

Issues de grossesse à la suite du recours aux techniques de procréation assistée

La présente directive clinique a été examinée par le comité de génétique et le comité sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que par le Conseil de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie.

AUTEURS PRINCIPAUX

Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)
R. Douglas Wilson (président), MD, MSc, FRCSC, Philadelphie (PA)

AUTEUR COLLABORATEUR

Anthony Cheung, MBBS, MPH, MBA, FRACOG, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, MSc, FRCSC, Philadelphie (PA)

Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, RN, Halifax (N.-É.)

Valérie A. Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Sylvie F. Langlois, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Philip Wyatt, MD, PhD, North York (Ont.)

COMITÉ SUR L'ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET L'INFERTILITÉ

Paul Claman (président), MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Anthony Cheung, MBBS, MPH, MBA, FRACOG, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Gwen Goodrow, MD, FRCSC, Hamilton (Ont.)

Gillian Graves MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Jason Min, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Résumé

Objectif : Analyser l'effet des techniques de procréation assistée (TPA) sur les issues périnatales, fournir une directive clinique permettant l'optimisation de la prise en charge obstétricale et du counseling des Canadiennes faisant appel aux TPA, et identifier les aspects propres aux issues de naissance et aux TPA qui nécessitent des recherches approfondies.

Options : Les issues périnatales des grossesses attribuables aux TPA chez des femmes hypofertiles sont comparées à celles des grossesses attribuables à la conception spontanée. Les issues périnatales de différents types de TPA sont comparées.

Issues : Les complications obstétricales, les issues périnatales indésirables, les gestations multiples, les anomalies congénitales structurelles, les anomalies chromosomiques, les troubles de l'empreinte génomique et le cancer au cours de l'enfance.

Résultats : Des recherches ont été menées dans *The Cochrane Library* et MEDLINE en vue d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre 1990 et février 2005, traitant de la procréation assistée et des issues périnatales. Parmi les termes de recherche utilisés, on trouvait les suivants : *assisted reproduction*, *assisted reproductive technology*, *ovulation-induction*, *intracytoplasmic sperm injection (ICSI)*, *embryo transfer* et *in vitro fertilization (IVF)*. Des publications additionnelles ont été identifiées à partir des bibliographies de ces articles, ainsi qu'à partir du *Science Citation Index*. Les études évaluant le transfert tubaire des gamètes (GIFT) et le transfert tubaire de zygote (ZIFT) ont été exclues puisque ces méthodes sont rarement mises en œuvre au Canada. Tous les types d'études ont été soumis à l'examen. Les résultats des essais comparatifs randomisés ont été considérés comme étant de la plus grande fiabilité, suivis de ceux des études de cohorte. Les études clés et les données soutenant chacune des recommandations sont résumées (conjointement avec des commentaires d'évaluation) et données en référence.

Valeurs : Les résultats recueillis ont été analysés par le comité de génétique et le comité sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), et ont été quantifiés au moyen des lignes directrices sur l'évaluation des résultats mises au point par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

Avantages, désavantages et coûts : Le type et la portée des avantages, des désavantages et des coûts prévus pour les patientes en fonction de la mise en œuvre de la directive clinique.

Mots clés : Assisted reproductive technology, pregnancy outcomes, multiple gestation, imprinting, congenital anomalies

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Recommandations :

1. Il est possible que, chez les femmes non traitées qui présentent des antécédents d'infertilité, les grossesses spontanées courent des risques accrus de complications obstétricales et de mortalité périnatale, par comparaison aux grossesses du même type chez les femmes fertiles. Des recherches approfondies s'avèrent requises pour clarifier l'apport de l'infertilité proprement dite en ce qui concerne les issues obstétricales et périnatales indésirables. (II-2A)
2. Tous les hommes présentant une oligozoospermie ou une azoospermie grave devraient se voir offrir des services de counseling génétique / clinique en vue de l'obtention d'un consentement éclairé, ainsi que des services de caryotypage en vue de dépister la présence d'anomalies chromosomiques avant la mise en œuvre d'une FIV-IICS. Ils devraient être avisés de la disponibilité de tests visant la microdélétion du chromosome Y. Certains patients peuvent en venir à envisager l'option d'une insémination au moyen de spermatozoïdes provenant d'un donneur. (II-3B)
3. Les couples envisageant d'avoir recours à la FIV-IICS où l'homme présente une azoospermie obstructive devraient se voir offrir des services de counseling génétique / clinique en vue de l'obtention d'un consentement éclairé, ainsi que des services de dépistage génétique de la présence d'altérations au sein des gènes associés à la fibrose kystique (FK), et ce, avant la mise en œuvre d'une FIV-IICS. (II-2A)
4. Il est possible que les grossesses obtenues par stimulation ovarienne et insémination intra-utérine courent des risques accrus de présenter des complications périnatales; ainsi, la mise en œuvre d'une surveillance étroite au cours de la grossesse devrait être envisagée. Nous ne savons toujours pas si cette hausse des risques est attribuable à l'infertilité sous-jacente, aux caractéristiques du couple infertile ou à l'utilisation des techniques de procréation assistée. L'obtention de gestations multiples demeure un risque important lié à la stimulation ovarienne. (II-2A)
5. Les grossesses attribuables à la FIV, avec ou sans IICS, courent des risques accrus de présenter des complications obstétricales et périnatales; ainsi, la mise en œuvre d'une surveillance étroite au cours de la grossesse devrait être envisagée. Nous ne savons toujours pas si cette hausse des risques est attribuable à l'infertilité sous-jacente, aux caractéristiques du couple infertile ou à l'utilisation des techniques de procréation assistée. (II-2A)
6. Les femmes qui choisissent d'avoir recours aux TPA devraient être avisées du taux accru d'intervention obstétricale (telle que le déclenchement du travail et la césarienne de convenance) qui leur est associé. (II-2A)
7. Les couples aux prises avec l'infertilité qui envisagent le recours à des options de traitement devraient être avisés des implications psychosociales des TPA. Des recherches approfondies sur les effets psychosociaux des TPA s'avèrent requises. (II-2A)
8. Les grossesses monofœtales attribuables à la procréation assistée courent des risques accrus de connaître des issues périnatales indésirables, y compris la mortalité périnatale, l'accouchement prématuré et l'insuffisance de poids à la naissance; ainsi, un suivi étroit au cours de la grossesse devrait être offert au besoin. (II-2A)
9. La grossesse multiple est un risque important associé aux TPA. Les couples infertiles cherchant à se prévaloir de ces dernières doivent être avisés des risques accrus de grossesse multifœtale qu'elles entraînent. Bien que les grossesses comptant des jumeaux dizygotes soient les plus courantes, l'incidence des grossesses comptant des jumeaux monozygotes est également accrue. Parmi les risques associés aux grossesses multiples, on trouve des taux accrus de mortalité périnatale, d'accouchement prématuré, d'insuffisance de poids à la naissance, d'hypertension gestationnelle, de décollement placentaire et de *placenta praevia*. La mortalité périnatale semble être moins fréquente dans le cas des grossesses gémellaires attribuables à la procréation assistée que dans celui des grossesses gémellaires attribuables à une conception spontanée. (II-2A)
10. Lorsqu'une diminution du nombre de fœtus est envisagée dans le cas d'une grossesse multiple en comptant un nombre élevé, le couple concerné devrait pouvoir avoir facilement accès des services de counseling psychosocial. Une surveillance rigoureuse visant les problèmes de croissance fœtale possibles devrait être mise en œuvre à la suite d'une telle diminution. (II-2A)
11. Afin de réduire les risques de grossesse multiple associés aux TPA et d'optimiser les taux de grossesse, des lignes directrices nationales devraient être élaborées, en ce qui a trait au nombre d'embryons transférés, en fonction des caractéristiques de la patiente (telles que l'âge et le grade des embryons). (II-2A)
12. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie des risques accrus associés aux TPA, ainsi que leur portée quant à la croissance et au développement pendant l'enfance et à long terme. (II-2A)
13. Il est recommandé de discuter des options de dépistage prénatal visant les anomalies congénitales structurelles dans le cas des grossesses attribuables aux TPA, y compris l'utilisation appropriée des mesures de dépistage biochimiques et échographiques. (II-2A)
14. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie et la portée des risques accrus d'anomalies congénitales associés aux TPA. (II-2A)
15. Les couples envisageant d'avoir recours à la FIV-IICS en raison de causes d'infertilité imputables à l'homme devraient bénéficier de renseignements et, au besoin, de services de counseling génétique proprement dits au sujet du risque accru d'anomalies chromosomiques *de novo* (principalement des anomalies affectant les chromosomes sexuels) qui est associé à leur situation. Le diagnostic prénatal par prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse devrait être offert à ces couples lorsqu'ils obtiennent une grossesse. (II-2A)
16. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie et la portée des risques accrus d'anomalies chromosomiques associés aux TPA. (II-2A)
17. Il est recommandé de discuter des options de dépistage prénatal, adaptées en fonction de l'âge maternel et du nombre de fœtus, visant l'aneuploïdie dans le cas des grossesses attribuables aux TPA, y compris l'utilisation appropriée des mesures de dépistage biochimiques et échographiques. (II-2A)
18. L'existence de risques précis de troubles de l'empreinte génomique et de cancer de l'enfance attribuables aux TPA est une question qui demeure sans réponse, mais qui ne peut toutefois être ignorée. Des recherches cliniques approfondies et un suivi à long terme s'avèrent requis de toute urgence pour évaluer la prévalence des troubles de l'empreinte génomique et des cancers associés aux TPA. (II-2A)
19. L'application clinique du diagnostic génétique préimplantatoire doit mettre en balance les avantages du fait d'éviter la transmission de maladies avec les inconvénients que sont les risques médicaux et le fardeau financier associés à la fécondation in vitro. Des discussions éthiques et des recherches cliniques approfondies s'avèrent requises pour évaluer les indications appropriées du diagnostic génétique préimplantatoire. (III-B)

Validation : La présente directive clinique a été analysée par le comité de génétique et le comité sur l'endocrinologie de la reproduction et l'infertilité de la SOGC. Son approbation finale a relevé du comité exécutif et du Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, ainsi que du Conseil de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie (SCFA).

Commanditaire : La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SCFA).

INTRODUCTION

Les techniques de procréation assistée (TPA) mettent en jeu la manipulation des ovules, des spermatozoïdes ou des deux, et ce, à l'extérieur du corps humain. Parmi les TPA, on trouve la fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (IICS), le transfert d'embryon frais ou congelé / décongelé, la FIV au moyen d'ovocytes provenant d'un donneur et l'insémination intra-utérine, que ce soit par l'intermédiaire d'une stimulation ovarienne à l'aide de gonadotrophines ou de médicaments à administration orale, tels que le clomiphène (SO-IIU) ou par cycles non stimulés (IIU). La FIV standard met en jeu la fertilisation extracorporelle d'ovules par des spermatozoïdes par interaction spontanée, la mise en culture d'embryons pendant de deux à cinq jours et le transfert d'embryon(s) dans l'utérus. Les embryons surnuméraires de bonne qualité sont cryoconservés, puis transférés dans l'utérus à une date ultérieure. L'IICS est une intervention microscopique qui est utilisée pour faciliter la fécondation en injectant un seul spermatozoïde directement dans l'ovocyte. La FIV au moyen d'ovocytes provenant d'un donneur est un traitement conçu pour les femmes dont la fonction ovarienne est faible ou encore absente (p. ex. insuffisance ovarienne prématurée). Les ovules obtenus d'un donneur approprié sont fécondés à l'aide de spermatozoïdes provenant du partenaire de la patiente et les embryons résultants sont transférés dans l'utérus de cette dernière. Dans le cas de la SO-IIU, les femmes reçoivent des injections de gonadotrophine de façon à promouvoir la maturation de multiples ovules. Au moment de l'ovulation, les spermatozoïdes du partenaire sont préparés puis déposés dans la cavité utérine au moyen d'un petit cathéter.

Le degré et la durée de la réglementation de ces services varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, la *Fertility Clinic Success Rate and Certification Act* américaine oblige les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) à publier, pour chaque clinique de TPA, les taux de grossesse réussie¹. La *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) signale l'apport de 22 pays au programme européen de suivi de la FIV². Au Canada, les données sur les cliniques de FIV sont actuellement compilées par le Registre canadien technologique de reproduction assistée (CARTR); de plus, l'agrément des cliniques de FIV relève actuellement du Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS). Ces deux initiatives ont été élaborées par la Société canadienne de fertilité et d'andrologie (SCFA). Avec l'annonce de la sanction royale en ce qui concerne le projet de loi C6 (législation visant à réglementer la pratique des TPA au Canada) en 2004, la nouvelle Agence

canadienne de contrôle de la procréation assistée (ACCPA) assumera les responsabilités associées à la délivrance de permis, au suivi, à l'inspection et à l'application des règlements, en ce qui concerne les cliniques de TPA; cette agence devra également mettre sur pied un mécanisme de signalement national en vue de recueillir des renseignements sur les issues des TPA³.

Au cours des dernières années, une proportion de plus en plus importante des grossesses attribuables aux TPA se sont avérées être multiples^{1,4-6} (Tableau 1). Les grossesses multifœtales constituent la raison la plus importante à l'origine de la hausse des taux d'issue périnatale indésirable constatée dans le cas des grossesses attribuables aux TPA. De plus, il est possible que les TPA soient associées à des risques accrus de connaître des issues périnatales indésirables (même en ce qui concerne les grossesses monofœtales), y compris des taux accrus de déclenchement du travail et de césarienne. Une hausse, légère mais significative, du nombre d'anomalies congénitales structurales et d'anomalies chromosomiques a également été constatée, dans le cadre d'études se penchant aussi sur les interruptions de grossesse, en ce qui concerne les grossesses monofœtales attribuables aux TPA⁷⁻¹¹. Des exposés de cas laissent entendre qu'il existe également une association entre les troubles de l'empreinte génomique et les TPA¹²⁻¹⁸. Il est possible que les hausses constatées en ce qui concerne les risques d'issues indésirables soient associées au traitement ou encore à la pathophysiologie qui sous-tend l'hypofertilité proprement dite.

La présente directive clinique analyse les données actuellement disponibles sur les issues des grossesses attribuables aux TPA, conformément aux critères d'évaluation des résultats décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (Tableau 2). Des recherches ont été menées dans *The Cochrane Library* et MEDLINE en vue d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre 1990 et février 2005, traitant de la procréation assistée et des issues périnatales. Parmi les termes de recherche utilisés, on trouvait les suivants : *assisted reproduction, assisted reproductive technology, ovulation-induction, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), embryo transfer et in vitro fertilization (IVF)*. Des publications additionnelles ont été identifiées à partir des bibliographies de ces articles, ainsi qu'à partir du *Science Citation Index*. Seules les études portant sur des traitements connus de FIV et de FIV avec IICS ont été admises aux fins de l'analyse. Les études sur le transfert tubaire des gamètes (GIFT) et le transfert tubaire de zygote (ZIFT), seul ou conjointement avec un traitement de FIV, ont été exclues puisque ces méthodes sont rarement mises en œuvre au Canada. Tous les types d'études ont été soumis à l'examen. Les résultats des essais comparatifs randomisés

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

| Niveaux des résultats* | Catégories de recommandations† |
|---|---|
| I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé. | A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique. |
| II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus. | B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique. |
| II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche. | C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements. |
| II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie. | D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique. |
| III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts. | E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique. |

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique¹¹⁷.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique¹¹⁷.

bien menés ont été considérés comme étant de la plus grande fiabilité, suivis de ceux des études de cohorte. Les études clés et les données soutenant chacune des recommandations sont résumées (conjointement avec des commentaires d'évaluation) et données en référence.

ISSUES ASSOCIÉES À L'INFERTILITÉ NON TRAITÉE

Il est possible que l'infertilité entraîne, par elle-même, une hausse du risque de connaître des issues obstétricales et périnatales indésirables¹⁹. Des analyses non corrigées laissent entendre que, par comparaison avec la population générale, les femmes présentant des antécédents d'infertilité connaissent, dans le cadre de grossesses monofœtales spontanées, une hausse du risque de prééclampsie, de décollement placentaire, de césarienne et d'accouchement assisté par ventouse obstétricale de l'ordre du double, ainsi qu'une hausse du risque de *placenta praevia* de l'ordre du quintuple²⁰. Quant à elles, les analyses corrigées en fonction de l'âge et de la parité laissent entendre que, par comparaison avec les femmes aptes à concevoir sans délai, les femmes qui nécessitent plus d'un an pour concevoir une grossesse monofœtale de façon spontanée courent de 1,4 à 1,8 fois plus de risques de connaître un accouchement prématuré²¹⁻²². Une hausse du risque de mortalité périnatale de l'ordre du triple a été constatée chez les femmes dont l'infertilité n'était pas prise en charge²³, par comparaison

avec les femmes ne présentant pas une infertilité, et ce, après neutralisation des facteurs parasites potentiels.

Dans approximativement 50 % des cas, l'infertilité est associée à des paramètres anormaux en ce qui a trait aux spermatozoïdes. Des études ont démontré que 4,6 % des hommes oligozoospermiques et que 13,7 % des hommes azoospermiques présentaient des anomalies chromosomiques constitutionnelles, les plus courantes d'entre elles étant les anomalies chromosomiques sexuelles et les translocations autosomiques²⁴. Comme on est en droit de s'y attendre, les hommes infertiles qui présentent des anomalies chromosomiques courent des risques accrus de générer des spermatozoïdes anormaux sur le plan génétique et d'engendrer des grossesses anormales sur le plan chromosomique²⁵. Des microdélétions au sein du long bras du chromosome Y ont été constatées chez 6 % des hommes présentant une oligozoospermie grave (< 5 millions/ml)^{26,27}; le nombre de ces microdélétions était considérablement supérieur à celui des sujets témoins normozoospermiques (0,3 %, $P < 0,001$)²⁶. De plus, l'azoospermie obstructive a été associée à des mutations du gène du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), à des formes mineures ou incomplètes de fibrose kystique (FK) se présentant conjointement avec une absence congénitale unilatérale ou bilatérale du canal déférent (CBAVD) ou sans anomalie structurelle. Bien que l'incidence de l'aneuploïdie ne soit pas accrue en ce qui concerne les spermatozoïdes de ces

Tableau 2 Pourcentage d'accouchements attribuables aux TPA aux États-Unis, en Europe et au Canada, en fonction de la pluralité

| Pays | Nombre d'accouchements attribuables aux TPA | Unique % | Jumeaux % | Triplés et grossesses comptant un nombre élevé de fœtus % |
|------------------------------|---|----------|-----------|---|
| États-Unis 2002 ¹ | 25 641 | 58 | 29 | 7 |
| Europe 2000 ⁴ | 34 392 | 74 | 24 | 2 |
| Canada 2002 ⁶ | 2 201* | 68 | 29 | 3 |

Les numéros en exposant renvoient à des références, sauf indication contraire.

*Nombre de grossesses en cours (taux de grossesse moins taux de fausse couche). TPA : Techniques de procréation assistée.

hommes azoospermiques qui présentent une mutation du gène CFTR, leur progéniture issue de la FIV-IICS court un risque accru de présenter une FK. Le dépistage des hommes atteint d'une CBAVD devrait comprendre le dépistage des mutations du gène CFTR, y compris l'allèle IVS8-5T. Puisqu'il est possible que 11 % des mutations dépistables du gène CFTR constatées chez les hommes atteint d'une CBAVD²⁸ puissent échapper à un tel dépistage, il est également recommandé de procéder au dépistage du partenaire féminin, et ce, afin d'obtenir des renseignements plus précis sur le risque d'engendrer un enfant atteint²⁹. Le dépistage génétique systématique des hommes ne générant que 5 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé depuis 2000³⁰.

Enfin, la probabilité de constater des anomalies, au sein des chromosomes sexuels des spermatozoïdes que produisent les hommes dont le caryotype est normal (46,XY), présente une corrélation significative avec la gravité de l'oligozoospermie³¹.

Dans les cas où la FIV n'est pas particulièrement contre-indiquée, le recours systématique à l'IICS ne doit pas être favorisé; en effet, des rapports nous font part qu'un nombre moindre d'embryons sont créés par cohorte égale d'ovocytes matures lorsque l'IICS est utilisée au détriment de la FIV traditionnelle³². Cependant, les données précises à ce sujet demeurent vagues, puisqu'elles dépendent fortement du rendement de chacun des laboratoires en question; ainsi, chaque centre de TPA devrait établir ses propres lignes directrices.

Recommandations

1. Il est possible que, chez les femmes non traitées qui présentent des antécédents d'infertilité, les grossesses spontanées courent des risques accrus de complications obstétricales et de mortalité périnatale, par comparaison aux grossesses du même type chez les femmes fertiles. Des recherches approfondies s'avèrent requises pour clarifier l'apport de l'infertilité proprement dite en ce qui

concerne les issues obstétricales et périnatales indésirables. (II-2A)

2. Tous les hommes présentant une oligozoospermie ou une azoospermie grave devraient se voir offrir des services de counseling génétique / clinique en vue de l'obtention d'un consentement éclairé, ainsi que des services de caryotypage en vue de dépister la présence d'anomalies chromosomiques avant la mise en œuvre d'une FIV-IICS. Ils devraient être avisés de la disponibilité de tests visant la microdélétion du chromosome Y. Certains patients peuvent en venir à envisager l'option d'une insémination au moyen de spermatozoïdes provenant d'un donneur. (II-3B)

3. Les couples envisageant d'avoir recours à la FIV-IICS où l'homme présente une azoospermie obstructive devraient se voir offrir des services de counseling génétique / clinique en vue de l'obtention d'un consentement éclairé, ainsi que des services de dépistage génétique de la présence d'altérations au sein des gènes associés à la FK, et ce, avant la mise en œuvre d'une FIV-IICS. (II-2A)

ISSUES OBSTÉTRICALES, PÉRINATALES ET À LONG TERME ASSOCIÉES AUX TECHNIQUES DE PROCRÉATION ASSISTÉE

Stimulation ovarienne

Des données limitées ont lié l'insémination intra-utérine et l'insémination faisant appel à des donneurs à une hausse de l'incidence de l'accouchement prématuré dans le cas des grossesses monofœtales, et ce, à la suite de la neutralisation des effets de l'âge maternel³³. La stimulation ovarienne, avec ou sans insémination intra-utérine, est une option de traitement vastement utilisée pour les couples aux prises avec de légères causes d'infertilité imputables à l'homme, un dysfonctionnement ovulatoire, une légère endométriose ou une infertilité inexplicée. Les études évaluant, à la suite de la neutralisation des effets de l'âge maternel et de la parité, l'effet de la stimulation ovarienne au moyen de

Tableau 3 Issues des grossesses monofœtales attribuables à la superovulation / IIU, par comparaison avec les issues des grossesses attribuables à la conception spontanée (avec neutralisation des effets de l'âge maternel +/- parité)

| | Incidence en ce qui concerne la procréation assistée % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes |
|--|--|--|---|
| Complications obstétricales | | | |
| Hypertension gestationnelle | 1,1 ³⁶ , 11,3 ³⁴ | 0,7 ³⁶ , 8,6 ³⁴ | 1,8 ^{34*} |
| <i>Placenta praevia</i> | 0 ³⁶ | 0 ³⁶ | |
| Décollement placentaire | 0 ³⁶ | 0,4 ³⁶ | |
| Déclenchement du travail | 22,8 ³⁶ | 21,0 ³⁶ | 1,1 ³⁶ |
| Césarienne | 25,0 ³⁶ | 25,0 ³⁶ | 1,0 ³⁶ |
| Issues périnatales | | | |
| Mortalité périnatale (par 1 000) | 11,1 ³⁶ | 7,2 ³⁶ | 1,5 ³⁶ , 1,7 ^{35*} |
| Accouchement préterme < 37 sem. | 8,7 ³⁶ , 15,5 ³⁴ | 5,1 ³⁶ , 6,9 ³⁴ | 1,3 ^{35*} , 1,7 ³⁶ , 2,2 ^{34*} |
| Insuffisance de poids à la naissance < 2 500 g | 8,7 ³⁶ , 22,7 ³⁴ | 6,2 ³⁶ , 7,1 ³⁴ | 1,4 ³⁶ , 1,5 ^{35*} , 3,2 ^{34*} |
| Admission en UNSI | 2,2 ³⁶ , 16,5 ³⁴ | 6,5 ³⁶ , 12,7 ³⁴ | 0,3 ³⁶ , 1,3 ³⁴ |

Les numéros en exposant renvoient à des références, sauf indication contraire. *P < 0,05. IIU : Insémination intra-utérine; UNSI : Unité néonatale de soins intensifs.

gonadotrophines sur les issues périnatales ont démontré la présence d'un accroissement du risque d'accouchement prématuré (allant d'une à deux fois) et du risque d'insuffisance pondérale à la naissance (allant d'une à trois fois) dans le cas des accouchements monofœtaux, par comparaison avec la conception spontanée³⁴⁻³⁶ (Tableau 3). Aucune différence n'a été constatée en matière de taux de malformation congénitale entre les grossesses conçues par IIU (4,6 %) et les grossesses conçues de façon spontanée (3,5 %)³⁵. Aucune étude n'a démontré l'existence d'une association entre les tumeurs de l'enfant et les médicaments stimulant l'ovulation^{37,38}. L'obtention de gestations multiples demeure un risque important lié à l'utilisation de gonadotrophines et d'un traitement antiœstrogénique³⁴⁻³⁶.

Recommandation

4. Il est possible que les grossesses obtenues par stimulation ovarienne et insémination intra-utérine courent des risques accrus de présenter des complications périnatales; ainsi, la mise en œuvre d'une surveillance étroite au cours de la grossesse devrait être envisagée. Nous ne savons toujours pas si cette hausse des risques est attribuable à l'infertilité sous-jacente, aux caractéristiques du couple infertile ou à l'utilisation des techniques de procréation assistée. L'obtention de gestations multiples demeure un risque important lié à la stimulation ovarienne. (II-2A)

FIV avec ou sans IICS

De nombreuses études ont évalué l'effet des TPA sur les issues de grossesse indésirables; une bonne partie de ces études ont été limitées par le type de groupe témoin et l'absence de données sur les variables parasites potentielles³⁹⁻⁴³. Récemment, des études de cohorte sont parvenues à neutraliser les effets de l'âge maternel et de la parité dans le cadre de grossesses monofœtales et gémeillaires^{15,44-52}, et ont évalué l'effet des TPA sur les complications obstétricales et les issues périnatales.

Issues obstétricales

Les Tableaux 4 et 5 résument les études comparatives portant sur les complications obstétricales dans le cadre de grossesses monofœtales et gémeillaires à la suite de la conception attribuable aux TPA et de la conception spontanée. Les taux d'hypertension gestationnelle (double), de diabète gestationnel (double), de placenta praevia (du triple au sextuple) et de décollement placentaire (double) connaissent une hausse marquée chez les femmes qui obtiennent une grossesse monofœtale ou gémeillaire au moyen de la FIV et de la FIV-IICS, par comparaison avec les conceptions spontanées^{44,45,47,52}.

Par comparaison avec les femmes qui connaissent une grossesse monofœtale attribuable à la FIV-IICS, celles qui connaissent une grossesse gémeillaire attribuable à la FIV sont plus susceptibles de présenter une hypertension gestationnelle, ce qui n'est toutefois pas le cas en ce qui concerne le diabète gestationnel, le *placenta praevia* ou la

rupture prématurée des membranes^{39,40,53}. Par comparaison avec les femmes qui connaissent une grossesse monofœtale ou gémellaire attribuable à une conception spontanée, celles qui connaissent une grossesse gémellaire attribuable à la FIV-IICS courent de deux à sept fois plus de risques de nécessiter un congé de maladie et une hospitalisation au cours de la grossesse, bien que leur morbidité au cours de la grossesse n'ait pas été plus élevée⁵³. Il est possible que les grossesses monofœtales attribuables à un don d'ovocytes soient plus susceptibles d'être compliquées par une hypertension provoquée par la grossesse et un diabète gestationnel⁵⁴.

Par comparaison avec la conception spontanée, les grossesses monofœtales et gémellaires attribuables à la FIV et à la FIV-IICS présentent une hausse du taux de déclenchement du travail et de césarienne de l'ordre du double^{15,39,44,47,48,52}. Les grossesses gémellaires attribuables à la FIV-IICS étaient plus susceptibles de se terminer par une césarienne que les grossesses monofœtales attribuables à la FIV-IICS, soit une tendance qui est également constatée dans le cas des grossesses attribuables à une conception spontanée⁵⁶.

Les degrés de stress parental associés aux grossesses monofœtales sont semblables chez toutes les femmes qui sont mères pour la première fois, que la conception ait été spontanée ou attribuable à la FIV⁵⁶. Cependant, par comparaison avec les femmes ayant connu une grossesse monofœtale attribuable à la FIV, les femmes ayant connu une grossesse multiple attribuable à la FIV étaient plus susceptibles de connaître une interaction parent-enfant dysfonctionnelle et de percevoir des difficultés quant à leurs enfants; ces différences ont également été constatées dans le cadre des études comparant les grossesses multiples attribuables à la FIV et les grossesses monofœtales attribuables à une conception spontanée⁵⁶. Les familles de jumeaux conçus à la suite d'une FIV ou du déclenchement de l'ovulation comptaient une adaptation maternelle et des styles d'éducation des enfants semblables à ceux des familles de jumeaux issus d'une conception spontanée⁵⁷. Les femmes ayant connu une grossesse multiple attribuable aux TPA étaient moins susceptibles de travailler hors de la maison à un an post-partum (44 %) que les femmes ayant connu une grossesse attribuable à la conception spontanée et que les femmes ayant connu une grossesse monofœtale attribuable à la FIV (74 %). Aucune différence n'a été signalée en ce qui concerne le recours à la pharmacothérapie pour contrer la dépression⁵⁶.

Recommandations

5. Les grossesses attribuables à la FIV, avec ou sans IICS, courent des risques accrus de présenter des complications obstétricales et périnatales; ainsi, la mise en œuvre

d'une surveillance étroite au cours de la grossesse devrait être envisagée. Nous ne savons toujours pas si cette hausse des risques est attribuable à l'infertilité sous-jacente, aux caractéristiques du couple infertile ou à l'utilisation des techniques de procréation assistée. (II-2A)

6. Les femmes qui choisissent d'avoir recours aux TPA devraient être avisées du taux accru d'intervention obstétricale (telle que le déclenchement du travail et la césarienne de convenance) qui leur est associé. (II-2A)

7. Les couples aux prises avec l'infertilité qui envisagent le recours à des options de traitement devraient être avisés des implications psychosociales des TPA. Des recherches approfondies sur les effets psychosociaux des TPA s'avèrent requises. (II-2A)

Issues périnatales

Grossesse monofœtale

Le Tableau 4 résume les études comparatives portant sur les issues périnatales dans le cadre de grossesses monofœtales à la suite de la conception attribuable aux TPA et de la conception spontanée. Par comparaison avec les grossesses attribuables à la conception spontanée, les grossesses monofœtales attribuables à la FIV et à la FIV-IICS courent des risques accrus de donner lieu à une mortinaissance ou à un décès néonatal (deux fois), à un accouchement prématuré (< 37 semaines, d'une à deux fois), à une insuffisance de poids à la naissance (< 2 500 g, deux fois), à un nouveau-né de très faible poids de naissance (< 1 500 g, de deux à trois fois), à une hypotrophie fœtale (poids de naissance < 10^e percentile des poids observés pour les nouveau-nés d'un âge gestationnel donné, d'une à deux fois) et à une admission en UNSI (d'une à deux fois)^{35,44,46-49,58}.

Certaines données indiquent que les risques d'une insuffisance de poids à la naissance à terme (mais non pas ceux d'une insuffisance de poids à la naissance avant terme) pourraient chuter dans le cas des grossesses monofœtales attribuables aux TPA^{46,59}. Cette tendance pourrait, en partie, être le reflet d'une modification de la pratique obstétricale, telle que la mise en œuvre d'un suivi plus serré et d'une intervention avant terme dans le cas des grossesses montrant des signes de restriction de croissance fœtale⁶⁰.

Recommandation

8. Les grossesses monofœtales attribuables à la procréation assistée courent des risques accrus de connaître des issues périnatales indésirables, y compris la mortalité périnatale, l'accouchement prématuré et l'insuffisance de poids à la naissance; ainsi, un suivi étroit au cours de la grossesse devrait être offert au besoin. (II-2A)

Tableau 4 Issues des grossesses monofœtales attribuables à la FIV, par comparaison avec les issues des grossesses attribuables à la conception spontanée (avec neutralisation des effets de l'âge maternel +/- parité)

| | FIV | | | FIV-IICS | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| | Incidence en ce qui concerne la conception par FIV % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes | Incidence en ce qui concerne la conception par FIV-IICS % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes / valeur P |
| Complications obstétricales | | | | | | |
| Diabète gestationnel | 6,8 ⁴⁴ | 4,7 ⁴⁴ | 2,0 ^{44*} | | | |
| Hypertension gestationnelle | 10,3 ⁴⁴ | 3,8 ⁴⁴ | 1,6 ^{44*} | 9,4 ⁴⁷ | 7,2 ⁴⁷ | 1,3 ^{47*} |
| <i>Placenta praevia</i> | 2,4 ⁴⁴ | 0,9 ⁴⁴ | 2,9 ^{44*} | 2,3 ⁴⁷ | 0,4 ⁴⁷ | 6,4 ^{47*} |
| Décollement placentaire | | | | 2,0 ⁴⁷ | 1,1 ⁴⁷ | 1,8 ^{47*} |
| Déclenchement du travail | 21,9 ⁴⁴ | 19,6 ⁴ | 1,6 ^{44*} | | | |
| Césarienne | 26,7 ⁴⁴ | 19,5 ⁴⁴ | 1,5 ^{48*} , 2,1 ^{44*} | 33,5 ⁴⁷ | 13,9 ⁴⁷ | P < 0,01 ⁴⁷ |
| Issues périnatales | | | | | | |
| Mortalité périnatale (par 1 000) | 12,4 ⁴⁸ | 8,0 ⁴⁸ | 1,7 ^{48*} | | | |
| Accouchement préterme < 37 sem. | 11,4 ⁴⁸ , 11,5 ⁴⁴ , 13,1 ⁴⁶ | 5,3 ⁴⁴ , 6,1 ⁴⁸ , 9,3 ⁴⁶ | 1,4 ^{46*} , 2,0 ^{48*} , 2,0 ^{44*} | 12,1 ⁴⁷ | 6,7 ⁴⁷ | 1,8 ^{47*} |
| Insuffisance de poids à la naissance < 2 500 g | 9,4 ⁴⁶ , 9,5 ⁴⁴ | 3,8 ⁴⁴ , 5,8 ⁴⁶ | 1,6 ^{46*} , 1,7 ^{48*} , 1,8 ^{44*} | 10,9 ⁴⁷ | 5,3 ⁴⁷ | P < 0,01 ⁴⁷ |
| Très faible poids à la naissance < 1 500 g | 1,7 ⁴⁶ , 2,5 ⁴⁴ | 0,97 ⁴⁶ , 0,99 ⁴⁴ | 1,8 ^{46*} , 2,7 ^{44*} , 3,0 ^{48*} | 3,2 ⁴⁷ | 1,1 ⁴⁷ | P < 0,01 ⁴⁷ |
| Hypotrophie fœtale < 10 ^e percentile | 14,6 ⁴⁴ | 8,9 ⁴⁴ | 1,4 ^{48*} , 1,6 ^{44*} | | | |
| Admission en UNSI | 17,8 ⁴⁴ | 7,8 ⁴⁴ | 1,3 ^{48*} , 1,6 ^{44*} | | | |

Les numéros en exposant renvoient à des références, sauf indication contraire. *P < 0,05. IICS : Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde; FIV : Fécondation *in vitro*; UNSI : Unité néonatale de soins intensifs

Grossesse multiple

Bien que le nombre de grossesses multiples ait connu une hausse spectaculaire et que cela puisse être associé à la hausse de l'âge maternel, il n'en demeure pas moins que cette hausse du nombre de grossesses multiples est en grande partie attribuable au recours de plus en plus fréquent aux TPA et au transfert de multiples embryons^{61,62}. La grossesse multifœtale est l'une des plus importantes préoccupations du domaine de la santé publique à être associée aux TPA⁵¹ et est presque entièrement attribuable au transfert de plus d'un embryon par cycle de traitement. Fait intéressant, la proportion de jumeaux monozygotes issus de grossesses attribuables à la FIV est de 1 % à 2 % au moment de la première échographie, par comparaison avec environ 0,4 % des naissances vivantes issues de grossesses attribuables à la conception spontanée^{63,64}. Les grossesses attribuables à la FIV qui surviennent à la suite du transfert d'embryons en étant au stade du blastocyste (cinq jours après la fertilisation) sont plus souvent associées à

l'apparition de jumeaux monozygotes (6 %) que celles qui surviennent à la suite du transfert d'embryons en étant au stade du blastomère (2-3 jours après la fertilisation) (2 %)^{53,63-65}.

Le risque de morbidité et de mortalité s'accroît avec chaque fœtus additionnel dans le cadre d'une grossesse multiple⁶⁶; de plus, on a signalé que les frais médicaux associés aux grossesses multiples étaient plus de cinq fois supérieurs à ceux qui sont associés aux grossesses monofœtales à la suite d'une FIV⁶⁷. Par exemple, pour limiter l'incidence des grossesses multiples et particulièrement celle des grossesses qui comptent un nombre élevé de fœtus, la *Society of Assisted Reproductive Technology* (SART) et la *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) ont établi des lignes directrices en ce qui concerne le nombre d'embryons à transférer au cours d'un même cycle de traitement contre l'infertilité⁶⁸. Plusieurs centres nord-européens ont démontré l'efficacité du transfert électif d'un seul embryon (eSET) en matière de réduction de l'incidence des grossesses multiples, tout en

Tableau 5 Issues des grossesses gémellaires attribuables à la FIV, par comparaison avec les issues des grossesses attribuables à la conception spontanée (avec neutralisation des effets de l'âge maternel +/- parité)

| | FIV | | | FIV-IICS | | |
|--------------------------------------|--|--|---|---|--|---|
| | Incidence en ce qui concerne la procréation assistée % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes | Incidence en ce qui concerne la conception par FIV-IICS % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes / P |
| Complications obstétricales | | | | | | |
| Diabète gestationnel | 5,4 ³⁹ | 5,4 ³⁹ | 1,0 ³⁹ | | | |
| Hypertension gestationnelle | 10,7 ³⁹ , 16 ⁵² , 20 ⁴⁹ | 6,3 ³⁹ , 13 ⁵² | 1,2 ⁴⁹ , 1,3 ⁵² , 1,7 ³⁹ | | | 0,8 ⁵⁵ |
| <i>Placenta praevia</i> | 2,1 ⁵² , 3,6 ³⁹ | 0 ⁵² , 0,7 ³⁹ | 3,1 ^{52*} | | | |
| Décollement placentaire | 1,8 ³⁹ | 0 ³⁹ | | | | |
| Rupture prématurée des membranes | 5,4 ³⁹ , 16 ⁵² , 20 ⁴⁹ | 5,4 ³⁹ , 12 ⁵² | 1,0 ³⁹ , 1,1 ⁴⁹ , 1,2 ⁵² | | | |
| Déclenchement du travail | 5,4 ³⁹ | 6,3 ³⁹ | 2,0 ³⁹ | | | |
| Césarienne | 23 ⁵² , 76,8 ³⁹ | 16 ⁵² , 58,0 ³⁹ | 1,2 ^{48*} , 1,3 ^{52*} , 1,3 ^{39*} | 52,9 ⁵⁵ , 69,8 ⁴⁷ | 42,7 ⁵³ , 52,0 ⁴⁵ | 1,1 ⁵⁵ , P < 0,01 ⁴⁷ |
| Issues périnatales | | | | | | |
| Mortalité périnatale (par 1 000) | 23, 54 ³⁹ | 27 ³⁹ , 43,3 ⁴⁸ | 0,6 ^{48*} , 2,0 ³⁹ | 13 ⁵⁵ | 12 ⁵³ | P > 0,05 ⁵⁵ |
| Accouchement préterme < 37 sem. | 50 ⁴⁸ , 54 ⁵² , 67,9 ³⁹ | 41,1 ³⁹ , 45 ⁵² , 45,6 ⁴⁸ | 1,1 ^{48*} , 1,3 ^{52*} , 1,7 ^{39*} | 43,9 ⁵⁵ | 41,5 ⁵³ | 0,95 ⁵⁵ |
| Insuffisance de poids à la naissance | 58 ⁴⁹ , 68,4 ³⁹ | 50,9 ³⁹ | 1,0 ⁴⁸ , 1,3 ⁴⁹ , 1,4 ^{39*} | 42,4 ⁵⁵ , 56,7 ⁴⁷ | 40,5 ⁵³ , 52,3 ⁴⁵ | 0,9 ^{55*} , P > 0,05 ⁴⁷ |
| Très faible poids à la naissance | 11 ⁴⁹ , 16,1 ³⁹ | 9,8 ³⁹ | 0,9 ⁴⁸ , 1,1 ⁴⁹ , 1,6 ³⁹ | 7,5 ⁴⁷ , 10,0 ⁵⁵ | 6,8 ⁵³ , 13,9 ⁴⁵ | 0,9 ⁵⁵ , P > 0,05 ⁴⁷ |
| Hypotrophie fœtale | 5 ⁵² , 15 ⁴⁹ , 25 ³⁹ | 4, 36,6 ³⁹ | 0,7 ³⁹ , 1,0 ⁴⁹ , 1,3 ⁵² , 1,3 ⁴⁸ | | | |
| Admission en UNSI | 36,8 ³⁹ | 24,6 ³⁹ | 1,1 ^{48*} , 1,5 ^{39*} | 56,3 ⁵⁵ | 52,43 ⁵⁵ | 1,2 ^{55*} |

Les numéros en exposant renvoient à des références, sauf indication contraire. *P < 0,05. IICS : Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde; FIV : Fécondation *in vitro*; UNSI : Unité néonatale de soins intensifs.

maintenant des taux globaux de grossesse acceptables chez les patientes qui présentent un bon pronostic². Des directives cliniques devraient être élaborées sous peu au Canada en vue de réduire les risques de grossesses multiples attribuables aux TPA³. Jusqu'à l'âge de 40 ans, il semble n'y avoir aucune différence en matière de taux de grossesses entre les transferts électifs de deux embryons (22,0 %) et ceux de trois embryons (22,5 %, P > 0,05)⁶⁹.

Le Tableau 5 résume les études comparatives portant sur les issues périnatales dans le cadre de grossesses gémellaires à la suite de la conception attribuable aux TPA et de la conception spontanée. Une récente analyse systématique a démontré que les grossesses gémellaires attribuables à la procréation assistée présentaient, par comparaison avec les grossesses gémellaires attribuables à la conception spontanée, 40 % moins de mortalité périnatale mais des risques d'une à deux fois supérieurs en ce qui concerne l'accouchement prématuré⁴⁸. Les études comparatives

obtiennent des résultats contradictoires en ce qui concerne les risques d'accouchement prématuré, d'insuffisance de poids à la naissance et d'hypotrophie fœtale^{48,49,53,58}, particulièrement lorsque seuls les jumeaux dizygotes sont pris en considération⁵³. Il n'existe aucune différence, en ce qui concerne ces issues périnatales, entre les grossesses gémellaires attribuables à la FIV-IICS et celles qui sont attribuables à la FIV standard⁷⁰.

Les grossesses multiples engendrent des coûts importants sur les plans physique, économique et psychosocial. La diminution du nombre de fœtus, dans le cadre de grossesses multiples en comptant un nombre élevé, demeure une décision très difficile pour les couples qui se sont soumis à un traitement de fertilité, particulièrement lorsque l'intervention visée peut entraîner la perte de tous les fœtus⁷¹. Même lorsqu'elle est réussie, la diminution du nombre de fœtus peut avoir des conséquences affectives indésirables à long terme pour ces couples⁷²⁻⁷⁵. Par

comparaison avec les grossesses gémellaires attribuables à la conception spontanée, les grossesses ne comptant plus que deux fœtus à la suite d'une telle diminution présentent une hausse du triple au quadruple des risques d'insuffisance de poids à la naissance, d'obtenir un nouveau-né de très faible poids de naissance et de restriction de croissance fœtale⁴⁹. Cette dernière, lorsqu'elle est attribuable à une diminution du nombre de fœtus, peut être le reflet d'une insuffisance placentaire⁷⁶ ou le résultat de l'implantation anormale du nombre élevé d'embryons. De plus, il est possible que le tissu placentaire résiduel des fœtus excisés favorise l'émergence d'une réaction inflammatoire subclinique menant à un accouchement prématuré⁷⁷.

Recommandations

9. La grossesse multiple est un risque important associé aux TPA. Les couples infertiles cherchant à se prévaloir de ces dernières doivent être avisés des risques accrus de grossesse multifœtale qu'elles entraînent. Bien que les grossesses comptant des jumeaux dizygotes soient les plus courantes, l'incidence des grossesses comptant des jumeaux monozygotes est également accrue. Parmi les risques associés aux grossesses multiples, on trouve des taux accrus de mortalité périnatale, d'accouchement prématuré, d'insuffisance de poids à la naissance, d'hypertension gestationnelle, de décollement placentaire et de *placenta praevia*. La mortalité périnatale semble être moins fréquente dans le cas des grossesses gémellaires attribuables à la procréation assistée que dans celui des grossesses gémellaires attribuables à une conception spontanée. (II-2A)

10. Lorsqu'une diminution du nombre de fœtus est envisagée dans le cas d'une grossesse multiple en comptant un nombre élevé, le couple concerné devrait pouvoir avoir facilement accès des services de counseling psychosocial. Une surveillance rigoureuse visant les problèmes de croissance fœtale possibles devrait être mise en œuvre à la suite d'une telle diminution. (II-2A)

11. Afin de réduire les risques de grossesse multiple associés aux TPA et d'optimiser les taux de grossesse, des lignes directrices nationales devraient être élaborées, en ce qui a trait au nombre d'embryons transférés, en fonction des caractéristiques de la patiente (telles que l'âge et le grade des embryons). (II-2A)

Issues à long terme

Des données préliminaires laissent entendre qu'il est possible que les nouveau-nés issus d'une grossesse monofœtale attribuable à la FIV-IICS courent, pendant les trois premières années de vie⁵⁰, un risque 1,6 fois plus élevé de connaître une croissance postnatale ralentie que les nouveau-nés issus d'une conception spontanée; cette

différence ne serait toutefois plus applicable à partir de l'âge de cinq ans⁷⁸. Fait intéressant, ces disparités en matière de croissance n'ont pas été constatées chez les jumeaux issus de la FIV, de la FIV-IICS et d'une conception spontanée^{15,50}.

Dans le cadre d'une étude de suivi de cinq ans, les enfants issus de la FIV et de la FIV-IICS couraient plus de risques que les enfants issus d'une conception naturelle (CN) d'avoir connu une importante maladie de l'enfance (74 % IICS, 77 % FIV, 57 % CN, $P < 0,001$), d'avoir subi une intervention chirurgicale (24 % IICS, 22 % FIV, 14 % CN, $P < 0,001$), de nécessiter des soins médicaux (11 % IICS, 9 % FIV, 5 % CN, $P < 0,001$) et d'être hospitalisés (31 % IICS, 28 % FIV, 20 % CN, $P < 0,001$)⁷⁹. Dans le cadre d'études de suivi de deux et de cinq ans, il n'a semblé y avoir aucune différence en matière de développement psychomoteur, cognitif, intellectuel ou psychologique entre les enfants issus d'une FIV, d'une FIV-IICS et d'une conception naturelle^{15,78,80-82}.

Recommandation

12. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie des risques accrus associés aux TPA, ainsi que leur portée quant à la croissance et au développement pendant l'enfance et à long terme. (II-2A)

ANOMALIES GÉNÉTIQUES ET STRUCTURELLES ASSOCIÉES AUX TECHNIQUES DE PROCRÉATION ASSISTÉE

Anomalies congénitales structurelles

L'évaluation de l'association entre les TPA et les anomalies congénitales structurelles a été limitée par la faible taille des échantillons qu'ont présentés les exposés et les séries de cas, la variabilité des définitions accordées au terme « anomalies congénitales » et l'absence de données sur les variables parasites potentielles^{8,83-91}. Après avoir neutralisé les effets de l'âge maternel et de la parité ou de l'ethnicité, et avoir inclus les grossesses auxquelles l'on a mis fin en raison de la présence d'anomalies congénitales⁹², on constate que les données issues des registres indiquent un doublement du risque de découvrir des anomalies congénitales importantes dans le cas des grossesses monofœtales et gémellaires attribuables à la FIV (9,0 %) et à la FIV-IICS (8,6 %), ce qui représente une hausse considérable par comparaison avec les grossesses attribuables à une conception spontanée (4,2 %) (Tableau 6). Il a été démontré que la FIV-IICS entraînait un doublement du risque de constater des malformations importantes dans le cas des grossesses monofœtales (8,9 %), par comparaison avec les grossesses attribuables à une conception spontanée (6,0 %) dans les centres tertiaires; il a également été démontré que les

Tableau 6 Anomalies congénitales structurales constatées à la naissance et grossesses interrompues en raison de la présence d'anomalies congénitales dans le cas des grossesses attribuables à la FIV, par comparaison avec les grossesses attribuables à la conception spontanée

| Anomalies structurales | FIV | | | FIV-IICS | | |
|--------------------------------|--|--|-----------------------|---|--|---|
| | Incidence en ce qui concerne la conception par FIV % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | P | Incidence en ce qui concerne la conception par FIV-IICS % | Incidence en ce qui concerne la conception spontanée % | Risque relatif / rapport de cotes / P |
| Toute malformation importante* | 9,0 ⁹² | 4,2 ⁹² | < 0,001 ⁹² | 8,6 ⁹² , 8,8 ⁴⁷ | 4,2 ⁹² , 6,1 ⁴⁷ | < 0,001 ⁹² , 1,4 ^{47**} |
| Cardiovasculaire | 1,8 ⁹² | 0,6 ⁹² | < 0,001 ⁹² | 1,3 ⁹² , 2,1 ⁴⁷ | 0,6 ⁹² , 1,4 ⁴⁷ | > 0,05 ⁹² , 1,5 ^{47**} |
| Gastro-intestinale | 0,6 ⁹² | 0,6 ⁹² | > 0,05 ⁹² | 0,7 ⁴⁷ , 1,0 ⁹² | 0,3 ⁴⁷ , 0,6 ⁹² | > 0,05 ⁹² , 2,6 ^{47**} |
| Urogénitale | 2,6 ⁹² | 1,4 ⁹² | 0,01 ⁹² | 2,3 ⁹² , 3,2 ⁴⁷ | 1,4 ⁹² , 1,5 ⁴⁷ | > 0,05 ⁹² , 2,2 ⁴⁷ |
| Musculosquelettique | 3,3 ⁹² | 1,1 ⁹² | < 0,001 ⁹² | 1,8 ⁴⁷ , 3,3 ⁹² | 1,1 ⁹² , 1,8 ⁴⁷ | 0,004 ⁹² , 1,0 ⁴⁷ |
| Système nerveux central | 0,4 ⁹² | 0,2 ⁹² | > 0,05 ⁹² | 0 ⁹² , 0,6 ⁴⁷ | 0,2 ⁹² , 0,6 ⁴⁷ | 1,0 ⁴⁷ |

*Telle que définie par les registres des naissances respectifs. Les numéros en exposant renvoient à des références, sauf indication contraire. *P < 0,05.

IICS : Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde; FIV : Fécondation *in vitro*; UNSI : Unité néonatale de soins intensifs

grossesses gémellaires attribuables à la FIV-IICS connaissent un doublement du risque de comporter des malformations importantes, par comparaison avec les grossesses monofœtales attribuables à la FIV-IICS^{47,93}.

Recommandations

13. Il est recommandé de discuter des options de dépistage prénatal visant les anomalies congénitales structurales dans le cas des grossesses attribuables aux TPA, y compris l'utilisation appropriée des mesures de dépistage biochimiques et échographiques. (II-2A)

14. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie et la portée des risques accrus d'anomalies congénitales associés aux TPA. (II-2A)

Troubles chromosomiques

À la suite de la neutralisation des effets de l'âge maternel et de la parité, il a été démontré que l'incidence de quelque anomalie chromosomique que ce soit dans le cas des grossesses (menées à terme ou interrompues) attribuables à la FIV (0,7 %) était semblable à celle qui est constatée dans le cas des grossesses attribuables à une conception spontanée (0,2 %), mais qu'elle était nettement accrue dans le cas des grossesses attribuables à la FIV-IICS (1,0 %)⁹³. On constate une hausse appréciable des anomalies chromosomiques *de novo* diagnostiquées avant la naissance dans le cas des grossesses attribuables à la FIV-IICS, par comparaison avec la population générale de nouveau-nés⁹⁴, ce qui pourrait être associé à un nombre accru d'anomalies affectant les chromosomes sexuels chez la progéniture des

hommes oligozoospermiques (même lorsque ces derniers présentent un caryotype normal)^{29,94-97}.

Recommandations

15. Les couples envisageant d'avoir recours à la FIV-IICS en raison de causes d'infertilité imputables à l'homme devraient bénéficier de renseignements et, au besoin, de services de counseling génétique proprement dits au sujet du risque accru d'anomalies chromosomiques *de novo* (principalement des anomalies affectant les chromosomes sexuels) qui est associé à leur situation. Le diagnostic prénatal par prélèvement des villosités choriales ou amniocentèse devrait être offert à ces couples lorsqu'ils obtiennent une grossesse. (II-2A)

16. Des recherches approfondies en épidémiologie et en science fondamentale sont requises pour aider à déterminer l'étiologie et la portée des risques accrus d'anomalies chromosomiques associés aux TPA. (II-2A)

Diagnostic prénatal d'anomalies structurales et chromosomiques

Les options en matière de diagnostic prénatal d'aneuploïdie chez les patientes dont la grossesse est attribuable aux TPA sont principalement déterminées par l'âge maternel desdites patientes, sauf en ce qui concerne celles dont la grossesse est attribuable à la FIV-IICS, et ce, en raison de la hausse du risque d'aneuploïdie (peu importe l'âge maternel) qui est associée à l'IICS. Aucune différence n'a été constatée, en ce qui concerne les valeurs des marqueurs sériques maternels ni celles des mesures de la clarté nucale, entre les grossesses attribuables à la FIV ou à la FIV-IICS et les grossesses attribuables à une conception spontanée^{98,99}.

La hausse de l'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle (AFPSM) ne constitue pas un marqueur fiable des anomalies du tube neural à la suite d'une diminution du nombre de fœtus¹⁰⁰. Des taux élevés d'AFPSM ont été constatés dans le cas de grossesses conçues à partir d'ovocytes provenant d'un donneur¹⁰¹.

En ce qui concerne les Nord-américaines qui se voient offrir des mesures invasives de dépistage prénatal de l'aneuploïdie, aucune différence n'a été constatée, en matière de taux d'acceptation de l'amniocentèse génétique, entre les femmes connaissant une grossesse attribuable à la FIV et les femmes connaissant une grossesse attribuable à une conception spontanée, le tout n'étant aucunement influencé par la présence d'une grossesse multiple¹⁰².

Recommandation

17. Il est recommandé de discuter des options de dépistage prénatal, adaptées en fonction de l'âge maternel et du nombre de fœtus, visant l'aneuploïdie dans le cas des grossesses attribuables aux TPA, y compris l'utilisation appropriée des mesures de dépistage biochimiques et échographiques. (II-2A)

Troubles de l'empreinte génomique

Certaines données semblent indiquer l'existence d'un lien entre les TPA et les altérations épigénétiques, lesquelles comprennent les modifications de l'ADN telles que la méthylation et les troubles de l'empreinte génomique^{103,104}. Il a été démontré qu'un certain nombre de gènes régis par l'empreinte génomique s'avéraient essentiels pour la croissance fœtale et la fonction placentaire¹⁰⁵.

Deux troubles de l'empreinte génomique mettant en jeu des anomalies congénitales ont récemment été associées aux TPA : le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)¹²⁻¹⁵ et le syndrome d'Angelman^{16,17}. Le syndrome Beckwith-Wiedemann est caractérisé par l'hypertrophie prénatale, les anomalies de la paroi abdominale (omphalocèle ou hernie ombilicale), l'hypoglycémie néonatale, l'hémihypertrophie, les anomalies affectant l'oreille et la macroglossie. Les enfants atteints du syndrome de Beckwith-Wiedemann courent des risques accrus de présenter des tumeurs embryonnaires, y compris la tumeur de Wilms et l'hépatoblastome. Ces enfants courent 18 fois plus de risques d'avoir été conçus par traitement de FIV que les enfants ne présentant le SBW¹⁵. Toutefois, le risque de SBW au sein de la population FIV est toujours minime, se situant à 1 enfant par 4 000¹⁰⁶. Le syndrome d'Angelman (un autre trouble rare de l'empreinte génomique) est caractérisé par un grave retard du développement, une absence de parole, des crises, une ataxie, l'hyperréflexivité et l'hypotonie¹⁰⁷. De plus, les études dont nous disposons ont été limitées par leur dépendance à l'égard des dossiers

de cas ou des données de questionnaire, leur incapacité à utiliser des témoins appropriés et la taille de leurs échantillons respectifs. Nous ne savons toujours pas si l'incidence accrue des altérations épigénétiques à la suite des TPA est attribuable à l'intervention de mise en culture *in vitro* proprement dite, au milieu de culture utilisé ou aux médicaments utilisés pour stimuler les ovaires. Des problèmes épigénétiques pourraient également être à l'origine de l'infertilité, les couples infertiles ayant ainsi une prévalence accrue d'anomalies épigénétiques au sein de leurs gamètes¹⁰⁸.

Indépendamment des syndromes génétiques congénitaux, il est également possible que des facteurs épigénétiques jouent un rôle crucial dans le cancer chez l'homme. Les altérations de la méthylation de l'ADN sont liées à une perturbation de l'expression génique dans une grande variété de tumeurs. La perte de l'empreinte génomique est également courante tant dans les tumeurs de l'enfance que celles de l'âge adulte; de plus, la perte de l'empreinte génomique au sein des cellules normales a récemment été liée à des antécédents personnels et familiaux accrus de cancer colorectal¹⁰⁴. Le rétinoblastome compte une fréquence de 1:17 000 au sein de la population générale. Bien qu'une étude ait démontré une hausse allant du quintuple au septuple du risque de rétinoblastome à la suite des TPA¹⁸, d'autres études n'ont constaté aucune association entre les TPA et le rétinoblastome et d'autres cancers de l'enfance^{37,38,109,110}. Qui plus est, dans le cadre d'une étude de suivi d'un an, les jumeaux issus d'une conception spontanée couraient plus de risques de présenter un cancer de l'enfance que les jumeaux issus de la FIV⁵³.

Recommandation

18. L'existence de risques précis de troubles de l'empreinte génomique et de cancer de l'enfance attribuables aux TPA est une question qui demeure sans réponse, mais qui ne peut toutefois être ignorée. Des recherches cliniques approfondies et un suivi à long terme s'avèrent requis de toute urgence pour évaluer la prévalence des troubles de l'empreinte génomique et des cancers associés aux TPA. (II-2A)

Diagnostic génétique préimplantatoire

Le diagnostic génétique préimplantatoire (DGP) est un outil de la FIV (avec ou sans IICS) grâce auquel il est possible de procéder au dépistage de l'aneuploïdie chromosomique et d'anomalies génétiques (telles que l'hémophilie, FK et la maladie de Tay Sachs) chez des embryons en étant aux débuts du stade de segmentation, et ce, avant leur transfert dans l'utérus de la patiente. La biopsie de l'embryon par DGP est habituellement effectuée au cours de la troisième journée du développement embryonnaire précoce à la suite de la FIV avec ou sans

IICS, bien que certains centres de TPA procèdent maintenant de façon systématique au DGP sur des blastocystes en étant rendus au cinquième jour de leur développement^{111,112}. Le DGP constitue une option importante pour les familles qui ne souhaitent pas adopter une stratégie de dépistage au cours de la grossesse, laquelle peut aboutir à l'avortement électif d'un fœtus anormal^{113,114}.

Des directives cliniques concernant le DGP ont été formulées par la *ESHRE Consortium*¹¹⁵. Tous les couples présentant des risques génétiques élevés, attribuables à la présence d'anomalies chromosomiques structurelles ou de maladies monogéniques, devraient se voir offrir des services de counseling non-directifs de la part d'un spécialiste en génétique. Les options génésiques et les solutions de rechange au DGP (telles que le diagnostic prénatal, le choix de ne pas procéder au dépistage, l'adoption ou le don de gamète) devraient être analysées. La fiabilité du DGP, conjointement avec des renseignements sur la signification et les limites du test diagnostique, devrait faire l'objet de discussions avec les parents. Le risque de mauvais diagnostic (0,9 %–2 % dans le cas de l'hybridation in situ en fluorescence [FISH] et 8 %–9 % dans celui de l'amplification en chaîne par polymérase [PCR])¹¹⁶ et les résultats non informatifs devraient être couverts, y compris l'option d'avoir recours au dépistage prénatal pour compléter ou confirmer les résultats du DGP. Les parents devraient être avisés des effets potentiels du DGP et des traitements associés aux TPA sur la grossesse et l'enfant. Enfin, le couple devrait bénéficier de services de counseling propres au traitement de la part des membres du centre de fertilité¹¹⁵.

Recommandation

19. L'application clinique du diagnostic génétique préimplantatoire doit mettre en balance les avantages du fait d'éviter la transmission de maladies avec les inconvénients que sont les risques médicaux et le fardeau financier associés à la FIV. Des discussions éthiques et des recherches cliniques approfondies s'avèrent requises pour évaluer les indications appropriées du DGP. (III-B)

LIMITES DES ÉTUDES

Le principal problème méthodologique que l'on trouve dans de nombreuses études évaluant l'effet des TPA tourne autour de la comparaison entre les issues des grossesses attribuables à la mise en œuvre d'un traitement chez des femmes hypofertiles et les issues des grossesses attribuables à la conception spontanée chez des femmes fertiles ou au sein de la population générale. Des différences fondamentales en ce qui concerne les caractéristiques des patientes peuvent entraîner de la confusion quant aux résultats et compliquer la distinction entre les effets des TPA et ceux de la maladie sous-jacente. Des études bien

conçues comparant, chez des femmes hypofertiles, les risques associés aux grossesses attribuables aux TPA et ceux qui sont associés aux grossesses spontanées s'avèrent requises.

Un certain nombre de problèmes méthodologiques autres affectent l'évaluation de la relation entre la procréation assistée et les issues obstétricales et périnatales indésirables. Une analyse des données démontre que ces études présentent des limites telles qu'une collecte de données rétrospectives et non standardisées, le manque de renseignements sur des facteurs parasites potentiels (tels que la parité et l'âge maternels et les complications de grossesse associées aux issues indésirables) et la taille réduite des échantillons. Il est possible que l'on ait trouvé, au sein des groupes témoins, des femmes infertiles qui ont connu une grossesse spontanée ou attribuable à l'induction de l'ovulation. Parmi les biais, on trouve les biais de traitement (modèles de pratique obstétricale tels que le déclenchement du travail ou la césarienne de convenance), les biais de signalisation et les biais de constatation. Plusieurs méta-analyses bien conçues s'étant penchées sur les issues obstétricales et périnatales soutiennent la hausse du risque d'issue indésirable qui est associée aux TPA. Bien que les évaluations rigoureuses des issues associées aux TPA présentent une qualité et un nombre de plus en plus importants, la collecte de données structurées, prospectives et exhaustives demeure importante.

RÉSUMÉ

La plupart des grossesses attribuables aux TPA ne connaissent aucune complication et aboutissent à la naissance d'un enfant en santé. Cependant, il est également clair qu'une proportion accrue de grossesses attribuables aux TPA est associée à des complications obstétricales et périnatales et qu'il est possible que les enfants issus des TPA courent plus de risques de présenter des anomalies que les enfants issus d'une conception spontanée.

La plupart des problèmes obstétricaux et pédiatriques qui surviennent à la suite du recours aux TPA sont associés aux grossesses multiples. Des lignes directrices nationales doivent être élaborées en vue de réduire le nombre d'embryons à transférer au cours d'un même cycle, et ce, afin de mettre en balance le risque de connaître une grossesse multiple et le maintien de taux de grossesse globaux acceptables. Il faut cependant souligner que le fait de limiter le nombre d'embryons à transférer au cours d'un même cycle ne diminuera pas la proportion de grossesses multiples attribuable à la superovulation et à l'insémination intra-utérine.

Même les grossesses monofoétales attribuables aux TPA chez des femmes hypofertiles sont associées à des risques

accrus de complications périnatales, d'anomalies congénitales et, peut-être, de problèmes développementaux plus tard au cours de l'enfance des rejetons ainsi produits, par comparaison avec les grossesses attribuables à la conception spontanée chez des femmes fertiles. L'étiologie précise de ces problèmes particuliers n'a pas encore été élucidée. Toutefois, les couples envisageant d'avoir recours aux TPA doivent être avisés de ces risques. Qui plus est, le caryotypage du partenaire masculin devrait toujours être offert avant la FIV-IICS, lorsqu'une oligozoospermie grave ou une azoospermie non obstructive a été dépistée. Lorsque l'on estime que l'azoospermie est attribuable à une CBAVD, le dépistage génétique de la fibrose kystique devrait être offert avant la FIV-IICS. Des services de counseling génétique et de diagnostic prénatal devraient être offerts à tous les couples qui ont réussi à obtenir une grossesse à la suite de la FIV-IICS.

Nous espérons que la nouvelle législation canadienne (projet de loi C6) contribuera à réglementer la collecte standardisée de données de surveillance des TPA; nous espérons également qu'un soutien fédéral (financement et infrastructure) sera disponible pour le suivi à long terme de cette cohorte d'enfants en fonction de ces données, de façon à ce que nous puissions en apprendre plus au sujet des issues des grossesses attribuables aux TPA. Des recherches approfondies menées au moyen d'une collecte de données bien conçue, prospective et soumise à une réglementation nationale (tenant compte des variables parasites importantes et minimisant les biais) s'avèrent requises pour aider à déterminer les facteurs qui pourraient mener aux taux accrus de problèmes constatés dans le cas des grossesses attribuables aux TPA. De tels facteurs pourraient comprendre l'infertilité proprement dite, les caractéristiques parentales, la stimulation ovarienne, l'IICS ou la mise en culture *in vitro* des embryons. Il est impératif que l'objectif des TPA demeure la naissance d'enfants uniques en santé, plutôt que la seule hausse des taux de grossesse. La présente directive clinique exige l'évaluation continue des données en évolution en ce qui concerne les effets des TPA, et ce, dans le but d'optimiser les soins aux patientes et les issues.

RÉFÉRENCES

1. US Centres for Disease Control and Prevention. « Assisted Reproductive Technology ». Disponible en ligne à <<http://www.cdc.gov/reproductivehealth/ART02/index.htm>>. Consulté le 15 novembre 2005.
2. European Society of Human Reproduction and Embryology. « European IVF Monitoring (EIM) ». Disponible en ligne à <<http://www.eshre.com/emc.asp?pageId=496>>. Consulté le 15 novembre 2005.
3. Santé Canada. « Agence canadienne de contrôle de la procréation assistée ». Disponible en ligne à <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2005/2005_67bk1_e.html>. Consulté le 30 novembre 2005.
4. Anderson AN, Gianaroli L, Nygren KG. « Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by the ESHRE », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 490–503.
5. « Assisted Reproductive Technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology (ASRM/SART) Registry », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1207–20.
6. Société canadienne de fertilité et d'andrologie. « Human assisted reproduction live birth rates in Canada ». Disponible en ligne à http://www.cfas.ca/english/news/dec5_2004.asp. Consulté le 30 novembre 2005.
7. Green NS. « Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology », *Pediatrics*, vol. 114, 2004, p. 256–9.
8. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. « Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 1154–63.
9. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. « Fetal development after assisted reproduction – a review », *Placenta*, vol. 24, 2003, p. S104–13.
10. Kovalevsky G, Rinaudo P, Coutifaris C. « Do assisted reproductive technologies cause adverse fetal outcomes? », *Fertil Steril*, vol. 79, 2003, p. 1270–2.
11. Lambert RD. « Safety issues in assisted reproductive technology: aetiology of health problems in singleton ART babies », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1987–91.
12. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. « Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19 », *Am J Hum Genet*, vol. 72, 2003, p. 156–60.
13. Maher RR, Afnan M, Barratt CL. « Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 2508–11.
14. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Sifroi JP, Flahout A, Le Blouc Y. « In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCNQ1OT gene », *Am J Hum Genet*, vol. 72, 2003, p. 1338–41.
15. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinski JG. « Outcome in the second year of life after in vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study », *Lancet*, vol. 357, 2001, p. 2080–4.
16. Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu B-L et coll. « Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects », *Am J Hum Genet*, vol. 71, 2002, p. 162–4.
17. Ørstavik KH, Eikli K, Van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O et coll. « Another case of imprinting defect in a girl with Angelman Syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection », *Am J Hum Genet*, vol. 72, 2003, p. 218–9.
18. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AYN, Boers M, Leeuwen FE. « Incidence of retinoblastoma in children born after in vitro fertilization », *Lancet*, vol. 361, 2003, p. 309–10.
19. Joffe M, Li Z. « Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy », *Fertil Steril*, vol. 62, 1994, p. 71–75.
20. Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S. « Obstetric outcome in women with subfertility », *Br J Obstet Gynecol*, vol. 112, 2005, p. 632–7.
21. Bosso O, Baird DD. « Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort », *Human Reprod*, vol. 18, 2003, p. 2478–84.
22. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. « Time to pregnancy and preterm delivery », *Obstet Gynecol*, vol. 89, 1997, p. 594–9.

23. Draper ES, Kurinczuk JJ, Abrams KR, Clarke M. « Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis », *Lancet*, vol. 353, 1999, p. 1746–9.
24. Johnson MD. « Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening », *Fertil Steril*, vol. 70, 1998, p. 397–411.
25. Shi Q, Martin RH. « Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men », *Reproduction*, vol. 121, 2001, p. 655–66.
26. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. « Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, 2005, p. 152–6.
27. Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, Ralph D, Bahadur G, Stanhope R et coll. « Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening of random groups of infertile males », *Fertil Steril*, vol. 79, 2003, p. 301–7.
28. Mak V, Zielenski J, Tsui L-C, Durie P, Zini A, Martin S et coll. « Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia », *J Am Med Assoc*, vol. 281, 1999, p. 2217–24.
29. Spurgeon D. « Men using IVF inadequately screened for cystic fibrosis », *BMJ*, vol. 318, 1999, p. 1720.
30. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and management of the Infertile Male*, Cambridge University Press, Cambridge, 2000, p. 1-102.
31. Martin RH, Rademaker AW, Greene C, Ko E, Hoang T, Barclay L et coll. « A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate and severe oligozoospermia », *Biol Reprod*, vol. 69, 2003, p. 535–9.
32. Mortimer D. « The future of male infertility management and assisted reproduction technology », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 98-110.
33. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. « The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 945–9.
34. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. « Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 611–6.
35. Källén B, Otterblad Olausson P, Nygren KG. « Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation », *Obstet Gynecol*, vol. 100, 2002, p. 414–9.
36. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. « Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2110–5.
37. Brinton LA, Krüger Kjer S, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH et coll. « Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1083–91.
38. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. « Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 604–7.
39. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. « Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, 2003, p. 513–8.
40. Zaib-un-Nisa S, Ghazal-Aswad S, Badrinath P. « Outcome of twin pregnancies after assisted reproductive techniques – a comparative study », *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 109, 2003, p. 51–54.
41. Dhont M, DeSutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. « Perinatal outcomes of pregnancies after assisted reproduction – a case-control study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, 1999, p. 688–95.
42. Loft A, Pertersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F et coll. « A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994–1997 », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2143–8.
43. Kozinsky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. « Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 82, 2003, p. 850–6.
44. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. « Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 551–63.
45. Oehsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H et coll. « Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF », *Arch Gynecol Obstet*, vol. 268, 2003, p. 256–61.
46. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. « Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 1144–53.
47. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. « Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1604–16.
48. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. « Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies », *BMJ*, vol. 328, 2004, p. 261.
49. Luke B, Brown MB, Nugent C, Gonzales-Quintero VH, Witter FR, Newman RB. « Risk factors for adverse outcomes versus assisted conception twin pregnancies », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 315–9.
50. Koivuurova S, Hartikainen A-L, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin M-R. « Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 2328–36.
51. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K-G, Wennerholm U-B. « Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 1579–85.
52. Smithers PR, Halliday J, Hale L, Talbot JM, Breheny S, Healy D. « High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in vitro fertilization twin pregnancies », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 666–8.
53. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G et coll. « Neonatal outcomes in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000 », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 435–41.
54. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman DS. « Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2636–40.
55. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Anderson AN. « Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 84, 2004, p. 75–84.
56. Glazebrook C, Sheard C, Cox S, Oates M, Ndukwe G. « Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 505–11.
57. Tully LA, Moffitt TE, Caspi A. « Maternal adjustment, parenting and child behaviour in families of school-aged twins after IVF and ovulation induction », *J Child Psychol Psych*, vol. 44, 2003, p. 316–25.
58. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. « Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 731–7.
59. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. « Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2192–8.

60. Wen SW, Kramer MS, Platt R, Demissie K, Joseph KS, Liu S. « Secular trends of fetal growth in Canada, 1981 to 1997 », *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 17, 2003, p. 347–54.
61. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. « Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997–2000 », *Pediatrics*, vol. 111, 2003, p. 1159–62.
62. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. « Births: final data for 2001 », *Natl Vital Stat Rep*, vol. 51, 2002, p. 1–102.
63. Blickstein I. « Estimation of iatrogenic monozygotic twinning rate following assisted reproduction: pitfalls and caveats », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 365–8.
64. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strauburger D, Bern O, Ron-El R. « Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1264–9.
65. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. « Incidence of monozygotic twinning with blastocyst compared to cleavage-stage transfer », *Fertil Steril*, vol. 79, 2003, p. 503–6.
66. Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. « Potentially preventable excess mortality among higher-order multiples », *Obstet Gynecol*, vol. 102, 2003, p. 679–84.
67. Lukassen HGM, Schrönbeck Y, Adang EMM, Braat DDM, Zielhuis GA, Kremer JAM. « Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1240–6.
68. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. « Guidelines on the number of embryos transferred », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 773–4.
69. Ludwig M, Schopper B, Katalinic A, Sturm R, Al-Hasani S, Diedrich K. « Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 319–24.
70. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere, Derde M-P, Camus M, Devroey P et coll. « Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999) », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 671–94.
71. Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA et coll. « Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, 2001, p. 97–103.
72. Collopy KS. « “I couldn’t think that far”: Infertile women’s decision making about multifetal reduction », *Res Nurs Health*, vol. 27, 2004, p. 75–86.
73. Bergh C, Möller A, Nilsson L, Wikland M. « Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2170–5.
74. Schreiner-Engel P, Walther VN, Mindes J, Lynch L, Berkowitz RL. « First-trimester multifetal pregnancy reduction: acute and persistent psychologic reactions », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 172, 1995, p. 541–7.
75. Garel M, Stark C, Blondel B, Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Zorn JR. « Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction: a 2-year follow-up study », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 617–22.
76. Alexander JM, Hammond KR, Steinkampf MP. « Multifetal reduction of high-order multiple pregnancy: comparison of obstetrical outcome with non-reduced twin gestations », *Fertil Steril*, vol. 64, 1995, p. 1201–3.
77. Lembed A, Selam B, Gaddipati S, Berkowitz RL, Salafia CM. « Shortened gestational age following multifetal pregnancy reduction: can chronic placental inflammation be the explanation? », *J Matern Fetal Med*, vol. 10, 2001, p. 149–54.
78. Place I, Englert Y. « A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 1388–97.
79. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S et coll. « A multicentre cohort study on the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 413–9.
80. Bonduelle M, Ponjaert I, Van Steirteghem A, Derde M-P, Devroey P, Liebaers I. « Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 342–50.
81. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verté D, Heiman M et coll. « Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 2791–7.
82. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm U, Tarlatzis BC et coll. « The influence of assisted reproduction on family functioning and children’s socio-emotional development: results from a European study », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1480–7.
83. Ericson A, Källén B. « Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 504–9.
84. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. « Follow-up of children born after ICSI », *Hum Reprod*, vol. 18, 2002, p. 111–6.
85. Chen CP, Lin SP, Hwu YM, Chang TY, Wang W. « Prenatal identification of fetal overgrowth, abdominal wall defect, and neural tube defect in pregnancies achieved by assisted reproductive technology », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 396–400.
86. Chen SH, Lee MF, Chang FM. « Early prenatal diagnosis of multiple midline defects and limb anomalies in one fetus of triplets undergoing an in vitro fertilization program with laser assisted hatching », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 599–610.
87. Hirokawa S, Uotomi H, Futatani T, Sasaki Y, Ogawa J, Sakai M et coll. « A case of body stalk anomaly arising in the second baby of a triplet pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer », *Pediatr Surg Int*, vol. 19, 2003, p. 223–5.
88. Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, Romitti PA. « Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993–1997 », *Pediatrics*, vol. 111, 2003, p. 1163–6.
89. Shanske AI, Pande S, Aref K, Vega-Rich C, Brion L, Reznik S et coll. « Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS) in triplet pregnancy after IVF and CVS », *Birth Defect Res*, vol. 67, 2003, p. 467–71.
90. Wood HM, Trock BJ, Gearhart JP. « In vitro fertilization and the cloacal-bladder exstrophy epispadias complex: is there an association? », *J Urol*, vol. 169, 2003, p. 1512–5.
91. Wennerholm U-B, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson, Wikland M et coll. « Incidence of congenital malformations in children born after ICSI », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 944–8.
92. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. « The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 725–30.
93. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M et coll. « Incidence of congenital malformations in children born after ICSI », *Hum Reprod*, vol. 15, 2000, p. 944–8.
94. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A et coll. « Prenatal testing in ICSI pregnancies; incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2600–14.
95. Aran B, Blanco J, Vidal F, Vendrell JM, Egozcue S, Barri PN et coll. « Screening for abnormalities of chromosomes X, Y and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program », *Fertil Steril*, vol. 72, 1999, p. 699–701.

96. Rodrigo L, Rubio C, Mateu E, Simón C, Remohí J, Pellicer A et coll. « Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 118–23.
97. Samli H, Solak M, Imirzaliolu N, Beyath Y, Dımpek S, Kahraman S. « Fetal chromosomal analysis of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection with amniotic tissue culture », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 847–50.
98. Ghisoni L, Ferrazzi E, Castagna C, Setti PEL, Masini AC, Pigni A. « Prenatal diagnosis after ART success: the role of early combined screening tests in counseling pregnant patients », *Placenta*, vol. 24, 2003, p. S99–103.
99. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgrès J, Bernard M-A et coll. « French Collaborative Group. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 1073–6.
100. Shulman LP, Phillips OP, Cervetti TA. « Maternal serum analyte levels after first-trimester multifetal reduction », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, 1996, p. 1072–4.
101. Shulman A, Maumon R. « Mid-gestation Down syndrome screening test and pregnancy outcome among unstimulated assisted-conception pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 625–8.
102. Elimian A, Demsky M, Figueroa R, Ogbur P, Spitzer AR, Quirk JG. « The influence of IVF, multiple gestation and miscarriage on the acceptance of genetic amniocentesis », *Prenat Diagn*, vol. 23, 2003, p. 501–3.
103. Niemitz EL, Feinberg AP. « Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation », *Am J Hum Genet*, vol. 74, 2004, p. 599–609.
104. Clayton-Smith J. « Genomic imprinting as a cause of disease », *BMJ*, vol. 327, 2003, p. 1121–2.
105. Halliday J, Oke K, Brehney S, Algar E, Amor DJ. « Beckwith-Wiedemann Syndrome and IVF: a case control study », *Am J Hum Genet*, vol. 75, 2004, p. 526–8.
106. Lucifero D, Chaillet JR, Trasler JM. « Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology », *Hum Reprod*, vol. 10, 2004, p. 3–8.
107. Chapin RE, Robbins WA, Schieve LA, Sweeney AM, Tabacova SA, Tomashek KM. « Off to a good start: the influence of pre- and periconceptual exposures, parental fertility, and nutrition on children's health », *Environ Health Perspec*, vol. 112, 2004, p. 69–78.
108. Clayton-Smith J, Laan L. « Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects », *J Med Genet*, vol. 40, 2003, p. 87–95.
109. Bradbury BD, Jick H. « In vitro fertilization and childhood retinoblastoma », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 58, 2004, p. 209–11.
110. Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE. « Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 2451–8.
111. de Boer KA, Catt JW, Jansen RP, Leigh D, McArthur S. « Moving to blastocyst biopsy for preimplantation genetic diagnosis and single embryo transfer at Sydney IVF », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 295–8.
112. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M et coll. « Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 2849–58.
113. Gianaroli L, Magli MC, Fiorentino F, Baldi M, Ferraretti AP. « Clinical value of preimplantation genetic diagnosis », *Placenta*, vol. 24, 2003, p. S77–83.
114. He J, McDermott DA, Song Y, Gilbert F, Kligman I, Basson CT. « Pre-implantation genetic diagnosis of human congenital heart malformation and Holt-Oram Syndrome », *Am J Med Genet*, vol. 126A, 2004, p. 93–98.
115. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA et coll. « ESHRE PGD Consortium “Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screen (PGS)” », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 35–48.
116. Sermon K, Moutou C, Harper J, Geraedts J, Scriven P, Wilton L et coll. « ESHRE PGD Consortium data collection IV: May–December 2001 », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 19–34.
117. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994.