecine  |
| CHAO DE LA BARCA Juan-<br>Manuel | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                   | Médecine  |
| CHEVALIER Sylvie                 | BIOLOGIE CELLULAIRE                                 | Médecine  |
| CHOPIN Matthieu                  | MEDECINE GENERALE                                   | Médecine  |
| CODRON Philippe                  | NEUROLOGIE  | Médecine  |
| COLIN Estelle                    | GENETIQUE   | Médecine  |
| DEMAS Josselin                   | SCIENCES DE LA READAPTATION                         | Médecine  |
| DERBRE Séverine                  | PHARMACOGNOSIE                                      | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline                | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE                             | Pharmacie |
| DOUILLET Delphine                | MEDECINE D'URGENCE                                  | Médecine  |
| FERRE Marc                       | BIOLOGIE MOLECULAIRE                                | Médecine  |
| FORTRAT Jacques-Olivier          | PHYSIOLOGIE   | Médecine  |
| GHALI Maria                      | MEDECINE GENERALE                                   | Médecine  |
| GUELFF Jessica                   | MEDECINE GENERALE                                   | Médecine  |
| HAMEL Jean-François              | BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE              | Médicale  |
| HELESBEUX Jean-Jacques           | CHIMIE ORGANIQUE                                    | Pharmacie |
| HERIVAUX Anaïs                   | BIOTECHNOLOGIE                                      | Pharmacie |
| HINDRE François                  | BIOPHYSIQUE   | Médecine  |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie        | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE                | Médecine  |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine         | MEDECINE GENERALE                                   | Médecine  |
| KHIATI Salim                     | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                   | Médecine  |
| LEGEAY Samuel                    | PHARMACOCINETIQUE                                   | Pharmacie |
| LEMEE Jean-Michel                | NEUROCHIRURGIE                                      | Médecine  |
| LE RAY-RICHOMME Anne-<br>Marie   | PHARMACOGNOSIE                                      | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise                  | CHIMIE GENERALE                                     | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck                 | BIOLOGIE CELLULAIRE                                 | Médecine  |
| LIBOUBAN Hélène                  | HISTOLOGIE  | Médecine  |
| MABILLEAU Guillaume              | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET<br>CYTOGENETIQUE         | Médecine  |
| MALLET Sabine                    | CHIMIE ANALYTIQUE                                   | Pharmacie |
| MAROT Agnès                      | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE                 | Pharmacie |
| MESLIER Nicole                   | PHYSIOLOGIE   | Médecine  |

|                              |  |           |
|------------------------------|--|-----------|
| MIOT Charline                | IMMUNOLOGIE                                      | Médecine  |
| MOUILIE Jean-Marc            | PHILOSOPHIE                                      | Médecine  |
| NAIL BILLAUD Sandrine        | IMMUNOLOGIE                                      | Pharmacie |
| PAILHORIES Hélène            | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                          | Médecine  |
| PAPON Xavier                 | ANATOMIE   | Médecine  |
| PASCO-PAPON Anne             | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                  | Médecine  |
| PECH Brigitte                | PHARMACOTECHNIE                                  | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence       | SOCIOLOGIE                                       | Médecine  |
| PIHET Marc                   | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                       | Médecine  |
| POIROUX Laurent              | SCIENCES INFIRMIERES                             | Médecine  |
| PY Thibaut                   | MEDECINE GENERALE                                | Médecine  |
| RIOU Jérémie                 | BIOSTATISTIQUES                                  | Pharmacie |
| RIQUIN Elise                 | PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE                   | Médecine  |
| RONY Louis                   | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET<br>TRAUMATOLOGIQUE     | Médecine  |
| ROGER Emilie                 | PHARMACOTECHNIE                                  | Pharmacie |
| SAVARY Camille               | PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE                        | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise            | CHIRURGIE INFANTILE                              | Médecine  |
| SCHINKOWITZ Andréas          | PHARMACOGNOSIE                                   | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET<br>Laurence | PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION<br>THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| TEXIER-LEGENDRE Gaëlle       | MEDECINE GENERALE                                | Médecine  |
| VIAULT Guillaume             | CHIMIE ORGANIQUE                                 | Pharmacie |

#### AUTRES ENSEIGNANTS

| PRCE                   |                                      |           |
|------------------------|--------------------------------------|-----------|
| AUTRET Erwan           | ANGLAIS                              | Santé     |
| BARBEROUSSE Michel     | INFORMATIQUE                         | Santé     |
| COYNE Ashley-Rose      | ANGLAIS                              | Santé     |
| O'SULLIVAN Kayleigh    | ANGLAIS                              | Santé     |
| RIVEAU Hélène          | ANGLAIS                              |           |
|                        |                                      |           |
| PAST/MAST              |                                      |           |
| BEAUV AIS Vincent      | OFFICINE                             | Pharmacie |
| BRAUD Cathie           | OFFICINE                             | Pharmacie |
| DILÉ Nathalie          | OFFICINE                             | Pharmacie |
| GUILLET Anne-Françoise | PHARMACIE DEUST PREPARATEUR          | Pharmacie |
| MOAL Frédéric          | PHARMACIE CLINIQUE                   | Pharmacie |
| CHAMPAGNE Romain       | MEDECINE PHYSIQUE ET<br>READAPTATION | Médecine  |
| GUITTON Christophe     | MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION       | Médecine  |
| KAASSIS Mehdi          | GASTRO-ENTEROLOGIE                   | Médecine  |
| LAVIGNE Christian      | MEDECINE INTERNE                     | Médecine  |
| PICCOLI Giorgina       | NEPHROLOGIE                          | Médecine  |

|                  |                             |          |
|------------------|-----------------------------|----------|
| POMMIER Pascal   | CANCEROLOGIE-RADIOOTHERAPIE | Médecine |
| SAVARY Dominique | MEDECINE D'URGENCE          | Médecine |
| <b>PLP</b>       |                             |          |
| CHIKH Yamina     | ECONOMIE-GESTION            | Médecine |

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury,**

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Bouet, je tiens à vous remercier de m'avoir formé et accompagné dans ce parcours universitaire tant pour mon article d'obstétrique que pour ma thèse, ainsi que dans mon internat au cours de mon stage en AMP et de mes gardes. Merci pour votre disponibilité et votre confiance.

A Monsieur le Professeur Philippe Descamps, je tiens à vous remercier de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Pascale May-Panloup je tiens à vous remercier d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous prie de croire en ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Pauline Jeanneteau, je tiens à te remercier d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de juger ce travail. Je te remercie pour ta bienveillance et pour tout ce que tu m'as appris en garde, en AMP et au cours des séances de simulations.

A Monsieur le Docteur Hady El Hachem, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail et pour votre aide précieuse pour mon article d'obstétrique.

Sans oublier Monsieur le Docteur Bruno Vielle, je tiens à vous remercier pour le temps que vous avez consacrés aux statistiques dans ce travail de thèse ainsi que dans mon article d'obstétrique.

# REMERCIEMENTS

## **A l'équipe de gynécologie et obstétrique du CHU d'Angers,**

A Madame le Docteur Cécile Dreux, Madame le Docteur Léa Delbos, Madame le Docteur Mariette Bruand, Madame le Docteur Chloé Leproux, je vous remercie pour votre bienveillance et tous vos enseignements en AMP, ce semestre à vos côtés a concrétisé mon attrait pour ce domaine.

A Monsieur le Docteur Sébastien Madzou pour votre bienveillance et tout ce que vous m'avez transmis en obstétrique comme en chirurgie. A Monsieur le Docteur Guillaume Legendre pour vos enseignements en chirurgie et en garde. A l'ensemble des médecins de la maternité du CHU d'Angers pour vos enseignements en obstétrique et en chirurgie au cours de mon internat.

Aux sage-femmes, merci pour votre compagnie toujours agréable de jour comme de nuit en garde, aux secrétaires, aux IDE, IADE, anesthésistes et aides-soignantes que j'ai pu croiser au cours de mon internat.

## **A l'équipe de gynécologie et obstétrique du CH du Mans,**

A Madame le Docteur Marie-Charlotte Faurant, je tiens à te remercier pour tous tes enseignements en obstétrique (ma toute première ventouse!) et de m'avoir donné ce sujet de mémoire devenu article, et guidé pour son écriture.

A Monsieur le Docteur Vincent Crépaux, je tiens à te remercier pour tous tes conseils en chirurgie, de me pousser à me dépasser tout en bienveillance, et pour toutes ces conversations toujours intéressantes à l'internat.

A Madame le Docteur Marie-Thérèse Chevé, Madame le Docteur Leila Dognon, Madame le Docteur Laetitia Ropars, Madame le Docteur Chloé Réault, Madame le Docteur Sophie Blanchet, Madame le Docteur Virginie Gondouin, Monsieur le Docteur Emeric Dubois, je tiens à tous vous remercier de m'avoir tant appris depuis mon premier semestre, chacun de vos conseils reste dans ma mémoire, merci pour votre confiance et votre bienveillance.

Merci aux sage-femmes du Mans, avec une attention particulière à Aurélie et à nos agréables moments passés ensemble au Mans.

**A l'équipe de chirurgie viscérale du Mans,** Monsieur le Docteur Louis-Xavier Drouillé, Monsieur le Docteur Julien Barbieux et Monsieur le Docteur Paul Viannay, je vous remercie pour vos enseignements et cet agréable semestre à vos côtés.

# REMERCIEMENTS

**A l'équipe de l'ICO d'Angers,** Monsieur le Docteur Romuald Wernert, Madame le Docteur Valéria De Franco, Monsieur le Docteur Pedro Raro, Monsieur le Docteur Augustin Reynard, Madame le Docteur Julia De Freitas et Madame le Docteur Noémie Body pour vos enseignements en oncologie et en chirurgie.

## **A mes co internes,**

A Charlotte, merci d'avoir toujours été disponible et pour tout ce que tu m'as appris au cours de nos stages ensemble.

A Maxime, merci pour ce super semestre au B, j'ai eu de la chance de t'avoir en co-référent et de toujours pouvoir compter sur toi.

A Maëlig et Céline, merci pour tous ses fous rires dans notre bureau à l'ICO.

A Mélanie, Jaydeep et Romane, merci pour ce super semestre de chirurgie viscérale avec vous.

A Virginie, Audrey, Constance, Diane, Claire, Mathilde, Esther et Lucie et tous les internes de notre grande famille de gynéco pour les bons moments passés ensemble.

## **A mes amis,**

A Chloé, ma première amie, merci d'avoir toujours été présente à travers nos longues sessions skypes et nos retrouvailles. Une amitié qui malgré la distance et le temps restera toujours.

A Marine, Zoé, Oriana, Marielle et Bibou, j'ai de la chance de vous avoir comme amies depuis vingt ans déjà, de pouvoir vous retrouver à chacun de mes retours à Montréal comme si rien n'avait changé, de continuer à partager les moments forts de nos vies. Merci d'avoir toujours été présentes malgré la distance et les années.

A Sabrina, merci pour tous tes encouragements depuis l'UdeM jusqu'à aujourd'hui, on a partagé le même rêve ensemble et on est désormais toutes les deux médecins, merci pour ces longs skypes et messages vocaux qui m'ont toujours fait un bien fou.

A Sophie, pour ses bons moments passés ensemble à Montréal à boire des cafés et à magasiner, 10 ans depuis mon départ et on continue de se retrouver comme avant à chaque vacances, merci *meuf*.

A Oumaima, la PACES sans toi n'aurait pas été aussi drôle, merci d'avoir égayé cette année difficile.

# REMERCIEMENTS

A Laura, mon binôme d'externat, pour nos milliers de messages échangés tout le long de notre externat, pour nos révisions les fiches étalées partout, pour nos Spritz à la Cale, et j'en passe! Merci pour ton amitié si précieuse.

A Constance, merci pour ton soutien infaillible dans les bons et mauvais moments, tes mots toujours justes, pour tous ses bons souvenirs qu'on accumule depuis 9 ans déjà. Toi et Fran vous êtes ma famille angevine, merci à vous deux !

A Ninon, ma coloc en or, merci de m'avoir accompagné au quotidien durant toutes ses longues études de médecine.

A Chloélia, merci pour toutes ses discussions sans filtres chez toi chez moi ou au bar du coin et pour ton humour exceptionnel. On a finalement réussi à être docteures !

A Jeanne, parler avec toi a toujours été si facile, merci d'avoir été une si bonne confidente. Merci à Juliette pour ton écoute et de pouvoir toujours compter sur toi. Merci pour tous ses moments partagés avec vous deux, de nos vacances au ski ou à la mer à nos révisions en D4 par teams. A Marion et Emma, merci pour tous ses bons moments passés ensemble.

A mes Méduses Romane, Axel et Emma merci pour tous ses moments légendaires au Mans, c'était un plaisir de partager ce premier semestre avec vous.

A mes Gazelles aussi charmantes que du thé à la menthe, Laura et Salomé, merci pour votre amitié inébranlable depuis le Mans, pour tous ses brunchs, pour nos moments potins et de pouvoir tout partager librement avec vous.

A Margot, merci pour ta bonne humeur contagieuse qui a égayé notre semestre aux UGO, et pour tous les bons moments passés ensemble à parler cinéma, lecture et j'en passe avec Marie et Elisa.

A Marie, la Queen des UGO, merci pour tous ses moments délires aux UGO ou dans notre coloc du Mans! A Sarah, merci d'être toujours là pour râler un bon coup mais aussi pour rire, et de pouvoir toujours compter sur toi. A Jessica, pour cette année de chirurgie passée ensemble, ces bons moments en DU, nos râleries mais aussi nos rires. A Baptiste, on n'a pas eu de semestre ensemble et pourtant tu as toujours été présent, merci pour ton écoute. A Elisa, mon binôme d'internat, merci d'être authentique et bienveillante, de toujours être présente quand on a besoin.

A Solly, Jean, Bérénice et Céline, merci pour votre soutien depuis toutes ses années.

# REMERCIEMENTS

## **A ma famille,**

A Béatrice, Jean, Anne, Philippe, Nicolas, Samuel et Jordan merci pour vos encouragements.

A Mamie Jeannette, merci pour ses weekends ressourçant ensemble et pour tous tes encouragements quand je doutais de moi.

A Enzo, merci d'être un grand frère sur qui on peut toujours compter et à qui on peut facilement se confier. Merci également à Rocío pour tous tes encouragements.

A Laure-Anna, merci pour ton soutien tout au long de mon parcours, pour la complicité qu'on continue de partager malgré la distance.

A mes parents, pour votre support inébranlable depuis toujours, je n'ai pas choisi les études les plus faciles mais vous avez toujours cru en moi quand je doutais, vous m'avez encouragé à poursuivre mon rêve outre atlantique malgré les sacrifices et me montrer que rien n'est impossible. C'est grâce à vous si aujourd'hui je prête enfin le serment d'Hippocrate. Merci pour tout.

A Quentin, merci de m'accompagner et de me soutenir au quotidien, de me faire rire tous les jours, de m'accepter comme je suis.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **Plan**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**RESUME**

**INTRODUCTION**

**MÉTHODES**

- 1. Design de l'étude**
- 2. Objectifs de l'étude**
- 3. Procédure**
- 4. Sondage auprès des praticiens**
- 5. Analyses statistiques des résultats**

**RÉSULTATS**

- 1. Caractéristiques de la population**
- 2. Résultats de la stimulation**
- 3. Résultats de la préservation**
- 4. Analyses multivariées**
- 5. Sondage auprès des praticiens**

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

- 1. Résultats principaux**
- 2. Durée de stimulation et craintes des praticiens**
- 3. Pic de LH et ovulation prématuée**
- 4. Autres résultats**
- 5. Forces et limites**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**ANNEXES**

# **Mise en place du protocole Progestin-Primed Ovarian Stimulation pour préservation de la fertilité : application clinique**

**Ambre-Marie Bomal,<sup>1</sup> Hady El Hachem,<sup>2</sup> Bruno Vielle,<sup>3</sup> Pauline Jeanneteau,<sup>1</sup> Cécile Dreux,<sup>1</sup> Mariette Bruand,<sup>1</sup> Léa Delbos,<sup>1</sup> Philippe Descamps,<sup>1</sup> Guillaume Legendre,<sup>1</sup> Pascale May-Panloup,<sup>1</sup> Pierre-Emmanuel Bouet<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Reproductive Medicine, Angers University Hospital, Angers, France.

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Lebanese American University Medical Center Beirut, Lebanon.

<sup>3</sup> Clinical Research Center, Angers University Hospital, Angers, France.

## RESUME

**Contexte.** Le protocole PPOS est récent dans le domaine de l'AMP, utilisé notamment dans l'autoconservation ovocytaire en raison de l'absence de synchronicité endométriale nécessaire. Bien que le protocole antagoniste reste largement utilisé, le protocole PPOS gagne en popularité par sa praticité et son coût plus faible. Ce protocole a récemment été instauré au CHU d'Angers et il est pertinent d'étudier ses premiers résultats au sein de notre équipe.

**Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre d'AMP du CHU d'Angers de Janvier 2022 à Décembre 2023, comparant le protocole PPOS au protocole ATG dans le cadre d'autoconservations ovocytaires médicale ou sociétale. Le critère de jugement principal était de comparer le nombre d'ovocytes vitrifiés entre les deux protocoles. Les critères de jugement secondaires étaient les facteurs pouvant influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés notamment la durée de prise de la progestérone avant la stimulation ou le type de gonadotrophines sur la réponse au protocole PPOS.

**Résultats.** 213 ponctions ont été retenues toutes causes de préservation de fertilité confondues, 75 PPOS et 138 ATG. Le nombre d'ovocytes vitrifiés était significativement plus faible avec le protocole PPOS ( $OR = 1.86 [0.22 ; 3.51]$ ,  $p = 0.03$ , et en multivariée  $aOR = 1.69 [0.38 ; 3.00]$ ,  $p = 0.01$ ) avec une moyenne de 4.95 ovocytes vitrifiés en PPOS contre 6.81 en ATG. La durée d'administration des gonadotrophines était plus courte dans le protocole PPOS ( $p=0.04$ ). Le nombre de follicules  $>10\text{mm}^2$  avant déclenchement était significativement plus faible dans le groupe ATG ( $p=0.005$ ). Il était retrouvé 1 cas d'ovulation prématuée en protocole PPOS et 3 cas en protocole ATG. Le nombre de ponctions blanches était similaire entre les deux groupes ( $p=0.55$ ). La durée de prise de progestérone avant stimulation par PPOS ne semblait pas influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés ( $p=0.69$ ) de même que le type de gonadotrophines utilisés en PPOS ( $p=0.83$ ). Un sondage réalisé auprès des praticiens du

centre retrouvait une crainte d'ovulation prématuée avec le protocole PPOS lors de son instauration.

**Conclusion.** Le nombre d'ovocytes vitrifiés était inférieur dans le protocole PPOS par rapport au protocole ATG à cause d'une stimulation plus courte pouvant en partie être liée à la crainte d'une ovulation prématuée par les praticiens.

**Mots-clés :** progestin primed ovarian stimulation PPOS, antagoniste, ovocytes vitrifiés, autoconservation , préservation

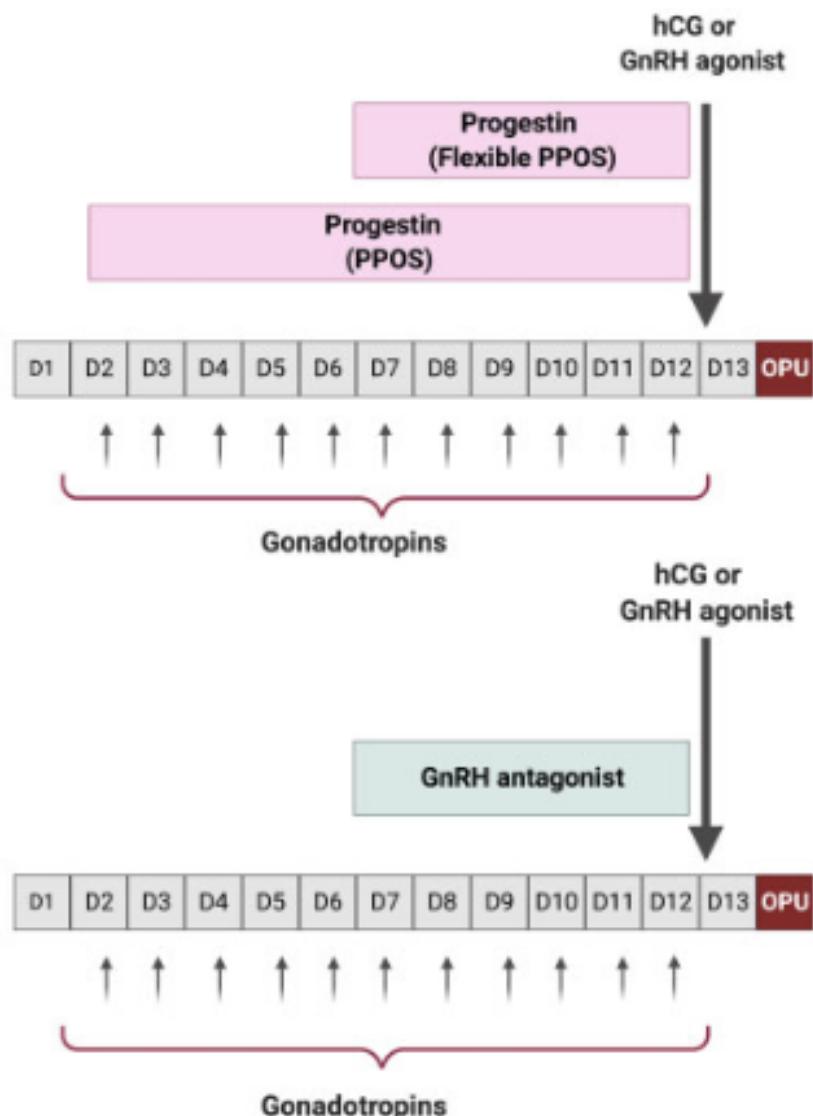
# INTRODUCTION

L'autoconservation des ovocytes est en pleine expansion en France. En effet, celle-ci est proposée depuis 2004 pour motif médical lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou lorsque la fertilité risque d'être prématûrément altérée. Depuis la loi de bioéthique de 2021, l'autoconservation est désormais prise en charge en France par l'assurance maladie pour toutes les femmes entre 29 et 37 ans et peut être réalisée en dehors d'une indication médicale : en prévention d'une infertilité potentielle liée à l'âge et en lien avec l'absence de projet de grossesse à court ou moyen terme (absence de partenaire, projets professionnels, difficultés financières...).

En Assistance Médicale à la Procréation (AMP), dans le cadre des fécondations in vitro (FIV) avec transfert d'embryon frais, les protocoles antagonistes et agonistes sont utilisés car ils permettent de conserver la réceptivité de l'endomètre pour le transfert. Le protocole antagoniste est recommandé au dépend des protocoles agonistes en raison de son faible risque d'hyperstimulation ovarienne. Cependant, l'autoconservation ovocytaire ne nécessite pas de synchroniser l'endomètre et d'autres protocoles peuvent être utilisés.

Le PPOS (*Progesterin Primed Ovarian Stimulation*) est un type de protocole récent de stimulation avec une première étude sur le sujet datant de 2015 (1). Il est simple à utiliser en cas d'autoconservation ovocytaire ou d'indication à congeler l'ensemble des embryons après une ponction ovocytaire (PO) (transferts d'embryons décalés). Le PPOS consiste à stimuler avec des gonadotrophines et à bloquer le pic de LH par de la progestérone plutôt que par des antagonistes (ATG) à la GnRH (protocole antagoniste) (2). En effet le pic de LH généré par l'hypophyse est le résultat de la sécrétion pulsatile du GnRH par l'hypothalamus. Cette sécrétion pulsatile est stimulée par l'oestradiol. La progestérone va inhiber la sécrétion pulsatile

de GnRH et bloquer l'œstradiol, et donc éviter le pic de LH (3). La progestérone peut être introduite dès le début de la stimulation (PPOS conventionnel) ou en cours de stimulation (PPOS flexible) comme présenté sur la Figure 1.



**Figure 1.** Illustration du protocole PPOS par rapport au protocole antagoniste ATG. *Ata B et al. Hum Reprod Update 2021 (2).*

Le protocole PPOS par la prise de progestérone permet d'éviter les pics précoces de LH qui engendrent des ponctions blanches par une ovulation prématuée (1). La progestérone utilisée peut être un comprimé oral, un implant sous cutané ou un stérilet intra utérin hormonal, ce qui diminue le nombre d'injections totales lors de la stimulation. Le protocole PPOS est également pratique à prescrire chez les femmes ayant déjà un traitement par progestérone pour raisons médicales (dysménorrhées sur endométriose, ménorragies sur fibromes, cancers hématologiques...) ou en tant que contraceptif (2).

**Table I** The progestogenic effect at endometrial level and anti-gonadotrophic effect of different progestins.

| Progestin                   | Ovulation inhibition dose (mg/day) | Transformation dose (mg/day) |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Progesterone                | 300                                | 200–300                      |
| Dydrogesterone              | >30                                | 10–20                        |
| Medroxyprogesterone acetate | 10                                 | 5–10                         |
| Cyproterone acetate         | 1                                  | 1.0                          |
| Nomegestrol acetate         | 5.0                                | 5.0                          |
| Norethisterone acetate      | 0.5                                | 0                            |
| Levonorgestrel              | 0.05                               | 0.15                         |
| Drospirenone                | 2.0                                | 4–6                          |

The progestogenic effect is the induction of a characteristic change in the oestrogen-primed endometrium. This effect is often expressed by the difference in the dose required for endometrial transformation, called the transformation dose. The anti-gonadotrophic effect of progestins is the capacity to inhibit ovulation.

**Figure 2.** Différentes progestines et leurs dosages pour avoir une action sur l'endomètre (transformation) et sur l'ovulation. *Ata B et al. Hum Reprod Update 2021 (2)*.

Ce protocole présente également l'avantage d'être moins couteux (4)(5): en effet il était démontré dans l'étude de Mathieu d'Argent et al. (4) que le protocole PPOS utilisant la progestérone était plus avantageux financièrement que le protocole ATG qui nécessite des injections d'antagonistes de la GnRH plus couteuses que la progestérone. Le protocole PPOS est également plus facile d'utilisation par les patientes puisqu'il présente moins d'injections, la progestérone n'étant pas forcément sous forme injectable (5).

Cependant, il est nécessaire de s'assurer que le taux d'ovocytes matures vitrifiés est similaire entre les deux protocoles et qu'il n'engendre pas d'éventuelles pertes de chance sur la préservation de la fertilité de la patiente, objectif de cette prise en charge. L'étude prospective de Mathieu d'Argent et al. (4) a comparé ses deux protocoles chez les patientes avec endométriose. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative sur le nombre d'ovocytes prélevés et le nombre d'ovocytes matures vitrifiés entre les deux protocoles. Il est retrouvé des résultats similaires pour les autoconservations dans le cadre de don (6) et pour les préservations de fertilité pour cancer (5). Les perspectives concernant l'utilisation des ovocytes selon les différents protocoles ont également été étudiées. L'étude rétrospective de Devesa et al. (7) portant sur des dons d'ovocytes recueillis à partir des protocoles ATG et PPOS ne retrouve pas de différence significative sur le taux de survie après décongélation, le taux de fertilisation et le développement embryonnaire. Aucune différence sur le taux de grossesse clinique (définie par une échographie de moins de 4 semaines après le transfert) et le taux de naissance vivantes entre les deux protocoles. Ces données rassurantes sont en faveur de l'utilisation du protocole PPOS dans le cadre de l'autoconservation ovocytaire.

Le centre d'AMP du CHU d'Angers a introduit ce protocole en 2022. Cette étude a pour objectif de comparer le protocole PPOS au protocole ATG pour la préservation de la fertilité

toutes causes confondues (médicales et sociétales) lors de son instauration dans un centre d'AMP. Nous analyserons également les autres facteurs pouvant influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés dans le protocole PPOS tels que la durée de prise progestérone avant stimulation et le type de gonadotrophines.

# MÉTHODES

## 1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au centre d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers de Janvier 2022 à Décembre 2023, sur 243 ponctions pour autoconservation ovocytaire. L'étude comparait deux groupes: les ponctions issues de stimulations avec le protocole *Progestin primed ovarian stimulation* (PPOS) et les ponctions avec le protocole antagoniste (ATG) dans le cadre d'une autoconservation médicale ou sociétale. Les dossiers ont été récupérés à partir du logiciel Medifirst du service d'AMP et toutes les données requises sont issues du dossier clinique sur le logiciel logon Crossway du CHU d'Angers et sur le logiciel Medifirst.

Les critères d'inclusion étaient : autoconservation pour motif médical ou sociétal, avec un protocole PPOS ou ATG utilisé. Les critères de non inclusion étaient : patiente avec protocole autre qu'antagoniste ou PPOS (agoniste court et long); arrêt du traitement en cours ou erreur dans la prise du traitement; réponse insuffisante ou ovulation prématuée ne permettant pas une ponction; refus du traitement des données médicales ou données manquantes concernant le critère de jugement principal.

L'étude a été validé par le Comité d'éthique local du CHU d'Angers (ID : ar24-0048v0).

## 2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de comparer les issues d'une préservation de la fertilité médicale ou sociétale entre protocoles PPOS et ATG en comparant les taux d'ovocytes vitrifiés. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs pouvant influencer le nombre

d'ovocytes vitrifiés tels que la durée de prise de progestérone avant la stimulation ou le type de gonadotrophine utilisé pour la stimulation.

### 3. Procédure

Le choix du protocole était décidé en amont par le praticien et en accord avec la patiente selon la situation médicale. Le protocole PPOS a été mis en place dans le service à partir de 2022. En Décembre 2021, Un Journal Club précédent cette mise en place avait été organisé au sein du service et avait réuni les cinq praticiens et prescripteurs du service d'AMP du CHU d'Angers. Une revue de la littérature et une description détaillée de ce protocole avait alors été faite aux professionnels. Les indications d'autoconservations ovocytaires étaient systématiquement validées par un comité multidisciplinaire. Les autoconservations ovocytaires sociétales concernaient les patientes âgées de 29 à 37 ans, selon la loi de bioéthique de 2021. Pour le protocole PPOS, les patientes prenant déjà de la progestérone continuaient leur traitement et le début de la stimulation pouvait commencer à n'importe quel moment. La progestérone pouvait être prise par voie orale (dydrogestérone, desogestrel , dienogest), par un dispositif intra utérin (Kyleena® ou Mirena®) ou un dispositif cutané (implant Nexplanon®). Les patientes sans progestérone à long terme pouvaient commencer la dydrogestérone, le desogestrel ou le dienogest au début de cycle, en même temps que la stimulation. Les gonadotrophines préférentiellement utilisées pour le protocole PPOS présentaient une activité FSH et LH (HMG ou FSH+LH).

Pour le protocole ATG, les patientes prenant de la progestérone devaient arrêter leur traitement et le protocole commençait en début de cycle. Les patientes pouvaient bénéficier d'une prise d'œstrogènes par voie orale avant le début de la stimulation.

Dans les deux groupes, les gonadotrophines (FSH seule, association FSH+LH ou HMG) étaient administrés tous les jours à horaire fixe par les patientes par voie sous cutanée, avec un dosage déterminé par le médecin référent selon l'IMC, le taux d'AMH et le CFA ainsi que les résultats des précédentes ponctions de la patiente si applicable.

Les patientes étaient convoquées en moyenne tous les 2-3 jours pour une échographie endovaginale de monitorage des ovaires, parfois associées à des prises de sang pour les taux hormonaux (hormone lutéinisante, oestradiol E2 ou progesterone). Le dernier contrôle échographique et hormonal avant le déclenchement pouvait avoir lieu la veille voir l'avant-veille du déclenchement.

Les injections d'antagonistes de la GnRH (Orgalutran® ou Fyremadel®) du protocole ATG étaient en général débutées autour du 6<sup>e</sup> jour, selon le monitorage et les cycles de la patiente. Lorsque 3 follicules mesuraient 17mm ou plus de diamètre, la patiente réalisait une injection d'Ovitrelle® 250 µg ou de Decapeptyl® 0.2mg ou les deux (double déclenchement), afin de déclencher l'ovulation. La ponction étaient réalisée 36 heures après le déclenchement au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locale et sous contrôle échographique par voie transvaginale pour ponctionner tous follicules de 10mm et plus de diamètre. La maturité ovocytaire (ovocyte en Métaphase II) était évaluée avant vitrification par les biologistes du laboratoire d'AMP du CHU d'Angers. La vitrification était réalisée le jour même de la ponction.

Les patientes n'étaient pas systématiquement reconvoquées après ponction sauf si plus de 20 ovocytes étaient recueillis afin de dépister un éventuel syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Ce syndrome était défini par une gêne abdominale associée à des ovaires augmentés de volume voir de l'ascite retrouvés à l'échographie.

## 4. Sondage auprès des praticiens

Un court questionnaire a été adressé par mail aux cinq praticiens du centre d'AMP afin d'analyser leur pratique clinique suite à l'instauration de ce protocole (Annexe 1). Il comportait 2 questions : *Au début de votre pratique du PPOS, aviez-vous des craintes particulières par rapport à l'utilisation de ce protocole en routine en préservation de la fertilité ? Si oui : pour quels raisons ?*

## 5. Analyses statistiques des résultats

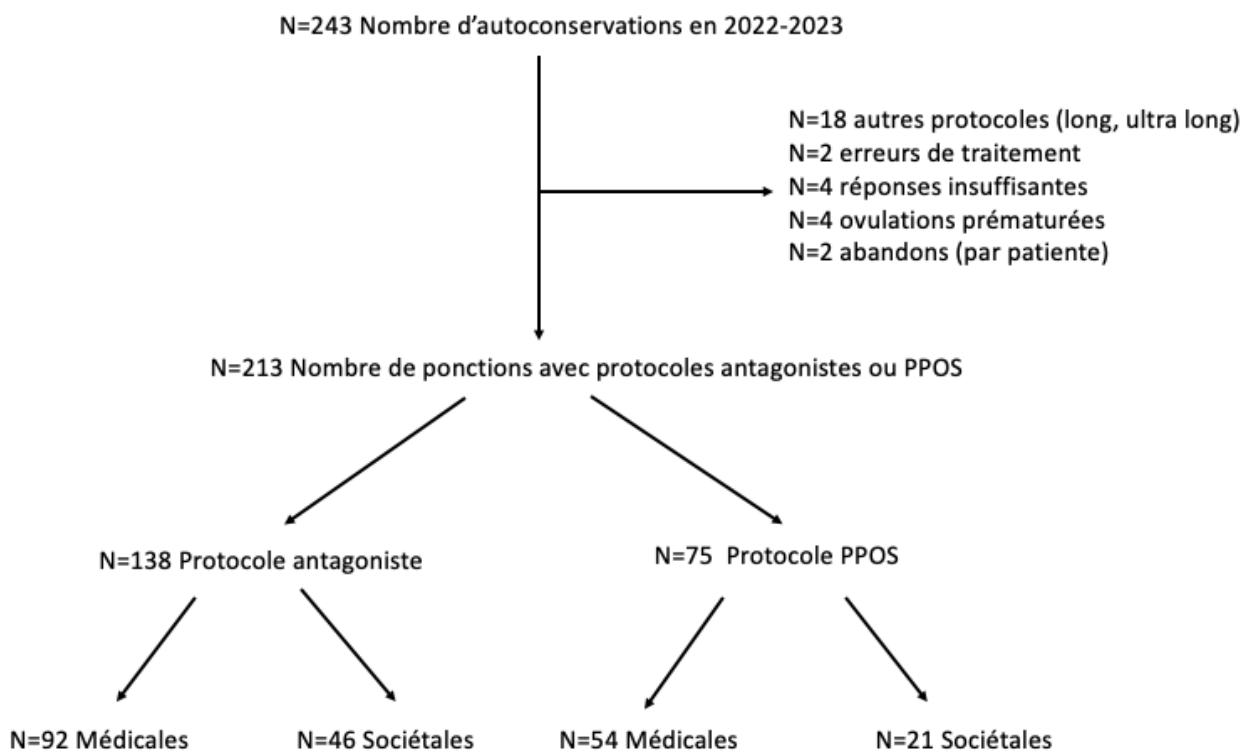
Le recueil a été effectué sur le logiciel Excel. Les caractéristiques des patients et de la stimulation étaient exprimées en moyenne ( $\pm$  écart type) ou en pourcentage.

Pour les variables qualitatives, les résultats étaient comparés en utilisant le test de Chi-deux ou le test de Fisher pour les données présentant un faible effectif. Pour les variables quantitatives, les résultats étaient comparés en utilisant le test t de Student. Le seuil de significativité est fixé à 0,05 et les tests sont bilatéraux. Des analyses statistiques univariées comparant le nombre d'ovocytes vitrifiés ont été réalisées sur l'IMC, l'âge, le tabac, le statut de gestité, l'AMH, le CFA, le type de protocole et les indications d'autoconservation. Les analyses multivariées ont été réalisées suites aux résultats significatifs en analyse univariée (âge, AMH, CFA, protocole).

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques de la population

Un total de 213 ponctions ont été incluses dans notre étude : 138 sont issues du protocole ATG (antagoniste) dont 92 pour préservation médicale et 46 pour préservation sociétale, et 75 ponctions sont issues du protocole PPOS (progestin primed ovarian stimulation) avec 54 pour préservations médicales et 21 pour préservations sociétales (Figure 3).



**Figure 3.** Diagramme de flux de l'étude rétrospective.

Les caractéristiques de la population sont rapportées dans le tableau I. La moyenne d'âge, l'IMC et l'usage du tabac étaient similaires dans nos deux populations. Le CFA basal (compte des follicules antraux en début de cycle) et le taux d'AMH (hormone anti-mullérienne) étaient également comparables. Le groupe PPOS présentait significativement une plus grande

proportion de préservation médicale pour endométriose (33% contre 8%,  $p<0.001$ ) et pour transgenrisme (11% contre 2%,  $p=0.02$ ) que le groupe ATG. A l'inverse, le groupe ATG présentait plus de préservation médicale pour cancers que le groupe PPOS (25% contre 7%,  $p<0.001$ ). Concernant la préservation sociétale, elle représentait approximativement 30% des ponctions et les deux types de protocoles étaient utilisés de façon comparable ( $p=0.42$ ).

**Tableau I.** Caractéristiques de la population.

| <b>Caractéristiques</b>                          | <b>Total</b> | <b>PPOS</b> | <b>ATG</b>   | <b>P value</b>   |
|--|--------------|-------------|--------------|------------------|
|  | <b>N=213</b> | <b>N=75</b> | <b>N=138</b> |                  |
| <b>Age (Moyenne±é-t)</b>                         | 29.88±6.8    | 29.82±6.9   | 29.91±6.8    | 0.93             |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (Moyenne±é-t)</b>      | 22.91±4.6    | 23.11±5.1   | 22.79±4.3    | 0.65             |
| <b>Tabac (%(n))</b>                              | 18.8%(40)    | 17.3%(13)   | 19.5%(27)    | 0.69             |
| <b>Nulligeste (%(n))</b>                         | 84.5%(180)   | 84%(63)     | 84.7% (117)  | 0.88             |
| <b>CFA basal (n)(Moyenne±é-t)</b>                | 16.9±9.7     | 17.18±10.8  | 16.76±9.1    | 0.78             |
| <b>AMH basal (ng/mL)</b><br><b>(Moyenne±é-t)</b> | 1.99±1.8     | 2.04±1.9    | 1.97±1.7     | 0.8              |
| <b>Préservation médicale (%(n))</b>              | 68.5%(146)   | 72%(54)     | 66.7%(92)    | 0.42             |
| -Endométriose et adénomyose                      | 16.9%(36)    | 33%(25)     | 7.97%(11)    | <b>&lt;0.001</b> |
| -Antécédent de chirurgie ovarienne               | 10.1%(14)    | 5.3%(4)     | 7.2%(10)     | 0.77             |
| -IOP   | 21.6%(46)    | 16 %(12)    | 24.6%(34)    | 0.14             |
| -transgenrisme                                   | 5.16%(11)    | 10.7%(8)    | 2.17%(3)     | <b>0.02</b>      |
| -cancers   | 18.4%(39)    | 6.7%(5)     | 24.6%(34)    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Préservation sociétale (%(n))</b>             | 31.5%(67)    | 28%(21)     | 33.3%(46)    | 0.42             |

E-t : écart type. IMC : indice de masse corporelle. CFA : compte des follicules antraux. AMH : hormone anti-Mullérienne. IOP : insuffisance ovarienne prématûrée d'origines iatrogénique, génétique et idiopathique confondues. Cancers toutes étiologies confondues. Les patientes présentant un antécédent de chirurgie ovarienne pour endométriose étaient classées dans la catégorie préservation pour endométriose.

## 2. Résultats de la stimulation

Les doses totales de gonadotrophines étaient similaires entre les deux groupes ( $p=0.7$ ) (Tableau II). La durée de la stimulation par gonadotrophines était plus élevée dans le groupe ATG (moyenne de 9.47 jours) que dans le groupe PPOS (moyenne de 8.99 jours,  $p=0.049$ ). Le nombre de visites était significativement plus élevé dans le groupe ATG mais le nombre de prises de sang était comparable entre les deux groupes. Les types de déclenchement ne différaient pas selon les groupes. Il est à noter que 7 protocoles PPOS sur les 75 avaient bénéficiés d'un ajout d'antagoniste en plus de la progestérone.

Les taux hormonaux au déclenchement étaient comparables hormis la LH au déclenchement qui était significativement plus élevée dans le groupe ATG que dans le groupe PPOS (1.90 UI/L contre 1.16 UI/L,  $p=0.007$ ). Le nombre de follicules  $>10\text{mm}$  mesurés à l'échographie avant le déclenchement était également significativement plus élevé dans le groupe ATG ( $p=0.005$ ) mais le nombre de follicules matures  $>$  ou  $=$  à  $16\text{mm}$  était comparable.

Concernant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes.

**Tableau II.** Paramètres des stimulations, taux d'hormones et nombre de follicules matures au déclenchement et nombres d'ovocytes ponctionnés et vitrifiés.

|   | Total<br>N=213 | PPOS<br>N=75 | ATG<br>N=138 | P value          |
|---|----------------|--------------|--------------|------------------|
| <b>Dose totale de gonadotrophines<br/>(UI) (Moyenne±é-t)</b>                    | 2459.73±1033   | 2422.46±782  | 2479.98±1148 | 0.7              |
| <b>Durée de gonadotrophines (jours)<br/>(Moyenne±é-t)</b>                       | 9.3±1.7        | 8.99±1.5     | 9.47±1.8     | <b>0.04</b>      |
| <b>Nombre de visites<sup>1</sup> (Moyenne±é-t)</b>                              | 3.15±0.9       | 2.84±0.9     | 3.32±0.8     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Nombres de prises de sang<br/>(Moyenne±é-t)</b>                              | 2.84±0.9       | 2.69±0.8     | 2.91±0.9     | 0.09             |
| <b>Déclenchement (%(n)) :</b>   |                |              |              | 0.51             |
| - Double déclenchement  | 93.4%(199)     | 96%(72)      | 92%(127)     |                  |
| - HCG seul  | 0.5%(1)        | 0            | 0.7%(1)      |                  |
| - Décapeptyl® seul  | 6.1%(13)       | 4%(3)        | 7.2%(10)     |                  |
| <b>Taux d'oestradiol (pg/mL)<br/>(Moyenne±é-t)</b>                              | 1429.69±936    | 1553.18±847  | 1362.58±977  | 0.16             |
| <b>Taux de LH (UI/L) (Moyenne±é-t)</b>  | 1.64±1.9       | 1.16±1.3     | 1.90±2.1     | <b>0.007</b>     |
| <b>Taux de progestérone (ng/mL)<br/>(Moyenne±é-t)</b>                           | 0.90±1         | 1.07±1.5     | 0.81±0.5     | 0.06             |
| <b>Nombre de follicules &gt;10mm<sup>2</sup><br/>(Moyenne±é-t)</b>              | 12.06±7.4      | 10.36±5.5    | 12.99±8.1    | <b>0.005</b>     |
| <b>Nombre de follicules matures<br/>&gt;ou = 16mm<sup>2</sup> (Moyenne±é-t)</b> | 4.55±4         | 3.93±3.2     | 4.88±4.3     | 0.07             |
| <b>Coefficient FORT<sup>3</sup> (%±IC95%)</b>                                   | 32.92±3.9      | 29.26±5.7    | 34.83±5.1    | 0.18             |

|  |          |           |           |             |
|--|----------|-----------|-----------|-------------|
| <b>Nombre d'ovocytes ponctionnés</b><br><b>(Moyenne±é-t)</b>       | 9.15±8.2 | 7.79±6.6  | 9.89±8.9  | 0.07        |
| <b>Nombre d'ovocytes vitrifiés</b><br><b>(Moyenne±é-t)</b>         | 6.15±5.9 | 4.95±3.8  | 6.81±6.6  | <b>0.03</b> |
| <b>Taux de maturité ovocytaire<sup>4</sup></b><br><b>(%±IC95%)</b> | 70.3±3.7 | 70.46±6.3 | 70.17±4.7 | 0.93        |
| <b>Syndrome d'hyperstimulation</b><br><b>(% (n))</b>               | 5.6%(12) | 1.3%(1)   | 8%(11)    | 0.06        |
| <b>Nombre de ponctions blanches<sup>5</sup></b><br><b>(% (n))</b>  | 7%(15)   | 6.7%(5)   | 7.2%(10)  | 0.55        |

E-t : écart type. UI : unité internationale. IC95% : intervalle de confiance à 95%. HCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine. LH : hormone lutéinisante.

<sup>1</sup>Nombres de visites au cours de la stimulation comportant les prises de sang et suivi échographique, hors jour de la ponction.

<sup>2</sup>Le nombre de follicules >10mm et >16mm correspond aux follicules mesurés à la dernière échographie avant décision du déclenchement, échographie pouvant être réalisée 1 à 2 jours avant le déclenchement.

<sup>3</sup>Coefficient FORT (Follicular Output RaTe) : le nombre de follicules matures (> ou = 16mm) avant déclenchement sur le nombre de follicules antraux au début de la stimulation multiplié par 100.

<sup>4</sup>Taux de maturité ovocytaire calculé en excluant les ponctions blanches : nombre d'ovocytes vitrifiés sur le nombre d'ovocytes ponctionnés multiplié par 100.

<sup>5</sup>Ponction blanche définie par l'absence d'ovocytes ponctionnés.

### 3. Résultats de la préservation

Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre d'ovocytes ponctionnés entre les deux groupes ( $p=0.07$ ) mais il existait une différence significative sur le nombre d'ovocytes vitrifiés avec en moyenne  $4.95\pm3.84$  ovocytes vitrifiés dans le groupe PPOS contre  $6.81\pm6.64$  ovocytes vitrifiés dans le groupe ATG ( $p=0.03$ ) (Tableau II). Le taux de maturation ovocytaire était toutefois similaire entre les deux groupes ( $p=0.93$ ).

Le taux de ponctions blanches, approximativement 7%, était comparable entre les deux groupes ( $p=0.55$ ). Par ailleurs, comme décrit dans la Figure 3, certaines stimulations n'étaient pas comptabilisées dans notre étude devant l'absence de ponction réalisable au décours pour réponse insuffisante ou ovulation prématuée. Concernant les stimulations avec réponses insuffisantes, 3 étaient des protocoles ATG et 1 était un protocole PPOS. Les ovulations prématuées concernaient également 3 protocoles ATG et 1 protocole PPOS.

Il n'était pas retrouvé de différence significative sur le nombre d'ovocytes vitrifiés dans le protocole PPOS selon la durée de prise de la progestérone avant la stimulation ( $p=0.69$ ) (Tableau III). Le type de gonadotrophines utilisé (FSH seule en comparaison à l'HMG ou l'association FSH+LH) pour la stimulation dans le protocole PPOS a également été étudié et il n'était pas retrouvé de différence significative sur le nombre d'ovocytes vitrifiés ( $p=0.83$ )(Tableau III).

**Tableau III.** Analyses univariées de la population PPOS sur la durée de prise de progestérone avant stimulation (inférieure ou supérieure à 1 an de prise) et le type de gonadotrophines utilisée pour la stimulation (FSH seule ou combinée à la LH).

| PPOS<br>N=75  | Progestérone  |              |         | Gonadotrophines   |                               |         |
|---|---------------|--------------|---------|-------------------|-------------------------------|---------|
|   | < 1an<br>N=23 | >1an<br>N=52 | P value | FSH seule<br>N=11 | Combinée <sup>1</sup><br>N=64 | P value |
|   |               |              |         |                   |                               |         |
| <b>Ovocytes</b><br><b>ponctionnés</b><br><b>(Moyenne±</b><br><b>é-t)</b><br>7.79±6.59 | 8.1±6.9       | 7.65±6.7     | 0.79    | 7.09±6.7          | 7.90±6.6                      | 0.72    |
| <b>Ovocytes</b><br><b>vitrifiés</b><br><b>(Moyenne±</b><br><b>é-t)</b><br>4.95±3.84   | 4.8±3.9       | 5.22±3.9     | 0.69    | 5.18±3.9          | 4.9±3.8                       | 0.83    |

E-t : écart type. FSH : hormone de stimulation folliculaire. LH : hormone lutéinisante.

<sup>1</sup>Les gonadotrophines combinées pouvaient être une FSH couplée à LH ou de type HMG (gonadotrophine post ménopausique humaine).

#### 4. Analyses multivariées

Dans l'analyse multivariée représentée dans le Tableau IV, le taux d'AMH ( $p<0.001$ ) et le CFA basal ( $p<0.001$ ) ainsi que le type de protocole de stimulation ( $p=0.01$ ) étaient

significativement associés au nombre d'ovocytes vitrifiés. L'indication de la préservation ovocytaire n'était pas associée au nombre d'ovocytes vitrifiés ( $p=0.48$  pour l'endométriose et  $p=0.85$  pour la préservation sociétale).

**Tableau IV.** Régressions linéaires simples et multiples sur les ovocytes vitrifiés.

| Variable                        | Régression univariée | P-value          | Régression multivariée |                      | P-value          |
|---------------------------------|----------------------|------------------|------------------------|----------------------|------------------|
|                                 |                      |                  | OR                     | 95%CI                |                  |
| <b>Age (années)</b>             | -0.17 [-0.28: -0.06] | <b>0.004</b>     |                        | -0.04 [-0.14: -0.06] | 0.42             |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | -0.07 [-0.26: 0.12]  | 0.48             |                        |                      |                  |
| <b>Tabac</b>                    | -0.93 [-2.96: 1.09]  | 0.37             |                        |                      |                  |
| <b>Nulligeste</b>               | 1.44 [-0.75: 3.62]   | 0.19             |                        |                      |                  |
| <b>Taux AMH (ng/mL)</b>         | 1.20 [0.83: 1.56]    | <b>&lt;0.001</b> |                        | 0.73 [0.24: 1.22]    | <b>0.004</b>     |
| <b>CFA basal (n)</b>            | 0.28 [0.21: 0.36]    | <b>&lt;0.001</b> |                        | 0.17 [0.08: 0.27]    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Indications</b>              |                      |                  |                        |                      |                  |
| <b>-endométriose</b>            | -0.79 [-3.02: 1.43]  | 0.48             |                        |                      |                  |
| <b>-sociétale</b>               | 0.17 [-1.63: 1.96]   | 0.85             |                        |                      |                  |
| <b>Protocole de stimulation</b> | 1.86 [0.22: 3.51]    | <b>0.03</b>      |                        | 1.69 [0.38: 3.00]    | <b>0.01</b>      |

E-t : écart type. CFA : compte des follicules antraux. AMH : hormone anti-Mullérienne.

Protocoles de stimulation : PPOS ou ATG. OR Odds Ratio.

## 5. Sondage auprès des praticiens

Ce sondage portant sur l'analyse des pratiques à l'instauration du protocole PPOS a été réalisé auprès des cinq médecins du centre d'AMP d'Angers (Annexe 1). Il montrait que la majorité des praticiens présentait une crainte d'annulation de stimulation par ovulation prématuée dans le protocole PPOS par rapport au protocole ATG (5 médecins sur 5). Les praticiens n'avaient pas majoré les doses de gonadotrophines mais deux médecins avaient parfois ajouté un antagoniste de la GnRH dans le protocole PPOS par crainte d'une ovulation prématuée (7 stimulations ont eu progestérone et antagoniste parmi les 75 PPOS) tandis que deux autres médecins avaient tendance à déclencher plus tôt les PPOS.

# DISCUSSION ET CONCLUSION

## 1. Résultats principaux

Nos résultats ont montré que le protocole PPOS permettait de vitrifier moins d'ovocytes que le protocole ATG (4.95 avec le PPOS contre 6.81 avec l'ATG,  $p = 0.03$ ). Ces résultats étaient également confirmés par la régression univariée ( $OR = 1.86 [0.22 ; 3.51]$ ,  $p = 0.03$ ) et multivariée ( $aOR = 1.69 [0.38 ; 3.00]$ ,  $p = 0.01$ ). Il est également pertinent de noter que, bien que les patientes sous PPOS bénéficient d'une population plus importante avec endométriose (33 % ;  $p < 0.01$ ), ce facteur n'expliquait pas la différence observée concernant le nombre d'ovocytes vitrifiés ( $OR = -0.79 [-3.02 ; 1.43]$ ,  $p = 0.48$ ).

La récente méta-analyse d'Ata et al. (2) analyse dix études comparant le protocole PPOS au protocole ATG et ne retrouve pas de différences significatives en termes de taux d'ovocytes recueillis et matures, de doses de gonadotrophines et de durée de stimulation. Cependant, cette méta-analyse compare des études plutôt hétérogènes. En effet, les protocoles ne sont pas tous comparables : deux études portent sur le protocole « flexible PPOS » et non sur le PPOS conventionnel étudié ici ; d'autres études n'utilisent que de la FSH pour la stimulation, alors que certaines combinent FSH avec LH ou HMG ; et il y a une variation dans les types de progestérone utilisés. Les populations ne sont également pas comparables, avec des études incluant exclusivement des patientes SOPK, des patientes avec endométriose ou des hypo-répondeuses. De plus, l'ensemble des études présente de faibles effectifs, et cinq des dix études sont des études rétrospectives. Il est intéressant de noter que les coefficients d'hétérogénéité  $I^2$  associés aux résultats de cette méta-analyse variaient entre 49 % et 83 %, ce qui réduit la fiabilité de ses résultats. En effet, un coefficient  $I^2 > 25\%$  indique une hétérogénéité modérée,  $> 50\%$  une hétérogénéité élevée, et  $> 75\%$  une hétérogénéité élevée.

considérable (8). Une méta-analyse avec des études trop hétérogènes diminue sa validité (8). Ainsi, la méta-analyse d'Ata et al. (2) ne permet pas de conclure sur la non-infériorité du PPOS par rapport au protocole ATG en ce qui concerne les taux d'ovocytes recueillis et matures.

## 2. Durée de stimulation et craintes des praticiens

On constate que, même si les doses administrés étaient similaires ( $p=0.7$ ), la durée d'administration de gonadotrophines était plus courte dans le protocole PPOS (8.99 jours contre 9.47 jours pour l'ATG,  $p=0.04$ ), expliquant également un nombre de visites diminuées dans le PPOS ( $p<0.01$ ) du fait d'une stimulation plus courte. Cette stimulation plus courte avec le protocole PPOS s'expliquerait par un déclenchement plus précoce : en effet, suite au sondage réalisé au sein de l'équipe médicale du centre d'AMP (Annexe 1), il est constaté que 100% des praticiens redoutaient une ovulation prématuée avec le protocole PPOS ce qui pouvait engendrer des déclenchements plus précoces, ainsi que l'ajout d'antagoniste au protocole PPOS (7 cas sur les 75 protocoles PPOS soit 9% des PPOS). Cela est cohérent avec le nombre de follicules  $>10\text{mm}$  au déclenchement qui était plus élevé dans le groupe ATG (12.99 contre 10.36 en PPOS,  $p=0.005$ ) : tous les follicules ne sont pas recrutés pour la ponction dans le groupe PPOS lors du déclenchement. Ainsi, bien que le nombre d'ovocytes ponctionnés ne différait pas significativement ( $p=0.07$ ) on observe néanmoins qu'il y avait moins d'ovocytes ponctionnés dans le groupe PPOS par rapport au groupe ATG (7.79 pour PPOS contre 9.89 pour ATG) et que le nombre d'ovocytes matures vitrifiés était significativement plus faible dans le groupe PPOS. Par ailleurs le taux de maturité ne différait pas significativement selon le protocole ( $p=0.93$ ) tandis que le coefficient FORT était plus faible avec le protocole PPOS que

le protocole ATG (29% contre 35%) pouvant aussi faire évoquer une réponse ovarienne insuffisante.

Dans la littérature actuelle, les données sont divergentes concernant la durée et les doses de gonadotrophines utilisées entre les deux protocoles. En effet, dans la revue de littérature d'Ata et al. (2) on retrouve deux études (9)(10) montrant des durées de stimulation statistiquement plus longues et des doses totales de gonadotrophines plus élevées avec le protocole PPOS.

En effet, malgré une stimulation plus forte et plus longue avec le PPOS, l'étude rétrospective de Xiao et al. (9) menée dans une population SOPK retrouvait moins d'ovocytes recueillis avec le protocole PPOS (14.2 contre 17.8,  $p<0.05$ ). Les auteurs expliquaient ce résultat par une réponse insuffisante des follicules à la stimulation due à une suppression pituitaire excessive liée à la progestérone.

Par ailleurs, l'étude prospective d'Iwami et al. (10), qui comportait 125 PPOS avec dydrogesterone à 126 ATG dans le cadre de FIV, avait significativement des doses plus élevées ( $p<0.001$ ) et une durée plus longue en PPOS ( $p=0.008$ ) pour finalement obtenir un nombre d'ovocytes matures similaires entre les deux groupes ( $p=0.35$ ). La dose plasmatique de LH le jour du déclenchement était plus faible dans le groupe PPOS ( $p<0.001$ ). Les auteurs expliquaient ses résultats comme l'étude cité précédemment : une suppression hypophysaire et hypothalamique plus importante dans le groupe PPOS que dans le groupe ATG, nécessitant des doses plus élevées de gonadotrophines pour la stimulation des PPOS.

Ces résultats sont plutôt en faveur d'une stimulation PPOS devant être aussi longue ou plus longue que la stimulation avec ATG pour obtenir un nombre d'ovocytes comparables, avec des doses de gonadotrophines plus élevées si un freinage pituitaire est suspecté.

### 3. Pic de LH et ovulation prématuée

Comme citée précédemment, l'étude prospective d'Iwami et al. (10) retrouvait des taux d'ovocytes matures similaires avec un taux de LH au déclenchement significativement plus faible dans le bras PPOS illustrant l'absence d'ovulation prématuée malgré une dose plus élevée d'HMG et une durée de stimulation plus longue dans le protocole PPOS. D'autres études (11)(12) ont également montré des taux d'ovulation prématuée très faibles et sans différence significative.

Une étude récente de 2023 (13) retrouvait au contraire plus de pics prématués de LH ( $>10$  mUI/mL) dans le groupe ATG que dans le groupe PPOS chez les patientes « faibles répondeuses » (16.9% groupe ATG contre 5.6% groupe PPOS,  $p=0.035$ ), avec des durées de stimulations et des dose de gonadotrophines similaires. A noter que malgré les pics prématués de LH retrouvés, le groupe ATG avait des taux similaires d'ovocytes matures et d'issues de grossesse.

Dans notre étude, les effectifs sont faibles mais il ne semblait pas y avoir de différence sur les taux d'ovulations prématuées avec 1 cas en PPOS contre 3 en protocole ATG. On retrouvait des taux de LH au déclenchement significativement plus faibles dans le protocole PPOS que dans le protocole ATG ( $p=0.007$ ) sans impact sur le taux de maturité ovocytaire ( $p=0.93$ ). Il n'était pas retrouvé de différence significative sur le taux de ponctions blanches entre les deux groupes ( $p=0.548$ ).

Par ailleurs, une variante du protocole PPOS nommée « flexible PPOS » qui consiste à ajouter la progestérone en cours de stimulation (au 7<sup>e</sup> jour de stimulation ou lorsque le follicule dominant mesure 12-14mm) et non avant la stimulation comme le PPOS conventionnel, montre des résultats similaires au PPOS conventionnel sans pic de LH prématuré et des résultats de stimulations similaires (14)(15). Cette variante du protocole PPOS est en faveur

de l'action antagoniste de la progestérone en cours de stimulation et est un élément supplémentaire infirmant le risque d'ovulation prématûrée par pic de LH prématûrée avec le protocole PPOS.

Les craintes quant au risque d'ovulation prématûrée chez les PPOS sur des pics précoces de LH n'étaient donc pas justifiées et il est essentiel de ne pas les déclencher trop précocement pour favoriser le recrutement ovocytaire.

## 4. Autres résultats

Notre étude a montré que les autres facteurs pouvant influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés étaient l'âge, l'AMH basal et le CFA basal tandis que l'endométriose n'avait pas d'influence.

Nous avons également voulu étudier l'effet de la durée de progestérone sur le nombre d'ovocytes recueillis. Il a été prouvé que l'administration d'une oestroprogestative avant stimulation dans les protocoles ATG menait à une stimulation plus longue et des doses de gonadotrophines plus élevées suite à la suppression de gonadotrophines endogènes après prise d'oestroprogestative (16). La progestérone a le même effet suppresseur en diminuant les pulsations de GnRH (17) et sa prise continue a un effet suppresseur sur la sécrétion endogène de FSH (18). Nous voulions observer si l'effet suppresseur prolongé ( $>1$  an) de la progestérone dans le protocole PPOS pouvait influencer le taux d'ovocytes matures, conséquence d'un freinage trop important des gonadotrophines lié à la durée de prise de progestérone. Il n'était pas retrouvé de résultat significatif ( $p=0.687$ ) selon la durée inférieure ou supérieure à 1 an de prise de progestérone, mais ce résultat restait limité par la faible cohorte étudiée.

De même, dans le protocole PPOS, nous avons étudié le type de gonadotrophines utilisé pour la stimulation. L'étude de Kuang et al. (1) avait retrouvé des taux sériques faibles de LH durant la stimulation dans le protocole PPOS par rapport au protocole ATG lié à l'administration de progestérone continue menant à une suppression pituitaire plus profonde. L'HMG était utilisé comme gonadotrophine dans cette étude et il avait été retrouvé des échecs d'ovulation sur des pics de LH insuffisants qui avait mené à un double déclenchement systématique (agoniste de GnRH et hCG). Ainsi nous souhaitions comparer les gonadotrophines utilisées dans le protocole PPOS afin de déterminer si le risque hypothétique d'immaturité ovocytaire sur un faible pic de LH se reflétait dans nos résultats : les taux d'ovocytes ponctionnées et matures étaient comparables entre FSH seule ou gonadotrophines combinées (HMG ou FSH+LH) ( $p=0.827$ ). L'effectif limité ( $N=11$  pour la cohorte avec FSH seule dans le protocole PPOS) limitant toutefois ce résultat, le protocole du service favorisant l'utilisation des gonadotrophines combinées pour les PPOS.

## 5. Forces et limites

Notre étude présente des limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective avec de faibles effectifs en raison de l'instauration progressive de ce nouveau protocole dans notre centre d'AMP. La force de cette étude est qu'il s'agit d'une étude regroupant également les autoconservations sociétales, apportant un effectif de patientes sans pathologie de fertilité sous-jacente ce qui favorise une utilisation plus générale de ce protocole. Enfin, il s'agit d'une étude analysant l'instauration d'un nouveau protocole dans un centre d'AMP et les pratiques des médecins face à ce protocole, analyse peu retrouvée dans la littérature actuelle.

Pour conclure, en pratique clinique, l'apprentissage du protocole PPOS a mis en évidence au sein de notre équipe la crainte d'un risque d'annulation de cycle pour ovulation prématuée. Cette crainte a conduit à une durée de stimulation significativement plus courte comparée à celle observée avec le protocole ATG, entraînant ainsi un nombre d'ovocytes vitrifiés significativement diminué. Il est donc important d'informer les professionnels qui débutent avec ce protocole du très faible risque d'ovulation prématuée qui ne justifie donc pas un déclenchement plus précoce, à risque pour les résultats de l'autoconservation. Des études randomisées contrôlées avec des effectifs plus importants devront être menées pour évaluer si la réponse à la stimulation avec le protocole PPOS est comparable à celle obtenue avec le protocole ATG, en raison de l'hétérogénéité de la littérature actuelle sur ce sujet.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Shoham Z. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015 Jul;104(1):62-70.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.022. Epub 2015 May 5. PMID: 25956370.
- 2) Ata B, Capuzzo M, Turkogeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):48-66. doi: 10.1093/humupd/dmaa040. PMID: 33016316.
- 3) Chabbert-Buffeta N, Skinner DC, Caraty A, Bouchard P. Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids*. 2000 Oct-Nov;65(10-11):613-20. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00187-2. PMID: 11108867.)
- 4) Mathieu d'Argent E, Ferrier C, Zacharopoulou C, Ahdad-Yata N, Boudy AS, Cantalloube A, Levy R, Antoine JM, Daraï E, Bendifallah S. Outcomes of fertility preservation in women with endometriosis: comparison of progestin-primed ovarian stimulation versus antagonist protocols. *J Ovarian Res*. 2020 Feb 13;13(1):18. doi: 10.1186/s13048-020-00620-z. PMID: 32054493; PMCID: PMC7020543.
- 5) Zhao W, Sun P, Li T, Li Y, Liang X, Li J. Outcomes and cost-effectiveness comparisons of progestin-primed ovarian stimulation, GnRH antagonist protocol, and luteal phase stimulation for fertility preservation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Nov;163(2):645-650. doi: 10.1002/ijgo.14903. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265085.
- 6) Khurana RK, Rao V, Nayak C, Pranesh GT, Rao KA. Comparing Progesterone Primed Ovarian Stimulation (PPOS) to GnRH Antagonist Protocol in Oocyte Donation Cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2022 Jul-Sep;15(3):278-283. doi: 10.4103/jhrs.jhrs\_85\_22. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36341015; PMCID: PMC9635379.
- 7) Devesa M, Racca A, Clúa E, Casato C, García S, Polyzos NP, Martínez F. Progesterone-primed ovarian stimulation in oocyte donation: a model for elective fertility preservation? *Reprod Biomed Online*. 2022 Jun;44(6):1015-1022. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.003. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35339364.
- 8) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PMID: 12958120; PMCID: PMC192859.
- 9) Xiao ZN, Peng JL, Yang J, Xu WM. Flexible GnRH Antagonist Protocol versus Progestin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocol in Patients with

Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Clinical Outcomes and Ovarian Response. *Curr Med Sci.* 2019 Jun;39(3):431-436. doi: 10.1007/s11596-019-2055-x. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209815.

- 10) Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, Yamamoto T, Watanabe E, Moriwaka O, Kamiya H. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Sep;298(3):663-671. doi: 10.1007/s00404-018-4856-8. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069600.
- 11) Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic SG, Shakerian B, Keles I, Ata B. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb).* 2022 Apr;25(2):306-312. doi: 10.1080/14647273.2020.1794060. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32672129.
- 12) Begueria R, Garcia D, Vassena R, Rodriguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019;34:872-880.
- 13) Kao TC, Hsieh YC, Yang IJ, Wu MY, Chen MJ, Yang JH, Chen SU. Progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *J Formos Med Assoc.* 2023 Jan;122(1):29-35. doi: 10.1016/j.jfma.2022.08.023. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36123235.
- 14) Kalafat E, Dizdar M, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. The Comparison of Fixed and Flexible Progestin Primed Ovarian Stimulation on Mature Oocyte Yield in Women at Risk of Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 3;12:797227. doi: 10.3389/fendo.2021.797227. PMID: 35185784; PMCID: PMC8850276.
- 15) Doğan Durdağ G, Çağlar Aytaç P, Alkaş Yağıncı D, Yetkinel S, Çok T, Şimşek E. Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation protocols to prevent premature luteinization in patients with diminished ovarian reserve. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Aug;308(2):579-586. doi: 10.1007/s00404-023-07071-z. Epub 2023 May 13. PMID: 37179254.
- 16) Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):1055-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1354. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18054003.
- 17) Chabbert-Buffeta N, Skinner DC, Caraty A, Bouchard P. Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids.* 2000 Oct-Nov;65(10-11):613-20. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00187-2. PMID: 11108867.)
- 18) Cédrin-Durnerin I, Bständig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C, Hugues JN. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or

natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2007 Jan;22(1):109-16. doi: 10.1093/humrep/del340. Epub 2006 Aug 26. PMID: 16936304.

## LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1.</b> Illustration du protocole PPOS par rapport au protocole antagoniste ATG. <i>Ata B et al. Hum Reprod Update 2021 (2).</i> .....  | 5  |
| <b>Figure 2.</b> Différentes progestines et leurs dosages pour avoir une action sur l'endomètre (transformation) et sur l'ovulation. <i>Ata B et al. Hum Reprod Update 2021 (2).</i> ..... | 6  |
| <b>Figure 3.</b> Diagramme de flux de l'étude rétrospective.....   | 13 |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau I.</b> Caractéristiques de la population. ....   | 14 |
| <b>Tableau II.</b> Paramètres des stimulations, taux d'hormones et nombre de follicules matures au déclenchement et nombres d'ovocytes ponctionnés et vitrifiés. ....   | 16 |
| <b>Tableau III.</b> Analyses univariées de la population PPOS sur la durée de prise de progestérone avant stimulation (inférieure ou supérieure à 1 an de prise) et le type de gonadotrophines utilisée pour la stimulation (FSH seule ou combinée à la LH). .... | 19 |
| <b>Tableau IV.</b> Régressions linéaires simples et multiples sur les ovocytes vitrifiés. ....  | 20 |

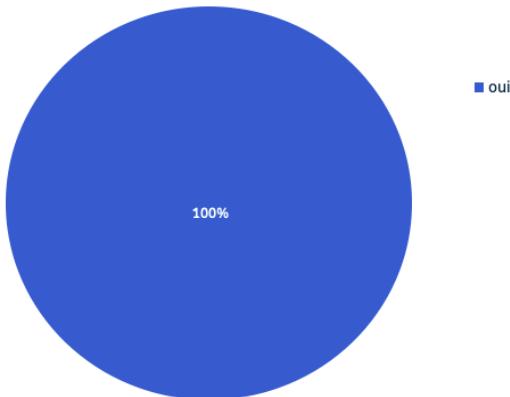
# TABLE DES MATIERES

|   |     |
|---|-----|
| SERMENT D'HIPPOCRATE .....                                  | D   |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....                                | XII |
| RESUME .....  | 2   |
| INTRODUCTION .....  | 4   |
| MÉTHODES .....  | 9   |
| 1.    Design de l'étude .....                               | 9   |
| 2.    Objectifs de l'étude .....                            | 9   |
| 3.    Procédure .....                                       | 10  |
| 4.    Sondage auprès des praticiens .....                   | 12  |
| 5.    Analyses statistiques des résultats .....             | 12  |
| RÉSULTATS .....   | 13  |
| 1.    Caractéristiques de la population .....               | 13  |
| 2.    Résultats de la stimulation .....                     | 15  |
| 3.    Résultats de la préservation .....                    | 18  |
| 4.    Analyses multivariées .....                           | 19  |
| 5.    Sondage auprès des praticiens .....                   | 20  |
| DISCUSSION ET CONCLUSION .....                              | 22  |
| 1.    Résultats principaux .....                            | 22  |
| 2.    Durée de stimulation et craintes des praticiens ..... | 23  |
| 3.    Pic de LH et ovulation prématuée .....                | 25  |
| 4.    Autres résultats .....                                | 26  |
| 5.    Forces et limites .....                               | 27  |
| BIBLIOGRAPHIE .....   | 29  |
| LISTE DES FIGURES .....                                     | 32  |
| LISTE DES TABLEAUX .....                                    | 33  |
| TABLE DES MATIERES .....                                    | 34  |
| ANNEXES .....   | I   |

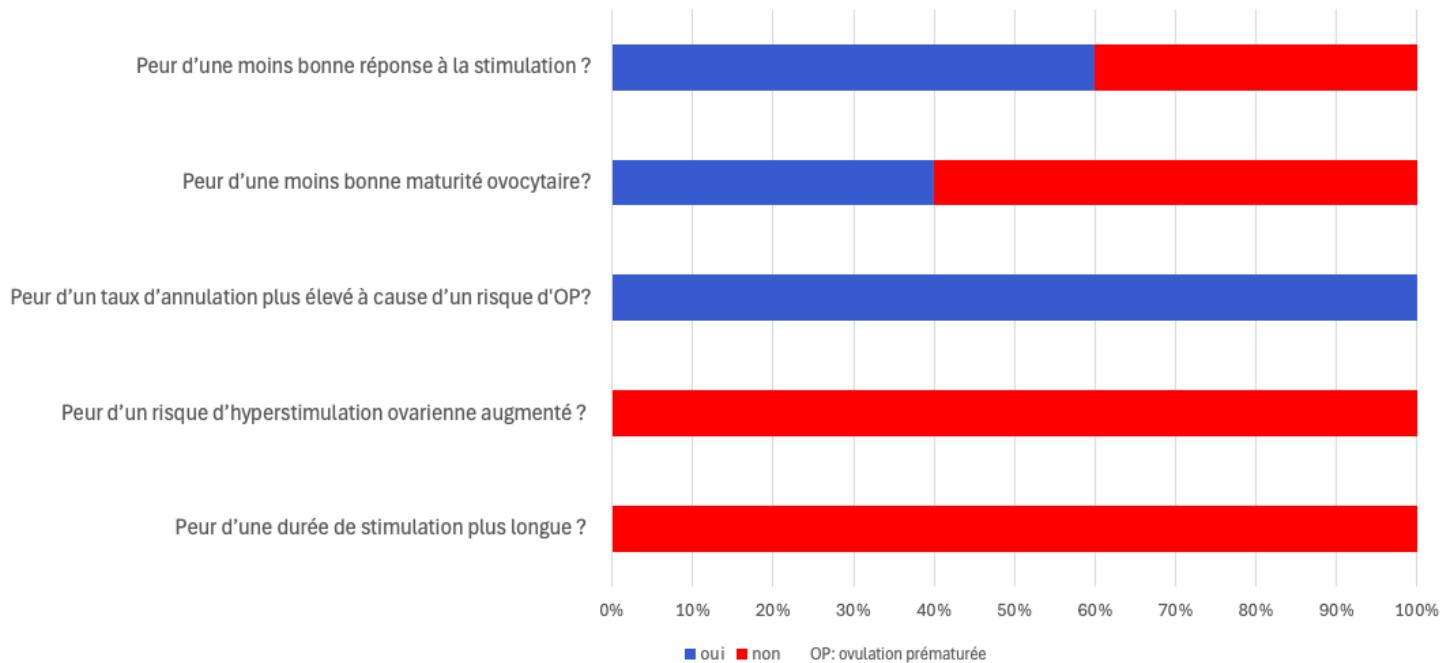
## ANNEXES

### Annexe 1. Sondage auprès des gynécologues du service d'AMP du CHU d'Angers sur les pratiques face au nouveau protocole PPOS.

1. Au début de votre pratique du PPOS, aviez-vous des craintes particulières par rapport à l'utilisation de ce protocole en routine en préservation de la fertilité ?

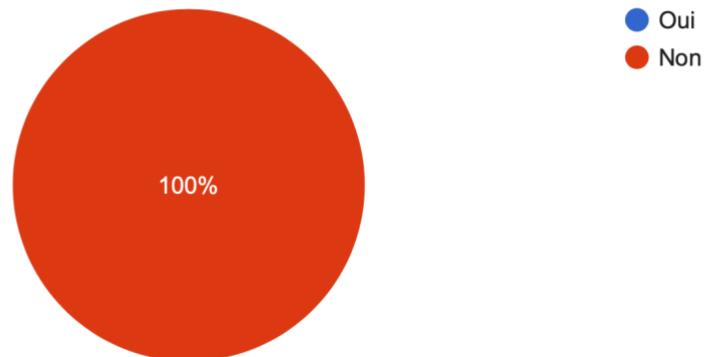


2. Si oui, pour quelles raisons (plusieurs réponses possibles) ?



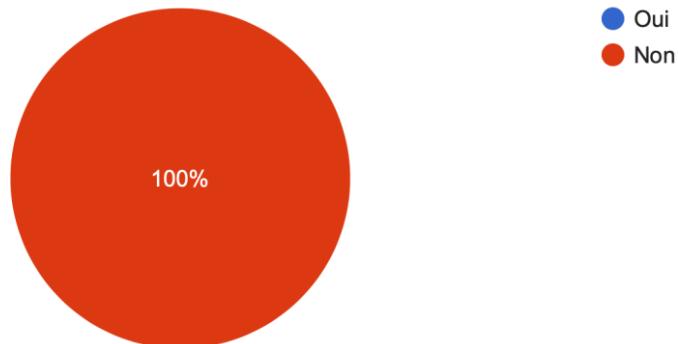
Si vous aviez peur d'une moins bonne réponse à la stimulation (réponse a): adaptez-vous votre prescription de gonadotrophines en augmentant les doses quotidiennes ?

3 réponses



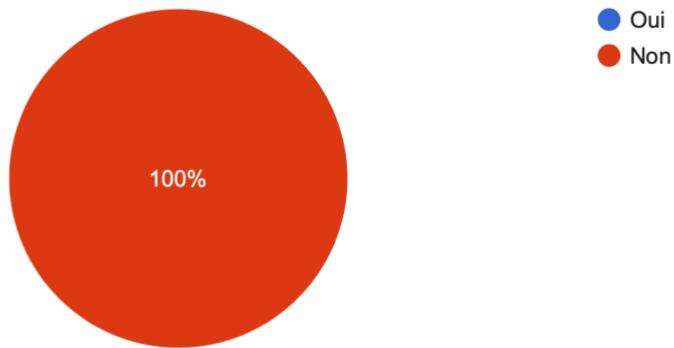
Si vous aviez peur d'une moins bonne réponse à la stimulation (réponse a): adaptez-vous votre prescription de gonadotrophines en augmentant les doses quotidiennes ?

3 réponses



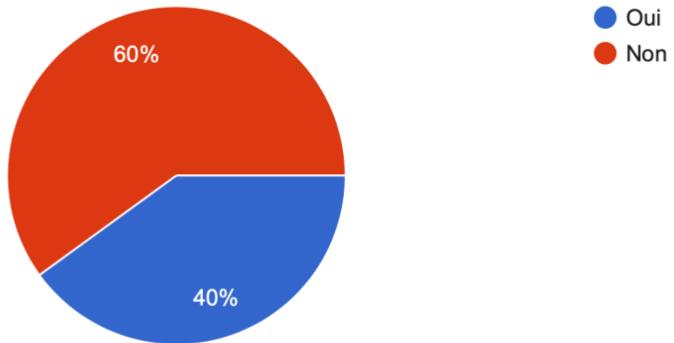
Si vous aviez peur d'une moins bonne maturité ovocytaire (réponse b): choisissez-vous d'utiliser une gonadotrophine avec une activité LH?

2 réponses



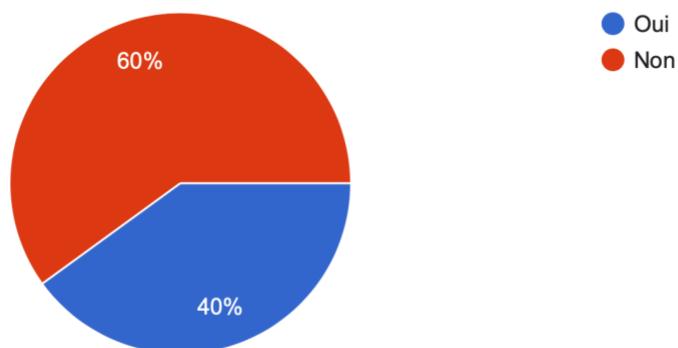
Si vous aviez peur du risque d'ovulation prématuée (réponse c) : avez-vous déjà eu l'impression de déclencher plus tôt l'ovulation qu'en cas de protocole antagoniste ?

5 réponses



Si vous aviez peur du risque d'ovulation prématuée (réponse c) : avez-vous déjà prescrit un antagoniste de la GnRH en cours de PPOS?

5 réponses





# BOMAL Ambre-Marie

## Évaluation pratique de la mise en place du protocole PPOS en préservation de la fertilité.

### RÉSUMÉ

**Contexte.** Le protocole PPOS est récent dans le domaine de l'AMP, utilisé notamment dans l'autoconservation oocytaire en raison de l'absence de synchronicité endométriale nécessaire. Bien que le protocole antagoniste reste largement utilisé, le protocole PPOS gagne en popularité par sa praticité et son coût plus faible. Ce protocole a récemment été instauré au CHU d'Angers et il est pertinent d'étudier ses premiers résultats au sein de notre équipe.

**Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre d'AMP du CHU d'Angers de Janvier 2022 à Décembre 2023, comparant le protocole PPOS au protocole ATG dans le cadre d'autoconservations oocytaires médicale ou sociétale. Le critère de jugement principal était de comparer le nombre d'ovocytes vitrifiés entre les deux protocoles. Les critères de jugement secondaires étaient les facteurs pouvant influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés notamment la durée de prise de la progestérone avant la stimulation ou le type de gonadotrophines sur la réponse au protocole PPOS.

**Résultats.** 213 ponctions ont été retenues toutes causes de préservation de fertilité confondues, 75 PPOS et 138 ATG. Le nombre d'ovocytes vitrifiés était significativement plus faible avec le protocole PPOS (OR = 1.86 [0.22 ; 3.51], p = 0.03) avec une moyenne de 4.95 ovocytes vitrifiés en PPOS contre 6.81 en ATG. La durée d'administration des gonadotrophines était plus courte dans le protocole PPOS (p=0.04). Le nombre de follicules >10mm<sup>2</sup> avant déclenchement était plus faible dans le groupe PPOS (p=0.005). Il était retrouvé 1 cas d'ovulation prématuée en protocole PPOS et 3 cas en protocole ATG. Le nombre de ponctions blanches était similaire entre les deux groupes (p=0.55). La durée de prise de progestérone avant stimulation par PPOS ne semblait pas influencer le nombre d'ovocytes vitrifiés (p=0.69) de même que le type de gonadotrophines utilisés en PPOS (p=0.83). Un sondage réalisé auprès des praticiens du centre retrouvait une crainte d'ovulation prématuée avec le protocole PPOS lors de son instauration.

**Conclusion.** Le nombre d'ovocytes vitrifiés était inférieur dans le protocole PPOS par rapport au protocole ATG à cause d'une stimulation plus courte pouvant en partie être liée à la crainte d'une ovulation prématuée par les praticiens.

**Mots-clés :** progestin primed ovarian stimulation PPOS, antagoniste, ovocytes vitrifiés, autoconservation , préservation

### ABSTRACT

**Context.** The PPOS protocol has been used in infertility cases in recent years, and is a particularly suited protocol for oocytes cryopreservation because endometrial synchronicity is not required. Although the antagonist protocol remains mainly used, the PPOS protocol is more user-friendly and cost-effective. This protocol has been recently used at the CHU of Angers and its outcomes are still to be explored.

**Methods.** A retrospective study in the PMA center of the CHU Angers from January 2022 to December 2023 was conducted, comparing the PPOS protocol to the ATG protocol in medical and societal oocytes cryopreservation. The main outcome was to compare the number of cryopreserved oocytes between each protocol. The secondary outcome was to analyze the factors influencing the number of cryopreserved oocytes : the duration of progesterone before stimulation or the type of gonadotrophins used during the stimulation (FSH only or combined with LH).

**Results.** We included 213 oocytes retrieval for fertility preservation (medical and societal), 75 in the PPOS group and 138 in the ATG group. The number of vitrified oocytes was significantly lower in the PPOS group (OR 1.86, 95% CI 0.22 to 3.51, p=0.03) with a mean of 4.95 oocytes retrieved in the PPOS group and 6.81 in the ATG group. The gonadotrophins duration intake was significantly shorter in the PPOS group (p=0.04). The number of failed oocytes retrieval was similar between the two groups (p=0.55). The duration of progesterone intake before PPOS stimulation does not seem to influence the number of vitrified oocytes (p=0.69), nor does the type of gonadotropins used for the PPOS protocol (p=0.83).

**Conclusion.** The number of vitrified oocytes was lower with the PPOS protocol compared to the ATG protocol, likely due to a shorter stimulation period resulting from physicians' concerns about the risk of premature ovulation in the PPOS group.

**Keywords :** progestin primed ovarian stimulation, antagonist, vitrified oocytes, fertility preservation