

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Helena LAMIRAND

TITRE

Facteurs de risque d'hémopéritoine après prélèvement d'ovocytes : une
étude rétrospective tricentrique

Présentée et soutenue publiquement le 06/10/2025 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Fabrice GUERIF, Biologie et médecine du développement et de la
reproduction, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteure Marion CORNUAU, Gynécologie-Obstétrique, PH, CHU - Tours

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine - Tours

Professeure Charlotte SONIGO, Gynécologie Médicale, Faculté de Médecine de l'AP-HP - Paris

Docteure Julie DELVALLEE, PH, CHU - Tours

REMERCIEMENTS

A la Docteure Marion Cornuau,

C'est avec toi que j'ai fait mes premiers pas en PMA, et je n'aurais pas pu rêver mieux comme guide : ta rigueur, ton implication, et ton intelligence sociale et émotionnelle m'ont tout de suite frappée, et j'espère un jour avoir toutes ces qualités dans ma pratique. Tu as montré une patience exemplaire envers moi, qui suis parfois brouillon ; et une disponibilité totale. Aussi bien sur la compréhension de la prise en charge en PMA, qu'en coelioscopie pour hémopéritoine, j'ai appris énormément à tes côtés. Tu fais partie des personnes qui ont façonné la clinicienne que je serai. Je ne peux que t'être infiniment reconnaissante pour ton aide, ta gentillesse, et ton soutien. Bien sûr, je n'oublierai pas de dire que le sujet de cette thèse était ton idée, et que je n'aurais pas mené à bien ce projet sans ton aide. Merci pour tout.

A la Professeure Charlotte Sonigo,

Nous nous sommes côtoyées seulement pendant ces 6 mois passés à Bécélère, et pourtant tu n'as même pas froncé un sourcil lorsque je t'ai demandé un co-encadrement pour ma thèse. Tu as accepté tout de suite, tu m'as proposé un plan de travail, tu m'as mis en contact avec les personnes nécessaires, tu m'as reçue plus d'une fois dans ton bureau et au téléphone... Peu de professeurs s'impliquent autant. Tu n'as pas besoin de ces remerciements pour savoir que tu es brillante et dynamique, mais je tenais à te le dire car j'en étais épatée. Je ne te remercierai jamais assez pour tout le temps que tu as passé sur ce projet. Et puis grâce à toi, je ne me sentirai plus jamais marginale avec mon legging de sport et mes HOKA au travail.

A la Docteure Julie Delvallee,

Julie, que dire ! Trop de choses me viennent en tête, et ce serait difficile de tout mettre dans un petit paragraphe. Tu le sais, tu as été notre maman pendant ce premier semestre, et pour ma moi ma première maman de médecine ! J'aurai toujours cette image de toi, lionne féroce qui défend ses lionceaux contre tous. Je suis passée d'étudiante en médecine à interne avec toi. J'ai appris à prendre confiance en moi, à gérer mes premières patientes, mes premiers diagnostics, mes premières erreurs, et tout ça avec ta bonne humeur, ton humour et ton soutien inconditionnel. Tu as su me reconforter quand j'en avais besoin, m'orienter quand je m'égarais, me corriger quand je me trompais et toujours, toujours avec bienveillance. Et ça ce n'est pas facile tous les jours quand on fait un métier à hautes responsabilités comme le tien. Alors bravo et merci pour la cheffe que tu as été, que tu es et que tu seras toujours je n'en doute pas.

Au Professeur Marret,

Je suis très heureuse d'avoir pu travailler avec vous et vous aider pour la gestion des internes lorsque j'étais référente : j'ai découvert que vous étiez un chef de DES ardemment impliqué dans la réussite de ces internes, mais surtout profondément à l'écoute. Dans le monde de l'internat qui peut parfois être hostile, vous nous offrez toujours refuge dans votre bureau pour discuter de nos peurs et de nos inquiétudes. Votre gentillesse est bien connue, et nous savons que nous sommes chanceux de vous avoir comme coordinateur. Vous avez fait partie des personnes qui m'ont permis de vivre mon internat avec plaisir et beaucoup de joie. Un grand merci pour votre considération, et votre adhésion à tous mes projets.

Au Professeur Guerif,

Je me rappelle le premier contact que j'ai eu avec vous : un appel à la fin de mon 2^e semestre pour savoir quand je pouvais m'inscrire à la FST de médecine et biologie de la reproduction. Vous m'avez tout de suite prise au sérieux, m'expliquant gentiment les étapes nécessaires, moi qui me précipitais un peu. Vous m'avez proposé de venir faire un premier stage chez vous et je n'ai pas été déçue : toujours calme, patient et méticuleux, j'ai appris avec vous que cette spécialité reposait sur un travail consciencieux et appliqué. Je serai toujours impressionnée par la bonne cohésion d'équipe et la communication si facile que vous avez su instaurer dans votre service. Je vous remercie pour cette bonne ambiance dans laquelle j'ai pu travailler pendant un an, et pour tous ces apprentissages, fondations de mes connaissances dans cette belle spécialité

Facteurs de risque d'hémopéritoine après prélèvement d'ovocytes : une étude rétrospective tricentrique

Résumé

Introduction : L'hémopéritoine est une complication rare mais grave de la ponction ovocytaire. Il suscite un intérêt croissant chez les spécialistes de la fertilité, du fait du recours en constante augmentation à la PMA et, de fait, à la ponction d'ovaire. Les causes de sa survenue restent incertaines dans la littérature devant l'absence d'étude à grande échelle. Identifier des facteurs de risques clairs d'hémopéritoine post ponction ovarienne permettrait d'assurer une prise en charge plus sécuritaire aussi bien pour les patientes que pour les praticiens.

Objectif : Définir des facteurs de risque précis d'hémopéritoine post ponction d'ovocytes chez toute patiente ayant recours à une ponction au cours d'un parcours de PMA.

Méthodes : Étude rétrospective tricentrique comparative portant sur un total de 309 patientes, dont 206 témoins et 103 cas d'hémopéritoines ayant eu lieu entre le 01/01/2014 et le 31/12/2024, à l'hôpital Jean Verdier (Bondy, France), à l'hôpital Antoine Bécclère (Clamart, France) et à l'hôpital Bretonneau (Tours, France). Seuls les cas d'hémopéritoine confirmés chirurgicalement ont été inclus. Pour chaque cas, deux témoins ont été sélectionnés comme suit : patiente ayant été ponctionnée immédiatement avant et après le cas. À défaut, les deux précédentes ou deux suivantes du même jour, et en l'absence de cas adéquats, deux patientes ponctionnées par le même opérateur, le plus récemment possible avant ou après le cas. Pour chacun des facteurs de risque identifié dans une revue de la littérature, une comparaison entre le cas et ses 2 témoins a été réalisée. Une régression logistique a permis d'identifier les facteurs significativement associés à un risque augmenté d'hémopéritoine.

Résultats : Parmi les 103 cas et 206 témoins inclus, un IMC bas ($<18,5 \text{ kg/m}^2$; $ORa=7,09$; $IC95\%:2,86-17,57$; $p=0,0001$) était significativement associé à la survenue d'un hémopéritoine. La réalisation d'une ponction difficile ($ORa=3,08$; $IC95\%:1,71-5,56$; $p=0,0001$) ainsi qu'un nombre élevé d'ovocytes recueillis ($ORa=1,68$; $IC95\%:1,13-2,50$; $p=0,01$) augmentaient également le risque. Parmi les caractéristiques de base des patientes, la nulliparité n'apparaissait comme facteur protecteur qu'en analyse univariée. Concernant la stimulation, une dose initiale et totale de gonadotrophines plus faible, un déclenchement par agoniste de la GnRH, et un nombre plus élevé de follicules intermédiaires (12-15 mm) au jour du déclenchement étaient associés à risque plus élevé d'hémopéritoine en analyse univariée uniquement. Aucun autre paramètre, qu'il soit démographique, lié à la stimulation ou au geste opératoire, n'a montré d'association significative avec le risque d'hémopéritoine.

Conclusions : Un IMC bas, un nombre élevé d'ovocytes recueillis et une ponction difficile apparaissent comme les principaux facteurs de risque d'hémopéritoine après ponction ovocytaire. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et évaluer des stratégies de prévention adaptées.

Spécialité : *Gynécologie Obstétrique*

Mots clés en français :

Procréation médicalement assistée, stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, hémopéritoine, facteurs de risque.

Risk factors for hemoperitoneum after oocyte pick up: A retrospective tri-center study

Abstract

Introduction : Hemoperitoneum is a rare but serious complication of oocyte retrieval. It has attracted increasing interest among fertility specialists due to the growing use of assisted reproductive technologies (ART) and, consequently, the rise in ovarian puncture procedures. The causes of its occurrence remain uncertain in the literature, as no large-scale studies have been conducted. Identifying clear risk factors for post-oocyte retrieval hemoperitoneum would enable safer management for both patients and practitioners.

Objective : To define specific risk factors for hemoperitoneum following oocyte retrieval in patients undergoing ART.

Methods : We conducted a retrospective, multicenter, comparative study including a total of 309 patients, comprising 206 controls and 103 cases of hemoperitoneum, between January 1, 2014, and December 31, 2024, at Jean Verdier Hospital (Bondy, France), Antoine Bécclère Hospital (Clamart, France), and Bretonneau Hospital (Tours, France). Only surgically confirmed cases of hemoperitoneum were included. For each case, two controls were selected as follows : patients who underwent oocyte retrieval immediately before and after the index case. If unavailable, the two preceding or following patients from the same day were selected, and if none were adequate, two patients who underwent retrieval by the same operator as close as possible in time before or after the case. For each potential risk factor identified in the literature, a comparison was made between the case and its two controls. Logistic regression analysis was performed to identify factors significantly associated with an increased risk of hemoperitoneum.

Results : Among 103 cases and 206 controls, low BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$, aOR = 7.09; 95% CI: 2.86-17.57; $p=0.0001$) was significantly associated with hemoperitoneum. Difficult retrieval (aOR = 3.08; 95% CI: 1.71-5.56; $p = 0.0001$), and a higher number of retrieved oocytes (aOR = 1.68; 95% CI: 1.13-2.50; $p = 0.01$) also increased the risk. Among patients' baseline characteristics, nulliparity was a protective factor only in univariate analysis. Regarding stimulation, lower starting and total gonadotropin doses, GnRH agonist trigger and a high number of intermediate follicle (12-15mm) on trigger date also showed an effect only in univariate analysis. Other demographic, stimulation, and procedural parameters were not significantly associated.

Conclusion : Low BMI, a high number of retrieved oocytes and a difficult oocyte retrieval emerged as major risk factors for hemoperitoneum after oocyte retrieval. Prospective multicenter studies are needed to clarify underlying mechanisms and assess preventive strategies.

Key words :

Assisted reproductive technologie, assisted medical procreation, ovarian stimulation, oocyte pick up, hemoperitoneum, intraperitoneal bleeding, risk factors

Listes des abréviations

PMA : Procréation Médicalement Assistée

AMP : Assisted Medical Procreation

ART : assisted reproductive technologies

GnRH : Gonadotropin Relasing hormone

FSH : Follicle Stimulating Hormone

LH : Luteinizing Hormone / Hormone Lutéinisante

SOC : stimulation ovarienne contrôlée

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

ESHRE : European Society of human Reproduction and Embryology

FIV : Fécondation In Vitro

IVF : in vitro fertilization

OPU : oocyte pick up

ARS : Agence Régionale de Santé / Regional Health Agency

ABM : Agence de la BioMédecine

HSO : hyperstimulation ovarienne

OHSS : Ovarian HyperStimulation Syndrome

aPTT : activated Partial Thromboplastin Time

E2 : Estradiol

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D. ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine Interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BISSON Arnaud.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies Infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Eric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie Infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludvine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor | Anatomie |
MALLET Donatien	Soins palliatifs
SAMKO Boris	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine Interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc	Praticien Hospitalier
--------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaida.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
Résumé et indexation en français.....	3
Résumé et indexation en anglais.....	5
Listes des abréviations.....	7
Liste des enseignants.....	8
Serment d'Hippocrate.....	16
Table des matières.....	14
Préambule	16
Rappel des connaissances.....	16
I. Les principes de la stimulation ovarienne.....	16
A. Les principaux protocoles de stimulation	17
Protocole antagoniste.....	17
Protocole long avec agoniste de la GnRH	17
B. Le déclenchement de l'ovulation	17
II. La ponction ovarienne transvaginale	18
III. L'Hémopéritoine.....	20
C. Le diagnostic.....	20
D. La prise en charge	21
IV. État des connaissances actuelles.....	22
E. Contexte	22
F. Les facteurs de risque d'hémopéritoine connus.....	23
V. Objectifs de l'étude	24
ARTICLE.....	25
Abstract.....	26
INTRODUCTION.....	28
MATERIAL AND METHODS.....	29
Study design and population.....	29
Search criteria and data collection	29
Control matching	31
Statistical analyses	31
RESULTS.....	32
Baseline characteristics of study population	32
Management of hemoperitoneum.....	35
Univariate and multivariate analysis	35
DISCUSSION	37
CONCLUSION	40

REFERENCES	41
Appendix.....	44
Table des figures.....	48
Bibliographie.....	49

Préambule

La procréation médicalement assistée (PMA) a connu des avancées considérables au cours des dernières décennies, permettant à de nombreuses patientes confrontées à des difficultés de fertilité de réaliser leur projet parental. Parmi les techniques de PMA, la ponction ovarienne transvaginale est une étape clé permettant la collecte des ovocytes en vue de leur mise en fécondation ou de leur conservation. Bien que généralement considérée comme une procédure sûre, la ponction ovarienne peut être associée à des complications. L'hémopéritoine en fait partie et, bien que rare, reste un événement indésirable grave associé aux soins.

Il peut résulter de différentes causes, notamment la dilacération ovarienne ou les troubles de coagulation, et plus rarement la lésion de structures vasculaires ou intra-abdominales durant la procédure de ponction. Ses facteurs de risque sont encore mal connus du fait de sa rareté, et du manque d'étude sur le sujet.

Les complications liées aux techniques de PMA suscitent un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique internationale. De fait, les risques pour la santé des patientes sont liés à des prises en charge qui ne sont pas vitales, et il existe une hausse significative du nombre de demandes. En 2020, en France, environ 3% des naissances sont issues d'une PMA (1). Quelle que soit l'indication, il existe une hausse constante du recours aux services spécialisés en infertilité: en 2023, l'agence de la biomédecine publiait un communiqué qui retraçait une augmentation de 51% en un an des nouvelles demandes de préservation non médicales de fertilité (2). La loi de bioéthique publiée en 2021 a également induit une forte montée en puissance du nombre de premières tentatives d'AMP avec don de spermatozoïdes pour les couples de femmes et les femmes non mariées, qui passent par une ponction ovocytaire en cas d'échec d'insémination artificielle.

En France, l'hémopéritoine représente un quart des déclarations d'effets indésirables post ponction ovocytaire. Du fait de sa représentativité et criticité potentielle, il fait l'objet de ce travail qui vise à définir les facteurs de risque d'hémopéritoine, afin de permettre aux centres d'identifier les éventuelles défaillances et de mettre en place des mesures préventives.

Rappel des connaissances

I. Les principes de la stimulation ovarienne

Dans le cadre d'une prise en charge en procréation médicalement assistée (PMA), la stimulation ovarienne contrôlée (SOC) est la technique permettant de récupérer plusieurs ovocytes matures. Son objectif est d'amener à maturité plusieurs follicules au cours d'un même cycle, contrairement au cycle physiologique où un seul follicule est sélectionné.

Elle consiste en l'administration exogène de gonadotrophines (FSH et/ou LH) en phase folliculaire précoce à dose élevée, permettant la croissance de plusieurs follicules antraux. La réponse ovarienne est monitorée par les dosages hormonaux, notamment le taux d'estradiol (E2), produit par les follicules en croissance. Les échographies pelviennes permettent d'évaluer le nombre et la taille des follicules répondants.

A. Les principaux protocoles de stimulation

Plusieurs protocoles de SOC ont été développés. Le choix du protocole dépend du profil de la patiente, de l'indication et du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO). Les deux protocoles les plus utilisés à ce jour sont le protocole antagoniste et le protocole long agoniste (3).

Protocole antagoniste

Ce protocole est développé dans les années 2000 et est rapidement devenu le protocole le plus utilisé en PMA (4). Il consiste à débiter la stimulation par gonadotrophines en tout début de cycle, puis à introduire un antagoniste de la GnRH soit de manière systématique au sixième jour d'injection, soit lorsque le follicule dominant atteint environ 12 à 14mm, afin d'empêcher le pic prématuré de LH. Il est notamment recommandé chez les patientes à risque d'HSO, du fait de la possibilité de déclenchement par agoniste de la GnRH.

Protocole long avec agoniste de la GnRH

Le protocole dit « long » repose sur l'utilisation d'un agoniste de la GnRH administré en phase lutéale ou au début du cycle suivant, afin de bloquer de manière prolongée l'axe hypothalamo-hypophysaire et de prévenir l'ovulation spontanée durant la stimulation ovarienne. L'agoniste sature les récepteurs hypophysaires de la GnRH pour éviter l'apparition d'un pic prématuré de LH. Après quelques jours de blocage, la stimulation par gonadotrophines est débutée par injection quotidienne (5). Ce protocole s'accompagne d'un risque accru d'HSO, et n'est plus considéré comme le protocole de référence. Il est de moins en moins utilisé, au profit du protocole antagoniste, plus court et plus souple (4).

B. Le déclenchement de l'ovulation

Lorsque plusieurs follicules (au moins trois dans la plupart des centres) atteignent une taille optimale (généralement ≥ 17 mm), et que le taux d'E2 est compatible avec la réponse folliculaire attendue, un déclenchement de l'ovulation est réalisé. Ce déclenchement induit la reprise de la méiose ovocytaire de la prophase à la métaphase II rendant ainsi l'ovocyte fécondable. Le complexe cumulo-ovocytaire se détache de la paroi folliculaire, facilitant son aspiration lors de la ponction ovarienne.

Il existe deux principales molécules utilisées pour déclencher l'ovulation : l'hCG et les agonistes de la GnRH. L'hCG est une hormone structurellement similaire à la LH, et se fixe aux mêmes récepteurs. Une injection de 5000 à 10 000UI d'hCG ou d'une dose équivalente d'hCG recombinante permet d'induire une maturation ovocytaire et une ovulation environ 36 heures après. C'est la méthode la plus fréquemment utilisée et son efficacité est établie, mais elle est à risque accru d'HSO. Elle peut être utilisée aussi bien dans les protocoles agonistes qu'antagonistes.

Dans les protocoles antagonistes, il est possible d'utiliser un agoniste de la GnRH, qui provoque un pic endogène de LH et FSH. Ce déclenchement est particulièrement intéressant chez les patientes à haut risque d'HSO.

Une autre approche consiste à combiner une dose d'hCG avec un agoniste de la GnRH. Ce double déclenchement est utilisé pour optimiser la maturation ovocytaire tout en minimisant le risque d'HSO.

La ponction ovarienne transvaginale a généralement lieu 34 à 36 heures après le déclenchement (6).

II. La ponction ovarienne transvaginale

Aux prémices de la prise en charge en PMA, le prélèvement ovocytaire était systématiquement réalisé par coelioscopie. Cela nécessitait une intervention chirurgicale, une anesthésie générale et une hospitalisation. Depuis les premières études sur le sujet au début des années 1980 ((7)(8)), la ponction ovarienne est désormais quasiment toujours réalisée par voie vaginale. Cette méthode, simple d'apprentissage, assure un taux de récupération élevé d'ovocytes. Elle permet la réduction des complications et une récupération rapide après intervention pour les patientes.

Chez certaines patientes, pour qui les ovaires sont inaccessibles par voie vaginale, la ponction ovocytaire guidée par voie transabdominale est parfois utilisée dans certains centres mais reste exceptionnelle. Seule la ponction transvaginale sera étudiée dans ce travail.

Cette procédure peut prendre différentes appellations : ponction folliculaire, ponction ovarienne, ponction ovocytaire, aspiration d'ovocytes etc.

De récentes recommandations de bonne pratique reprise par l'European Society of human Reproduction and Embryology (ESHRE) en 2019 ont été publiées pour standardiser cette procédure (9). La ponction ovocytaire se fait en position gynécologique pour la patiente, au bord de la table gynécologique pendant que l'opérateur est debout ou assis entre ses jambes.

Une désinfection pelvienne et vaginale est réalisée, et la procédure se fait en conditions stériles.

La ponction se fait à l'aide d'une sonde d'échographie endovaginale sur laquelle est fixée une aiguille connectée à une pompe d'aspiration : elle permet la collecte des ovocytes par pression négative dans le milieu de culture adaptée.

L'aiguille de prélèvement peut être simple ou double lumière, et le plus souvent de calibre 17 ou 18 gauge. Un guide est fixé à la sonde d'échographie, et un repère linéaire visible à l'écran peut être utilisé pour faciliter une insertion plus sécurisée en indiquant le trajet que suivra l'aiguille. Une évaluation échographique est rapidement réalisée, puis l'ovaire est positionné dans la zone la plus accessible de l'écran. Le ponctionneur place si possible l'aiguille au centre de chaque follicule aspiré. Selon les recommandations de l'ESHRE, il est conseillé de retirer l'aiguille au bord de l'ovaire si un réalignement est nécessaire pour accéder à un autre follicule, et de minimiser autant que possible les ponctions répétées à travers l'ovaire et la paroi vaginale (9).

La technique de ponction, dont on ne retrouve pas d'évaluation dans la littérature actuellement disponible, peut différer en fonction des ponctionneurs : certains respectent cette recommandation, qui n'a pas à ce jour pas de preuve scientifique publiée, et d'autres font passer autant de fois que nécessaire leur aiguille à travers la paroi vaginale.

Une large gamme de pressions comprises entre 100 mmHg et 200 mmHg peut être utilisée, souvent selon les recommandations des fabricants (10), et sans qu'une pression élevée n'ait montré d'impact sur la qualité des ovocytes (11). Néanmoins, aucun travail n'a jusqu'à présent évalué l'impact du niveau de pression d'aspiration ou du type sur les complications post ponction comme l'hémopéritoine.

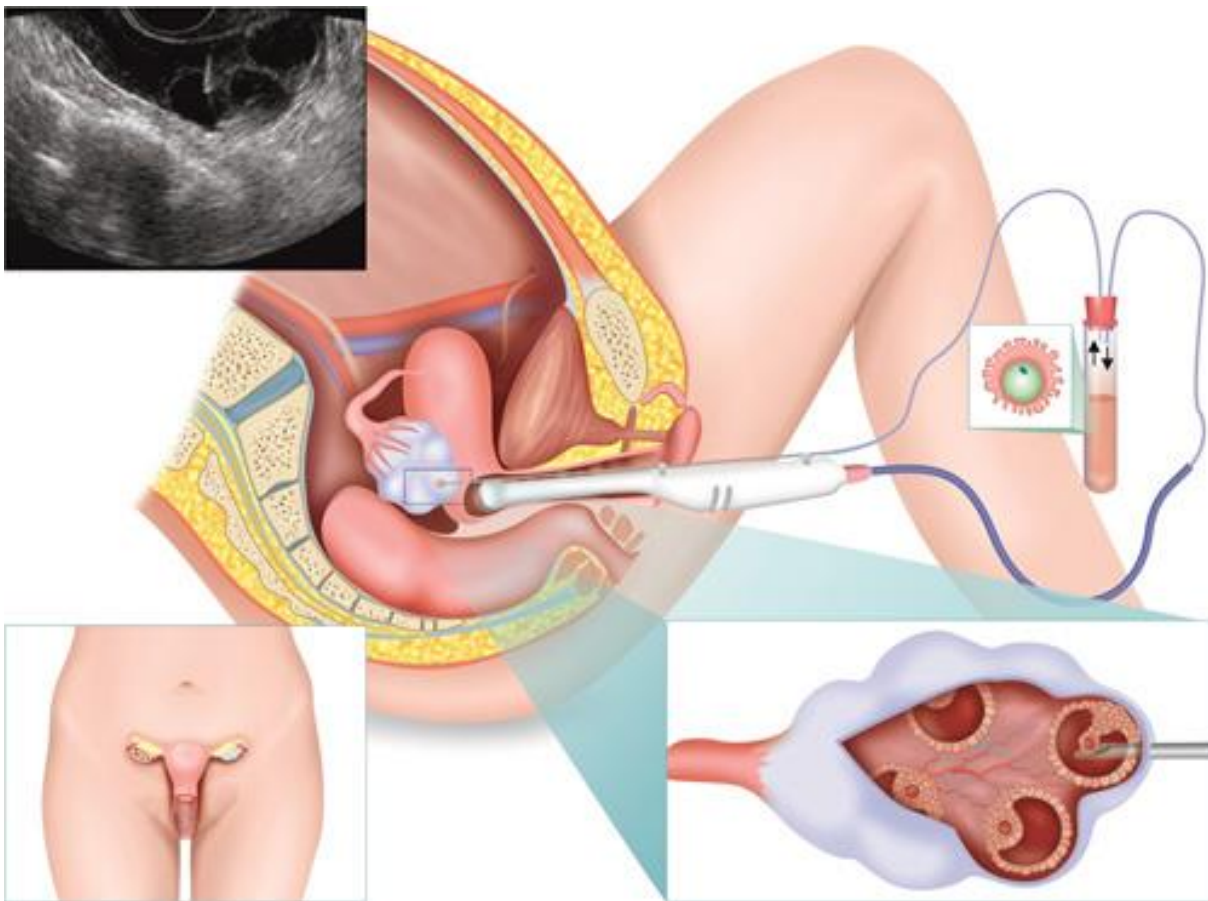


Figure 1. *Ultrasound in Infertility & Gynecology: Text & Atlas, Nagori Chaitanya, Panchal Sonal 2015 (12)*

Un rinçage folliculaire, ou *flushing*, peut être réalisé pour augmenter le nombre d'ovocytes récupérés si le nombre de follicule est faible : il consiste en l'introduction d'un liquide de rinçage, généralement un milieu de culture, dans le follicule après son aspiration, puis d'une nouvelle aspiration, mécanisme qui peut être répété plusieurs fois (en général trois). À ce jour, aucune étude n'a investigué l'influence de ce procédé sur l'incidence des hémopéritoïnes.

Il est conseillé de réaliser si possible cette procédure sous sédation consciente ou anesthésie locale devant la meilleure récupération post opératoire, même si l'anesthésie générale peut être nécessaire dans certaines situations (anxiété extrême, pathologies pouvant compliquer la procédure etc.) (13). Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les taux de complications en fonction du mode de sédation utilisé. Ce travail cherche notamment à en préciser l'impact sur la survenue d'hémopéritoïne.

Il existe plusieurs méthodes de sédation consciente et d'anesthésie locale. En effet un bloc para-cervical peut être utilisé en complément de la sédation : par exemple 100 mg de lidocaïne injectés à quatre points équidistants autour du col de l'utérus. L'impact de cette technique sur la survenue de complications comme l'hémopéritoïne n'est pas non plus étudié dans la littérature.

III. L'Hémopéritoine

C. Le diagnostic

La prise en charge en PMA reste une procédure comportant des risques, notamment pendant la ponction. Un saignement intra péritonéal reste attendu lors du geste : la cohorte prospective de 220 patientes étudiée par Dessole et al. ,publiée en 2001 (14), rapportait une perte sanguine de 230mL en moyenne pendant une ponction. Il a donc été nécessaire d'établir une définition clinico- biologique de cet effet indésirable pour ce travail. L'ESHRE définit l'hémopéritoine comme une diminution de l'Hb de plus de 2g/jour, une augmentation du liquide intra péritonéal de plus de 200mL ou une perte sanguine estimée supérieure à 500mL. Cette définition s'appuie sur la cohorte prospective de 150 patientes publiée par l'équipe de Ragni et al en 2009 (15), qui apporte une définition purement biologique et qui reste difficile à appliquer seule en pratique.

Le diagnostic doit être complété par un aspect clinique, dont les symptômes restent peu spécifiques. Le tableau est la plupart du temps subaigu, peu franc, associant des douleurs localisées et des signes d'hypovolémie (tachycardie, chute tensionnelle). Plus rarement, il est aigu, avec collapsus et état de choc associés à des signes abdominaux (augmentation de volume de l'abdomen, météorisme avec matité des flancs, comblement du cul-de-sac de Douglas, douleur au toucher rectal).

En cas de suspicion, l'imagerie est indispensable pour aider au diagnostic, et l'échographie pelvienne est un outil incontournable. Facile à réaliser, elle permet d'estimer la perte sanguine en fonction de la répartition du saignement en intra abdominale, et de la réévaluer dans le temps. Elle est classiquement réalisée dans deux incidences : l'espace inter hépatorénal ou espace de Morrison par voie abdominale et l'espace postéro vaginal qui explore le cul-de-sac de Douglas. Il est aussi possible d'explorer les gouttières pariéto coliques droite et gauche, ainsi que l'espace péricaplique par voie abdominale pour estimer les pertes sanguines. La quantification de l'épanchement est souvent peu précise. L'équipe de Manka M. propose un score de quantification, s'appuyant sur la dimension mesurée en échographie de chaque compartiment : un score inférieur à 3 pour un hémopéritoine inférieur à 1L, et supérieur à 3, supérieur à 1L. L'équipe quantifiait également le liquide intra péritonéale en fonction de la présence d'un épanchement dans un compartiment (estimé à au moins 800cc) ou tous les compartiments (au moins 1,5L) (16). Cette évaluation s'inspire du protocole FAST, développé dans les années 1990, visant à évaluer rapidement les patients victimes de traumatismes abdominaux afin d'orienter la prise en charge thérapeutique (17).

Le scanner abdomino-pelvien peut être utilisé pour le diagnostic, mais devant son caractère irradiant, et le délai de sa réalisation versus l'échographie, il ne doit pas être choisi comme examen de première intention.

Anatomic Area	Amount of Fluid	Points
Morrison's pouch	≤ 2 mm	1
	> 2 mm	2
Douglas pouch	≤ 2 mm	1
	> 2 mm	2
Parasplenic space	Any	1
Paracolic gutter	Any	1
Floating intestinal loops	Any	2

Figure 2. « The Huang classification for intra abdominal free fluid », Correlation Between Intra-Abdominal Free Fluid and Solid Organ Injury in Blunt Abdominal Trauma, Talari et al, 2015(16)

Score : Score > 3 hémopéritoine >1 l, Score < 3 hémopéritoine < 1 l

D. La prise en charge

En cas d'hémopéritoine, chaque centre établit son propre protocole de soins. La prise en charge est chirurgicale la plupart du temps. Dans certains centres, les patientes sont hospitalisées pour surveillance seule en cas de suspicion d'hémopéritoine de faible abondance, une intervention chirurgicale n'étant envisagée qu'en présence d'une instabilité hémodynamique. Dans d'autres, la patiente est envoyée au bloc opératoire dans les plus brefs délais si un hémopéritoine est suspecté.

L'intervention chirurgicale se fait par laparoscopie, mais une laparotomie peut être nécessaire en cas d'instabilité hémodynamique. La patiente est installée en décubitus dorsal, les jambes en abduction. Le sondage vésical est systématique et à demeure. Après création d'un pneumopéritoine, la cavité abdominale est inspectée dans sa totalité. Elle est le siège d'un mélange de caillots et sang frais, et le reste de l'opération consiste à réaliser une toilette péritonéale et à obtenir une hémostase satisfaisante. Une fois le pelvis exposé, le chirurgien recherche l'origine du saignement. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un point de ponction ovarien, mais il arrive aussi que l'origine du saignement soit une lésion d'un organe adjacent ou du système vasculaire proche.

Le choix de la technique d'hémostase est à la discrétion du chirurgien. La préservation de la réserve ovarienne revêt une importance capitale lors de la chirurgie ovarienne, en particulier dans ce contexte. Dans le cas de l'hémopéritoine sur point de ponction ovarien hémorragique, la suture n'est souvent pas envisageable du fait de la fragilité du tissu ovarien stimulé. La coagulation bipolaire du site hémorragique ovarien est une méthode efficace d'hémostase, mais elle peut endommager le tissu ovarien environnant. Des précautions doivent être prises afin de minimiser les lésions ovariennes, en procédant à une coagulation douce et minutieuse. Une méta-analyse publiée en 2015, comparant la coagulation bipolaire à la suture après ablation chirurgicale d'endométriome ovarien, montrait une baisse significative de l'AMH à un an de la chirurgie ayant impliqué la coagulation bipolaire. Il n'y avait cependant pas de suivi pour explorer le nombre de naissances vivantes a posteriori (18).

Afin d'éviter des lésions au tissu ovarien sain, l'utilisation d'agents hémostatiques topiques a été proposée comme méthode de choix, chaque fois que cela est possible (19–21). Plusieurs agents hémostatiques topiques sont actuellement disponibles sous différentes préparations. On distingue deux grandes catégories : les agents physiques, qui favorisent l'hémostase via un substrat passif, et les agents biologiquement actifs, qui renforcent la coagulation au niveau du site de saignement.

Les études ont montré que l'utilisation de scellants hémostatiques exerce un effet positif sur la réserve ovarienne, comparativement à la coagulation bipolaire. L'utilisation de ces agents topiques est une alternative potentiellement plus préservatrice de la réserve ovarienne que la coagulation bipolaire (22).

La surveillance se fait ensuite en hospitalisation et la patiente est en général libérée le lendemain de l'intervention s'il n'y a pas eu d'autres complications.



Figure 3. Hémopéritoine, Techniques chirurgicales – Gynécologie, EMC, 2017(23)

IV. État des connaissances actuelles

E. Contexte

Hormis quelques études observationnelles (24–27), la plupart des explorations ont été rapportées en étude de cas. L'ESHRE IVF Monitoring (EIM), qui collecte les données de plusieurs registres de PMA à l'international, recense en 2019 un taux d'hémopéritoine à 0,11% (919 sur 776 556 ponctions).

A l'échelle française, les hémopéritoinies post ponction ovocytaire représentent chaque année une part importante des déclarations d'effets indésirables. Une récente étude de l'agence de biomédecine se basant sur les cas déclarés entre 2019 et 2023 retrouve une incidence à environ 0,17% des ponctions d'ovocytes, soit 27% des effets indésirables déclarés (28,29).

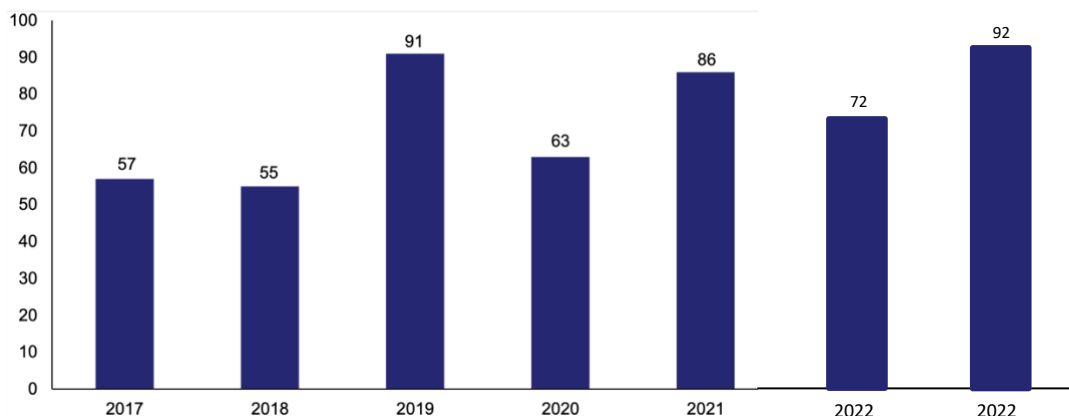


Figure 4. Evolution des déclarations effet indésirable « hémopéritoine » de 2017 à 2022, Enquête hémopéritoine, 2024, Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation, 2021 (28,29)

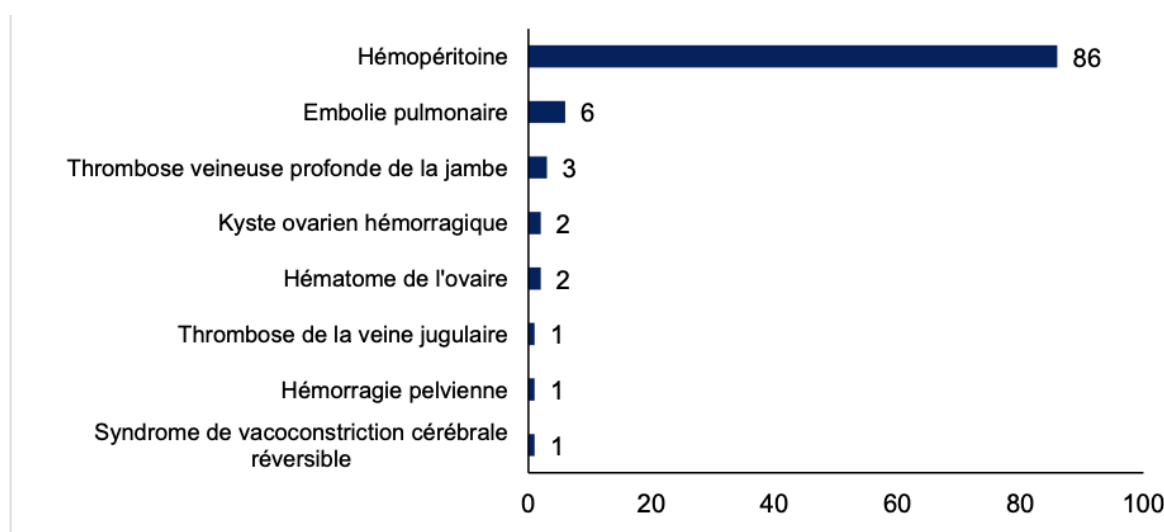


Figure 5. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2021, Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (29)

F. Les facteurs de risque d'hémopéritoine connus

Les facteurs de risque d'hémopéritoine post ponction ovocytaire sont encore mal définis dans la littérature. Cette méconnaissance s'explique d'abord par la rareté de cette complication, qui limite la constitution d'échantillons suffisants pour en tirer des conclusions statistiques robustes. En 2009, Zhen et al. publiait une étude de cinq cas d'hémopéritoine post ponction, survenus entre 2004 et 2008, soit une incidence de 0,05%. Un IMC bas ainsi qu'un nombre élevé d'ovocytes recueillis étaient associés à un sur risque d'hémopéritoine (30). L'équipe de Liberty publiait en 2010 la première étude observationnelle rétrospective étudiant spécifiquement les hémopéritoinies post ponction ovarienne. L'IMC bas était aussi associé à un nombre d'hémopéritoine plus élevé, ainsi que le syndrome des ovaires polykystiques, mais leur nombre de cas (sept) restait également trop faible pour une conclusion pertinente (31).

L'étude la plus conséquente sur le sujet reste celle de Kuroda et al. publiée en 2020, qui analyse 1,435,108 ponctions ovariennes ayant eu lieu au Japon entre 2007 et 2015, grâce à une base de données nationale commune. L'incidence d'hémopéritoine s'élevait à 0,08% dans cette cohorte, soit 1182 cas pour 1,422,575 cycles sans complications. La comparaison entre les deux séries retrouvait les principaux facteurs de risque suivants : un

âge jeune, une infertilité tubaire, l'utilisation d'un protocole agoniste de stimulation, une grossesse clinique après transfert d'embryon frais, et un grand nombre d'ovocytes recueillis (32).

D'autres études ont suggéré que la présence de kystes ovariens, un grand nombre de ponction ovarienne dans le cadre d'un traitement de FIV, et l'expérience de l'opérateur pouvaient influencer l'incidence de cette complication (22,31,33,34).

En dehors de ces collectes de données et études observationnelles, la plupart des études sur le sujet ont été publiées sous forme de cas cliniques isolés ou de petites séries. Il existe encore des zones d'ombre quant à l'impact réel de ces facteurs.

De plus, la majorité des articles disponibles s'intéressent à l'ensemble des complications de la prise en charge sans se focaliser spécifiquement sur l'hémopéritoine, ce qui conduit à un nombre très limité de cas étudiés. En moyenne, chacune des études retrouvées analysait au maximum une trentaine de cas d'hémopéritoine.

À cela s'ajoute une grande variabilité des pratiques entre centres et entre pays, concernant le type d'aiguille utilisé, la pression d'aspiration, les protocoles de stimulation ou encore l'expérience des opérateurs, ce qui rend difficile l'identification de facteurs universels.

Il semble donc intéressant d'approfondir les connaissances sur les facteurs de risque de cette complication dans une approche multicentrique, prenant en compte un maximum de cas, avec des éléments cliniques, biologiques et techniques appliquées dans la majorité des centres de PMA en France.

V. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs de risque associés à la survenue d'un hémopéritoine après une ponction ovarienne transvaginale, en menant une étude rétrospective multicentrique sur une période de dix ans, du 01/01/2014 au 31/12/2024. Cette étude inclura les données provenant des centres du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tours, du CHU Antoine Béchère à Clamart, et du CHU Jean Verdier à Bondy, permettant ainsi une analyse plus large et plus robuste des cas d'hémopéritoine post ponction ovocytaire réalisées dans ces établissements.

L'objectif spécifique de cette étude est d'identifier les facteurs cliniques, biologiques et techniques potentiellement impliqués dans la survenue d'un hémopéritoine.

ARTICLE

Article title: Risk factors for hemoperitoneum after oocyte pick up : A retrospective tri-center study

Helena Lamirand MD^a, Marion Cornuau MD^a, Fabrice Guerif MD, PhD^a, Céleste Becquart MD^b, Claire Vinolas MD^c, Maeliss Peigne MD^c, Gaele Lemardeley^g, Michaël Grynberg MD, PhD^d, Charlotte Sonigo MD, PhD^d

^a Université de Tours – Bretonneau Hospital Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, F 37044, Tours, France

^b AP-HP - Université Paris-Saclay- Antoine Beclère Hospital, Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, F 92140, Clamart, France

^c AP-HP – Université Sorbonne Paris Nord Jean Verdier Hospital Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, F-93140, Bondy, France

^d Biomedicine Agency, General Medical and Scientific Division, Safety and Quality Unit, F93212, SAINT-DENIS LA PLAINE, France

Corresponding authors :

Marion Cornuau, Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours , France

Charlotte Sonigo, Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Antoine Béchère, 156 rue de la porte trivaux, 92140 Clamart, France

Article type : Retrospective case control study

Funding Statement : Not applicable

Conflict of interest statement for all authors : None

CRediT Authorship Contribution Statement:

HL: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft

MC : Conceptualization, Investigation,

Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing

FG : Methodology, review & editing

CB : Data curation, Methodology

CV : Data curation, Methodology

MP : Data curation, Methodology

GL : Data curation, Methodology

MG: Methodology, Writing review & editing

CS: Conceptualization, Formal analysis, Investigation,

Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing

Attestation statement : Data regarding any of the subjects in the study has not been previously published unless specified; Data will be made available to the editors of the journal pre and/or post publication for review or query upon request; Data sharing statement : Data are available upon reasonable request to the corresponding author.

Word count : 3755

Introduction : Hemoperitoneum is a rare but serious complication of oocyte retrieval. It has attracted increasing interest among fertility specialists due to the growing use of assisted reproductive technologies (ART) and, consequently, the rise in ovarian puncture procedures. The causes of its occurrence remain uncertain in the literature, as no large-scale studies have been conducted. Identifying clear risk factors for post-oocyte retrieval hemoperitoneum would enable safer management for both patients and practitioners.

Objective : To define specific risk factors for hemoperitoneum following oocyte retrieval in patients undergoing ART.

Methods : We conducted a retrospective, multicenter, comparative study including a total of 309 patients, comprising 206 controls and 103 cases of hemoperitoneum, between January 1, 2014, and December 31, 2024, at Jean Verdier Hospital (Bondy, France), Antoine Bécclère Hospital (Clamart, France), and Bretonneau Hospital (Tours, France). Only surgically confirmed cases of hemoperitoneum were included. For each case, two controls were selected as follows: patients who underwent oocyte retrieval immediately before and after the index case. If unavailable, the two preceding or following patients from the same day were selected, and if none were adequate, two patients who underwent retrieval by the same operator as close as possible in time before or after the case. For each potential risk factor identified in the literature, a comparison was made between the case and its two controls. Logistic regression analysis was performed to identify factors significantly associated with an increased risk of hemoperitoneum.

Results : Among 103 cases and 206 controls, low BMI ($<18.5 \text{ kg/m}^2$, aOR = 7.09; 95% CI: 2.86–17.57; $p=0.0001$) was significantly associated with hemoperitoneum. Difficult retrieval (aOR = 3.08; 95% CI: 1.71–5.56; $p = 0.0001$), and a higher number of retrieved oocytes (aOR = 1.68; 95% CI: 1.13–2.50; $p = 0.01$) also increased the risk. Among patients' baseline characteristics, nulliparity was a protective factor only in univariate analysis. Regarding

stimulation, lower starting and total gonadotropin doses, GnRH agonist trigger and a high number of intermediate follicle (12-15mm) on trigger date also showed an effect only in univariate analysis. Other demographic, stimulation, and procedural parameters were not significantly associated.

Conclusion : Low BMI, a high number of retrieved oocytes and a difficult oocyte retrieval emerged as major risk factors for hemoperitoneum after oocyte retrieval. Prospective multicenter studies are needed to clarify underlying mechanisms and assess preventive strategies.

INTRODUCTION

Hemoperitoneum is a rare but potentially serious complication of oocyte retrieval. Although its incidence is low, the consequences can be severe, ranging from prolonged hospitalization to emergency surgical intervention. This complication has generated growing interest in the medical community, particularly in the context of the steady rise in the use of assisted reproductive technology (ART). In 2022, children conceived through ART represented 3.8% of births in France, compared to 2.5% in 2009 (1,2). Whether in the setting of in vitro fertilization (IVF), fertility preservation, or oocyte donation, oocyte pick up (OPU) is an essential step in ART management. Although considered a safe procedure, it is not without risks. Among the possible complications, hemoperitoneum holds a particular place: rare but potentially severe, it may require urgent surgical management.

The exact frequency of this complication remains difficult to establish. Large international databases report a very low incidence, but it is likely underestimated due to the rarity of cases and disparities in reporting practices. The international literature reports an incidence of hemoperitoneum ranging from 0.03% to 0.5% of oocyte retrievals (3–9). Most available data come from limited series or isolated case reports, preventing solid conclusions or precise recommendations.

Several pathophysiological mechanisms have been proposed in the literature: vascular trauma related to puncture, coagulation disorders, quality of ovarian vascularization, or the influence of stimulation protocols. However, current knowledge remains fragmented, and no consensus exists regarding risk factors clearly associated with the occurrence of hemoperitoneum. The first studies on this subject are recent (7,9) and included around ten cases. They identified low BMI, a high number of retrieved oocytes, and polycystic ovary syndrome as the main risk factors, though their small sample sizes limited the strength of the conclusions. The more robust study by Kuroda et al. (2020) analyzed 1,435,108 oocyte retrievals and noted younger age, tubal infertility, use of an agonist protocol, and a high number of oocytes retrieved in cases of hemoperitoneum, but without comparison to patients free of this complication (8).

This lack of knowledge is even more concerning as the use of ART continues to grow, mechanically increasing the absolute number of OPU performed each year, and therefore the exposure of patients to this complication.

Reliably identifying risk factors for post-OPU hemoperitoneum thus appears to be a major challenge to improve prevention, postoperative monitoring, and therapeutic management.

In this context, we conducted a multicenter retrospective study comparing all surgically confirmed cases of post-OPU hemoperitoneum with healthy patients in three French hospitals over a ten-year period. The main objective of this work is to better characterize the risk factors associated with this rare complication, in order to strengthen patient safety and optimize clinical practices. The secondary objectives are to estimate the incidence of this complication within the three studied centers, and to propose guidance for its prevention and management in the daily practice of ART centers.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

This study was conducted as a retrospective, multicentric, and observational study at Antoine Bécclère Hospital (Clamart, France), Jean Verdier Hospital (Bondy, France), and Bretonneau Hospital (Tours, France). It was approved by the local institutional review board (IRB) and carried out in accordance with French legislation on retrospective analyses of anonymized medical data.

All cases of hemoperitoneum reported to the control agency (Agence de la Biomédecine) between 01/01/2014 and 12/31/2024 in the three centers mentioned above were included in the analysis. Eligible cases were all women, with no age restriction, who underwent oocyte retrieval during this period, regardless of the indication, and who required a surgical intervention for hemoperitoneum post OPU. Patients who underwent oocyte retrieval for in vitro maturation and those who were unstimulated (spontaneous cycle) were excluded.

Search criteria and data collection

Data were extracted from the French software programs « Medifirst », « Orbis », and « DPP » in January 2025, or retrieved from the archives of the respective hospitals. Following a literature review on the topic, several

presumed risk factors were selected for data collection (3–5,5–7,9–16). These factors were divided into three categories:

- Patient characteristics: age, BMI, ovarian reserve, gynecological, hemorrhagic and surgical history, previous oocyte retrieval and related complications, anticoagulant therapy.
- Ovarian stimulation characteristics: protocol type, type of gonadotropins, starting dose, total dose administered, stimulation duration, triggering method, follicle size at triggering, peak estradiol levels during stimulation, and occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).
- Oocyte retrieval characteristics: type of anesthesia, procedure duration, time and order of procedure, aspiration pressure, syringe aspiration, technical difficulty, perioperative pain, flushing, operator's experience, and number of oocytes retrieved.

Ovarian reserve was assessed by AMH level and the most recent AFC before retrieval. Gynecological history included endometriosis and ovarian or uterine pathologies that could interfere with the procedure. For each patient, a history of oocyte retrieval was noted, and if present, a history of OHSS or hemoperitoneum was also collected. History of hemorrhage of any origin were recorded as well. Two stimulation protocols were included: agonist and antagonist. Gonadotropins were classified according to the presence or absence of Luteinizing Hormone (LH).

Types of anesthesia included general anesthesia, local anesthesia with paracervical block, and premedication only. In the premedication-only group, patients received class I or II analgesics along with an intravaginal anesthetic gel 30 minutes before the procedure. During retrieval, inhaled MEOPA was offered. Flushing was defined as the technique of injecting culture medium into the punctured follicle and re-aspirating it several times in order to increase oocyte yield. Operator experience was assessed by reviewing operative reports: residents, fellows, and junior attendings were considered less experienced, whereas department heads and senior physicians were considered experienced.

For the cases, operative reports were reviewed to analyze ovarian appearance, volume of blood aspirated, and coagulation technique used. The need for transfusion as well as postoperative complications were also recorded.

Control matching

For each case, two controls were assigned as follows: the two patients undergoing oocyte retrieval immediately before and after the case on the same day; if not available, two patients from the same day; otherwise, two patients on the closest possible day by the same operator. Controls did not have hemoperitoneum and came from the same center as the cases

Statistical analyses

Data were analyzed using descriptive statistics to characterize the study population. Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or as median [25th–75th percentile] according to their distribution, and qualitative variables as frequencies and percentages. To identify risk factors associated with hemoperitoneum following oocyte retrieval, a conditional logistic regression was performed, accounting for the matching of cases and controls. The analysis was first conducted with an univariate approach, in which each independent variable was tested separately to assess its association with the risk of hemoperitoneum. Results were reported as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) and p-values (Wald test). For categorical variables with more than two categories, a global likelihood ratio test was also provided. Variables with a p-value <0.20 in univariable analysis were considered as candidates for the multivariable model. To avoid overfitting given the number of cases, the model was restricted to a maximum of 8–10 variables (approximately one variable per ten events). When two variables were clinically or biologically collinear (e.g., markers of ovarian reserve), only the most robust or clinically relevant was retained. In addition, the main exposure variables of interest (aspiration pressure, syringe aspiration, direct aspiration) were forced into the model, regardless of their univariable significance. A backward selection procedure was then applied to obtain the final model, which included statistically significant variables ($p < 0.05$) and/or clinically relevant factors. Adjusted ORs with 95% CIs and p-values are reported. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were carried out using NCSS 2021 software (version 2025, NCSS, Kaysville, Utah, USA).

RESULTS

Baseline characteristics of study population

Among the 120 cases reported between January 1, 2014, and December 31, 2024, in the three centers, 17 were excluded due to the absence of an operative procedure or because the oocyte retrieval was performed for in vitro maturation. A total of 103 cases and 206 controls were included in the analysis (Figure).

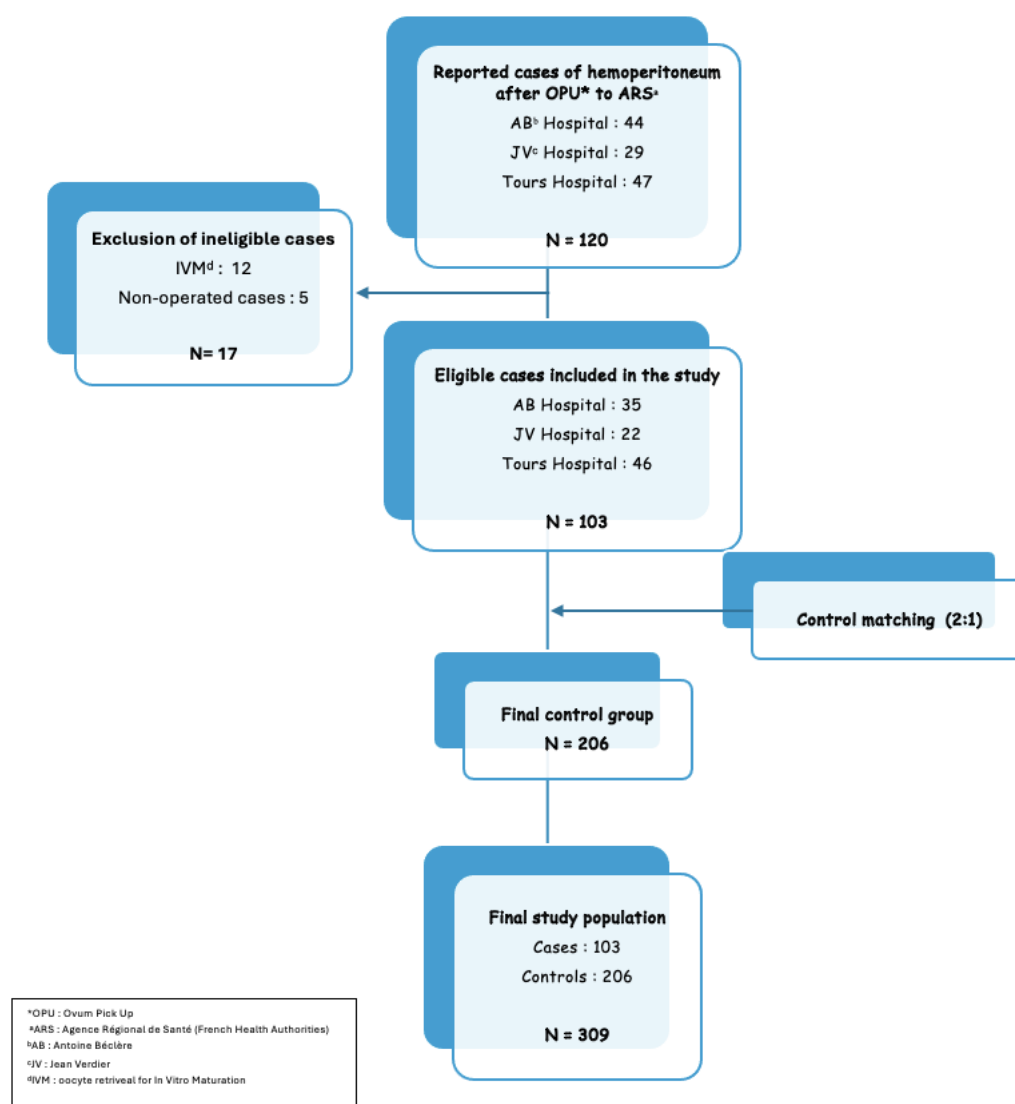


Figure 1. Flowchart

The demographic and medical characteristics of the patients are summarized in Table 1. Median age was 33 years [30–36] in hemoperitoneum group, and 34 years [30–37] in control group. Body mass index (BMI) was also

different in both groups (20.6 [19.3–23.3] for the cases vs. 23.1 [20.5–26.7] kg/m² for the controls). Hemorrhagic history was exclusively found in cases, none was noted in the control group.

Variable	Case N = 103	Control N = 206
Patient demographic and general characteristics (Med [25th - 75th])		
Age (years)	33 [30-36]	34 [30-37]
BMI (kg/m ²)	20.6 [19.3 - 23.3]	23.1 [20.5 - 26.7]
Assessment of ovarian reserve (Med [25th - 75th])		
AMH (ng/ml)	2.3 [1.3 - 3.5]	1.9 [1.0 - 3.5]
AFC	20.0 [12.0 - 30.0]	16.0 [10.0 - 25.3]
Associated gynecological conditions (n,%)		
Parity		
Nulliparous	78 (76%)	176 (85 %)
Multiparous	25 (24%)	30 (14%)
Gravidity		
Nulligravida	68 (66%)	153 (74%)
Multigravida	35 (34%)	53 (26%)
Ovulatory pathology	3(3%)	4(2%)
Ovarian dysfunction	21 (20%)	27 (13%)
Tubal pathology	9 (9%)	22(11%)
Uterine pathology	6 (6%)	9 (4%)
Endometriosis	20 (19%)	31 (15%)
Relevant medical and surgical history (n,%)		
History of hemostatic disorder	6 (6%)	2 (1%)
History of abdominal infection	5 (5%)	10 (5%)
History of abdominal surgery	27 (26%)	63 (31%)
Anticoagulant treatment	2 (2%)	3(1%)
Hemorrhagic history	10 (10%)	N
History of oocyte retrieval	42 (41%)	77 (38%)
History of hemoperitoneum	1 (1%)	1 (1%)
History of ovarian hyperstimulation	5 (5%)	6(3%)

Table 1. Patients' characteristics

Table 2 presents the variables related to ovarian stimulation. The type of gonadotropin was identical in both cases and controls (58% FSH, 42% FSH+LH). The starting dose and total dose used in controls were respectively 285 UI and 3214UI, and in cases, 252 IU and 2597 UI. The number of follicles ≥16 mm on trigger day was the same in both groups, but the number of follicles measuring 12–15 mm on the day of triggering was different (6 [3–10] in cases vs. 5 [3–8] in controls).

Variable	Case N = 103	Controls N = 206
Protocol category (n,%)		
Agonist	15 (15%)	39 (19%)
Antagonist / PPOS	88 (85%)	167 (81%)
Gonadotropin category (n,%)		
FSH	60 (58%)	120 (58%)
FSH + LH	43 (42%)	86 (42%)
Starting dose (mean $\pm$ SD)	252 $\pm$ 116	285 $\pm$ 136
Stimulation duration (median [IQR])	10 [9-11]	11 [9-12]
Total gonadotropin dose (mean $\pm$ SD)	2597 $\pm$ 1366	3214 $\pm$ 2185
Trigger type (n,%)		
Dual trigger	24 (23%)	48 (23%)
hCG trigger	51 (50%)	125 (61%)
GnRH agonist trigger	28 (27%)	16 (16%)
12-15 mm follicle trigger day (median [IQR])	6 [3-10]	5 [3-8]
Follicle $\geq$16 mm trigger day (median [IQR])	5 [3-7]	5 [3-7]
Peak estradiol (E2) level (mean $\pm$ SD)	2104 $\pm$ 1153	2036 $\pm$ 1183
Occurrence of OHSS (n,%)	13 (13%)	16 (8%)

Table 2. Characteristics of the ovarian stimulation

In the Table 3, the procedural characteristics are summarized. Local anesthesia was used in 67% of patients in both groups, general anesthesia in 19% of cases vs. 22% of controls, and premedication alone in 14% and 11%, respectively. Difficult retrieval was reported in 14% of the procedures resulting in hemoperitoneum, and in 3% of non-complicated procedures. Follicular flushing was absent in the majority of procedures in both groups.

Variable	Case N = 103	Control N = 206
Type of anesthesia, (n,%)		
Local anesthesia	69 (67%)	138 (67%)
General anesthesia	20 (19%)	45 (22%)
Premedication only	14 (14%)	23 (11%)
Aspiration pressure, mmHg (n,%)		
115	44 (45%)	93 (45%)
140	57 (55%)	113 (55%)
Difficult retrieval (n,%)	14 (14%)	6 (3%)
Pain during procedure (n,%)	7 (7%)	6 (3%)
Follicular flushing (n,%)		
None	85 (83%)	178 (86%)
Unilateral	0/103 (0%)	3 (1%)
Bilateral	18 (18%)	25 (12%)
Operator's experience (n,%)		
Experimented	59 (57%)	121 (59%)
Not experimented	44 (43%)	85 (41%)
Number of oocytes retrieved (median [IQR])	11 [7-16]	9 [6-13]

Table 3. Characteristics of oocyte retrieval

Management of hemoperitoneum

There was no specific seasonal pattern in the occurrence of hemoperitoneum throughout the year, although they appeared more frequent during periods of high activity compared with Christmas or summer holiday periods. The mean delay between oocyte retrieval and surgical management was 14 hours 32 min ($\pm$ 8 hours 25 min). The average volume of blood aspirated during surgery was 1010 mL, and in 13 of the 103 cases no hemostatic intervention was required. In the vast majority of cases (100/103), an ovarian origin was identified: 58% from an actively bleeding puncture site, and 27% with a lacerated appearance described in the surgical report. No deaths were reported, and 7 of the 103 cases experienced postoperative complications. The peri- or postoperative transfusion rate was 29%. Among the 15 patients who underwent mandatory hematology consultation after the event, 6 were diagnosed with a bleeding disorder (von Willebrand disease or prolonged aPTT).

Univariate and multivariate analysis

Results of univariate and multivariate analyses are presented in Table 4.

In univariate analysis, a BMI <18.5 kg/m² significantly increased the risk of hemoperitoneum (OR = 3.25; 95% CI: 1.20–9.78; p = 0.02), whereas BMI ≥ 30 kg/m² appeared protective (OR = 0.23; 95% CI: 0.07–0.71; p = 0.01). Multiparity was also associated with higher risk (OR = 1.39; 95% CI: 1.02–1.88; p = 0.03). In contrast, age at

retrieval, AMH, AFC, gynecological history, and history of hemoperitoneum, previous retrievals, or ovarian hyperstimulation syndrome were not significantly associated with hemoperitoneum. History of bleeding disorder, observed only among cases, was not included in the analysis.

Regarding ovarian stimulation, both starting gonadotropin dose and total gonadotropin dose were significantly lower in cases compared with controls (252 vs. 285 IU, $p = 0.02$; and 2597 vs. 3214 IU, $p = 0.05$, respectively). Triggering type also showed a significant impact: GnRH agonist trigger was more frequent among cases compared with hCG trigger (OR = 1.62; 95% CI: 1.05–2.50; $p = 0.03$), whereas dual trigger showed no significant association. The number of 12–15 mm follicles on trigger day was higher in cases (OR = 1.56; 95% CI: 1.09–2.22; $p = 0.01$). Other stimulation parameters were not associated with hemoperitoneum.

Among oocyte retrieval-related characteristics, two factors were significantly different in univariate analysis: difficult retrieval (OR = 2.16; 95% CI: 1.34–3.49; $p = 0.0008$) and the number of oocytes retrieved, which was higher among cases (median 11) compared with controls (median 9, $p = 0.02$). Anesthesia type, aspiration pressure, and reported pain during the procedure were not significantly associated with the complication.

In multivariate analysis, the association between BMI and hemoperitoneum persisted ($p = 0.0001$). Patients with BMI <18.5 kg/m² had a significantly increased risk (aOR = 7.09; 95% CI: 2.86–17.57), whereas BMI ≥ 30 kg/m² remained protective (aOR = 0.20; 95% CI: 0.07–0.57). However, the association observed with nulliparity was no longer significant after adjustment (aOR = 1.31; 95% CI: 0.93–1.85, $p=0.12$). Difficult retrieval remained significantly associated with hemoperitoneum (aOR = 3.08; 95% CI: 1.71–5.56; $p = 0.0001$), and a higher number of oocytes retrieved was also associated with increased risk (aOR = 1.68; 95% CI: 1.13–2.50; $p = 0.01$). Other procedural characteristics were not significantly associated with hemoperitoneum.

Variable	OR [95% CI]	p value	aOR [95% CI]	p value
Patients characteristics				
Parity (ref: nulliparous)	1.39 [1.02–1.88]	0.03*	1.31 [0.93–1.85]	0.12
BMI (ref: 18.5–24.9)		0.0002 *		0.0001
Oocyte retrieval characteristics				
Type of anesthesia (ref: AL)		0.74*		0.87
GA	0.86 [0.56 - 1.32]	0.48	0.93 [0.57–1.52]	
Premedication only	1.23 [0.70 - 2.16]	0.46	0.97 [0.51–1.83]	
Difficult retrieval (ref: no)	2.16 [1.34–3.49]	0.0008*	3.08 [1.71–5.56]	0.0001
Number of oocytes retrieved (ref: ≤ 7)		0.02*		0.01
7 to 12	0.88 [0.63–1.24]	0.47	0.97 [0.65–1.44]	
> 12	1.58 [1.13–2.21]	0.01	1.68 [1.13–2.50]	

Table 4. Results of univariate and multivariate analysis

*: variables selected for multivariate analysis

aOR: adjusted Odd Ratio

DISCUSSION

This study found a significant association between occurrence of hemoperitoneum post OPU and low BMI, a difficult oocytes retrieval and a high number of oocytes retrieved. To our knowledge, this is one of the largest investigation available on the subject.

These findings are consistent with the international literature. In univariate analysis, we found significant associations for BMI and the number of oocytes retrieved. These results were confirmed in multivariate analyses, which strengthened the reliability and clinical applicability of our findings. While univariate analysis can highlight associations between individual variables and the complication, these associations may be influenced by underlying patient characteristics or procedural factors. By including all relevant variables in the same model, multivariate analysis provided a more accurate estimation of the independent effect of each risk factor. This approach helped to distinguish true determinants from spurious correlations. Previous studies have also linked low BMI to an increased risk of hemoperitoneum, and a high number of retrieved oocytes has already been associated with a higher incidence of this complication (3,6,9). Univariate analysis also revealed a significant impact of parity, which was not confirmed in multivariate analysis. This association has not been previously described in the literature. However, pelvic changes linked to multiparity, including tissue laxity and diminished

natural compression, may predispose to greater bleeding risk, echoing the association between multiparity and postpartum hemorrhage.

The impact of BMI on hemoperitoneum occurrence is not surprising: intra-abdominal pressure is significantly lower in lean patients compared with obese patients, potentially impairing mechanical hemostasis. In obstetric practice, uterine compression techniques are well established for postpartum hemorrhage (20). In the context of preventing post-retrieval hemoperitoneum in low-BMI patients, no publications to date report the use of external compression methods—such as placing a sandbag on the pelvic area for a few postoperative hours. A dedicated study would be required to assess the feasibility and efficacy of such an approach.

Anesthesia type was not linked to hemoperitoneum in this study, though interpretation is limited by inter-center differences in local anesthesia protocols. At Bretonneau Hospital, non-adrenaline solutions were used, unlike at Bécclère and Jean Verdier Hospitals. Current data do not support an intrinsic hemorrhagic risk associated with plain lidocaine. In other surgical fields such as otorhinolaryngology and dermatology, adding epinephrine to local anesthetics reduces intraoperative bleeding via vasoconstriction, making plain lidocaine less hemostatic than epinephrine-containing mixtures; though without evidence of an intrinsic pro-hemorrhagic effect (17,18). Pharmacologically, lidocaine induces mild vasodilation, whereas epinephrine reduces local blood flow (19). This may theoretically make lidocaine alone less favorable for hemostasis, but it does not prove it causes pathological bleeding. Specific studies in the ART setting would be necessary to clarify whether plain lidocaine carries an increased hemorrhagic risk.

Among the strengths of this study is the relatively large number of hemoperitoneum cases. Given the rarity of this complication, most studies are limited by a small number of cases, resulting in low statistical power. On average, around thirty cases of hemoperitoneum are usually reported in existing publications. Case–control matching was performed by center, thereby eliminating a center effect from the outset.

Both starting and total gonadotropin doses were lower in cases compared with controls in univariate analysis. This finding has not been previously reported but may be explained by patient characteristics requiring lower gonadotropin doses: lower BMI and higher ovarian reserve (AMH and AFC) generally lead to lower doses. Similarly, a higher number of intermediate-sized follicles (12–15 mm) at triggering, and more frequent use of GnRH agonist

trigger in cases, are consistent with these findings. Indeed, leaner patients with high ovarian reserve tend to have stronger stimulation responses, leading to more frequent use of GnRH agonist triggers preventing OHSS.

In multivariate analysis, history of bleeding disorders could not be included, despite a significant result in univariate analysis (see Table 5. Supplementary patient characteristics) due to instability in conditional logistic regression estimates, with OR tending toward infinity.

This study also has several limitations. As in any retrospective study, data collection was sometimes challenging. Missing or incomplete patient records may have introduced measurement bias. Moreover, oocyte retrieval reports were not standardized across centers, limiting the availability of certain details. Operative time or intra-procedural incidents were not always documented. Operator-reported retrieval difficulty also emerged as a risk factor in both univariate and multivariate analyses, but this finding may partly reflect reporting bias: operator perception was obtained either from the operative report or the clinical record, and awareness of the hemoperitoneum diagnosis may have influenced additional notes. Moreover, this variable is subjective and thus difficult to interpret in routine clinical practice.

Operator experience is a relevant factor, particularly in teaching hospitals where trainees often perform retrievals. The literature provides some evidence that physicians who perform a higher number of retrievals have fewer complications. In the large series of Levi-Setti et al. including 23 827 retrievals, operators with fewer than 250 procedures had a higher complication rate compared with those who had performed more than 250 (3). A French study published in 2021 on the residents' learning curve showed that technical performance improves over time and with increasing numbers of retrievals, focusing on the total number of oocytes retrieved (21). However, none of these studies explicitly compared hemoperitoneum cases according to whether the procedure was performed by a trainee or a senior physician. This factor could not be assessed here because matching was sometimes done by operator, when two controls were not available on the same day as the case. It would be relevant to address this issue in future investigations.

Finally, some missing data could not be included, as for instance pressure aspiration, identical for all cases and controls within a given center.

CONCLUSION

This multicenter case–control study, the largest to date on the topic, confirms the importance of BMI as a major risk factor for post oocyte retrieval hemoperitoneum. A high number of oocytes retrieved, and technically difficult procedures were also identified as key determinants. The study also highlights potential new factors (multiparity, ovarian stimulation response) that warrant further confirmation. In practice, identifying high-risk patients should prompt increased vigilance and reinforced postoperative monitoring. Prospective multicenter studies are needed to better elucidate the mechanisms involved and to evaluate potential preventive strategies, including external compression techniques or optimized anesthesia protocols.

REFERENCES

1. Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medicale-procreation-amp/>
2. Biomedecine P. Assistance médicale à la procréation (AMP) : Des demandes de prises en charge toujours à la hausse mais des dons insuffisants pour y répondre. Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/?p=3654>
3. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertility and Sterility*. 1 juin 2018;109(6):1038-1043.e1.
4. Nouri K, Walch K, Promberger R, Kurz C, Tempfer CB, Ott J. Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis and systematic literature review. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 déc 2014;29(6):699-707.
5. Stojnic J, Bila J, Tulic L, Micic J, Andjic M, Pupovac M, et al. Severe Hemoperitoneum due to Ovarian Bleeding after Transvaginal Oocyte Retrieval with Surgical Management: A Retrospective Analysis and Comprehensive Review of the Literature. *Medicina*. févr 2023;59(2):307.
6. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MSB, Linari A, Pecorini F, Micara G, et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertility and Sterility*. janv 2011;95(1):293-4.
7. Liberty G, Hyman JH, Eldar-Geva T, Latinsky B, Gal M, Margalioth EJ. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 1 févr 2010;93(3):874-9.
8. Kuroda K, Nagai S, Ikemoto Y, Matsumura Y, Ochiai A, Nojiri S, et al. Incidences and risk factors of moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome and severe hemoperitoneum in 1,435,108 oocyte retrievals. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2021;42(1):125-32.
9. Zhen X, Qiao J, Ma C, Fan Y, Liu P. Intraperitoneal bleeding following transvaginal oocyte retrieval. *Int J Gynaecol Obstet*. janv 2010;108(1):31-4.
10. Ragni G, Scarduelli C, Calanna G, Santi G, Benaglia L, Somigliana E. Blood Loss during Transvaginal Oocyte Retrieval. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1 oct 2008;67(1):32-5.
11. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Miele M, Nardelli GB, Cherchi PL. Blood loss following noncomplicated transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1 juill 2001;76(1):205-6.
12. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod*. déc 2005;20(12):3293-300.
13. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis: *Journal of Obstetrics and Gynaecology*: Vol 33, No 1. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/10.3109/01443615.2012.721818?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

14. Sauer MV. Defining the incidence of serious complications experienced by oocyte donors: A review of 1000 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 févr 2001;184(3):277-8.
15. Kuroda K, Nagai S, Ikemoto Y, Matsumura Y, Ochiai A, Nojiri S, et al. Incidences and risk factors of moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome and severe hemoperitoneum in 1,435,108 oocyte retrievals. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2021;42(1):125-32.
16. Lemardeley G, Pirrello O, Dieterlé S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, et al. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. *Human Reproduction*. 18 sept 2021;36(10):2769-81.
17. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke CW, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juin 2016;74(6):1201-19.
18. Lalonde D, Martin A. Epinephrine in local anesthesia in finger and hand surgery: the case for wide-awake anesthesia. *J Am Acad Orthop Surg*. août 2013;21(8):443-7.
19. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JF. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin. *Anaesthesia*. févr 2007;62(2):146-50.
20. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 mars 2016;198:12-21.
21. Verhaeghe C, El Hachem H, Inchboard L, Corroenne R, Dreux C, Jeanneteau P, et al. Assessment of operator performance during oocyte retrievals: residents' learning curve and continuous monitoring of senior physicians. *BMC Medical Education*. 6 avr 2021;21(1):193.

FIGURE

Figure 1. Flowchart.....	32
--------------------------	----

TABLES

Table 1. Patients' characteristics.....	33
Table 2. Characteristics of the ovarian stimulation	34
Table 3. Characteristics of oocyte retrieval.....	35
Table 4. Results of univariate and multivariate analysis.....	37
Table 5. Supplementary patient characteristics	44
Table 6. Supplementary characteristics of ovarian stimulation	45
Table 7. Supplementary characteristics of oocyte retrieval	46
Table 8. Complete results of univariate and multivariate analysis	47

Appendix

Variable	OR [95% CI]	p value	aOR [95% CI]	p value
Patients characteristics				
Age category (ref: 30-35)		0.6		
< 30	0.98 [0.66–1.45]	0.93		
>35	0.88 [0.64–1.23]	0.46		
Parity (ref: nulliparous)	1.39 [1.02–1.88]	0.03*	1.31 [0.93–1.85]	0.12
Gravidity (ref: nulligravida)	1.23 [0.95–1.60]	0.12		
BMI (ref: 18.5-24.9)		0.0002 *		0.0001
< 18.5	3.25 [1.20–9.78]	0.02	7.09 [2.86–17.57]	
25-30	0.47 [0.24–0.94]	0.03	0.51 [0.27–0.97]	
≥30	0.23 [0.07–0.71]	0.01	0.20 [0.07–0.57]	
AMH category (ref: ≤ 1.41)		0.26		
1.41 - 3	1.19 [0.85–1.66]	0.32		
>3	1.11 [0.79–1.57]	0.54		
AFC category (ref: ≤ 13)		0.14		
13-23	0.96 [0.68–1.35]	0.80		
≥ 24	1.36 [0.97–1.91]	0.07		
Infertility indication				
Ovulatory pathology	1.22 [0.58–2.59]	0.60		
Ovarian dysfunction	1.32 [0.96–1.83]	0.09		
Tubal pathology	0.89 [0.59–1.35]	0.58		
Uterine pathology	1.18 [0.67–2.07]	0.57		
Endometriosis	1.16 [0.86–1.59]	0.37		
Medical history				
History of abdominal infection	1.00 [0.59–1.71]	1		
History of abdominal surgery	0.90 [0.69–1.17]	0.41		
Anticoagulant treatment	1.15 [0.47–2.82]	0.75		
History of oocyte retrieval	1.08 [0.84–1.38]	0.55		
History of hemoperitoneum	1.41 [0.35–5.65]	0.63		
History of ovarian hyperstimulation	1.29 [0.71–2.34]	0.41		
Ovarian stimulation characteristics				
Protocol category (ref: antagonist)	1.18 [1.65–0.85]	0.32		
Gonadotropin category (ref: FSH)	1 [1.3–0.77]	1		
Starting dose (ref:151-299)		0.02		
≥ 300	0.69 [0.50–0.97]	0.03		
≤ 150	0.96 [1.43–0.64]	0.83		
Stimulation duration (ref: ≤ 10)		0.08		
10 - ≤11	0.67 [1.08–0.42]	0.10		
>11	0.96 [0.63–1.46]	0.84		
Total gonadotropin dose (ref: ≤ 2000)		0.05		
2000 - 3300	1.33 [0.95–1.87]	0.09		
> 3300	0.65 [0.45–0.93]	0.02		
Trigger type (ref: hCG)		0.04		
Dual trigger	0.89 [0.58–1.37]	0.60		
GnRH agonist trigger	1.62 [1.05–2.50]	0.03		
12-15 follicle trigger day (ref: <4)		0.03		
fol 12-15 4 ≤ 7.66	0.86 [0.58–1.28]	0.46		
fol 12-15 > 7.66	1.56 [1.09–2.22]	0.01		
Follicle ≥16 mm trigger day (ref: <4)		0.96		
fol ≥16 mm ≤4				
fol ≥16 mm ≤ 6	1.02 [0.70–1.48]	0.94		
fol ≥16 mm >7.66	1.03 [0.72–1.46]	0.88		
Peak estradiol (E2) level (ref: <1453)		0.40		
E2 max ≤ 1453				
E2 max 1453 ≤ 2347	0.78 [0.55–1.12]	0.18		
> 2347	1.18 [0.78–1.60]	0.55		
Occurrence of OHSS (ref: no)	1.28 [0.88–1.84]	0.199		
Oocyte retrieval characteristics				
Type of anesthesia (ref: AL)		0.74*		0.87
GA	0.86 [0.56–1.32]	0.48	0.93 [0.57–1.52]	
Premedication only	1.23 [0.70–2.16]	0.46	0.97 [0.51–1.83]	
Syringe aspiration (ref: no)	2.00 [0.60–6.64]	0.26*		
Difficult retrieval (ref: no)	2.16 [1.34–3.49]	0.0008*	3.08 [1.71–5.56]	0.0001
Pain during procedure (ref: no)	1.60 [0.89–2.85]	0.11*		
Number of oocytes retrieved (ref: ≤ 7)		0.02*		0.01
7 to 12	0.88 [0.63–1.24]	0.47	0.97 [0.65–1.44]	
> 12	1.58 [1.13–2.21]	0.01	1.68 [1.13–2.50]	

Table 5. Supplementary patient characteristics

Variable	Case (n,%)	Control (n,%)	Total (n,%)	OR [95% CI]	p value
Protocol category				1,18 [1,65–0,85]	0,32
Agonist	15 (15%)	39 (19%)	54 (17%)		
Antagonist / PPOS	88 (85%)	167 (81%)	255 (83%)		
Gonadotropin category				1 [1,3–0,77]	1
FSH	60 (58%)	120 (58%)	160 (58%)		
FSH + LH	43 (42%)	86 (42%)	129 (42%)		
Starting dose (ref :151-299)					0,02
151-299	42 (41%)	53 (26%)	95 (31%)		
≥ 300	38 (37%)	107 (52%)	145 (47%)	0,69 [0,50–0,97]	0,03
≤ 150	23 (22%)	46 (22%)	69 (22%)	0,96 [1,43–0,64]	0,83
Stimulation duration (ref : ≤ 10)					0,08
≤ 10	60 (58%)	99 (48%)	159 (51%)		
10 - ≤11	18 (17%)	51 (25%)	69 (22%)	0,67 [1,08–0,42]	0,103
>11	25 (24%)	56 (27%)	81 (26%)	0,96 [0,63–1,46]	0,84
Total gonadotropin dose (ref : ≤ 2000)					0,05
≤ 2000	38 (37%)	68 (33%)	106 (34%)		
2000 - 3300	43 (42%)	67 (33%)	110 (36%)	1,33 [0,95–1,87]	0,096
> 3300	22 (21%)	71 (34%)	93 (30%)	0,65 [0,45–0,93]	0,02
Trigger type					0,039
Dual trigger	24 (23%)	48 (23%)	72 (23%)		
hCG trigger	51 (50%)	125 (61%)	176 (60%)	0,69 [0,48–0,99]	0,0458
GnRH agonist trigger	28 (27%)	16 (16%)	61 (20%)	1,62 [1,05–2,50]	0,028
12-15 follicle trigger day					0,03
fol 12-15 ≤ 4	36 (35%)	94 (46%)	130 (42%)		
fol 12-15 4 ≤ 7.66	23 (22%)	53 (26%)	76 (25%)	0,86 [0,58–1,28]	0,46
fol 12-15 > 7.66	44 (43%)	59 (29%)	103 (33%)	1,56 [1,09–2,22]	0,01
Follicle ≥16 mm trigger day					0,96
fol ≥16 mm ≤4	46 (25%)	95 (46%)	141 (46%)		
fol ≥16 mm ≤ 6	27 (28%)	53 (26%)	80 (27%)	1,02 [0,70–1,48]	0,94
fol ≥16 mm >7.66	30 (29%)	58 (28%)	88 (29%)	1,03 [0,72–1,46]	0,88
Peak estradiol (E2) level					0,4
E2 max ≤ 1453	36 (36%)	66 (32%)	102 (33%)		
E2 max 1453 ≤2347	29 (29%)	74 (36%)	103 (36%)	0,78 [0,55–1,12]	0,18
> 2347	26 (26%)	66 (32%)	102 (33%)	1,18 [0,78–1,60]	0,55
Occurrence of OHSS				1,28 [0,88–1,84]	0,199
no	90 (88%)	190 (92%)	280 (91%)		
yes	13 (13%)	16 (8%)	29 (9%)		

Table 6. Supplementary characteristics of ovarian stimulation

Variable	Case (n, %)	Control (n, %)	Total (n, %)	OR [95% CI]	p value
Premedication					
Type of anesthesia					0.74
LA	69 (67%)	138 (67%)	207 (67%)		
GA	20 (19%)	45 (22%)	65 (21%)	0.86 [0.56 - 1.32]	0.48
Premedication only	14 (14%)	23 (11%)	37 (12%)	1.23 [0.70 - 2.16]	0.46
Syringe aspiration					
Yes	2 (2%)	1 (1%)	3 (1%)		
No	101 (98%)	205 (99%)	306 (99%)		
Difficult retrieval				2,16 [1,34–3,49]	0,0008
Yes	14 (14%)	6 (3%)	20 (6%)		
No	89 (86%)	200 (97%)	289 (93%)		
Pain during procedure				1,60 [0,89–2,85]	0,11
Yes	7 (7%)	6 (3%)	13 (4%)		
No	96 (93%)	200 (97%)	296 (96%)		
Follicular flushing					
None	85 (83%)	178 (86%)	263 (85%)		<i>nr</i>
Unilateral	0 (0%)	3 (1%)	3 (1%)	<i>nr</i>	<i>nr</i>
Bilateral	18 (18%)	25 (12%)	43 (14%)	<i>nr</i>	<i>nr</i>
Procedure duration					
Operator's experience				1,07 [0,75–1,52]	0,72
Experimented	59 (57%)	121 (59%)	180 (58%)		
Not experimented	44 (43%)	85 (41%)	129 (42%)		
Number of oocytes retrieved (ref: ≤ 7)					0,02
≤ 7	30 (29%)	83 (40%)	113 (37%)		
7 to 12	31 (30%)	70 (34%)	101 (33%)	0,88 [0,63–1,24]	0,47
> 12	42 (41%)	53 (26%)	95 (31%)	1,58 [1,13–2,21]	0,008

Table 7. Supplementary characteristics of oocyte retrieval

Variable	OR [95% CI]	p value	aOR [95% CI]	p value
Patients characteristics				
Age category (ref: 30-35)		0.6		
< 30	0.98 [0.66–1.45]	0.93		
>35	0.88 [0.64–1.23]	0.46		
Parity (ref: nulliparous)	1.39 [1.02–1.88]	0.03*	1.31 [0.93–1.85]	0.12
Gravidity (ref: nulligravida)	1.23 [0.95–1.60]	0.12		
BMI (ref: 18.5-24.9)		0.0002 *		0.078
< 18.5	3.25 [1.20–9.78]	0.02	7.09 [2.86–17.57]	
25-30	0.47 [0.24–0.94]	0.03	0.51 [0.27–0.97]	
≥30	0.23 [0.07 - 0.71]	0.01	0.20 [0.07–0.57]	
AMH category (ref: ≤ 1.41)		0.26		
1.41 - 3	1.19 [0.85–1.66]	0.32		
>3	1.11 [0.79–1.57]	0.54		
AFC category (ref: ≤ 13)		0.14		
13-23	0.96 [0.68–1.35]	0.80		
≥ 24	1.36 [0.97–1.91]	0.07		
Infertility indication				
Ovulatory pathology	1.22 [0.58–2.59]	0.60		
Ovarian dysfunction	1.32 [0.96–1.83]	0.09		
Tubal pathology	0.89 [0.59–1.35]	0.58		
Uterine pathology	1.18 [0.67–2.07]	0.57		
Endometriosis	1.16 [0.86–1.59]	0.37		
Medical history				
History of abdominal infection	1.00 [0.59–1.71]	1		
History of abdominal surgery	0.90 [0.69–1.17]	0.41		
Anticoagulant treatment	1.15 [0.47–2.82]	0.75		
History of oocyte retrieval	1.08 [0.84–1.38]	0.55		
History of hemoperitoneum	1.41 [0.35–5.65]	0.63		
History of ovarian hyperstimulation	1.29 [0.71–2.34]	0.41		
Ovarian stimulation characteristics				
Protocol category (ref: antagonist)	1.18 [1.65–0.85]	0.32		
Gonadotropin category (ref: FSH)	1 [1.3–0.77]	1		
Starting dose (ref: 151-299)		0.02		
≥ 300	0.69 [0.50–0.97]	0.03		
≤ 150	0.96 [1.43–0.64]	0.83		
Stimulation duration (ref: ≤ 10)		0.08		
10 - ≤11	0.67 [1.08–0.42]	0.10		
>11	0.96 [0.63–1.46]	0.84		
Total gonadotropin dose (ref: ≤ 2000)		0.05		
2000 - 3300	1.33 [0.95–1.87]	0.09		
> 3300	0.65 [0.45–0.93]	0.02		
Trigger type (ref: hCG)		0.04		
Dual trigger	0.89 [0.58 - 1.37]	0.60		
GnRH agonist trigger	1.62 [1.05–2.50]	0.03		
12-15 follicle trigger day (ref: <4)		0.03		
fol 12-15 4 ≤ 7.66	0.86 [0.58–1.28]	0.46		
fol 12-15 > 7.66	1.56 [1.09–2.22]	0.01		
Follicle ≥16 mm trigger day (ref: <4)		0.96		
fol ≥16 mm ≤4				
fol ≥16 mm ≤ 6	1.02 [0.70–1.48]	0.94		
fol ≥16 mm >7.66	1.03 [0.72–1.46]	0.88		
Peak estradiol (E2) level (ref: <1453)		0.40		
E2 max ≤ 1453				
E2 max 1453 ≤ 2347	0.78 [0.55–1.12]	0.18		
> 2347	1.18 [0.78–1.60]	0.55		
Occurrence of OHSS (ref: no)	1.28 [0.88–1.84]	0.199		
Oocyte retrieval characteristics				
Type of anesthesia (ref: AL)		0.74*		0.87
GA	0.86 [0.56 - 1.32]	0.48	0.93 [0.57–1.52]	
Premedication only	1.23 [0.70 - 2.16]	0.46	0.97 [0.51–1.83]	
Syringe aspiration (ref: no)	2.00 [0.60 - 6.64]	0.26*		
Difficult retrieval (ref: no)	2.16 [1.34–3.49]	0.0008*	3.08 [1.71–5.56]	0.0001
Pain during procedure (ref: no)	1.60 [0.89–2.85]	0.11*		
Number of oocytes retrieved (ref: ≤ 7)		0.02*		0.01
7 to 12	0.88 [0.63–1.24]	0.47	0.97 [0.65–1.44]	
> 12	1.58 [1.13–2.21]	0.01	1.68 [1.13–2.50]	

Table 8. Complete results of univariate and multivariate analysis

Table des figures

Figure 1. Ultrasound in Infertility & Gynecology: Text & Atlas, Nagori Chaitanya, Panchal Sonal 2015 (12)	19
Figure 2.« The Huang classification for intra abdominal free fluid », Correlation Between Intra-Abdominal Free Fluid and Solid Organ Injury in Blunt Abdominal Trauma, Talari et al, 2015(16)	21
Figure 3. Hémopéritoine, Techniques chirurgicales – Gynécologie, EMC, 2017(23).....	22
Figure 4. Evolution des déclarations effet indésirable « hémopéritoine » de 2017 à 2022, Enquête hémopéritoine, 2024, Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation, 2021 (28,29)	23
Figure 5. Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2021, Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (29)	23

Bibliographie

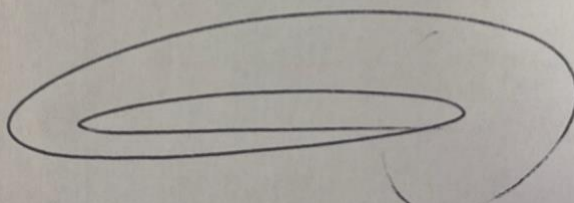
1. De La Rochebrochard É. L'impact démographique devenu non négligeable de la procréation médicalement assistée en France: Informations sociales. 3 juin 2024;n° 211(3):45-9.
2. Biomedecine P. Assistance médicale à la procréation (AMP) : Des demandes de prises en charge toujours à la hausse mais des dons insuffisants pour y répondre. Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/?p=3654>
3. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type - Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.scd.univ-tours.fr/28903472/>
4. Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. Reprod Biol Endocrinol. 15 mars 2013;11:20.
5. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. Int J Clin Exp Pathol. 15 août 2013;6(9):1903-10.
6. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI . Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>
7. Dellenbach P, Nisand I, Moreau L, Feger B, Plumere C, Gerlinger P, et al. TRANSVAGINAL, SONOGRAPHICALLY CONTROLLED OVARIAN FOLLICLE PUNCTURE FOR EGG RETRIEVAL. The Lancet. juin 1984;323(8392):1467.
8. Gleicher N, Friberg J, Fullan N, Giglia RobertV, Mayden K, Kesky T, et al. EGG RETRIEVAL FOR IN VITRO FERTILISATION BY SONOGRAPHICALLY CONTROLLED VAGINAL CULDOCENTESIS. The Lancet. août 1983;322(8348):508-9.
9. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. Hum Reprod Open. 10 déc 2019;2019(4):hoz025.
10. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. Hum Reprod Open. 10 déc 2019;2019(4):hoz025.
11. Kumaran A, Narayan PK, Pai PJ, Ramachandran A, Mathews B, Adiga SK. Oocyte retrieval at 140-mmHg negative aspiration pressure: A promising alternative to flushing and aspiration in assisted reproduction in women with low ovarian reserve. J Hum Reprod Sci. 2015;8(2):98-102.
12. JaypeeDigital | Ultrasound Guided Procedures in Assisted Reproduction. Disponible sur: <https://www.jaypeedigital.com/book/9789351527381/chapter/ch11>
13. Acharya U, Elkington N, Manning L, Thorp-Jones D, Tavener G. Recommendations for good practice for sedation in assisted conception. Hum Fertil (Camb). sept 2020;23(3):150-8.
14. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Miele M, Nardelli GB, Cherchi PL. Blood loss following uncomplicated transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. Fertility and Sterility. 1 juill 2001;76(1):205-6.
15. Ragni G, Scarduelli C, Calanna G, Santi G, Benaglia L, Somigliana E. Blood Loss during Transvaginal Oocyte Retrieval. Gynecologic and Obstetric Investigation. 1 oct 2008;67(1):32-5.

16. Talari H, Moussavi N, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F, Abedini A. Correlation Between Intra-Abdominal Free Fluid and Solid Organ Injury in Blunt Abdominal Trauma. *Arch Trauma Res.* 29 août 2015;4(3):e29184.
17. Bella FM, Bonfichi A, Esposito C, Zanza C, Bellou A, Sfondrini D, et al. Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma in the Emergency Department: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2025;14(10):3457.
18. Ding W, Li M, Teng Y. The impact on ovarian reserve of haemostasis by bipolar coagulation versus suture following surgical stripping of ovarian endometrioma: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 juin 2015;30(6):635-42.
19. Watrowski R. Unifying local hemostasis and adhesion prevention during gynaecologic laparoscopies: experiences with a novel, plant-based agent. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 18 mai 2020;40(4):586-8.
20. Ovarian reserve and recurrence 1 year post-operatively after using haemostatic sealant and bipolar diathermy for haemostasis during laparoscopic ovarian cystectomy. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 août 2021;43(2):310-8.
21. Moszynski R, Burchardt B, Sajdak S, Moszynska M, Englert-Golon M, Olbromski P. Using a Modified Polysaccharide as a Hemostatic Agent Results in Less Reduction of the Ovarian Reserve after Laparoscopic Surgery of Ovarian Tumors—Prospective Study. *Medicina.* janv 2023;59(1):14.
22. Stojnic J, Bila J, Tulic L, Micic J, Andjic M, Pupovac M, et al. Severe Hemoperitoneum due to Ovarian Bleeding after Transvaginal Oocyte Retrieval with Surgical Management: A Retrospective Analysis and Comprehensive Review of the Literature. *Medicina.* févr 2023;59(2):307.
23. Masson E. EM-Consulte. Chirurgie de la grossesse extra-utérine. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1104688/chirurgie-de-la-grossesse-extra-uterine>
24. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MSB, Linari A, Pecorini F, Micara G, et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertility and Sterility.* janv 2011;95(1):293-4.
25. Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 oct 2013;(10):CD006606.
26. Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M. Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Hum Reprod.* déc 2006;21(12):3235-40.
27. Özaltın S, Kumbasar S, Savan K. Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound - guided oocyte retrieval. *Ginekol Pol.* 2018;89(1):1-6.
28. ENQUETE HEMOPERITOINE, Agence de la biomédecine, 2024.
29. rapport d'amp vigilance, Agence de la biomédecine, 2021
30. Zhen X, Qiao J, Ma C, Fan Y, Liu P. Intraperitoneal bleeding following transvaginal oocyte retrieval. *Int J Gynaecol Obstet.* janv 2010;108(1):31-4.
31. Liberty G, Hyman JH, Eldar-Geva T, Latinsky B, Gal M, Margalioth EJ. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 1 févr 2010;93(3):874-9.

32. Kuroda K, Nagai S, Ikemoto Y, Matsumura Y, Ochiai A, Nojiri S, et al. Incidences and risk factors of moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome and severe hemoperitoneum in 1,435,108 oocyte retrievals. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2021;42(1):125-32.
33. Nouri K, Walch K, Promberger R, Kurz C, Tempfer CB, Ott J. Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis and systematic literature review. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 déc 2014;29(6):699-707.
34. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertility and Sterility*. 1 juin 2018;109(6):1038-1043.e1.
35. Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medicale-procreation-amp/>
36. Kuroda K, Nagai S, Ikemoto Y, Matsumura Y, Ochiai A, Nojiri S, et al. Incidences and risk factors of moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome and severe hemoperitoneum in 1,435,108 oocyte retrievals. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2021;42(1):125-32.
37. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod*. déc 2005;20(12):3293-300.
38. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis: *Journal of Obstetrics and Gynaecology*: Vol 33,
39. Sauer MV. Defining the incidence of serious complications experienced by oocyte donors: A review of 1000 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 févr 2001;184(3):277-8.
40. Lemardeley G, Pirrello O, Dieterlé S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, et al. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. *Human Reproduction*. 18 sept 2021;36(10):2769-81.
41. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 mars 2016;198:12-21.
42. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke CW, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juin 2016;74(6):1201-19.
43. Lalonde D, Martin A. Epinephrine in local anesthesia in finger and hand surgery: the case for wide-awake anesthesia. *J Am Acad Orthop Surg*. août 2013;21(8):443-7.
44. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJF. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin. *Anaesthesia*. févr 2007;62(2):146-50.
45. Verhaeghe C, El Hachem H, Inchboard L, Corroenne R, Dreux C, Jeanneteau P, et al. Assessment of operator performance during oocyte retrievals: residents' learning curve and continuous monitoring of senior physicians. *BMC Medical Education*. 6 avr 2021;21(1):193.

Vu, le Directeur de Thèse

Signature



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours Tours,
le**

LAMIRAND Hélène

Pages : 60

Tableaux : 8

Figures : 6

Résumé :

L'hémopéritoine est une complication rare mais grave de la ponction ovocytaire. Il suscite un intérêt croissant chez les spécialistes de la fertilité, du fait du recours en constante augmentation à la PMA et, de fait, à la ponction d'ovaire. Les causes de sa survenue restent incertaines dans la littérature devant l'absence d'étude à grande échelle. Identifier des facteurs de risques clairs d'hémopéritoine post ponction ovarienne permettrait d'assurer une prise en charge plus sécuritaire aussi bien pour les patientes que pour les praticiens.

Ce travail a pour but d'identifier des facteurs de risque précis d'hémopéritoine post ponction d'ovocytes chez toute patiente ayant eu recours à une ponction au cours d'un parcours de PMA. Il se présente sous la forme d'une étude rétrospective tricentrique comparative portant sur un total de 309 patientes, dont 206 témoins et 103 cas d'hémopéritoines ayant eu lieu entre le 01/01/2014 et le 31/12/2024, à l'hôpital Jean Verdier (Bondy, France), à l'hôpital Antoine Bécère (Clamart, France) et à l'hôpital Bretonneau (Tours, France).

Seuls les cas d'hémopéritoine confirmés chirurgicalement ont été inclus. Pour chaque cas, deux témoins ont été sélectionnés comme suit : patiente ayant été ponctionnée avant et après le cas. À défaut, les deux précédentes ou deux suivantes du même jour, et en l'absence de cas adéquats, deux patientes ponctionnées par le même opérateur, le plus récemment possible avant ou après le cas.

Pour chacun des facteurs de risque identifié dans une revue de la littérature, une comparaison entre le cas et ses 2 témoins a été réalisée à l'aide d'une régression logistique, qui a permis d'identifier les facteurs significativement associés à un risque augmenté d'hémopéritoine.

Mots clés :

Procréation médicalement assistée, stimulation ovarienne, ponction ovocytaire, hémopéritoine, facteurs de risque,

Jury :

Directrice de thèse : Docteure Marion CORNUAU

Président du Jury : Professeur Fabrice GUERIF

Membres du Jury :

Professeur Henri MARRET

Professeure Charlotte SONIGO

Docteure Julie DELVALLEE

Date de soutenance : 06/10/2025