

Procréation assistée

Critères médicaux d'admissibilité aux traitements financés publiquement et innocuité de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*

Note informative rédigée par **Geneviève Martin**

Faits saillants

Dans divers pays, la procréation assistée est financée avec les fonds publics et on en limite l'admissibilité à l'aide de critères médicaux. L'infertilité clinique, qui représente une indication de la procréation assistée, figure parmi ces critères. Il en existe néanmoins plusieurs définitions, et les principales différences résident dans l'âge seuil de la femme (35 ou 37 ans) et dans la durée (de 6, 12 ou 24 mois) de l'incapacité à obtenir une grossesse, et ce, malgré des rapports sexuels fréquents et non protégés. Quelques États exigent que l'infertilité soit plutôt révélée par le diagnostic d'une condition médicale (trompes utérines bloquées, etc.). Des autorités compétentes énoncent une définition de l'infertilité pour les couples hétérosexuels et une autre pour les couples homosexuels, les femmes seules ou les hommes seuls. On trouve aussi des politiques qui ont été mises en place et selon lesquelles les personnes qui ont eu recours à une procédure de stérilisation ne sont pas admissibles.

Les autres critères médicaux d'admissibilité qui sont utilisés sont principalement des variables qui touchent plus particulièrement la femme : son âge, son indice de masse corporelle et ses habitudes en matière de tabagisme. La qualité de la preuve demeure toutefois contestable, surtout parce que, dans une grande proportion des études sur le sujet, les facteurs de confusion importants comme l'âge ne sont pas pris en considération. Enfin, une autre indication de la procréation assistée qui est utilisée comme critère d'admissibilité est la présence, chez les futurs parents, d'une maladie génétique grave. En effet, la transmission de ces maladies peut être évitée grâce au diagnostic génétique préimplantatoire qui est alors pratiqué dans le cadre des traitements de procréation assistée.

Des effets indésirables qui se manifestent à court terme, et qui sont parfois graves, sont associés aux traitements de fécondation *in vitro*. Quoique majoritairement rassurants, les effets à long terme de ces traitements sont cependant moins bien étudiés. Plus particulièrement, l'innocuité (pour les femmes et leurs enfants) de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* n'est pas documentée. Ainsi, d'autres études, dont la durée du suivi serait suffisamment longue, sont nécessaires afin d'établir de solides conclusions.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteur

Geneviève Martin, Ph. D.

Collaborateurs

Andrée Fortin, Ph. D.

Frédéric Breton, B. Sc.

Direction

Michel LeBrun, M.B.A., Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Traduction

Mark Wickens

Mise en pages

Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015

Bibliothèque et Archives Canada, 2015

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-72509-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Procréation assistée - critères médicaux d'admissibilité aux traitements financés publiquement et innocuité de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*. Note informative rédigée par Geneviève Martin, Québec, QC : INESSS 2015; 65 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes et experts accompagnateurs

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour cette note informative, les lecteurs externes sont :

D^r François Bissonnette, obstétricien, gynécologue et fertologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal. Directeur médical d'Ovo Fertilité, Montréal

M. Pascal Desrosiers, chef embryologiste, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal

Pour cette note informative, les experts accompagnateurs sont :

D^r Serge Bélisle, obstétricien, gynécologue et fertologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Professeur titulaire, Université de Montréal

D^r Michael H. Dahan, obstétricien, gynécologue et endocrinologue de la reproduction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal. Professeur adjoint, Université McGill, Montréal

Autres contributions

Outre les lecteurs externes et les experts accompagnateurs, l'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M. André Jean, Secrétaire général et conseiller à l'éthique à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Déclaration de conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
SUMMARY.....	ii
SIGLES ET ACRONYMES.....	iii
GLOSSAIRE	iv
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Méthodologie générale	2
1.1.1 Paramètres d'intérêt et questions d'évaluation	2
1.1.2 Recherche documentaire et sélection des publications.....	2
1.1.3 Appréciation des publications	3
1.1.4 Extraction des données	3
1.2 Précisions sur le chapitre 3 et le chapitre 4.....	3
1.2.1 Sélection des publications qui portent sur d'éventuels critères d'admissibilité à la procréation assistée (chapitre 3).....	3
1.2.2 Recherche documentaire et sélection des publications sur l'innocuité de la fécondation <i>in vitro</i> (chapitre 4)	4
2 Procréation assistée	6
2.1 Généralités.....	6
2.1.1 Induction de l'ovulation ou stimulation simple de l'ovulation.....	6
2.1.2 Insémination intra-utérine	6
2.1.3 Fécondation <i>in vitro</i>	6
2.1.4 Diagnostic génétique préimplantatoire.....	7
2.2 Encadrement.....	8
2.2.1 Au Canada.....	8
2.2.2 Au Québec	8
3 Infertilité clinique et autres indications ou contre-indications médicales comme critères d'admissibilité à la procréation assistée.....	11
3.1 Définitions de l'infertilité clinique	17
3.2 Expériences hors Québec de l'utilisation de l'infertilité clinique comme critère d'admissibilité à la procréation assistée	17
3.3 Indications et contre-indications médicales (autres que l'infertilité clinique).....	18
3.3.1 Âge de la femme.....	18
3.3.2 Indice de masse corporelle de la femme.....	19
3.3.3 Tabagisme chez la femme	20

3.3.4	Durée de l'infertilité	20
3.3.5	Autres	21
3.4	Expériences hors Québec portant sur l'utilisation de critères d'admissibilité à la procréation assistée qui se réfèrent à des indications et contre-indications médicales	21
3.4.1	Politique du New Zealand Ministry of Health	21
3.4.2	Politiques des diverses autorités au Royaume-Uni	23
4	Innocuité de la fécondation <i>in vitro</i>	26
4.1	Effets indésirables des traitements de fécondation <i>in vitro</i>	26
4.2	Certains autres effets indésirables attribuables aux traitements de fécondation <i>in vitro</i>	26
4.2.1	Effets généraux	27
4.2.2	Effets spécifiques à la répétition des cycles	28
	DISCUSSION	29
	CONCLUSION.....	32
	ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	33
	ANNEXE B SÉLECTION DES PUBLICATIONS	37
	ANNEXE C GRILLES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES REVUES SYSTÉMATIQUES ET DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES.....	38
	ANNEXE D TABLEAUX RÉSUMÉS DES MÉTA-ANALYSES INCLUSES DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES DANS LE RAPPORT DE LA HTPU DE L'UNIVERSITY OF ALBERTA ET QUI FONT ÉTAT DES EFFETS DE CERTAINS FACTEURS SUR LA FÉCONDATION <i>IN VITRO</i>	44
	ANNEXE E TABLEAUX RÉSUMÉS DES ÉTUDES SUR L'INNOCUITÉ DE LA FÉCONDATION <i>IN VITRO</i>	55
	RÉFÉRENCES.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Étendue de la couverture de la procréation assistée et critères médicaux qui la limitent dans des pays qui la financent publiquement.....	12
Tableau 2	Critères d'admissibilité à une consultation en fertilité dans le système de santé public de la Nouvelle-Zélande.....	21
Tableau 3	Effets indésirables connus, pour la femme, de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire.....	26
Tableau C-1	Grille d'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR	38
Tableau C-2	Grille d'évaluation de la qualité des études observationnelles	40
Tableau D-1	Effet de l'âge de la femme sur l'issue de la fécondation <i>in vitro</i>	44
Tableau D-2	Effet de l'indice de masse corporelle de la femme sur les traitements de fécondation <i>in vitro</i> et leur issue.....	45
Tableau D-3	Effet du tabagisme chez la femme sur l'issue de la fécondation <i>in vitro</i>	53
Tableau D-4	Effet de la durée de l'infertilité sur l'issue de la fécondation <i>in vitro</i>	54

Tableau E-1 Résultats des méta-analyses incluses dans les deux revues systématiques retenues sur l'innocuité générale de la fécondation <i>in vitro</i> pour les femmes ou les enfants.....	55
Tableau E-2 Résultats des trois études observationnelles retenues sur l'innocuité générale de la fécondation <i>in vitro</i>	57
Tableau E-3 Résultats de l'étude observationnelle retenue sur l'innocuité, pour les femmes, de la répétition des cycles de fécondation <i>in vitro</i>	59

LISTE DES FIGURES

Encadré 1 Exemples d'activités médicales et de services couverts dans le cadre du Programme québécois de procréation assistée.....	10
Encadré 2 Critères qui servent à déterminer l'admissibilité à la procréation assistée en Nouvelle-Zélande	22
Figure B-1 Schéma de la sélection de publications ayant trait aux paramètres d'intérêt	37

RÉSUMÉ

La présente note informative est une revue de la littérature qui porte sur certaines dimensions, d'ordre médical, de la procréation assistée. Mentionnons qu'au Québec, depuis le déploiement du Programme québécois de procréation assistée en 2010, les médicaments et bon nombre d'activités médicales et de services de procréation assistée sont maintenant remboursés. Or, les seuls critères d'admissibilité à ce programme sont que la femme soit en âge de procréer et qu'elle possède une carte d'assurance maladie valide.

Tout d'abord, les critères médicaux pouvant servir à baliser l'admissibilité aux traitements de procréation assistée qui sont financés publiquement ont été évalués. Ensuite, l'innocuité (pour les femmes et leurs enfants) de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* a été examinée.

Il en ressort que, parmi les critères médicaux d'admissibilité qui sont utilisés dans divers pays, on trouve l'infertilité clinique (une indication de la procréation assistée). Il en existe néanmoins plusieurs définitions, et les principales différences résident dans l'âge seuil de la femme (35 ou 37 ans) et dans la durée (de 6, 12 ou 24 mois) de l'incapacité à obtenir une grossesse, et ce, malgré des rapports sexuels fréquents et non protégés. Quelques États exigent que l'infertilité soit plutôt révélée par le diagnostic d'une condition médicale (trompes utérines bloquées, etc.). Des autorités compétentes énoncent une définition de l'infertilité pour les couples hétérosexuels et une autre pour les couples homosexuels, les femmes seules ou les hommes seuls. On trouve aussi des politiques qui ont été mises en place et selon lesquelles les personnes qui ont eu recours à une procédure de stérilisation ne sont pas admissibles.

Les autres critères médicaux d'admissibilité qui sont utilisés sont principalement des variables qui touchent plus particulièrement la femme : son âge, son indice de masse corporelle et ses habitudes en matière de tabagisme. La qualité de la preuve demeure toutefois contestable, surtout parce que, dans une grande proportion des études sur le sujet, les facteurs de confusion importants comme l'âge ne sont pas pris en considération. Enfin, une autre indication de la procréation assistée qui est utilisée comme critère d'admissibilité est la présence, chez les futurs parents, d'une maladie génétique grave. En effet, la transmission de ces maladies peut être évitée grâce au diagnostic génétique préimplantatoire qui est alors pratiqué dans le cadre des traitements de procréation assistée.

Des effets indésirables qui se manifestent à court terme, et qui sont parfois graves, sont associés aux traitements de fécondation *in vitro*. Quoique majoritairement rassurants, les effets à long terme de ces traitements sont cependant moins bien étudiés. Plus particulièrement, l'innocuité (pour les femmes et leurs enfants) de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* n'est pas documentée. Ainsi, d'autres études, dont la durée du suivi serait suffisamment longue, sont nécessaires afin d'établir de solides conclusions.

SUMMARY

Assisted Reproduction

Medical eligibility criteria for publicly funded treatments and safety of repeated steps of *in vitro* fertilization cycles

This information brief is a literature review aimed at providing guidance regarding certain medical aspects of assisted reproduction. It will be noted that in Québec, assisted reproduction drugs and a good number of assisted reproduction medical procedures and services have been covered since the implementation of the Québec Assisted Reproduction Program in 2010. However, the only eligibility criteria for this program are that the woman be of childbearing age and have a valid health insurance card.

First, the medical criteria that can serve to frame eligibility for publicly funded assisted reproduction treatments were evaluated. Subsequently, the safety (for women and their children) of repeated steps of *in vitro* fertilization cycles was examined.

One of the medical criteria used in different countries is clinical infertility (an indication for assisted reproduction). However, there are several definitions of clinical infertility, the main differences being the cutoff age for the woman (35 or 37 years) and the duration (6, 12 or 24 months) of the inability to achieve pregnancy despite frequent unprotected sexual intercourse. Some jurisdictions require that infertility be based on the diagnosis of a medical condition (such as blocked Fallopian tubes), and certain competent authorities spell out one definition of infertility for heterosexual couples and another for homosexual couples, single women or single men. In addition, policies have been put in place under which individuals who have undergone a sterilization procedure are not eligible.

The other medical eligibility criteria used are mostly variables that specifically concern the woman: her age, her body mass index, and her lifestyle habits in terms of smoking. However, the quality of the evidence is questionable, especially since significant confounding factors, such as age, are not taken into account in a large proportion of the studies on this topic. Lastly, another indication for assisted reproduction used as an eligibility criterion is a serious genetic disease in the future parents, since the transmission of such diseases can be prevented through preimplantation genetic diagnosis within the context of assisted reproduction.

Short-term adverse effects, which are sometimes serious, are associated with *in vitro* fertilization treatments. Although mostly reassuring, the long-term effects of these treatments are less well studied. More specifically, the safety (for women and their children) of repeated steps of *in vitro* fertilization cycles is not documented. Further studies with a sufficiently long follow-up are therefore needed to draw any firm conclusions.

SIGLES ET ACRONYMES

AMH	<i>Anti-Müllerian hormone</i> (en français hormone antimüllérienne)
AMSTAR	<i>Assessment of multiples systematic reviews</i>
CCG	Clinical Commissioning Groups (Angleterre)
CDBI	Comité directeur de bioéthique (Conseil de l'Europe)
CPAC	<i>Clinical priority assessment criteria</i>
ECR	Essai clinique randomisé
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i> (en français hormone folliculostimulante)
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority (Royaume-Uni)
HTPU	Health Technology and Policy Unit (Alberta)
IFFS	International Federation of Fertility Societies
IICS	Injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde
IIU	Insémination intra-utérine
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
ISQ	Institut de la statistique du Québec
MeSH	Medical Subject Headings
MHS	Maccabi Healthcare Services (Israël)
NCC-WCH	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Angleterre et Pays de Galles)
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Angleterre et Pays de Galles)
NIG	National Infertility Group (Écosse)
OMS	Organisation mondiale de la santé
SHSO	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
WAM CCG	Windsor Ascot et Maidenhead Clinical Commissioning Group (Angleterre)
WHSSC	Welsh Health Specialised Services Committee (Pays de Galles)

GLOSSAIRE

Cycle de fécondation *in vitro*

Les principales étapes d'un cycle de fécondation *in vitro* sont :

1. la stimulation des ovaires;
2. le prélèvement des ovules;
3. la fécondation *in vitro* proprement dite;
4. le transfert d'embryon.

Ainsi, un cycle de fécondation *in vitro* est comptabilisé lorsqu'un transfert a été fait, et plusieurs transferts d'embryon peuvent découler d'une même stimulation ovarienne. Il s'agit d'un « cycle stimulé » lorsque l'on a recours à la stimulation ovarienne et d'un « cycle naturel » s'il y a absence de stimulation ovarienne.

Gonadotrophine

Hormone sécrétée par l'hypophyse, qui stimule l'activité et la sécrétion hormonale des gonades (ovaires et testicules). Il existe deux gonadotrophines : l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante¹.

Grossesse ectopique

Grossesse au cours de laquelle l'implantation se produit ailleurs que dans la cavité utérine [Zegers-Hochschild *et al.*, 2009].

Grossesse chimique

Augmentation transitoire de l'hormone gonadotrophine chorionique dans le sérum de la femme, et ce, en l'absence de sac gestationnel [Schieve *et al.*, 2002].

Grossesse clinique

Grossesse diagnostiquée par une échographie qui montre un ou plusieurs sacs gestationnels ou des signes probants de grossesse [Zegers-Hochschild *et al.*, 2009].

Grossesse évolutive

La grossesse évolutive (en anglais *ongoing pregnancy*) est caractérisée par la présence d'une activité cardiaque du fœtus observable à l'occasion d'une échographie avec une sonde vaginale, qui est pratiquée à douze semaines de gestation [Custers *et al.*, 2012].

Parité

Nombre de grossesses qu'une femme a eues et qui ont franchi le stade de viabilité².

¹ Encyclopédie Larousse. Disponible à : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/gonadotrophine/13372> (consulté le 24 mars 2014).

² Communication électronique personnelle avec le D^r Bélisle (26 mai 2014).

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)

Complication de la stimulation des ovaires à l'aide d'une intervention médicale. Il s'agit d'une réponse exagérée, potentiellement mortelle, dans laquelle les ovaires libèrent des substances vasoactives et angiogéniques qui augmentent la perméabilité capillaire et causent l'accumulation de fluides dans les espaces extravasculaires [Zivi *et al.*, 2010]. Il en résulte des kystes ovariens d'un volume important et une atteinte systémique multiple³.

³ Communication électronique personnelle avec le D^r Bélisle (26 mai 2014).

INTRODUCTION

La procréation assistée désigne divers moyens, comme l'insémination intra-utérine et la fécondation *in vitro*, par lesquels la médecine peut aider des individus, par exemple les personnes infertiles et celles qui sont porteuses d'une maladie transmissible à leur progéniture, à concevoir un enfant. De façon générale, on peut dire que l'infertilité⁴ est causée par une défaillance du système reproducteur (féminin ou masculin), qui elle-même peut être due à une malformation, une infection, un traumatisme, un traitement (contre le cancer, par exemple), etc.

Au Canada, selon les données recueillies en 2009-2010⁵, la prévalence de l'infertilité oscille entre 11,5 % et 15,7 % (selon la probabilité de conception⁶). Ces chiffres révèlent d'ailleurs qu'elle a augmenté par rapport aux résultats de 1984 et de 1992. Cette prévalence accrue peut s'expliquer en partie par le report de la grossesse, qui est observé depuis plusieurs décennies [Bushnik *et al.*, 2012]. Ici et ailleurs, les couples ont en effet une propension à attendre jusqu'à la trentaine, voire la quarantaine, avant de fonder une famille [Liu et Case, 2011]. Or, la quantité et la qualité des ovules (et donc la fécondité féminine) diminuent au fur et à mesure que les femmes avancent en âge [Balasch et Gratacos, 2012]. Ainsi, on peut penser que cette tendance à retarder l'âge de la grossesse aura un impact grandissant, notamment sur la demande en soins de santé [Joseph *et al.*, 2005]. En Écosse, par exemple, on note déjà que le recours à la fécondation *in vitro* a augmenté parce que des couples remettent à plus tard le moment d'avoir un enfant [Scottish Government, 2013].

Au Québec, les traitements de procréation assistée ont, par le passé, fait l'objet d'un crédit d'impôt. Depuis le déploiement, en août 2010, du Programme québécois de procréation assistée, ces traitements sont maintenant financés publiquement. Or, les seuls critères d'admissibilité à ce programme sont que la femme soit en âge de procréer et qu'elle possède une carte d'assurance maladie valide. Autrement, la décision revient au médecin traitant.

Dans ce contexte, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a étudié certaines dimensions, d'ordre médical, de la procréation assistée. Plus particulièrement, les critères possibles d'admissibilité à la procréation assistée (infertilité clinique et autres indications ou contre-indications des traitements de procréation assistée) et les expériences hors Québec de l'utilisation de tels critères ont été cherchés, ainsi que les données portant sur l'innocuité, pour les femmes et les enfants concernés, de la réitération⁷ dans les cycles de fécondation *in vitro*.

⁴ L'infertilité est aussi nommée hypofertilité (en anglais subfertility) [HTPU, 2013].

⁵ Les données qui ont été utilisées sont issues du volet portant sur l'infertilité de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2009-2010 menée par Santé Canada. La population cible regroupait les couples composés d'un homme et d'une femme (âgée de 18 à 49 ans) vivant ensemble en résidence privée dans l'une des dix provinces du pays [Bushnik *et al.*, 2012].

⁶ La probabilité de conception a été définie de trois manières : 1) aucune forme de contraception n'a été utilisée pendant les 12 derniers mois; 2) aucune forme de contraception n'a été utilisée pendant les 12 derniers mois et des rapports sexuels se sont produits durant cette période; 3) aucune forme de contraception n'a été utilisée pendant les 12 derniers mois, des rapports sexuels se sont produits durant cette période et la femme a déjà essayé de devenir enceinte avec son partenaire actuel [Bushnik *et al.*, 2012].

⁷ La réitération correspond à la répétition de certaines étapes d'un cycle de fécondation *in vitro*, surtout les étapes de stimulation ovarienne et de ponction des ovules, qui est faite en raison d'interruptions de traitement se produisant avant le transfert d'embryon. En principe, au Québec, comme un cycle de fécondation *in vitro* n'est compté que lorsque le transfert d'embryon a été fait, plus de trois stimulations ovariennes et plus de trois ponctions d'ovules peuvent être faites même si le nombre de cycles de fécondation *in vitro* couverts est de trois au maximum.

1 MÉTHODOLOGIE

La présente note informative est une revue de la littérature qui touche certaines dimensions, d'ordre médical, de la procréation assistée.

1.1 Méthodologie générale

1.1.1 Paramètres d'intérêt et questions d'évaluation

Les paramètres évalués sont au nombre de deux :

- Les critères possibles d'admissibilité à la procréation assistée. Ce paramètre regroupe l'infertilité clinique et les autres indications et contre-indications médicales des traitements de procréation assistée.
- L'innocuité, pour les femmes et leurs enfants, de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*.

Plus en détail, le travail a été fait dans le but de répondre aux cinq questions d'évaluation suivantes :

- Comment définit-on l'infertilité clinique?
- Quelles sont les expériences à l'extérieur du Québec où une définition de l'infertilité clinique a été utilisée comme critère d'admissibilité à la procréation assistée?
- Quelles sont les indications et contre-indications médicales qui pourraient se traduire en critères d'admissibilité à la procréation assistée?
- Quelles sont les expériences à l'extérieur du Québec où des indications et contre-indications médicales ont été utilisées comme critères d'admissibilités à la procréation assistée?
- Quelles sont les données disponibles concernant l'innocuité, pour les femmes et leurs enfants, de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*?

1.1.2 Recherche documentaire et sélection des publications

Les stratégies qui ont été utilisées pour la recherche de documents portant sur les paramètres d'intérêt figurent à l'annexe A. De plus, divers sites Web (sites d'autres organisations et d'organismes gouvernementaux, d'associations professionnelles, etc.) ont été mis à profit afin de compléter la recherche d'information. Seulement les publications en anglais et en français et portant sur les humains ont été considérées. La sélection des publications est schématisée dans la figure B-1 de l'annexe B.

La section 1.2 montre des particularités qui touchent la recherche documentaire et la sélection des publications qui ont été faites en vue des analyses présentées dans le chapitre 3 et le chapitre 4.

1.1.3 Appréciation des publications

La qualité des revues systématiques a été évaluée à l'aide de la grille AMSTAR (en anglais *Assessment of Multiple Systematic Reviews*) tirée de Shea et ses collaborateurs [2007] (voir le tableau C-1 de l'annexe C). Chaque score obtenu avec cette grille a été interprété selon qu'il était égal ou inférieur à 3 : mauvaise qualité; entre 4 et 7 : qualité moyenne; entre 8 et 11 : bonne qualité.

L'évaluation de la qualité des études observationnelles a quant à elle été faite selon les critères de la grille présentée au tableau C-2 de l'annexe C. Chaque score a été interprété selon qu'il était égal ou inférieur à 8 : mauvaise qualité; entre 9 et 12 : qualité moyenne; entre 13 et 16 : bonne qualité; entre 17 et 20 : très bonne qualité.

1.1.4 Extraction des données

L'extraction des données a été faite par l'auteure (GM), puis vérifiée par deux collaborateurs (AF et FB).

1.2 Précisions sur le chapitre 3 et le chapitre 4

1.2.1 Sélection des publications qui portent sur d'éventuels critères d'admissibilité à la procréation assistée (chapitre 3)

Les trois publications suivantes ont été retenues comme principales sources d'information.

1. Le rapport d'évaluation de la Health Technology and Policy Unit (HTPU) de l'University of Alberta [HTPU, 2013].

Ce rapport, publié en février 2013, porte sur la procréation assistée dans le traitement de l'infertilité. Il vise à aider le ministère de la santé albertain à savoir, notamment, si cette province doit réglementer la procréation assistée [HTPU, 2013]. Le rapport comprend : une revue systématique de la littérature, de qualité moyenne⁸, qui porte sur l'innocuité et l'efficacité clinique; une évaluation économique; une synthèse des données à caractère social; et un résumé des politiques au Canada et ailleurs.

Plus précisément, il s'agit d'une revue systématique de revues systématiques qui portent sur l'efficacité clinique de la fécondation *in vitro*. Parmi ces publications, huit ont évalué les répercussions, sur les traitements de procréation assistée, de certains facteurs étudiés surtout chez la femme, par exemple l'âge, l'indice de masse corporelle et le tabagisme. Les publications en question, soit une revue systématique sans méta-analyse et sept revues systématiques avec méta-analyses, sont toutes de qualité moyenne⁹. La principale lacune des méta-analyses en question est qu'un ajustement pour des facteurs de confusion, comme l'âge, n'a été fait que trop rarement. Ainsi, les résultats doivent être interprétés avec circonspection.

La plupart des résultats des revues systématiques qui ont servi à l'analyse de la HTPU sont résumés dans les tableaux D-1 à D-4 de l'annexe D.

⁸ Notre évaluation de la qualité de la revue systématique publiée par la HTPU en 2013 a généré un score de 7/11 avec la grille AMSTAR. La principale lacune de cette revue systématique est que la qualité des études retenues n'a pas été utilisée pour formuler les conclusions.

⁹ Notre évaluation de la qualité de ces publications a généré des scores qui oscillaient entre 4/11 et 7/11 avec la grille AMSTAR.

Certes, les couples infertiles qui ont réussi à concevoir un enfant sans l'aide de traitements peuvent avoir une infertilité moins sévère que les couples qui ont recours aux traitements. Néanmoins, l'utilisation d'un groupe de référence composé d'individus infertiles n'ayant pas eu recours à la fécondation *in vitro*, par exemple, constitue la meilleure façon de réduire l'effet que l'infertilité¹⁷ peut avoir sur les résultats [Zhu *et al.*, 2007]. Ainsi, pour les fins de la présente note informative, uniquement les études sur l'innocuité de la fécondation *in vitro* dans lesquelles les chercheurs ont pris soin de garder au minimum l'influence de ces facteurs de confusion ont été considérées.

¹⁷ L'infertilité *per se* est notamment associée à des risques plus élevés de naissance avant terme [Henriksen *et al.*, 1997] et de fausse couche [Joffe et Li, 1994].

2 PROCRÉATION ASSISTÉE

2.1 Généralités

Selon Santé Canada, la procréation assistée désigne les activités qui visent à faciliter la procréation¹⁸. Ces dernières incluent l'induction de l'ovulation ou la stimulation simple de l'ovulation, l'insémination intra-utérine, la fécondation *in vitro* et le diagnostic génétique préimplantatoire. Dans certains cas, les ovules, les spermatozoïdes ou les embryons utilisés proviennent de dons.

2.1.1 Induction de l'ovulation ou stimulation simple de l'ovulation

À l'aide de médicaments, l'ovulation peut être induite chez les femmes qui n'ovulent pas ou stimulée chez celles qui ovulent. La stimulation simple de l'ovulation vise à recruter un ou deux follicules ovariens et à provoquer leur maturation, puis la libération d'un ou de deux ovules au maximum. La fécondation doit se produire par la suite et elle est alors le résultat d'une relation sexuelle ou d'une insémination intra-utérine [Brochet *et al.*, 2013].

2.1.2 Insémination intra-utérine

L'insémination intra-utérine consiste à injecter, au fond de l'utérus et à l'aide d'un fin cathéter, un échantillon de sperme frais ou décongelé, qui a d'abord été obtenu par masturbation puis lavé. Elle est effectuée juste avant l'ovulation [Wang et Swerdloff, 2013]. Des médicaments, comme la progestérone, sont parfois utilisés afin de soutenir la phase post-ovulatoire [Brochet *et al.*, 2013].

2.1.3 Fécondation *in vitro*

Lorsque l'on a recours à la fécondation *in vitro*, dans un premier temps, il faut généralement stimuler les ovaires¹⁹ à l'aide d'hormones exogènes²⁰, ce qui permet le recrutement et la maturation de plusieurs follicules ovariens. Il existe par ailleurs différents protocoles de stimulation, et c'est le profil de la patiente (âge, réponse aux tentatives précédentes, etc.) qui dicte le choix du médecin. Après le développement adéquat des follicules grâce à cette stimulation, l'ovulation est déclenchée par une dose unique d'une hormone – généralement la

¹⁸ L'information est tirée du site Web de Santé Canada, *Glossaire – Procréation assistée*, disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/reprod/gloss-fra.php> (consulté le 25 mars 2014).

¹⁹ Dans certains cas, la fécondation *in vitro* peut être réalisée dans un cycle naturel. La quantité de médicaments est alors nettement moindre, voire nulle. Par contre, les chances de grossesse sont aussi diminuées. L'information est tirée du site Web du Département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale du Centre hospitalier universitaire vaudois (Suisse), *Cycle FIV*, disponible à : http://www.chuv.ch/cycle_fiv.pdf (consulté le 4 octobre 2013).

²⁰ La stimulation ovarienne en vue de la fécondation *in vitro* s'effectue par des injections sous-cutanées quotidiennes de gonadotrophines. Un analogue de la gonadolibérine peut également être injecté afin de prévenir une ovulation précoce [Brochet *et al.*, 2013]. Ces injections peuvent aussi être précédées de la prise d'un contraceptif hormonal qui permet alors de synchroniser tous les petits follicules ovariens pour une stimulation plus harmonieuse et un meilleur contrôle du moment où aura lieu le prélèvement des ovules (information tirée du site Web du Département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale du Centre hospitalier universitaire vaudois à Lausanne, *Cycle FIV*, disponible à : http://www.chuv.ch/cycle_fiv.pdf (consulté le 4 octobre 2013)). Le monitoring des injections de gonadotrophines doit être fait en surveillant étroitement la concentration de l'estradiol dans le sérum et le diamètre des follicules ovariens [Rizk et Smits, 1992]. Cette dernière mesure est faite par échographie à l'aide d'une sonde placée dans le vagin.

gonadotrophine chorionique qui est injectée à un moment précis, c'est-à-dire environ 35 heures avant le prélèvement des ovules. Les ovules sont prélevés, sous anesthésie locale avec sédation, à l'aide d'une aiguille guidée par une sonde entrée dans le vagin. De fait, l'aiguille traverse la paroi vaginale afin de pénétrer les ovaires où se trouvent les follicules qui contiennent les ovules. La femme commence par la suite à prendre des médicaments (progestérone, etc.) qui visent à mimer la phase post-ovulatoire et à préparer l'endomètre à l'implantation d'un embryon [Brochet *et al.*, 2013].

Après avoir obtenu les ovules (par ponction) et les spermatozoïdes (par masturbation ou par ponction), on les lave et on procède à la fécondation *in vitro* proprement dite. Cela signifie que, au laboratoire d'embryologie, les spermatozoïdes les plus vigoureux sont mis en présence des ovules matures afin que la fécondation de ces derniers se produise, et ce, dans un milieu de culture cellulaire qui mime l'environnement naturel des trompes utérines. Dans certains cas, un spécialiste en la matière procède à l'injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (IICS) qui a été sélectionné. Cette étape a par ailleurs révolutionné le pronostic de fertilité d'hommes qui avaient des problèmes de quantité ou de qualité de spermatozoïdes [Wang et Swerdloff, 2013].

Au cours de la culture, la qualité des ovules fécondés est observée périodiquement. Quelques-uns sont gardés en culture afin d'être transférés dans l'utérus sous forme d'embryons frais au stade de clivage (2 jours ou 3 jours après le prélèvement des ovules) ou au stade de blastocystes (5 jours ou 6 jours après le prélèvement des ovules). Le transfert, indolore, est effectué par voie vaginale à l'aide d'un fin cathéter. La patiente doit avoir la vessie pleine, ce qui aide au bon positionnement de l'utérus et à l'échographie pelvienne qui facilitent à leur tour la manipulation du cathéter. Les embryons surnuméraires peuvent être congelés afin de faire l'objet d'un transfert ultérieur²¹.

2.1.4 Diagnostic génétique préimplantatoire

Ce test permet de savoir si un embryon issu de la fécondation *in vitro* est atteint d'une maladie génétique. Il est pratiqué à partir de cellules prélevées sur un embryon qui est rendu à un certain stade de développement. Seuls les embryons sains sont choisis afin d'être transférés dans l'utérus de la femme²².

Dans l'une de ses récentes directives cliniques [Okun et Sierra, 2014], la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) souligne que, lors de toute discussion sur le sujet avec les patients, il devrait être clairement établi que nous ne disposons pas de renseignements adéquats sur les effets à long terme de la biopsie (unicellulaire) de l'embryon. Il est par ailleurs important de leur expliquer, entre autres, les limites des technologies qui sont utilisées car elles peuvent être à l'origine d'un diagnostic erroné²³.

²¹ L'information est tirée du site Web du Département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale du Centre hospitalier universitaire vaudois (Suisse), *Cycle FIV*, disponible à : http://www.chuv.ch/cycle_fiv.pdf (consulté le 4 octobre 2013).

²² L'information est tirée du site Web *Portail santé mieux-être* du gouvernement du Québec, *Diagnostic génétique préimplantatoire*, disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-procreation-assistee/diagnostic-genetique-preimplantatoire/> (consulté le 10 mars 2014).

²³ Communication électronique personnelle avec Pascal Desrosiers, embryologiste (6 juin 2014).

2.2 Encadrement

2.2.1 Au Canada

La *Loi sur la procréation assistée* (L.C. 2004, chapitre 2) a reçu la sanction royale le 29 mars 2004 et elle a été modifiée en 2012. La Loi interdit, entre autres, le clonage humain et la rétribution pour les services d'une mère porteuse²⁴.

En 2010, la Cour suprême du Canada a déterminé qu'il revenait aux provinces, dans une large mesure, de réglementer la procréation assistée. En conséquence, le gouvernement du Canada a dissout Procréation Assistée Canada qui était, depuis 2006, l'agence responsable, notamment, de l'application de la réglementation. Santé Canada est désormais l'autorité fédérale responsable de l'élaboration des politiques et de la réglementation relevant de la Loi ainsi que de l'administration et de l'application de la Loi et de la réglementation connexe²⁵. Les cliniques de fécondation *in vitro* du Canada sont agréées par Agrément Canada²⁶.

2.2.2 Au Québec

2.2.2.1 Législation

La *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée* (chapitre A-5.01) a été sanctionnée par l'Assemblée nationale du Québec le 19 juin 2009. Tout en reconnaissant la nécessité de prévenir l'infertilité et de promouvoir la santé reproductive, cette loi vise à protéger la santé des personnes, et plus particulièrement celle des femmes qui ont recours à la procréation assistée et celle des enfants qui en sont issus. Elle a pour objet l'encadrement de ces activités de manière à assurer une pratique de qualité, sécuritaire et conforme à l'éthique. Elle vise de plus à favoriser l'amélioration continue des services dans le domaine²⁷.

2.2.2.2 Réglementation

Le 5 août 2010, le *Règlement sur les activités cliniques en matière de procréation assistée* (chapitre A-5.01, r. 1) et le *Règlement modifiant le Règlement d'application de la Loi sur l'assurance maladie* (chapitre A-29, r. 5) sont entrés en vigueur.

Le premier de ces règlements prévoit qu'un seul embryon obtenu par fécondation *in vitro* peut être transféré chez une femme (ce nombre peut être augmenté à 2 ou 3 dans certaines situations et avec une justification de la part du médecin)²⁸. On vise ainsi à diminuer le nombre de grossesses multiples, car elles sont responsables de plusieurs naissances prématurées et les bébés prématurés sont enclins à souffrir de complications et à avoir des séquelles, dont certaines sont permanentes²⁹. Il est également énoncé dans ce règlement que le diagnostic génétique

²⁴ *Loi sur la procréation assistée*, L.C. 2004, ch. 2, art. 5 et 6.

²⁵ L'information est tirée du site Web de Santé Canada, *Médicaments et produits de santé*, disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/reprod/index-fra.php> (consulté le 20 mars 2014).

²⁶ Il existe trois normes d'Agrément Canada sur la procréation assistée. L'information est tirée du site Web d'Agrément Canada, *Consultez nos normes*, disponible à : <http://www.accreditation.ca/fr/consultez-nos-normes> (consulté le 3 avril 2014).

²⁷ *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée*, chapitre A-5.01, art. 1.

²⁸ *Règlement sur les activités cliniques en matière de procréation assistée*, chapitre A-5.01, r. 1, art. 17.

²⁹ L'information est tirée du site Web *Portail santé mieux-être* du gouvernement du Québec, *Description*, disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-procreation-assistee/> (consulté le 10 mars 2014).

préimplantatoire ne peut être effectué sur des embryons que dans le but de déceler des anomalies chromosomiques et des maladies graves attribuables au dysfonctionnement d'un gène³⁰.

Le second règlement détermine, par exemple, les services couverts par la Régie de l'assurance maladie du Québec, notamment ceux liés à l'induction de l'ovulation ou à l'insémination intra-utérine et ceux associés à la fécondation *in vitro*. De plus, selon ce même règlement, tous les embryons congelés de qualité doivent être transférés avant qu'un autre cycle de fécondation *in vitro* ne puisse être couvert³¹.

2.2.2.3 Programme

Le Programme québécois de procréation assistée a été déployé le 5 août 2010. Afin qu'une personne puisse bénéficier de ce programme, il faut d'abord qu'elle consulte son médecin qui procède alors à une évaluation de son état de santé et surtout de sa fertilité. Divers examens sont prescrits et le diagnostic d'infertilité est tributaire de leurs résultats. Le médecin peut également conseiller certaines mesures afin de favoriser la fertilité.

Si nécessaire, le médecin oriente les patients vers un gynécologue, un centre régional désigné³² ou un centre de procréation assistée³³. Des examens plus poussés y sont pratiqués ainsi que les traitements appropriés de procréation assistée. Ainsi, l'induction de l'ovulation, l'insémination intra-utérine et certaines activités liées à la fécondation *in vitro* (comme le suivi échographique de la stimulation ovarienne) peuvent être réalisées dans un centre régional désigné. Le prélèvement des ovules, la fécondation *in vitro* proprement dite et le transfert d'embryon sont plutôt exécutés dans l'un des centres de procréation assistée. Le diagnostic génétique préimplantatoire ne peut être pratiqué que dans un centre de procréation assistée exploité par un centre hospitalier universitaire.

Toutes les femmes du Québec qui sont en âge de procréer et qui possèdent une carte d'assurance maladie valide sont admissibles au Programme québécois de procréation assistée³⁴. La Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée ne prévoit pas de limite d'âge et la décision relève du jugement clinique du médecin. Actuellement, c'est également au médecin de décider s'il doit aller de l'avant ou non avec le traitement selon la condition physique et psychosociale de la personne, tout en considérant le bien-être de l'enfant à naître. Jusqu'à ce jour, des conditions supplémentaires qui ont trait à l'âge de la femme ou à son indice de masse corporelle ont été établies pour les patientes d'un centre de procréation assistée³⁵ et celles d'une clinique privée³⁶.

³⁰ Règlement sur les activités cliniques en matière de procréation assistée, chapitre A-5.01, r. 1, art. 18.

³¹ Règlement d'application de la Loi sur l'assurance maladie, chapitre A-29, r. 5, art. 34.4, 34.5 et 34.6.

³² Les centres régionaux désignés sont, à l'heure actuelle, l'Hôpital de Chicoutimi, le Centre hospitalier régional de Trois-Rivières, le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec).

³³ Les centres de procréation assistée sont établis au Centre universitaire de santé McGill, au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Certains services liés à la fécondation *in vitro* sont aussi offerts gratuitement dans les cliniques privées (Centre de fertilité de Montréal, Fertily, Originelle clinique de fertilité et centre de santé de la femme Ovo et Procréa).

³⁴ L'information est tirée du site Web *Portail santé mieux-être* du gouvernement du Québec, *Admissibilité*, disponible à :

<http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-procreation-assistee/admissibilite/> (consulté le 10 mars 2014).

³⁵ Le Centre de reproduction McGill (c'est-à-dire le centre de procréation assistée du Centre universitaire de santé McGill), en se basant sur les preuves scientifiques et médicales, a révisé comme suit sa limite d'âge pour les femmes qui ont recours à la fécondation *in vitro* : < 43 ans avec leurs propres ovules et 43 à 49 ans avec don d'ovules. L'information est tirée du site Web du Centre de reproduction McGill, disponible à : http://www.mcgillivf.com/home.html?&Language=FR_ (consulté le 28 mars 2014).

Les médicaments sont remboursés dans le cadre du Programme québécois de procréation assistée, et un certain nombre d'activités médicales et de services, dont des exemples sont énumérés dans l'encadré 1.

Encadré 1 Exemples d'activités médicales et de services couverts dans le cadre du Programme québécois de procréation assistée

Bilan de base d'infertilité (féminine et masculine) et tests complémentaires nécessaires
Prélèvement d'ovules
Don d'ovules (si la donneuse réside au Québec et a une carte d'assurance maladie du Québec)
Prélèvement de sperme par ponction (si l'homme a une carte d'assurance maladie du Québec)*
Congélation et entreposage du sperme
Paillette de sperme du conjoint (si le sperme est congelé pour des raisons médicales)
Fécondation *in vitro* (jusqu'à 3 cycles stimulés ou 6 cycles naturels, sans naissance vivante)
Injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde
Diagnostic génétique préimplantatoire (si les parents sont porteurs d'une maladie génétique grave)
Transfert d'un embryon frais ou congelé
Congélation d'embryons

Source : Site Web *Portail santé mieux-être* du gouvernement du Québec, *Remboursement des coûts*, disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-procreation-assistee/remboursement-des-couts/>.

*Si l'homme n'a pas de carte d'assurance maladie du Québec, les services qui lui seront rendus seront entièrement à ses frais.

Note : La femme qui veut bénéficier d'un don d'ovule doit trouver une donneuse ou acheter, entièrement à ses frais, des ovules en faisant appel à une banque de gamètes.

³⁶ Après avoir analysé ses résultats de fécondation *in vitro* et d'insémination intra-utérine, le conseil médical de la clinique privée Ovo a décidé de ne plus offrir ces traitements aux femmes âgées de plus de 43 ans, sauf s'il s'agit d'une fécondation *in vitro* avec don d'ovules, et ce, jusqu'à l'âge de 51 ans et 11 mois. De plus, l'indice de masse corporelle doit être inférieur à 35 kg/m² avant de commencer un traitement de fécondation *in vitro*. L'information est tirée du site Web de la clinique Ovo, *Ovo Fertilité*, disponible à : <http://www.cliniqueovo.com/ovo-fertilite/index.asp?page=intro> (consulté le 28 mars 2014).

3 INFERTILITÉ CLINIQUE ET AUTRES INDICATIONS OU CONTRE-INDICATIONS MÉDICALES COMME CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ À LA PROCRÉATION ASSISTÉE

Le présent chapitre fait état des critères médicaux, comme l'infertilité clinique, qui pourraient servir à baliser l'admissibilité au Programme québécois de procréation assistée. De fait, le tableau 1 montre l'étendue de la couverture publique dans près de 40 pays ainsi que les critères médicaux qui la limitent.

Dans la section 3.1, on trouve les définitions cliniques de l'infertilité qui émanent de la littérature scientifique tandis que d'autres indications de la procréation assistée, qu'il est plus judicieux d'appeler contre-indications dans certains cas et qui pourraient servir de critères d'admissibilité, sont présentées dans la section 3.3. Lorsque cela est possible, les fondements scientifiques qui mènent à une indication ou à une contre-indication donnée sont exposés.

À tout cela s'ajoutent les renseignements les plus détaillés qui ont pu être trouvés et qui concernent, en l'occurrence, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni (sections 3.2 et 3.4).

Tableau 1 Étendue de la couverture de la procréation assistée et critères médicaux qui la limitent dans des pays qui la financent publiquement

PAYS	PRÉCISIONS RELATIVES À LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	CRITÈRES MÉDICAUX QUI LIMITENT LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	RÉFÉRENCES
Argentine	Couverture partielle ou complète selon les provinces	Âge de la femme limité, mais non spécifié	IFFS, 2013
Allemagne	La caisse d'assurance maladie couvre 50 % des frais et l'assuré paie l'autre 50 %; 3 traitements max	Mesures médicalement diagnostiquées comme nécessaires Chances raisonnables d'induire une grossesse Âge de la femme : 25-40 ans Âge de l'homme : 25-50 ans	CDBI, 2012
Autriche	Le désir d'enfant non réalisé n'est pas considéré comme une maladie Un fonds a été créé pour couvrir 70 % des coûts liés à la FIV 4 traitements de FIV max, mais si une grossesse survient, il est possible de bénéficier de 4 autres traitements de FIV	Stérilité de l'homme et (ou) de la femme (occlusion des trompes utérines, etc.) Âge de la femme : max 40 ans Âge de l'homme : max 50 ans	CDBI, 2012
	Le système national de santé couvre les deux tiers des coûts	ND	IFFS, 2013
Belgique	Les coûts liés à l'ensemble des activités de laboratoire pour la FIV/IICS ne sont pas facturés à la patiente Remboursement forfaitaire pour les spécialités pharmaceutiques prescrites par un gynécologue et délivrées dans un hôpital dans le cadre d'une IIU ou d'une stimulation ovarienne (en vue d'une FIV) Les autres prestations sont partiellement couvertes 6 cycles de FIV menés à terme Ticket modérateur facturé à la patiente	Âge de la femme : max 42 ans	CDBI, 2012
Bulgarie	La FIV avec IICS est remboursée complètement jusqu'à 3 cycles et à concurrence d'un certain montant. L'IIU, par exemple, n'est pas remboursée.	ND	IFFS, 2013

PAYS	PRÉCISIONS RELATIVES À LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT			CRITÈRES MÉDICAUX QUI LIMITENT LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	RÉFÉRENCES
Canada	Aucune couverture au niveau fédéral	Province du Manitoba	Crédit d'impôt de 40 % des coûts admissibles (p. ex. médicaments, IIU, FIV, IICS), crédit maximal de 8 000 \$ par an.	S. O.	HTPU, 2013
		Province de l'Ontario	L'IIU est couverte (mais pas les médicaments ni la préparation du sperme). FIV couverte sous conditions (mais pas les médicaments, ni l'IICS, ni l'intervention pour prélever le sperme)	FIV couverte si les trompes utérines sont manquantes ou bloquées (pas en raison d'une stérilisation)	HTPU, 2013
		Province de Québec*	FIV (max 3 cycles stimulés ou 6 cycles naturels) et IIU couvertes. Médicaments et IICS couverts	Âge : femme en âge de procréer	http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-de-procreation-assistee/
Chili	Couverture à hauteur de 15 % d'un traitement, le solde est facturé aux patients			ND	IFFS, 2013
Corée du Sud	Couverture partielle de 4 cycles de FIV et 3 IIU selon des critères			Âge : max 44 ans	IFFS, 2013
Croatie	ND			Infertilité Âge limite (3 cycles de FIV avant 38 ans)	CDBI, 2012
Chypre	Le ministère des Finances prend en charge un traitement de procréation assistée			Infertilité Âge de la femme : max 40 ans	CDBI, 2012
Danemark	Couverture partielle des traitements et des médicaments 3 traitements de FIV, plus si un ou des embryons congelés			Âge de la femme : max 45 ans	CDBI, 2012
	Premier enfant : remboursement complet Deuxième enfant : traitement non remboursé, mais médicaments remboursés en partie			Âge de la femme : moins de 40 ans	IFFS, 2013
Espagne	Couverture complète			Âge : jusqu'à 40 ans	IFFS, 2013

PAYS	PRÉCISIONS RELATIVES À LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	CRITÈRES MÉDICAUX QUI LIMITENT LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	RÉFÉRENCES
Finlande	L'infertilité est considérée comme une maladie Le nombre de traitements est limité par la liste d'attente	Âge maximal de la femme : 38-42 ans (selon la longueur de la liste d'attente)	CDBI, 2012
	Traitements couverts à 40 %; médicaments couverts en partie	ND	IFFS, 2013
France	Prise en charge de la procréation assistée par la Sécurité sociale Nombre recommandé de 4 traitements de FIV, renouvelable après naissance	Infertilité médicalement constatée Âge : 43 ans Maladie transmissible grave	CDBI, 2012
	Limite de 4 cycles de FIV	ND	IFFS, 2013
Grèce	La couverture sociale varie d'une caisse de sécurité sociale à l'autre	ND	CDBI, 2012
	Les médicaments sont couverts sous conditions et une certaine somme est accordée pour financer les traitements	ND	IFFS, 2013
Hong Kong	3 cycles de FIV couverts max	Âge de la femme : max 40 ans	IFFS, 2013
Hongrie	5 cycles couverts à 100 %; médicaments de 0 % à 70 %	ND	IFFS, 2013
Irlande	Seulement le coût des médicaments est couvert, sauf une certaine somme payée par les patients	ND	IFFS, 2013
Islande	Pour les couples sans enfants : lorsqu'il s'agit d'un premier traitement, ± 50 % des frais sont couverts. Pour les couples avec un enfant, pour le 1 ^{er} , 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e traitements, 20 % des frais sont couverts Aucune prise en charge pour les traitements suivants Aucune prise en charge pour les parents avec plus d'un enfant	ND	CDBI, 2012
Israël	La stérilité est considérée comme une maladie Les traitements sont entièrement pris en charge jusqu'à 2 naissances	Âge de la femme : max 45 ans (procréation assistée avec ses propres ovules)	CDBI, 2012
	S'il y a, conformément à la loi sur la FIV, des indications médicales spéciales	ND	IFFS, 2013

PAYS	PRÉCISIONS RELATIVES À LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	CRITÈRES MÉDICAUX QUI LIMITENT LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	RÉFÉRENCES
Italie	Le système national de soins de santé rembourse complètement ou en partie les traitements selon des critères déterminés par chaque région	ND	IFFS, 2013
Japon	Les gouvernements locaux remboursent partiellement	ND	IFFS, 2013
Kazakhstan	700 cycles remboursés par année	ND	IFFS, 2013
Luxembourg	4 traitements max	Âge de la femme : max 40 ans	CDBI, 2012
Norvège	Prise en charge par le Système national de couverture sociale et application de tickets modérateurs 3 traitements de FIV/IICS max	Recommandation par un médecin de famille Âge de la femme : 25-40 ans et différence d'âge raisonnable avec l'homme	CDBI, 2012
	Les patients paient jusqu'à concurrence d'une certaine somme pour 3 cycles max	ND	IFFS, 2013
Nouvelle-Zélande	Couverture complète si certains critères sont satisfaits	ND	IFFS, 2013
Pays-Bas	Couverture partielle. Max de 3 cycles de FIV dont le premier n'est pas couvert, contrairement aux deux suivants	ND	CDBI, 2012
Portugal	L'infertilité est considérée comme une maladie	Infertilité	CDBI, 2012
	Max de 3 traitements couverts	ND	IFFS, 2013
République tchèque	Couverture par le système d'assurance médicale	Indication médicale, maladie Âge	CDBI, 2012
	IICS et médicaments, par exemple, sont toujours payés par les patients	ND	IFFS, 2013
Royaume-Uni	L'infertilité est considérée comme une maladie	Cause identifiée de problème de fécondité ou infertilité depuis au moins 3 ans Âge de la femme : 23-39 ans	CDBI, 2012
	Couverture variable dans le pays	ND	IFFS, 2013

PAYS	PRÉCISIONS RELATIVES À LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	CRITÈRES MÉDICAUX QUI LIMITENT LA COUVERTURE PAR L'ÉTAT	RÉFÉRENCES
Russie	Couverture variable dans le pays	ND	IFFS, 2013
Serbie-et-Monténégro†	L'infertilité est une maladie des organes reproductifs 2 traitements de FIV max	ND	CDBI, 2012
Singapour	Remboursement jusqu'à un certain montant par cycle de FIV avec stimulation ovarienne	Âge : max 40 ans	IFFS, 2013
Slovaquie	L'infertilité est considérée comme une maladie 2 traitements max	ND	CDBI, 2012
Slovénie	L'infertilité est considérée comme un problème médical du couple 4 traitements de FIV max	Impossibilité de traiter la stérilité par un autre moyen que la procréation assistée Âge de la femme : max 43 ans Nécessité d'éviter de transmettre une maladie génétique grave	CDBI, 2012
	Premier enfant : 6 cycles max Autre enfant : 4 cycles max	Âge de la femme : max 42 ans	IFFS, 2013
Suède	Certains conseils régionaux accordent 3 traitements gratuits, alors que d'autres ne proposent aucun traitement	ND	CDBI, 2012
	Dans ce pays, 60 % des coûts totaux sont financés publiquement	ND	IFFS, 2013
Ukraine	1 traitement de FIV max	Infertilité qui provient des trompes utérines Âge de la femme : max 35 ans	CDBI, 2012

FIV : fécondation *in vitro*; IICS : injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde; IIU : insémination intra-utérine; Max : maximum; S. O. : sans objet; ND : non disponible.

* Voir la section 2.2.2.3 pour la description du Programme québécois de procréation assistée.

† Le Monténégro est aujourd'hui un pays indépendant de la Serbie.

Note : les pays suivants ont également répondu au sondage, mais ils n'ont donné ni précision sur la couverture par l'État ni critère médical qui en limite l'admissibilité : Espagne, Estonie et ex-République de Macédoine [CDBI, 2012]; Abu-Dhabi, Belgique, Croatie, Islande, Monténégro, Pays-Bas, Philippines, Roumanie, Slovaquie et Turquie [IFFS, 2013].

3.1 Définitions de l'infertilité clinique

En 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology ont publié une définition selon laquelle l'infertilité clinique est une **maladie du système reproducteur qui se caractérise par l'incapacité d'obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés** [Zegers-Hochschild *et al.*, 2009]. C'est précisément cette définition que la HTPU de l'University of Alberta [HTPU, 2013] a utilisé dans son rapport d'évaluation mentionné plus haut.

Toutefois, l'âge maternel a son importance. Ainsi, Stern [2012] parle plutôt d'une **incapacité d'obtenir une grossesse après 12 mois de rapports sexuels fréquents et non protégés pour une femme de moins de 37 ans qui ovule régulièrement**. De plus, selon cette auteure, le recours à une évaluation de la fertilité devrait se faire plus tôt, **après 6 mois ou avant si la femme a 37 ans ou plus, si elle présente un facteur de risque d'infertilité (ovulation irrégulière, pathologie pelvienne, etc.) ou s'il y a une possibilité d'infertilité masculine** [Stern, 2012].

Santé Canada considère d'ailleurs l'âge maternel dans sa définition de l'infertilité³⁷ : « **Incapacité de concevoir un enfant après des rapports sexuels fréquents et non protégés pendant au moins un an, ou pendant au moins six mois si la femme a 35 ans ou plus** ».

3.2 Expériences hors Québec de l'utilisation de l'infertilité clinique comme critère d'admissibilité à la procréation assistée

Comme le montre le tableau 1, plusieurs États utilisent, en guise de balise pour limiter leur couverture de la procréation assistée, un critère qui touche directement l'infertilité, que ce soit en utilisant précisément ce terme (Croatie, Chypre, Portugal) ou en décrivant une condition médicale comme les trompes utérines bloquées (Autriche, province de l'Ontario au Canada, Ukraine).

Dans le même ordre d'idées, selon la politique du New Zealand Ministry of Health décrite à la section 3.4.1, les patients (de toute région de la Nouvelle-Zélande) peuvent être orientés vers le système public afin d'y bénéficier de la procréation assistée si :

- la durée de l'infertilité est de plus de 18 mois (ou de plus de 12 mois si la femme a plus de 35 ans);
- une cause sévère d'infertilité (sperme pauvre, endométriose sévère, atteinte des deux trompes utérines, etc.) est connue.

Au Royaume-Uni, comme on peut le voir à la section 3.4.2, diverses autorités ont établi des critères qui contrôlent l'admissibilité aux traitements financés publiquement par le National Health Service (NHS).

- En Angleterre, la politique du Windsor Ascot et Maidenhead Clinical Commissioning Group [WAM CCG, 2013] prévoit que :

³⁷ L'information est tirée du site Web de Santé Canada, *Glossaire – Procréation assistée*, disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/reprod/gloss-fra.php> (consulté le 30 avril 2014).

- les individus qui ont une cause d'infertilité absolue qui empêche toute possibilité de conception naturelle et qui satisfont à tous les autres critères sont admissibles aux traitements de procréation assistée couverts par le NHS;
 - tous les autres, y compris ceux qui ont une infertilité inexpliquée, doivent avoir une infertilité qui dure depuis au moins 2 ans malgré des rapports sexuels vaginaux réguliers et non protégés, et ce, avant d'être recommandés pour des traitements de procréation assistée couverts par le NHS;
 - les services de procréation assistée ne seront pas disponibles si l'infertilité est le résultat d'une procédure de stérilisation de l'un ou l'autre des partenaires.
- Au pays de Galles, la politique du Welsh Health Specialised Services Committee [WHSSC, 2013] indique que :
 - l'infertilité ne doit pas être le résultat d'une procédure de stérilisation de l'un ou l'autre des partenaires; de la femme seule; ou de l'homme seul (cela n'inclut pas les situations où la stérilisation est le résultat d'un autre problème médical). De plus, les patients qui ont subi une inversion de la stérilisation ne devraient pas être recommandés pour un traitement de procréation assistée;
 - l'infertilité doit être démontrée avant que la fécondation *in vitro* couverte par le NHS ne soit accordée. L'infertilité pour les couples hétérosexuels se définit par l'incapacité à concevoir après 2 ans de rapports sexuels non protégés ou par un problème de fertilité démontré par un examen médical. L'infertilité pour les couples homosexuels, les femmes seules ou les hommes seuls, se définit soit par l'absence de naissance vivante après insémination, juste avant ou le jour même de l'ovulation, pendant au moins 6 traitements sans stimulation ovarienne, soit par un problème de fertilité démontré par un examen médical.
 - En Écosse, à la suite des recommandations du National Infertility Group (NIG) qui portent sur la fécondation *in vitro* [Scottish Government, 2013], l'infertilité chez les couples est définie comme suit³⁸ :
 - infertilité attribuable à une cause adéquate et de n'importe quelle durée; ou
 - infertilité inexpliquée de 2 ans (couples hétérosexuels) ou infertilité inexpliquée après 6 à 8 inséminations (couples homosexuels).

3.3 Indications et contre-indications médicales (autres que l'infertilité clinique)

3.3.1 Âge de la femme

Effet observé

Il existe une corrélation négative entre l'augmentation de l'âge d'une femme et le succès de la fécondation *in vitro* avec ses propres ovules. D'une part, une méta-analyse montre que l'augmentation de l'âge est associée à une réduction des chances de **grossesse** à la suite d'une fécondation *in vitro* avec injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde [Van Loendersloot et

³⁸ L'information est tirée du site Web d'Infertility Network UK, *NHS Funding for fertility treatment in Scotland*, disponible à : http://www.infertilitynetworkuk.com/niac_2/nhs_funding_in_scotland (consulté le 4 décembre 2013).

al., 2010]. D'autre part, les auteurs d'une revue systématique (sans méta-analyse toutefois) énoncent que des taux plus élevés de **fausse couche** après fécondation *in vitro* sont observés dans les groupes de femmes plus âgées comparativement aux groupes de femmes plus jeunes (les résultats étaient significatifs dans deux des trois études de cohortes) [Watt *et al.*, 2011].

Mécanisme expliquant l'effet observé

La fertilité de la femme décline en fonction de son âge parce que le nombre et la qualité de ses ovules³⁹ sont en continuelle diminution [Balasch et Gratacos, 2012] de la vie foetale à la ménopause [Johnson et Tough, 2012].

3.3.2 Indice de masse corporelle de la femme

L'obésité est communément mesurée à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) [Maheshwari *et al.*, 2007]. Certains suggèrent néanmoins que le rapport taille-hanches peut mieux prédire la capacité de reproduction [Wass *et al.*, 1997]. En effet, la distribution des graisses aurait plus d'effet sur la fertilité que l'obésité [Zaadstra *et al.*, 1993] et cette distribution influe par ailleurs sur le prélèvement des ovules⁴⁰.

Mentionnons que, pour faire leurs méta-analyses, les auteurs des revues systématiques suivantes se sont généralement reportés à la définition de l'obésité de l'OMS afin de regrouper les femmes en fonction de leur indice de masse corporelle, de sorte que les femmes avec un indice normal ont été différenciées des femmes touchées par un surpoids (IMC entre 25,0 kg/m² et 29,9 kg/m²) et des femmes obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) [Koning *et al.*, 2012; Rittenberg *et al.*, 2011; Metwally *et al.*, 2008; Maheshwari *et al.*, 2007].

Effet observé

Les méta-analyses montrent que les femmes en surpoids ou obèses qui ont recours à la fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) nécessitent des **doses de gonadotrophines** [Rittenberg *et al.*, 2011; Maheshwari *et al.*, 2007] et des **durées de stimulation avec ces hormones** [Rittenberg *et al.*, 2011] significativement plus grandes lors de la stimulation ovarienne. Ces femmes ont également des taux de **fausse couche** (par grossesse ou par cycle) significativement plus élevés [Rittenberg *et al.*, 2011; Maheshwari *et al.*, 2007]. De plus, elles ont un **nombre d'ovules prélevés** [Maheshwari *et al.*, 2007], un taux de **grossesse** [Maheshwari *et al.*, 2007] et un taux de **grossesse clinique** (par cycle) [Rittenberg *et al.*, 2011] qui sont significativement plus faibles.

Par contre, aucune différence significative n'est observé en ce qui a trait aux taux : d'**annulation de cycle de fécondation *in vitro*** [Maheshwari *et al.*, 2007]; de **grossesse clinique** (par femme) [Koning *et al.*, 2012]; de **grossesse ectopique** [Koning *et al.*, 2012]; de **grossesse évolutive** [Koning *et al.*, 2012]; de **fausse couche** (analyse de sensibilité : âge) [Metwally *et al.*, 2008] et de **naissance vivante** (par femme) [Koning *et al.*, 2012; Maheshwari *et al.*, 2007].

³⁹ Dans les ovules au sein des ovaires, les chromosomes demeurent alignés jusqu'à la division qui survient avant l'ovulation. Avec l'âge apparaît un dysfonctionnement qui génère des produits chromosomiques inégaux à la fin de la division, de sorte que des taux accrus d'embryon aneuploïde et de fausse couche ainsi que des chances amoindries de grossesse réussie sont observés [Johnson et Tough, 2012].

⁴⁰ Communication du D^r Bélisle à l'auteure de la présente note informative en mai 2014.

En ce qui concerne le taux de **naissante vivante** (par cycle), une méta-analyse montre qu'il est significativement plus faible chez les femmes avec un indice de masse corporelle plus élevé [Rittenberg *et al.*, 2011], alors qu'aucune différence n'a été observée entre les groupes dans une autre [Maheshwari *et al.*, 2007].

Mécanisme expliquant l'effet observé

Un excès de tissu adipeux fait augmenter la production d'hormones œstrogènes à partir d'hormones androgènes. La boucle de régulation négative des œstrogènes peut contribuer à une signalisation hypothalamo-hypophysaire diminuée et l'excès en androgènes peut aussi avoir des effets néfastes sur les ovules, les follicules et l'endomètre [Gosman *et al.*, 2006].

3.3.3 Tabagisme chez la femme

Effet observé

Afin de savoir si le succès de la procréation assistée diffère entre les femmes qui fument la cigarette pendant les traitements et les femmes qui ne fument pas, Waylen et ses collègues [2009] ont fait des méta-analyses avec des analyses de sous-groupes afin d'examiner uniquement les études qui concernaient la fécondation *in vitro*. Ils ont aussi procédé à une analyse de sensibilité permettant un ajustement en fonction de l'âge des femmes.

Les résultats non ajustés montrent que les fumeuses ont, pour chaque cycle de fécondation *in vitro*, des taux de **grossesse clinique** et de **naissance vivante** significativement plus bas et un taux de **grossesse ectopique** significativement plus élevé que les non-fumeuses.

Aucune différence significative n'a toutefois été observée entre les groupes en ce qui concerne le taux de **fausse couche**. Après ajustement en fonction de l'âge, les mêmes tendances sont observées, sauf pour le taux de **naissance vivante** qui est alors semblable pour les fumeuses et les non-fumeuses.

Parce qu'il était difficile de combiner les différentes études qui portaient sur le taux de **fécondation des ovules** par cycle de fécondation *in vitro*, Waylen et ses collègues [2009] ont fait une revue systématique des études sur le sujet, mais pas de méta-analyse cette fois. La majorité des études incluses montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les fumeuses et les non-fumeuses à cet égard.

Mécanisme expliquant l'effet observé

Il a été énoncé que fumer la cigarette pourrait, d'une part, endommager les ovules (par l'action de mutagènes comme le cadmium, la cotinine et les hydrocarbures aromatiques polycycliques qui ont été décelés dans les fluides des follicules de fumeuses) [Waylen *et al.*, 2009] et, d'autre part, réduire la réceptivité de l'utérus (en diminuant notamment la vascularité de l'endomètre) [Soares et Melo, 2008]. De fait, fumer le tabac diminue la circulation du sang vers les ovaires, ce qui nuit à leur fonctionnement [Kuivasaari-Pirinen, 2013]. Enfin, quelques mécanismes pourraient expliquer pourquoi le tabagisme est un facteur de risque de grossesse ectopique (retard de l'ovulation, fonctionnement altéré des trompes utérines, etc.) [Saraiya *et al.*, 1998].

3.3.4 Durée de l'infertilité

Une revue systématique a été effectuée par Van Loendersloot et ses collaborateurs [2010] et elle inclut une méta-analyse qui montre que le taux de **grossesse évolutive**, après une fécondation *in*

in vitro avec injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde, décroît lorsque la durée de l'infertilité augmente.

3.3.5 Autres

L'hormone antimüllérienne, en anglais *anti-Müllerian hormone* (AMH), et l'hormone folliculostimulante, en anglais *follicle stimulating hormone* (FSH), sont des marqueurs ovariens. De l'avis de certains auteurs, on ne devrait pas exclure des patients des traitements de fécondation *in vitro* sur la base des résultats du dosage de ces hormones [Usta et Oral, 2012] [Broekmans *et al.*, 2006]. De fait, les méthodes actuelles de dosage de l'AMH et de la FSH sont associées à des taux non négligeables de faux positifs qui sont respectivement de 10 à 20 % [Broer *et al.*, 2009] et de 5 % [Broekmans *et al.*, 2006].

Comme l'ont remarqué les auteurs de deux revues systématiques, les études qui examinent les effets (sur la fécondation *in vitro*) d'autres facteurs, notamment l'âge du père [Watt *et al.*, 2011] et ses habitudes en matière de tabagisme [Waylen *et al.*, 2009], sont peu nombreuses et cela en limite l'analyse.

3.4 Expériences hors Québec portant sur l'utilisation de critères d'admissibilité à la procréation assistée qui se réfèrent à des indications et contre-indications médicales

Le tableau 1 montre aussi que de nombreux États utilisent l'âge, surtout celui de la femme, en guise de balise (afin de limiter leur couverture de la procréation assistée). De plus, en France et en Slovénie, les maladies génétiques graves des parents représentent une indication de la procréation assistée et un critère d'admissibilité aux traitements financés publiquement.

3.4.1 Politique du New Zealand Ministry of Health

En Nouvelle-Zélande, la procréation assistée est dispensée dans les systèmes de santé public et privé. Afin de pouvoir être orientés vers le système public, les patients doivent premièrement satisfaire à un certain nombre de critères qui sont énumérés dans le tableau 2. De plus, les médecins généralistes ou spécialistes peuvent devoir procéder à quelques examens et tests de laboratoire au préalable.

Tableau 2 Critères d'admissibilité à une consultation en fertilité dans le système de santé public de la Nouvelle-Zélande

TOUTE RÉGION	CRITÈRES ADDITIONNELS POUR LES RÉGIONS D'AUKLAND ET DE NORTHLAND
La durée de l'infertilité est de plus de 18 mois, ou de plus de 12 mois si la femme a plus de 35 ans; ou Une cause sévère d'infertilité (sperme très pauvre, endométriose sévère, atteinte des deux trompes utérines, etc.) est connue	La femme a moins de 40 ans au moment où elle est orientée vers la procréation assistée; L'indice de masse corporelle de la femme est inférieur à 32 kg/m ² ; et La femme n'a pas fumé pendant les 3 mois précédents.

Source : Site Web de Fertility Associates, *Public funding and eligibility*, disponible à : <http://www.fertilityassociates.co.nz/Paying-for-treatment/Public-funding-and-eligibility.aspx> (consulté le 3 décembre 2013).

Note : Les couples de lesbiennes et les femmes seules sont admissibles aux traitements financés publiquement si elles ont une cause médicale d'infertilité ou si elles ne sont pas devenues enceintes après 12 inséminations avec le sperme d'un donneur.

Deuxièmement, après une consultation avec un spécialiste en fertilité, les patients obtiennent un score qui détermine leur admissibilité aux traitements dans le système public. Ce score est calculé sur la base des *clinical priority assessment criteria* (CPAC⁴¹), c'est-à-dire des critères qui sont, en l'occurrence, spécifiques au domaine de la fertilité et qui se veulent une façon de privilégier les couples infertiles les moins susceptibles de concevoir sans traitement [Farquhar et Gillett, 2006]. Comme le montre l'encadré 2, il s'agit tant de critères objectifs que de critères sociaux⁴². Le New Zealand Ministry of Health a établi qu'un score de 65 ou plus est requis [Gillett *et al.*, 2012].

Ces CPAC ont été développés en 1997 en prenant en considération des avis de professionnels en fécondation *in vitro*, de représentants de consommateurs et d'administrateurs de la santé. Toutefois, aucune information basée sur les données probantes n'a été considérée afin d'élaborer les critères en question, à l'exception de l'association entre l'augmentation de l'âge ou le tabagisme et la réduction de la performance reproductrice. Ces critères ont été introduits en 2000 à la grandeur du pays à la suite d'un processus qui incluait, entre autres, une consultation du public [Gillett *et al.*, 2012].

Encadré 2 Critères qui servent à déterminer l'admissibilité à la procréation assistée en Nouvelle-Zélande

Critères objectifs

Probabilité d'obtenir une grossesse sans avoir recours aux traitements (déterminée en se basant sur la cause de l'infertilité clinique)

Âge de la femme

Taux basal de FSH aux jours 2 à 5 du cycle menstruel

Habitudes de la femme en matière de tabagisme

Critères sociaux

Durée de l'infertilité

Nombre d'enfants (qui ont moins de 12 ans et qui ont vécu avec le couple pendant la majorité de leur vie)

Stérilisation antérieure

Source : Site Web du Bay of Plenty District Health Board, *Gynaecology/infertility*, disponible à : <http://www.bopdnh.govt.nz/media/42002/Gynaecology-infertility-CPAC.pdf>.

Le financement public de la procréation assistée en Nouvelle-Zélande couvre le traitement le plus approprié comme l'insémination intra-utérine (IIU) avec le sperme du partenaire (ou avec le sperme d'un donneur), la fécondation *in vitro* (FIV) avec ou avec IICS, etc. Tant que les patients ont un score de 65 ou plus, ils sont admissibles à un nombre maximal de traitements : 2 FIV;8 IIU; ou une combinaison de 4 IIU et 1 FIV [Farquhar *et al.*, 2011].

⁴¹ En Nouvelle-Zélande, la priorisation des patients pour une procédure électorale financée publiquement est en effet basée sur des critères appelés *clinical priority assessment criteria* (CPAC) qui varient d'une spécialité à l'autre. Les CPAC visent notamment la transparence et l'équité dans l'allocation des ressources aux soins de santé [Gauld et Derrett, 2000].

⁴² Les critères sociaux qui font partie des CPAC relatifs à l'infertilité ont été introduits en guise de processus de rationnement, puisque les critères objectifs n'auraient pas fourni à eux seuls une réduction suffisante du nombre de couples admissibles au financement disponible [Gillett *et al.*, 2012].

Il ressort d'une étude de cohorte menée sur 246 couples infertiles que 15 % d'entre eux se qualifiaient pour recevoir de tels traitements selon le système des CPAC [Farquhar *et al.*, 2011]. En guise de comparaison, un modèle prédictif de grossesse spontanée, le modèle de Hunault⁴³, en arrivait à une proportion de 41 %⁴⁴. L'une des failles les plus connues du système néo-zélandais est que les couples touchés par une infertilité inexplicée⁴⁵ sont désavantagés car leur infertilité doit avoir duré au moins 5 ans avant qu'ils ne puissent obtenir le score critique de 65 [Farquhar *et al.*, 2011].

3.4.2 Politiques des diverses autorités au Royaume-Uni

La Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) est l'entité indépendante responsable, notamment, de la réglementation des traitements et de la recherche en matière d'infertilité au Royaume-Uni⁴⁶.

Dans ce pays, les patients peuvent être admissibles aux traitements de procréation assistée financés publiquement par le NHS ou bien payer pour de tels traitements dans le système de santé privé. Toutefois, les médicaments sont généralement facturés aux patients⁴⁷.

Afin d'être admissibles aux traitements couverts par le NHS, les patients doivent être dirigés vers le service de procréation assistée par un médecin généraliste et, pour ce faire, ils doivent satisfaire aux critères établis par l'autorité régionale.

3.4.2.1 Angleterre

À la demande du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), le National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH) a produit, en février 2013, des lignes directrices en matière de fertilité [NCC-WCH, 2013] (qui remplacent les précédentes publiées en 2004). Les lignes directrices du NCC-WCH, dont l'implantation n'est pas obligatoire, s'adressent aux travailleurs et aux utilisateurs du NHS en Angleterre et au Pays de Galles (voir la section 3.4.2.2).

En ce qui a trait aux critères d'admissibilité à la fécondation *in vitro*, le NCC-WCH [2013] recommande notamment :

- que les femmes âgées de moins de 40 ans qui n'ont pas conçu après 2 ans de rapports sexuels réguliers et non protégés ou après 12 inséminations artificielles (dont un minimum de 6 IUI) se voient offrir 3 cycles de FIV avec ou sans ICSI;
- que les femmes qui ont entre 40 et 42 ans et qui n'ont pas conçu après 2 ans de rapports sexuels réguliers et non protégés ou après 12 inséminations artificielles (dont un minimum de 6 IUI) se voient offrir 1 cycle de FIV avec ou sans ICSI, et ce, si elles satisfont aux critères suivants :

⁴³ Le modèle de Hunault est la synthèse de trois modèles et il considère, entre autres variables, l'âge de la femme, la durée de l'infertilité et la motilité des spermatozoïdes [Van der Steeg *et al.*, 2007].

⁴⁴ C'est-à-dire que 41 % des 246 couples étudiés ont obtenu un résultat inférieur à 30 %, soit le seuil à ne pas dépasser selon les lignes directrices néerlandaises en matière de fertilité [Farquhar *et al.*, 2011].

⁴⁵ Une infertilité inexplicée peut être définie comme l'absence (après l'évaluation de l'ovulation, des trompes utérines, de l'endomètre et du sperme) d'une raison particulière pouvant expliquer l'infertilité [Kuivasaari-Pirinen, 2013].

⁴⁶ L'information est tirée du site Web de la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), *All about the HFEA*, disponible à : <http://www.hfea.gov.uk/25.html> (consulté le 13 mai 2014).

⁴⁷ L'information est tirée du site Web de la HFEA, *NHS fertility treatment*, disponible à : <http://www.hfea.gov.uk/fertility-treatment-cost-nhs.html> (consulté le 4 décembre 2013).

- ne pas avoir déjà complété un cycle de FIV;
- ne pas avoir la preuve que la réserve ovarienne est faible⁴⁸;
- avoir pris part à une discussion sur les autres conséquences de la FIV et de la grossesse à cet âge.

Par la suite, certains des Clinical Commissioning Groups⁴⁹ (responsables, depuis avril 2013, de la mise en œuvre des services de procréation assistée pour le NHS en Angleterre) ont publié des politiques⁵⁰; ces dernières sont inspirées des nouvelles lignes directrices et elles sont mêmes plus strictes. Par exemple, la politique du WAM CCG fait en sorte que l'offre de la fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) est limitée à un cycle, aux couples qui ne fument pas et dont la femme, âgée d'au plus 35 ans, a un indice de masse corporelle qui se situe entre 19 et 29,9 kg/m² [WAM CCG, 2013].

3.4.2.2 Pays de Galles

En 2009, au Pays de Galles, le Minister for Health and Social Care a annoncé que les patients admissibles pouvaient avoir deux cycles de fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) financés publiquement par le NHS tant que la femme aurait moins de 40 ans au moment des traitements [WHSSC, 2013]. Puis, cette pratique a été bonifiée après la publication des lignes directrices commandées par le NICE et mentionnées précédemment. En effet, le WHSSC publiait en octobre 2013 sa politique en matière de fertilité selon laquelle, dans les cas où la femme est âgée de 40 à 42 ans au moment du traitement, un cycle de fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) financé publiquement est accordé aux patients admissibles selon les critères du NCC-WCH [2013] qui sont spécifiques à ce cas de figure.

Parmi les autres critères auxquels les deux partenaires d'un couple, les femmes seules et les hommes seuls doivent satisfaire afin d'être admissibles figurent un indice de masse corporelle d'au moins 19 kg/m² et d'au plus 30 kg/m² et l'absence de tabagisme.

Enfin, il peut y avoir des exceptions, c'est-à-dire que si un clinicien croit qu'il existe des fondements cliniques exceptionnels en faveur du traitement d'une patiente ou d'un patient qui ne satisfait pourtant pas aux critères d'admissibilité, il peut soumettre une requête (c.-à.-d. *Individual Patient Funding Request*) au WHSSC afin que la personne obtienne malgré tout les traitements financés par les fond publics [WHSSC, 2013].

3.4.2.3 Irlande du Nord

En Irlande du Nord, un traitement financé publiquement par le NHS est offert. En 2006, des changements ont été apportés aux critères qui limitent cette offre : notamment, la femme doit avoir moins de 39 ans⁵¹. Aucune information plus récente n'a cependant été repérée.

⁴⁸ Le NCC-WCH [2013] recommande que l'une ou l'autre des mesures suivantes (et les spécifications qui lui sont propres) soit utilisée afin de prédire la réponse ovarienne à la stimulation par des médicaments, qui est faite en vue d'une FIV : compte total des follicules antraux; dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH); ou dosage de l'hormone folliculostimulante (FSH). Les follicules antraux sont sensibles à la FSH et leur nombre semble être en corrélation avec le nombre de follicules réellement disponibles dans les ovaires [Liu et Case, 2011].

⁴⁹ Les Clinical Commissioning Groups (CCG) découlent du Health and Social Care Act de 2012 et ils remplacent les Primary Care Trusts.

⁵⁰ Une liste des CCG, qui détaille les critères d'admissibilité aux traitements de chacune des politiques, est disponible sur le site Web de l'Infertility Network UK à : http://www.infertilitynetworkuk.com/niac_2/ccg_details.

⁵¹ L'information est tirée du site Web de la HFEA, *NHS fertility treatment*, disponible à : <http://www.hfea.gov.uk/fertility-treatment-cost-nhs.html> (consulté le 4 décembre 2013).

3.4.2.4 Écosse

En 1998, un processus a été amorcé dans le but de remédier aux inégalités observées en Écosse quant à l'accès aux traitements financés publiquement par le NHS. Tout d'abord, un groupe d'experts cliniciens et de patients, l'Expert Advisory Group on Infertility Services in Scotland, a été formé pour conseiller le Scottish Office de l'époque, et ce, par le moyen de recommandations qui ont été publiées dans un rapport en 2000. Celles-ci portaient notamment sur des critères médicaux (élaborés à partir des meilleures preuves cliniques disponibles) et des critères sociaux. La même année, le Scottish Executive, par l'intermédiaire du Chief Medical Officer, a demandé que ces recommandations soient implantées à la grandeur de l'Écosse⁵². Plus tard, en 2003, des cliniciens et des patients ont été réunis à l'occasion d'une conférence pour que lesdits critères soient reconsidérés à la lumière des plus récentes données; ceux-ci ont alors évolué⁵³. Le gouvernement a également mené une consultation des parties prenantes en 2007 concernant l'admissibilité aux traitements [Scottish Government, 2013].

En 2010, les ministres du gouvernement écossais ont demandé que soit formé le National Infertility Group (NIG) qui regroupait divers représentants afin de considérer les travaux antérieurs et de fournir tant des connaissances appuyées sur les plus récentes données que des avis d'experts sur la politique du gouvernement écossais en matière d'infertilité et sur son implantation [Scottish Government, 2013]. En mai 2013, les ministres ont approuvé, avec quelques modifications, les recommandations énoncées dans le rapport que le NIG a publié en janvier 2013 sur la fécondation *in vitro*⁵⁴.

Ainsi, depuis le 1^{er} juillet 2013, les Écossais admissibles aux traitements financés publiquement par le NHS se voient offrir deux cycles de fécondation *in vitro* avec ou sans IICS. Par ailleurs, une augmentation de la provision à trois cycles, comme le recommandait par ailleurs le NIG dans son rapport [Scottish Government, 2013], pourrait être considérée d'ici 2015⁵⁵. Pour être admissibles à ces traitements, les patients doivent satisfaire à plusieurs critères⁵⁶, dont ceux qui suivent :

- les cycles visant à produire des embryons frais doivent être commencés avant le quarantième anniversaire de la femme et tous les transferts d'embryons congelés doivent être faits avant son quarante-et-unième anniversaire;
- les patients ne doivent pas fumer (les fumeurs doivent avoir cessé au moins 3 mois avant le début du traitement);
- les patients ne doivent pas boire d'alcool avant ou pendant le traitement; et
- l'indice de masse corporelle de la femme doit être supérieur à 18,5 kg/m² et inférieur à 30 kg/m².

⁵² L'information est tirée du site Web du gouvernement de l'Écosse, *Review of access criteria for infertility services in Scotland*, disponible à : <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/09/infertility-consultation/eagiss> (consulté le 4 décembre 2013).

⁵³ L'information est tirée du site Web du gouvernement de l'Écosse, *Review of access criteria for infertility services in Scotland*, disponible à : <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/09/infertility-consultation/policy> (consulté le 4 décembre 2013).

⁵⁴ L'information est tirée du site Web du gouvernement de l'Écosse, *Infertility*, disponible à : <http://www.scotland.gov.uk/Topics/People/Young-People/child-maternal-health/healthy-mother-baby/Preconception/Infertility> (consulté le 4 décembre 2013).

⁵⁵ L'information est tirée du site Web d'Infertility Network UK, *NHS Funding for fertility treatment in Scotland*, disponible à : http://www.infertilitynetworkuk.com/niac_2/nhs_funding_in_scotland (consulté le 4 décembre 2013).

⁵⁶ *Ibidem*.

4 INNOCUITÉ DE LA FÉCONDATION *IN VITRO*

4.1 Effets indésirables des traitements de fécondation *in vitro*

Chaque cycle de fécondation *in vitro* requiert généralement la stimulation des ovaires – avec des doses de médicaments habituellement plus fortes que celles utilisées en vue d’une insémination intra-utérine – et le prélèvement des ovules [Luk et Arici, 2010]. Or, ces actions peuvent causer des effets indésirables qui sont connus et qui, le cas échéant, se manifestent dans un délai relativement court. Ces effets sont énumérés dans le tableau 3. Un exemple est le syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHSO) qui peut conduire au décès de la femme par insuffisance rénale, par syndrome de détresse respiratoire aigu ou par hémorragie (à cause d’une rupture ovarienne) [Merviel *et al.*, 2009].

Tableau 3 Effets indésirables connus, pour la femme, de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire

ÉTAPES	EFFETS INDÉSIRABLES CONNUS
Stimulation des ovaires	Syndrome d’hyperstimulation ovarienne
	Maladie thromboembolique
Prélèvement des ovocytes	Complications associées à l’anesthésie
	Complications hémorragiques
	Complications par blessures d’un organe intrapéritonéal
	Complications infectieuses

Source : Merviel *et al.*, 2009.

4.2 Certains autres effets indésirables attribuables aux traitements de fécondation *in vitro*

La présente section expose les connaissances que nous avons relativement aux effets nocifs de la fécondation *in vitro* (sur les femmes et leurs enfants) et dont les manifestations seraient surtout tardives. Il s’agit d’effets généraux (dont font état les études détaillées dans les tableaux E-1 et E-2 de l’annexe E) et d’effets plus spécifiques à la répétition des cycles de fécondation *in vitro* (issus de l’étude présentée dans le tableau E-3 de l’annexe E). Aucune étude sur la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* n’a été trouvée.

Rappelons qu’un cycle de fécondation *in vitro* est soit complété (c’est-à-dire que le transfert d’embryon a été effectué), soit interrompu à une étape en amont du transfert⁵⁷, de sorte que ce cycle peut être éventuellement recommencé (ce qui correspond à la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*). De surcroît, même si le nombre de cycles de fécondation *in vitro*

⁵⁷ Un cycle de fécondation *in vitro* peut être interrompu si des résultats insuffisants sont générés en ce qui a trait au nombre et à la taille des follicules, à la qualité des embryons, à l’environnement endométrial, etc.

couverts dans le cadre du Programme québécois de procréation assistée est de trois au maximum, une femme peut en réalité subir plus de trois stimulations ovariennes avec des hormones et plus de trois ponctions d'ovules, et ce, si elle fait l'objet d'interruptions de traitement.

4.2.1 Effets généraux

4.2.1.1 Étude sur les femmes

La revue systématique (avec méta-analyses) de Siristatidis et ses collaborateurs [2013] a été retenue afin d'alimenter notre réflexion. Ces auteurs ont analysé neuf études de cohortes qui ont été menées en Australie, en Israël, aux Pays-Bas, en Suède et en Finlande et qui portent sur le risque de **cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du col de l'utérus** que courent les femmes qui ont subi des traitements de fécondation *in vitro*.

Il en ressort que, en comparaison avec la population en général, les femmes qui ont eu recours à la fécondation *in vitro* ont un risque statistiquement plus élevé de cancer de l'ovaire et de cancer de l'endomètre, mais pas de cancer du col utérin. Par contre, lorsque l'on compare ces femmes à des femmes infertiles qui n'ont pas eu de traitement de fécondation *in vitro*, aucune différence statistiquement significative n'est alors observée entre les groupes. C'est dire que, si l'on neutralise l'effet confusionnel de l'infertilité, la fécondation *in vitro* n'est pas associée à un risque augmenté de ces cancers.

Les auteurs mentionnent que, en raison du manque d'information rapporté dans les études, la relation entre la médication utilisée pour la stimulation ovarienne et le cancer n'a pu être explorée en fonction, notamment, de la dose et du nombre de cycles de fécondation *in vitro*, du type d'infertilité et des groupes d'âge. Ils concluent que, dans les études de cohortes futures, il sera donc préférable que les comparaisons soient faites avec des femmes infertiles, que les divers facteurs de confusion soient pris en considération et que le suivi soit fait sur une longue période avant que des conclusions ne soient formulées. Rappelons, à cet égard, que le premier bébé issu de la fécondation *in vitro* est né en 1979. En conséquence, l'évaluation de l'association entre des cancers et la fécondation *in vitro* est limitée par la difficulté d'étudier les femmes à long terme (jusqu'à ce qu'elles soient suffisamment âgées pour avoir développé de telles maladies) [Brinton *et al.*, 2013], sachant que le cancer de l'ovaire, par exemple, survient le plus communément dans la soixantaine.

4.2.1.2 Études sur les enfants

Une autre revue systématique a également été retenue. Il s'agit de celle de Pinborg et ses collègues [2013] qui portait notamment sur les **naissances avant terme** (< 37 semaines de grossesse). Ce paramètre a été étudié en procédant à des méta-analyses à partir de huit études observationnelles menées dans différents pays (en Australie et dans divers pays d'Europe).

Les résultats suivants ont été observés : 1) parmi les enfants conçus naturellement, les enfants de mères infertiles ont significativement plus de risques de naître avant terme que les enfants de mères fertiles; 2) parmi les enfants de mères infertiles, les enfants issus de la fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) ont significativement plus de risques de naître avant terme que les enfants conçus naturellement; 3) au sein d'une même fratrie, les enfants issus de la fécondation *in vitro* (avec ou sans IICS) ont significativement plus de risques de naître avant terme que les enfants conçus naturellement. Les auteurs concluent que l'infertilité *per se* représente un facteur de risque de naissance avant terme. Ils sont d'avis que la fécondation *in vitro* (médication et actes

médicaux) peut avoir un rôle à jouer, surtout que les enfants issus de la fécondation *in vitro* ont une plus grande propension à naître avant terme que leur fratrie conçue naturellement.

Au Danemark, il existe divers registres nationaux sur les données sociales, les maladies, la prescription de médicaments, les naissances, etc. Tous ces registres présentent l'avantage de pouvoir être reliés entre eux par l'entremise du numéro unique d'identification personnelle qui est donné à chaque résident permanent du pays [Pedersen, 2011]. Le Danemark et les États-Unis ont collaboré dans le cadre de plusieurs études qui ont été faites avec des données colligées dans ces registres et qui portaient sur l'innocuité de la fécondation *in vitro*. Trois de ces études observationnelles ont donc été retenues [Zhu *et al.*, 2010; 2009; 2007].

Il en ressort que, si l'on procède à certains ajustements (en fonction de l'âge maternel, par exemple), les enfants issus de la fécondation *in vitro* ne sont pas plus enclins que les enfants de couples infertiles qui ont été conçus naturellement à être atteints de **paralysie cérébrale**, d'un **retard dans le développement psychomoteur**, d'un **faible poids à la naissance pour l'âge gestationnel** ou à mourir en très bas âge (**mortalité périnatale**).

4.2.2 Effets spécifiques à la répétition des cycles

Tandis qu'aucune étude sur l'innocuité de la répétition dans les cycles de fécondation *in vitro* n'a été trouvée, une seule a pu être retenue relativement à l'innocuité de la répétition des cycles de fécondation *in vitro*. Il s'agit de l'étude observationnelle de Brinton et ses collaborateurs [2013] qui porte sur le **cancer de l'ovaire, du sein, de l'endomètre et du col de l'utérus** chez les femmes qui ont eu recours à la fécondation *in vitro*. Cette étude a été menée au sein des Maccabi Healthcare Services (MHS) qui fournissent les soins à 25 % de la population totale d'Israël. Elle a été faite à l'aide d'un registre du MHS (qui contient notamment les données sur le diagnostic, les traitements et la médication en matière d'infertilité) et à partir de l'Israel National Cancer Registry. Comme ceux du Danemark, ces registres peuvent être reliés par l'intermédiaire du numéro unique d'identification que chaque patient se voit attribuer en Israël.

Il en ressort que les femmes qui ont subi des traitements de fécondation *in vitro* ne sont pas plus prédisposées à développer ces cancers que les femmes infertiles qui n'ont pas eu recours à la fécondation *in vitro*, et ce, que les femmes aient eu entre un et trois cycles ou quatre cycles et plus de fécondation *in vitro* et qu'elles aient déjà accouché ou non. Néanmoins, Brinton et ses collaborateurs [2013] sont d'avis que les femmes qui reçoivent des traitements de fécondation *in vitro* devraient faire l'objet d'un suivi étant donné les stimulations de l'ovulation et les ponctions répétées des ovaires qu'elles subissent.

DISCUSSION

Le financement et la réglementation de la procréation assistée diffèrent largement à travers le monde [Chambers *et al.*, 2009]. De fait, l'admissibilité à des traitements de procréation assistée couverts par un État peut être limitée par des critères d'ordre social. Par exemple, en Nouvelle-Zélande, les deux partenaires d'un couple doivent être résidents du pays (ou bien satisfaire aux critères du ministère de la Santé relativement aux services de santé financés publiquement⁵⁸). En Écosse, les couples doivent avoir cohabité dans une relation stable d'au moins deux ans⁵⁹. Mais surtout, les patients peuvent devoir satisfaire à des critères médicaux comme être atteints d'infertilité clinique (même si la définition peut varier). L'âge de la femme, son indice de masse corporelle et ses habitudes en matière de tabagisme sont d'autres facteurs qui sont souvent considérés afin de déterminer l'admissibilité à des traitements financés avec les fonds publics, comme le montrent d'ailleurs les politiques adoptées en matière de procréation assistée en Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni.

Les données relatives aux retombées de tel ou tel facteur (comme l'indice de masse corporelle) sur la procréation assistée qui sont présentées dans cette note informative sont tirées de méta-analyses qui ont été retenues aux fins d'un récent rapport d'évaluation (en l'occurrence une revue systématique de revues systématiques). Malheureusement, ces méta-analyses incluent généralement peu d'études et ces dernières sont parfois hétérogènes⁶⁰. Un autre problème est que, parmi les publications, les définitions des paramètres étudiés (comme le taux de grossesse) varient beaucoup [Maheshwari *et al.*, 2007]. Enfin, dans une grande proportion des études, aucun ajustement n'a été fait en ce qui concerne des facteurs de confusion importants comme l'âge [Pandey *et al.*, 2010]. Ainsi, les preuves de forte qualité, à savoir qui devrait avoir recours à la fécondation *in vitro* et quand cela devrait avoir lieu, sont plutôt rares [Kamphuis *et al.*, 2014]. De surcroît, l'appréciation de l'introduction des critères qui servent désormais à déterminer l'admissibilité à la procréation assistée n'est pas connue.

Les traitements de fécondation *in vitro* sont associés à certains effets indésirables qui, le cas échéant, se manifestent en un laps de temps relativement court. Les effets à long terme sont toutefois moins connus, plus particulièrement les effets de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*. Les quelques études adéquates qui ont été menées sur l'innocuité de la fécondation *in vitro* sont quand même généralement rassurantes.

Néanmoins, compte tenu de la stimulation ovarienne et du prélèvement répété des ovules que subissent les femmes qui ont recours à la fécondation *in vitro*, ces dernières devraient faire l'objet d'un suivi à long terme [Brinton *et al.*, 2013]. Des données d'innocuité sur ces femmes et leurs enfants pourraient alors être colligées dans un registre. Certains sont d'ailleurs d'avis que, à

⁵⁸ L'information est tirée du site Web de Fertility Associates, *Public funding and eligibility*, disponible à :

<http://www.fertilityassociates.co.nz/paying-for-treatment/public-funding-and-eligibility.aspx> (consulté le 13 mai 2014).

⁵⁹ L'information est tirée du site Web d'Infertility Network UK, *NHS Funding for fertility treatment in Scotland*, disponible à :

http://www.infertilitynetworkuk.com/niac_2/nhs_funding_in_scotland (consulté le 4 décembre 2013).

⁶⁰ L'hétérogénéité entre les études peut être due au fait que les résultats sont teintés par la pratique clinique du moment (qui évolue avec les années). En effet, depuis ses débuts, la pratique de la fécondation *in vitro* a été modifiée par l'arrivée de l'injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (IICS), de la congélation des embryons, du perfectionnement des milieux de culture, du transfert d'un seul embryon, de la prolongation de la durée de culture des embryons, etc. De plus, la médication en vue de la fécondation *in vitro* a varié au fil des années, en passant notamment du citrate de clomifène aux gonadotrophines [Brinton *et al.*, 2013; De Boer *et al.*, 2004].

la suite des recommandations du Special Interest Group in Safety and Quality de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE⁶¹), un registre international des complications de la procréation assistée devrait être implanté [Koning *et al.*, 2012]. Le Québec pourrait à tout le moins organiser un lien entre le Registre canadien des techniques de procréation assistée, une base de données sur les enfants nés sur son territoire et les données provenant des cliniques pédiatriques spécialisées⁶². Un suivi à long terme servirait également à évaluer les retombées des changements sur la pratique. Par exemple, il y a lieu de déterminer si le prolongement de la culture *in vitro* des embryons au stade de blastocyste comparativement à la culture plus courte jusqu'au stade de clivage a des répercussions négatives⁶³ sur la santé à long terme des enfants qui en sont issus [Dar *et al.*, 2013]. En conséquence, on peut penser que, tant que l'innocuité de la fécondation *in vitro*, surtout à long terme, ne sera pas mieux connue, ce type de fécondation devra être prescrit avec prudence aux couples pour lesquels le bénéfice est incertain ou chez qui les chances d'une conception naturelle sont encore raisonnables [Kamphuis *et al.*, 2014].

Par ailleurs, plusieurs sont d'avis qu'il faut éduquer davantage, au sujet de leur fertilité, les femmes et les hommes qui désirent éventuellement avoir des enfants afin qu'un maximum d'entre eux puisse fonder naturellement une famille et ainsi éviter d'attendre et d'être ultimement confrontés aux conséquences de l'infertilité⁶⁴. Selon le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Royaume-Uni), les femmes devraient pouvoir obtenir du soutien dans leur décision d'avoir ou non des enfants et relativement au moment de la conception (biologiquement, la période optimale pour une grossesse est entre 20 et 35 ans⁶⁵). Le gouvernement écossais mentionne qu'il est en effet important que les femmes soient sensibilisées, entre autres, au déclin de leur fertilité qui est associé à l'âge [Scottish Government, 2013]. Plus en détail, la SOGC [Johnson et Tough, 2012] énonce que :

« Les femmes qui reportent la grossesse sont exposées à un risque accru d'infertilité. Les personnes qui songent à avoir des enfants (et plus particulièrement les femmes) devraient être avisées que leur fécondité et leur fertilité commencent à décliner de façon significative après l'âge de 32 ans. Ces personnes devraient également être avisées que les technologies de procréation assistée ne peuvent garantir l'obtention d'une naissance vivante ou entièrement contrebalancer le déclin lié à l'âge de la fertilité. »

⁶¹ L'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) est une société savante qui travaille notamment à informer les politiciens et les décideurs en matière de biologie de la reproduction et de médecine. L'information est tirée du site Web de l'ESHRE, *Mission and Vision*, disponible à : <http://www.eshre.eu/Home/About-us/Mission-and-Vision.aspx> (consulté le 13 mai 2014).

⁶² Communication électronique personnelle avec le D^r Bissonnette (6 juin 2014).

⁶³ Rappelons que le principal avantage d'une extension de la durée de culture des embryons est de pouvoir sélectionner le meilleur embryon en vue du transfert d'un seul embryon et ainsi réduire les taux de grossesse multiple [Kalra *et al.*, 2012]. L'inquiétude découle des résultats suivants. Une étude menée en Suède suggère une augmentation du risque de problèmes néonataux (dont une naissance avant terme) après le transfert au stade de blastocyste, possiblement en raison de l'incubation *in vitro* plus longue [Källén *et al.*, 2010]. Une étude menée aux États-Unis montre plus précisément que prolonger la durée de la culture des embryons au stade de blastocyste a augmenté le risque d'accouchement avant terme d'environ de 30 à 40 % (en comparaison avec la culture d'embryons jusqu'au stade de clivage) [Kalra *et al.*, 2012]. Ce résultat a été confirmé dans une étude menée au Canada [Dar *et al.*, 2013]. Le prolongement de la culture aurait des effets cellulaires, ce qui en retour influencerait sur l'implantation de l'embryon [Dar *et al.*, 2013].

⁶⁴ L'infertilité peut engendrer des souffrances psychologiques de longue durée (sentiments de culpabilité, de perte de contrôle de sa vie, de tristesse, d'injustice, etc.) et elle est associée à des risques accrus de cancer du sein, de l'utérus et de l'ovaire, comme mentionné à la section 1.2.2.

⁶⁵ L'information est tirée du site Web du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, (*RCOG Statement on later maternal age*, disponible à : <http://www.rcog.org.uk/what-we-do/campaigning-and-opinions/statement/rcog-statement-later-maternal-age> (consulté le 5 mai 2014).

« Tous les adultes en âge de procréer devraient être mis au courant des risques obstétricaux et périnataux de l'âge maternel avancé, de façon à pouvoir prendre des décisions éclairées au sujet de la détermination du moment propice à la grossesse. »

Un âge maternel avancé (≥ 35 ans) est en effet associé à une hausse du risque : de fausse couche; de grossesse ectopique; d'aberrations chromosomiques et d'anomalies congénitales; et de grossesse multiple [Johnson et Tough, 2012].

Le fait que l'âge des femmes qui accouchent est de plus en plus avancé est devenu une importante préoccupation périnatale⁶⁶, tant sur le plan individuel et clinique que populationnel [Joseph *et al.*, 2005]. Au fur et à mesure que les femmes reportent la grossesse et que l'âge au moment du premier accouchement s'accroît, le nombre total d'accouchements par femme connaît un déclin et la taille, la composition et la croissance future de la population s'en trouvent malheureusement touchées [Johnson et Tough, 2012]. Au Québec, l'âge moyen à la maternité a franchi le cap des 30 ans en 2011 et il a atteint 30,3 ans en 2013 [Girard, 2014]. Le report de la grossesse est une tendance également observée depuis quelque temps en de nombreux pays comme le Royaume-Uni [ONS, 2012], l'Australie⁶⁷, la Nouvelle-Zélande [SNZ, 2013] et les États-Unis [Martin *et al.*, 2013].

En somme, il est souhaitable que l'admissibilité aux traitements de procréation assistée qui sont financés publiquement au Québec soit balisée. Dans un certain nombre d'États à travers le monde, l'admissibilité à de tels traitements est déterminée par des critères médicaux qui sont présentés dans cette note informative. Quoique sa définition puisse varier, l'infertilité clinique figure parmi ces critères, tout comme la durée de l'infertilité ainsi que certains autres critères qui sont, le plus souvent, relatifs à la femme (son âge, son indice de masse corporelle et ses habitudes en matière de tabagisme). La qualité de la preuve pour le choix de ces critères médicaux est toutefois contestable et gagnerait à être bonifiée par d'autres études. Dans le même ordre d'idées, d'autres études, voire un registre de données québécoises, sont nécessaires afin de mieux connaître l'innocuité de la fécondation *in vitro*, et plus particulièrement les effets de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro*. Enfin, de l'avis d'auteurs, de gouvernements et de sociétés savantes, il y a lieu d'éduquer davantage, au sujet de leur fertilité, les femmes et les hommes qui désirent éventuellement avoir des enfants, et ce, afin d'optimiser leurs chances de concevoir naturellement.

⁶⁶ Selon Joseph et ses collègues [2005], l'âge maternel avancé est en effet associé à une augmentation substantielle des troubles hypertensifs, du diabète sucré et gestationnel, d'autres maladies chroniques et de certains problèmes d'emplacement et de rupture du placenta. Cette augmentation, et d'autres facteurs, sont responsables, par exemple, de taux plus élevés de naissance avant terme, de troubles de la croissance fœtale et de morbidité néonatale grave.

⁶⁷ L'information est tirée du site Web de l'Australian Bureau of Statistics, *3301.0 - Births, Australia, 2012*, disponible à : <http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Latestproducts/3301.0Main%20Features32012?opendocument&tabname=Summary&prodno=3301.0&issue=2012&num=&view> (consulté le 13 mai 2014).

CONCLUSION

La présente note informative est une revue de la littérature qui porte sur des dimensions de la procréation assistée qui sont d'ordre médical. Les critères médicaux pouvant servir à baliser l'admissibilité aux traitements de procréation assistée qui sont financés publiquement ont tout d'abord été évalués. Ensuite, l'innocuité (pour les femmes et leurs enfants) de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* a été examinée.

Il en ressort que, parmi les critères médicaux d'admissibilité qui sont utilisés dans divers pays, on trouve l'infertilité clinique (une indication de la procréation assistée). Il en existe néanmoins plusieurs définitions, et les principales différences résident dans l'âge seuil de la femme (35 ou 37 ans) et dans la durée (de 6, 12 ou 24 mois) de l'incapacité à obtenir une grossesse, et ce, malgré des rapports sexuels fréquents et non protégés. Quelques États exigent que l'infertilité soit plutôt révélée par le diagnostic d'une condition médicale (trompes utérines bloquées, etc.). Des autorités compétentes énoncent une définition de l'infertilité pour les couples hétérosexuels et une autre pour les couples homosexuels, les femmes seules ou les hommes seuls. On trouve aussi des politiques qui ont été mises en place et selon lesquelles les personnes qui ont eu recours à une procédure de stérilisation ne sont pas admissibles.

Les autres critères médicaux d'admissibilité qui sont utilisés sont principalement des variables qui touchent plus particulièrement la femme : son âge, son indice de masse corporelle et ses habitudes en matière de tabagisme. La qualité de la preuve demeure toutefois contestable, surtout parce que, dans une grande proportion des études sur le sujet, les facteurs de confusion importants comme l'âge ne sont pas pris en considération. Enfin, une autre indication de la procréation assistée qui est utilisée comme critère d'admissibilité est la présence, chez les futurs parents, d'une maladie génétique grave. En effet, la transmission de ces maladies peut être évitée grâce au diagnostic génétique préimplantatoire qui est alors pratiqué dans le cadre des traitements de procréation assistée.

Des effets indésirables qui se manifestent à court terme, et qui sont parfois graves, sont associés aux traitements de fécondation *in vitro*. Quoique majoritairement rassurants, les effets à long terme de ces traitements sont cependant moins bien étudiés. Plus particulièrement, l'innocuité (pour les femmes et leurs enfants) de la réitération dans les cycles de fécondation *in vitro* n'est pas documentée. Ainsi, d'autres études, dont la durée du suivi serait suffisamment longue, sont nécessaires afin d'établir de solides conclusions.

ANNEXE A

Stratégies de recherche documentaire

1. Définitions de l'infertilité clinique

MEDLINE (PubMed)

Dates de la recherche : 3 octobre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 2003-2014; anglais et français; humains

- #1 clinical fertilit* OR clinical infertil*
- #2 defin*[ti] AND infertil*[ti]
- #3 #1 OR #2

EBM Reviews (OvidSP)

Cochrane Database of Systematic Reviews; ACP Journal Club; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Methodology Register; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Dates de la recherche : 4 octobre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 2007-2014

- #1 infertility.ti. AND definition.mp.

PsycINFO (OvidSP)

Dates de la recherche : 4 octobre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 2008-2014; anglais et français

- #1 (infertility and defini*).mp.

EMBASE (OvidSP)

Dates de la recherche : 4 octobre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 2008-2014

- #1 (defini* AND infertility).ti.

CINAHL Plus with Full Text (EBSCO)

Dates de la recherche : 4 octobre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 2008-2014; anglais et français

- #1 TI (infertility AND definition)

2. Indications et contre-indications médicales utilisables comme critères d'admissibilité à la procréation assistée

MEDLINE (PubMed)

Dates de la recherche : 1^{er} novembre 2013 et 21 mai 2014

- #1 reproductive techniques, assisted[mh]
- #2 assisted reproductive techni*[tiab] OR assisted reproductive techno*[tiab] OR assisted reproductive treatment*[tiab] OR assisted reproductive service*[tiab] OR assisted reproduction techno*[tiab] OR assisted reproduction techni*[tiab] OR assisted reproduction treatment*[tiab] OR assisted reproduction service*[tiab] OR fertilization[mh] OR assisted fertilization[tiab] OR assisted conception[tiab] OR assisted procreation[tiab] OR infertility therapy[tiab] OR assisted reproductive therapy*[tiab] OR assisted reproduction therapy*[tiab]
- #3 #1 OR #2
- #4 access*[tiab] OR prioriti*[tiab] OR eligib*[tiab]
- #5 indication*[tiab] OR contraindications[sh] OR contraindication*[tiab] OR criteria[tiab] OR recommendation*[tiab]
- #6 #3 AND #4 AND #5

EBM Reviews (OvidSP)

Cochrane Database of Systematic Reviews; ACP Journal Club; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Methodology Register; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Dates de la recherche : 4 novembre 2013 et 21 mai 2014

- #1 (assisted reproductive techni* OR assisted reproductive techno* OR assisted reproductive treatment* OR assisted reproductive service* OR assisted reproduction techno* OR assisted reproduction techni* OR assisted reproduction treatment* OR assisted reproduction service* OR fertilization OR assisted conception OR assisted procreation OR infertility therapy OR assisted reproductive therapy* OR assisted reproduction therapy*).mp.
- #2 (indication* OR contraindication* OR criteria OR recommendation*).mp.
- #3 #1 AND #2
- #4 (access* OR prioriti* OR eligib*).mp.
- #5 #3 AND #4

EMBASE (OvidSP)

Dates de la recherche : 4 novembre 2013 et 21 mai 2014

Limites : 1996-2014

- #1 infertility therapy/ OR fertilization/
- #2 (infertility therapy OR assisted reproductive techni* OR assisted reproductive techno* OR assisted reproductive treatment* OR assisted reproductive therapy* OR assisted reproductive service* OR assisted reproduction techno* OR assisted reproduction techni* OR assisted reproduction treatment* OR assisted reproduction therapy* OR assisted reproduction service* OR assisted fertilization OR assisted conception OR assisted procreation).ti,ab.
- #3 #1 OR #2
- #4 (indication* OR contraindication* OR criteria OR recommendation*).mp.
- #5 (access* OR prioriti* OR eligib*).ti,ab.
- #6 #3 AND #4 AND #5

3. Innocuité de la réitération dans les cycles de fécondation in vitro

MEDLINE (PubMed)

Dates de la recherche : 14 novembre 2013 et 22 mai 2014

- #1 (fertilization in vitro[mh] OR fertilization in vitro[tiab] OR fertilizations in vitro[tiab] OR in vitro fertilization*[tiab] OR test-tube bab*[tiab] OR test-tube fertilization*[tiab] OR extracorporeal fertilization[tiab] OR in vitro fertilisation[tiab] OR testtube baby[tiab] OR IVF[ti])
- #2 cycle cancel*[tiab] OR cancel* cycle[tiab] OR cycle abandon*[tiab] OR abandon* cycle[tiab] OR cycle interrupt*[tiab] OR abandon* treatment[tiab] OR treatment abandon*[tiab] OR cancel* treatment[tiab] OR treatment cancel*[tiab] OR treatment interrupt*[tiab] OR interrupt* treatment[tiab]
- #3 (treatment repetition[tiab] OR repeated treatment[tiab] OR treatment reiterat*[tiab] OR treatment cumulat*[tiab] OR ((ovary stimulation[tiab] OR ovarian stimulation[tiab] OR egg collection[tiab] OR egg retrieval[tiab]) AND (reiterat*[tiab] OR repeat*[tiab] OR repet*[tiab] OR cumulat*[tiab])))
- #4 safety[mh] OR safety[tiab] OR adverse effects[sh] OR adverse effect*[tiab] OR secondary effect*[tiab] OR obstetrical outcome[tiab] OR perinatal outcome[tiab]
- #5 #1 AND #2 AND #4
- #6 #1 AND #3 AND #4
- #7 #5 OR #6

EBM Reviews (OvidSP)

Cochrane Database of Systematic Reviews; ACP Journal Club; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Methodology Register; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Dates de la recherche : 14 novembre 2013 et 22 mai 2014

- #1 (fertilization in vitro OR fertilizations in vitro OR in vitro fertilization* OR test-tube bab* OR test-tube fertilization*).mp.
- #2 (cycle cancel* OR cancel* cycle OR cycle abandon* OR abandon* cycle OR cycle interrupt* OR abandon* treatment OR treatment abandon* OR cancel* treatment OR treatment cancel* OR treatment interrupt* OR interrupt* treatment).mp.
- #3 (treatment repetition OR repeated treatment OR treatment reiterat* OR treatment cumulat* OR ((ovary stimulation OR ovarian stimulation OR egg collection OR egg retrieval) AND (reiterat* OR repeat* OR repet* OR cumulat*))).mp.
- #4 (safety OR adverse effect* OR secondary effect* OR obstetrical outcome OR perinatal outcome).mp.
- #5 #1 AND #2 AND #4
- #6 #1 AND #3 AND #4
- #7 #5 or #6

EMBASE (OvidSP)

Dates de la recherche : 14 novembre 2013 et 22 mai 2014

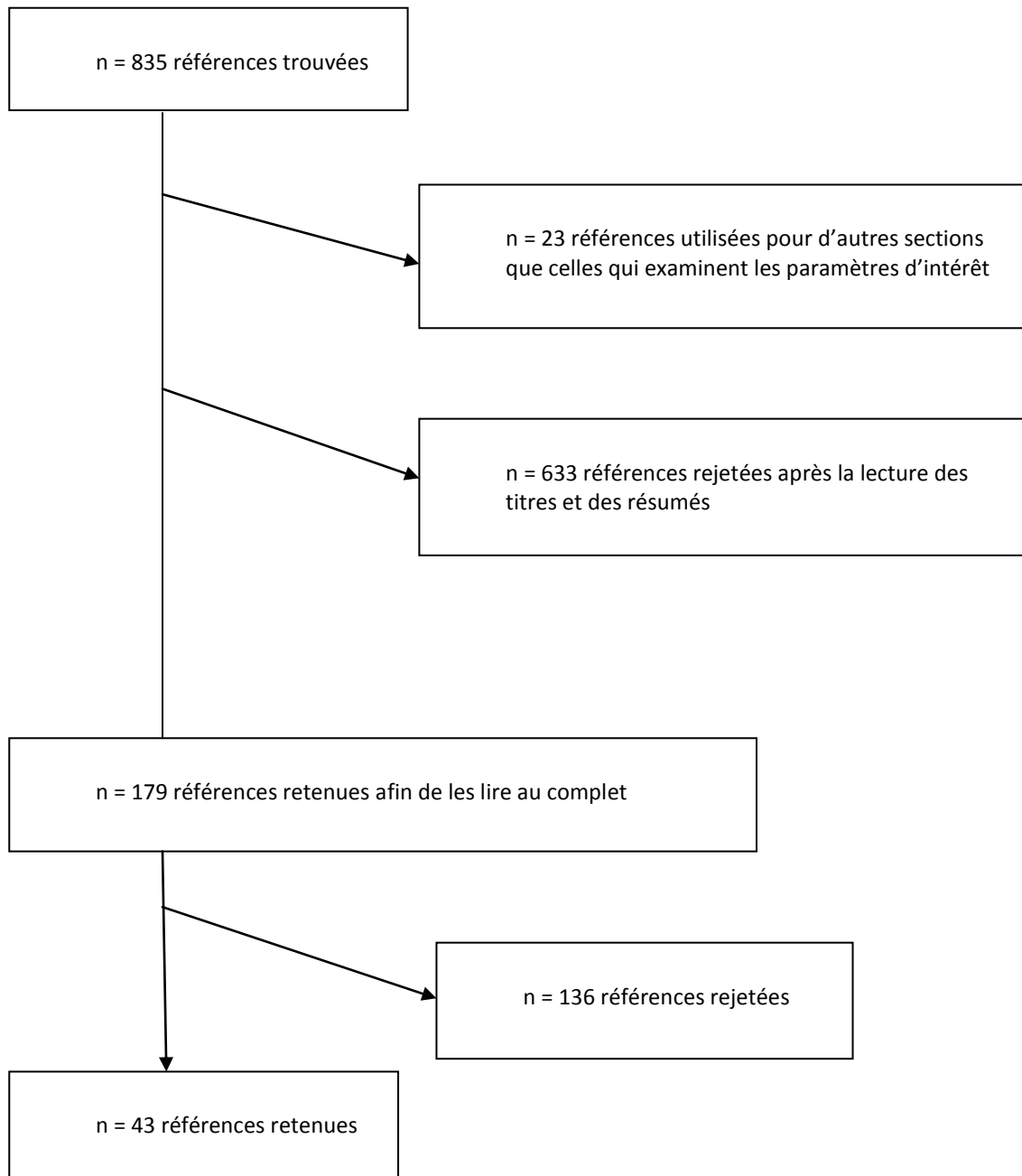
- #1 fertilization in vitro/
- #2 (fertilization in vitro OR fertilizations in vitro OR in vitro fertilization* OR test-tube bab* OR test-tube fertilization* OR extracorporeal fertilization OR in vitro fertilisation OR testtube baby).ti,ab. OR IVF.ti.
- #3 #1 OR #2

- #4 (cycle cancel* OR cancel* cycle OR cycle abandon* OR abandon* cycle OR cycle interrupt* OR abandon* treatment OR treatment abandon* OR cancel* treatment OR treatment cancel* OR treatment interrupt* OR interrupt* treatment).ti,ab.
- #5 (treatment repetition OR repeated treatment OR treatment reiterat* OR treatment cumulat* OR ((ovary stimulation OR ovarian stimulation OR egg collection OR egg retrieval) AND (reiterat* OR repeat* OR repet* OR cumulat*))).ti,ab.
- #6 (safety OR adverse effect* OR secondary effect* OR obstetrical outcome OR perinatal outcome).mp.
- #7 #3 AND #4 AND #6
- #8 #3 AND #5 AND #6
- #9 #7 OR #8

ANNEXE B

Sélection des publications

Figure B-1 Schéma de la sélection de publications ayant trait aux paramètres d'intérêt



ANNEXE C

Grilles d'évaluation de la qualité des revues systématiques et des études observationnelles

Tableau C-1 Grille d'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR

CRITÈRE	RÉSULTAT	
<p>Le concept de l'étude est-il fourni <i>a priori</i>?</p> <ul style="list-style-type: none"> La question d'évaluation et les critères d'inclusion doivent être établis avant de mener la revue systématique. 	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
<p>La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites en double?</p> <ul style="list-style-type: none"> Il doit y avoir au moins deux évaluateurs indépendants. Une procédure qui vise un consensus en cas de divergence entre les évaluateurs doit exister. 	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
<p>Une recherche approfondie de la littérature a-t-elle été faite?</p> <ul style="list-style-type: none"> Au moins deux sources électroniques doivent être mises à profit. Les années et les bases de données (p. ex. EMBASE et MEDLINE) doivent être mentionnées. Les mots clés et (ou) termes MeSH doivent être précisés ainsi que la stratégie de recherche (lorsque possible). Toutes les recherches doivent être complétées, notamment, par la consultation de livres de référence, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par la révision des références citées par les études trouvées. 	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
<p>Le type de publication (c.-à-d. la littérature grise) a-t-il été utilisé comme critère d'inclusion?</p> <ul style="list-style-type: none"> Les auteurs doivent mentionner s'ils ont cherché des rapports, peu importe leur type. Ils doivent mentionner s'ils ont exclu ou non tout rapport sur la base du type de publication, de la langue, etc. 	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
<p>Une liste des études retenues et des études exclues est-elle fournie?</p>	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
<p>Les caractéristiques des études retenues sont-elles fournies?</p> <ul style="list-style-type: none"> Sous une forme abrégée, les données des études retenues doivent être fournies sur les participants (p. ex. âge, genre et maladies), les interventions et les paramètres évalués. 	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point

CRITÈRE	RÉSULTAT	
La qualité scientifique des études retenues a-t-elle été évaluée et documentée? • Une méthode d'évaluation doit être fournie <i>a priori</i> .	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
La qualité scientifique des études retenues a-t-elle été adéquatement utilisée pour formuler les conclusions? • La rigueur méthodologique et la qualité scientifique doivent être prises en considération dans l'analyse et les conclusions et elles doivent être explicitement énoncées lors de la formulation des recommandations.	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études étaient-elles appropriées? • Un test doit être fait pour évaluer l'homogénéité des résultats combinés (c.-à-d. chi carré et I ²).	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
La possibilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée? • L'évaluation d'un biais de publication doit inclure une combinaison d'aides graphiques (p. ex. diagramme en entonnoir) et (ou) de tests statistiques.	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point
La possibilité d'un conflit d'intérêts a-t-elle été évaluée? • La revue systématique et les études qui y sont analysées doivent faire l'objet d'une vérification à cet effet.	Oui	1 point
	Non	0 point
	Ne peut répondre	0 point
	Sans objet	0 point

MeSH : Medical Subject Headings.

Source : adapté de Shea *et al.*, 2007.

Tableau C-2 Grille d'évaluation de la qualité des études observationnelles

CRITÈRE	OUI (1 POINT)	OUI/NON (0,5 POINT)	NON (0 POINT)	PAS D'INFO (0 POINT)	S. O.
A- La population à l'étude					
1. La population source est identifiable et commune à tous les groupes?					
2. Les critères généraux d'admissibilité sont uniformément appliqués?					
3. La population étudiée est homogène quant au lieu, à la date et à la population?					
4. Les groupes sont comparables à l'inclusion?					
B- La constitution des groupes index et témoin					
1. Les critères définissant les sujets dans le groupe index sont explicites et standardisés?					
2. Les critères définissant les sujets dans le groupe témoin sont explicites et standardisés?					
3. Le groupe témoin est approprié aux objectifs visés?					
4. Des précautions ont été prises pour l'application des critères définissant les groupes de sujets sans erreur ou biais?					
C- Les mesures d'évaluation					
1. Les instruments de mesure sont validés et standardisés?					
2. Les évaluations sont faites à l'insu* du groupe d'appartenance?					
3. Des précautions ont été prises pour éviter les erreurs de raisonnement sur la relation cause-effet?					
4. Il y a absence de biais lié à la connaissance des sujets concernant leur groupe?					
D- Le recrutement et le suivi					
1. Le taux de participation est adéquat et comparable entre les groupes?					
2. Le taux de suivi et les caractéristiques du suivi sont comparables entre les groupes?					
3. L'intensité du suivi est identique entre les groupes?					
4. La durée de la période de suivi ou de référence est identique entre les groupes?					
E- Les analyses					
1. Les résultats sont suffisamment décrits et compréhensibles?					
2. Les résultats sont ajustés pour les variables importantes?					
3. Les analyses sont conformes aux objectifs poursuivis?					
4. La taille de l'étude est suffisante pour l'objectif poursuivi?					
F- La déclaration de conflits d'intérêts potentiels					

S. O. : sans objet.

*Si l'évaluation ne peut pas être faite à l'insu, accorder 0,5 point si des mesures adéquates ont été prises pour éviter les biais, sinon accorder 0.

Explication des critères de la grille d'évaluation relatifs à la qualité des études observationnelles

A- La population à l'étude	
1. La population source est identifiable et commune à tous les groupes?	Quel que soit le type d'étude observationnelle, on doit pouvoir se faire une idée de la population source d'où viennent les sujets à l'étude (population étudiée). Par exemple, pour un établissement de santé, il s'agira du bassin de desserte de cet établissement. Cela permet de juger si les sujets témoins viennent de la même population source que les sujets index et d'apprécier la validité de la comparaison entre les groupes.
2. Les critères généraux d'admissibilité sont uniformément appliqués?	Les critères généraux d'admissibilité sont ceux qui sont communs à tous les sujets étudiés (groupes index et témoin). Ils doivent être appliqués de manière comparable pour tous des sujets étudiés afin d'éviter un biais de sélection, c'est-à-dire l'identification systématique de sujets appartenant à un sous-groupe de la population source dans un groupe et non dans l'autre.
3. La population étudiée est homogène quant au lieu, à la date et à la population?	Ces renseignements sont importants pour rendre compte de l'hétérogénéité potentielle de la population étudiée par rapport à la population source. Une étude réalisée sur une longue période (plusieurs années) peut représenter un risque pour la standardisation des procédures, même si l'information provient de bases de données. Le recrutement dans un seul centre ou restreint à un quartier aura une plus grande homogénéité malgré une capacité réduite de généralisation. Dans toutes les situations, il est primordial que tous les groupes définis dans l'étude aient une représentativité équivalente de la population source pour les trois paramètres. Accorder 0,5 point si hétérogénéité sans biais ou 0 point si un biais est appréhendé.
4. Les groupes sont comparables à l'inclusion?	L'article doit présenter en tableau les caractéristiques d'inclusion des sujets de manière à apprécier la comparabilité des groupes. Le critère ne porte pas seulement sur la signification statistique, mais sur l'ordre de grandeur des différences et leur signification clinique par rapport aux objectifs visés.
B- La constitution des groupes index et témoin	
1. Les critères définissant les sujets dans le groupe index sont explicites et standardisés?	Les critères sont suffisamment clairs et objectifs pour apprécier leur reproductibilité (fiabilité) s'ils étaient appliqués par d'autres chercheurs.
2. Les critères définissant les sujets dans le groupe témoin explicites et standardisés?	Les critères sont suffisamment clairs et objectifs pour apprécier leur reproductibilité (fiabilité) s'ils étaient appliqués par d'autres chercheurs.
3. Le groupe témoin est approprié aux objectifs visés?	Le choix d'un groupe témoin est toujours difficile, particulièrement dans les études cas/témoin. Souvent, des recrutements opportunistes constituent un compromis entre l'idéal dicté par les objectifs de l'étude et la faisabilité. Le jugement porte ici sur la nature et la qualité de ce compromis.
4. Des précautions prises pour l'application des critères définissant les groupes de sujets sans erreur ou biais?	Il faut que les auteurs se soient assurés que l'application des critères d'inclusion et d'exclusion (particuliers à chaque groupe) est faite sans erreur de classification, c'est-à-dire que les sujets du groupe index ne sont pas classés dans le groupe témoin et vice-versa. Les auteurs doivent préciser les mesures qui sont prises dans ce sens pour chacun des groupes. Des différences entre les groupes dans l'application des critères peuvent introduire un biais. Accorder 0,5 point pour les erreurs non différentielles et 0 point si un biais est appréhendé.

C- Les mesures d'évaluation	
1. Les instruments de mesures sont validés et standardisés?	Les instruments de mesure devraient être validés et donner des résultats reproductibles (référence à l'appui). La même procédure de mesure doit être appliquée pour tous les sujets à l'étude.
2. Les évaluations sont faites à l'insu du groupe d'appartenance?	Les évaluateurs ne doivent pas connaître le groupe d'appartenance des sujets évalués. Lorsque cela n'est pas possible, ou seulement partiellement, accorder 0 ou 0,5 point respectivement.
3. Des précautions sont prises pour éviter les erreurs de raisonnement sur la relation cause-effet?	Toutes les études observationnelles (transversales, cas/témoin, cohortes et séries chronologiques) sont faites sur des cohortes naturelles de personnes qui évoluent dans le temps et dans l'espace. Il peut y avoir un décalage entre la procédure de saisie de données et l'évolution naturelle des cohortes. Ce décalage peut induire des erreurs. Par exemple, dans une étude de cohorte, un sujet qui a déjà la maladie d'intérêt au moment de l'inclusion serait inclus par erreur parce que cette information n'était pas disponible à ce moment-là; dans une étude de cas/témoin, un sujet pourrait ne jamais avoir eu la possibilité d'avoir été exposé à un médicament d'intérêt parce que ce médicament n'était pas disponible pour lui, etc.
4. Absence de biais lié à la connaissance des sujets concernant leur groupe?	La connaissance des sujets concernant leur groupe d'appartenance ou l'hypothèse d'une étude peut susciter des biais de mémoire, de désirabilité ou autres, ce qui induit des différences artificielles entre les groupes.
D- Le recrutement et le suivi	
1. Le taux de participation est adéquat et comparable entre les groupes?	Les caractéristiques des sujets participants devraient être comparées à celles des non-participants afin de juger de la présence d'un effet de sélection qui limiterait la représentativité de la population visée et la portée des résultats. Si un tel effet existe, il faut apprécier s'il s'exerce de façon comparable entre les groupes à l'étude, sinon il biaiserait les résultats. Si l'effet est comparable, accorder 0,5 point, sinon accorder 0 point.
2. Le taux de suivi et les caractéristiques du suivi sont comparables entre les groupes?	Les taux de suivi doivent être décrits pour chacun des groupes de sujets à l'étude, et les caractéristiques des sujets n'ayant pas complété l'étude ou pour lesquels les données ne sont pas disponibles doivent être comparées à celles des sujets suivis dans chacun des groupes séparément afin de pouvoir apprécier la possibilité d'un biais.
3. L'intensité du suivi est identique entre les groupes?	En principe, les auteurs doivent prendre soin de suivre tous les sujets de la même manière. Des différences dans l'intensité de la recherche d'information entre les groupes peuvent induire des biais et fausser les résultats. Les auteurs doivent décrire les mesures prises pour assurer l'uniformité dans la prise d'information auprès de tous les groupes de sujets étudiés.
4. La durée de la période de suivi ou de référence est identique entre les groupes?	En général, c'est l'expérience clinique qui dicte la durée souhaitable du suivi, c'est-à-dire le temps requis habituellement entre une exposition et l'occurrence d'un effet. Les études observationnelles sont, de ce point de vue, avantageuses par rapport aux ECR parce qu'elles peuvent porter sur plusieurs années.
E- Les analyses	
1. Les résultats sont suffisamment décrits et compréhensibles?	Les résultats chiffrés doivent être présentés et accompagnés d'une mesure de dispersion (intervalle de confiance ou autre) pour chacun des groupes. Les présentations uniquement par graphiques ne sont pas suffisantes; dans ce cas, accorder 0,5 point si des barres de dispersion sont incluses dans le graphique, et 0 si ce n'est pas le cas).
2. Les résultats sont ajustés pour les variables importantes?	Dans les études observationnelles, les groupes à comparer diffèrent naturellement. Il importe d'identifier les variables les plus importantes, par exemple les facteurs de confusion ou ceux qui peuvent interagir avec le résultat, et de prendre les mesures nécessaires pour contrôler les biais potentiels (restrictions sur l'admissibilité, appariement, stratification, analyses multivariées, etc.).

3. Les analyses sont conformes aux objectifs poursuivis?	La nature des données (répétées, qualitatives, manquantes, etc.) dicte les méthodes à utiliser. Sans être expérimenté ou compétent en statistiques, il s'agit de repérer dans l'article si les auteurs semblent avoir pris les précautions pour adapter les méthodes aux différents types de données qui se trouvent presque invariablement dans toutes études.
4. La taille de l'étude est suffisante pour l'objectif poursuivi?	Les auteurs doivent indiquer comment ils ont estimé la taille de l'échantillon. Si celle-ci n'est pas obtenue par le recrutement ou qu'elle a été déterminée par la disponibilité des sujets, un calcul de puissance devrait être présenté.
F- La déclaration de conflits d'intérêts potentiels	
En l'absence de déclaration, enlever 1 point au score final. Pour une déclaration globale (les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer), enlever 0,5 points. Pour une déclaration incluant plus de détails, ne pas enlever de point si on est raisonnablement convaincu de l'absence de conflit d'intérêts. Sinon, enlever 0,5 ou 1 point selon que le conflit potentiel déclaré est susceptible de biaiser ou non les résultats et les conclusions.	

ECR : essai clinique randomisé.

ANNEXE D

Tableaux résumés des méta-analyses incluses dans les revues systématiques retenues dans le rapport de la HTPU de l'University of Alberta et qui font état des effets de certains facteurs sur la fécondation *in vitro*

Tableau D-1 Effet de l'âge de la femme sur l'issue de la fécondation *in vitro*

PARAMÈTRE ÉTUDIÉ	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS	RC (IC À 95 %)
Probabilité de grossesse	Jeunes vs âgées	0,95 (0,94, 0,96) $p = \text{ND}$ $I^2 = 0 \%$ $n = 6\ 815$ 10 études

Source : Van Loendersloot *et al.*, 2010.

I^2 : hétérogénéité entre les études; IC : intervalle de confiance; n : nombre total de patients; ND : non disponible; p : signification statistique; RC : rapport des cotes; vs : versus.

Tableau D-2 Effet de l'indice de masse corporelle de la femme sur les traitements de fécondation *in vitro* et leur issue

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
Dose de gonadotrophines† (par cycle)	< 25 vs ≥ 25			210,08 (149,12, 271,0) $p < 0,00001$ $I^2 = 9,5 \%$ $n = 5\ 408$ 2 études	Maheshwari <i>et al.</i> , 2007
	< 30 vs obèses (≥ 30)			361,94 (156,47, 567,40) $p = 0,0006$ $I^2 = 66,2 \%$ $n = 5\ 378$ 2 études	
	Normales (< 25) vs surpoids (25 – 29,9)			137,92 (41,25, 234,60) $p = 0,005$ $I^2 = 61,2 \%$ $n = ND$ 5 études	Rittenberg <i>et al.</i> , 2011
	Normales (< 25) vs obèses (≥ 30)			406,77 (169,26, 644,2) $p = 0,0008$ $I^2 = 80,8 \%$ $n = ND$ 5 études	
Durée de la stimulation avec des gonadotrophines (par cycle)	Normales (< 25) vs ≥ 25			0,88 (0,49, 1,27) $p < 0,0001$ $I^2 = 0 \%$ $n = ND$ 2 études	Rittenberg <i>et al.</i> , 2011

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
	Normales (< 25) vs surpoids (25 – 29,9)			0,22 (0,21, 0,23) $p < 0,00001$ $I^2 = 0 \%$ $n = ND$ 5 études	
	Normales (< 25) vs obèses (≥ 30)			0,27 (0,26, 0,28) $p < 0,00001$ $I^2 = 0 \%$ $n = ND$ 5 études	
Nombre d'ovules prélevés (par femme)	≥ 25 vs < 25			0,58 (0,22, 0,94) $p = 0,001$ $I^2 = 0 \%$ $n = 4\ 091$ 4 études	Maheshwari <i>et al.</i> , 2007
	Obèses (≥ 30) vs < 30			0,68 (0,11, 1,25) $p = 0,02$ $I^2 = 0 \%$ $n = 4\ 039$ 3 études	
Taux d'annulation de cycle de FIV (par femme)	< 25 vs ≥ 25	1,32 (0,96, 1,82) $p = 0,08$ $I^2 = 25,9 \%$ $n = 4\ 039$ 3 études			Maheshwari <i>et al.</i> , 2007

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
	< 30 vs obèses (≥ 30)	1,35 (0,99, 1,84) $p = 0,05$ $I^2 = 0 \%$ $n = 4\ 039$ 3 études			
Taux de grossesse‡ (par femme)	≥ 25 vs < 25	1,24 (1,02, 1,50) $p = 0,03$ $I^2 = 59,0 \%$ $n = 7\ 900$ 7 études			Maheshwari <i>et al.</i> , 2007
	Obèses (≥ 30) vs < 30	1,16 (0,95, 1,43) $p = 0,15$ $I^2 = 37,9 \%$ $n = 7\ 848$ 6 études			
	≥ 25 vs normales (20 – 25)	1,40 (1,22, 1,60) $p < 0,00001$ $I^2 = 0 \%$ $n = 3\ 809$ 3 études			
	Obèses (≥ 30) vs normales (20 – 30)	1,47 (1,20, 1,80) $p = 0,0002$ $I^2 = 0 \%$ $n = 3\ 809$ 3 études			

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
Taux de grossesse clinique (par femme)	Surpoids (> 25) vs normales (< 25)	0,94 (0,69, 1,30) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			Koning <i>et al.</i> , 2012
	Obèses (> 30) vs normales (< 25)	0,97 (0,59, 1,60) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			
Taux de grossesse clinique (par cycle)	Normales (< 25) vs ≥ 25		0,89 (0,84, 0,94) $p < 0,0001$ $I^2 = 53,8$ $n = 34\ 906$ 23 études		Rittenberg <i>et al.</i> , 2011
	Normales (< 25) vs surpoids (25 – 29,9)		0,90 (0,85, 0,95) $p = 0,0002$ $I^2 = 36,7$ $n = 25\ 590$ 15 études		
	Normales (< 25) vs obèses (≥ 30)		0,87 (0,80, 0,96) $p = 0,004$ $I^2 = 63,9$ $n = 24\ 207$ 14 études		

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
Taux de grossesse ectopique (par femme)	Surpoids (> 25) vs normales (< 25)	0,96 (0,54, 1,70) $p = 0,89$ $I^2 = 28 \%$ $n = 2\ 420$ 5 études			Koning <i>et al.</i> , 2012
Taux de grossesse évolutive (par femme)	Surpoids (> 25) vs normales (< 25)	1,01 (0,75, 1,40) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			Koning <i>et al.</i> , 2012
	Obèses (> 30) vs normales (< 25)	0,96 (0,64, 1,40) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			
Taux de fausse couche (par grossesse)	< 25 vs ≥ 25	1,33 (1,06, 1,68) $p = 0,01$ $I^2 = 46,0 \%$ $n = 6\ 339$ 10 études			Maheshwari <i>et al.</i> , 2007
	< 30 vs obèses (≥ 30)	1,53 (1,27, 1,84) $p < 0,00001$ $I^2 = 0 \%$ $n = 5\ 896$ 8 études			

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
Taux de fausse couche (par cycle)	Normales (< 25) vs ≥ 25		1,31 (1,18, 1,44) $p < 0,00001$ $I^2 = 47,0 \%$ $n = 17\ 796$ 20 études		Rittenberg <i>et al.</i> , 2011
	Normales (< 25) vs surpoids (25 – 29,9)		1,23 (1,12, 1,34) $p < 0,00001$ $I^2 = 19,0 \%$ $n = 9\ 402$ 13 études		
	Normales (< 25) vs obèses (≥ 30)		1,43 (1,22, 1,67) $p < 0,00001$ $I^2 = 40,5 \%$ $n = 10\ 404$ 13 études		
Taux de fausse couche§	Normales (19-24,9) vs ≥ 25	1,41 (0,96, 2,06) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			Metwally <i>et al.</i> , 2008
Taux de naissance vivante (par femme)	≥ 25 vs < 25	1,08 (0,92, 1,26) $p = 0,34$ $I^2 = 0 \%$ $n = 3\ 877$ 2 études			Maheshwari <i>et al.</i> , 2007

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES	
	Obèses (≥ 30) vs < 30	1,12 (0,91, 1,37) $p = 0,29$ $I^2 = 0 \%$ $n = 3\ 877$ 2 études				
	Normales (< 25) vs surpoids (> 25)	0,90 (0,82, 1,00) $p = 0,04$ $I^2 = 0 \%$ $n = 9\ 958$ 7 études				Koning <i>et al.</i> , 2012
	Normales (< 25) vs obèses (> 30)	0,89 (0,76, 1,03) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ 6 études				
Taux de naissance vivante (par cycle)	< 25 vs ≥ 25	0,74 (0,27, 2,01) $p = \text{ND}$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ Nombre d'études = ND			Maheshwari <i>et al.</i> , 2007	
	Normales (< 25) vs ≥ 25		0,84 (0,76, 0,92) $p = 0,0003$ $I^2 = 30,3$ $n = 13\ 496$ 8 études		Rittenberg <i>et al.</i> , 2011	

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS SELON LES IMC*	RC (IC À 95 %)	RR (IC À 95 %)	MPD (IC À 95 %)	RÉFÉRENCES
	Normales (< 25) vs surpoids (25 – 29,9)		0,91 (0,85, 0,98) $p = 0,01$ $I^2 = 0$ $n = 13\ 447$ 5 études		
	Normales (< 25) vs obèses (≥ 30)		0,80 (0,71, 0,90) $p = 0,0002$ $I^2 = 0$ $n = 11\ 880$ 5 études		

I^2 : hétérogénéité entre les études; IC : intervalle de confiance; IMC : indice de masse corporelle; MPD : moyenne pondérée des différences; n : nombre total de patients; ND : non disponible; p : signification statistique; RC : rapport des cotes; RR : rapport de risque; vs : versus.

* Les indices de masse corporelle des femmes, exprimés en kg/m^2 , ont servi à déterminer les groupes de comparaison : femmes obèses, femmes en surpoids et femmes de poids normal.

† Les gonadotrophines sont des hormones que la femme s'administre pendant l'étape de stimulation ovarienne d'un cycle de fécondation *in vitro*.

‡ Maheshwari et ses collègues [2007] ont regroupé, dans le paramètre taux de grossesse, les grossesses chimiques, les grossesses cliniques, les grossesses commencées et les grossesses évolutives.

§ Relativement au taux de fausse couche, Metwally et ses collaborateurs [2008] ont fait une analyse de sensibilité en prenant en considération l'âge de la femme.

Tableau D-3 Effet du tabagisme chez la femme sur l'issue de la fécondation *in vitro*

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	RC (IC À 95 %)	RC* (IC À 95 %)
GROUPE DE FEMMES COMPARÉS : NON FUMEUSES VS FUMEUSES		
Taux de grossesse clinique (par cycle)	0,57 (0,42, 0,77) $p = \text{ND}^\dagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 3\ 079$ Nombre d'études = ND	0,51 (0,32, 0,79) $p = \text{ND}^\dagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ 9 études
Taux de grossesse ectopique (par grossesse)	15,69 (2,87, 85,76) $p = \text{ND}^\dagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 52$ 3 études	14,70 (1,53, 141,15) $p = \text{ND}^\dagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 28$ 2 études
Taux de fausse couche (par cycle)	2,99 (0,94, 9,47) $p = \text{ND}^\ddagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 210$ Nombre d'études = ND	
Taux de fausse couche (par grossesse clinique)		1,88 (0,55, 6,37) $p = \text{ND}^\ddagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 130$ 3 études
Taux de naissance vivante (par cycle)	0,54 (0,30, 0,99) $p = \text{ND}^\dagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = \text{ND}$ 4 études	0,41 (0,14, 1,14) $p = \text{ND}^\ddagger$ $I^2 = \text{ND}$ $n = 562$ 3 études

Source : Waylen *et al.*, 2009.

I^2 : hétérogénéité entre les études; IC : intervalle de confiance; n : nombre total de patients; ND : non disponible; RC : rapport des cotes; p : signification statistique; vs : versus.

* Waylen et ses collègues [2009] ont ajusté ce rapport des cotes en fonction de l'âge des femmes.

† Sans pour autant préciser la valeur de la signification statistique, Waylen et ses collègues [2009] mentionnent que la différence est significative.

‡ Sans pour autant préciser la valeur de la signification statistique, Waylen et ses collègues [2009] mentionnent que la différence n'est pas significative.

Tableau D-4 Effet de la durée de l'infertilité sur l'issue de la fécondation *in vitro*

PARAMÈTRE ÉTUDIÉ	GROUPES DE FEMMES COMPARÉS	RC (IC À 95 %)
Taux de grossesse évolutive (par femme)	Infertilité récente vs infertilité ancienne	0,99 (0,98, 1,00) $p = \text{ND}$ $I^2 = 0 \%$ $n = 1\ 077$ 2 études

Source : Van Loendersloot *et al.*, 2010.

I^2 : hétérogénéité entre les études; IC : intervalle de confiance; n : nombre total de patients; ND : non disponible; RC : rapport des cotes; p : signification statistique; vs : versus.

ANNEXE E

Tableaux résumés des études sur l'innocuité de la fécondation *in vitro*

Tableau E-1 Résultats des méta-analyses incluses dans les deux revues systématiques retenues sur l'innocuité générale de la fécondation *in vitro* pour les femmes ou les enfants

AUTEUR ANNÉE PAYS	SCORE FINAL DE QUALITÉ	PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	RÉSULTATS	
INNOCUITÉ POUR LA FEMME				
			RR (IC À 95 %)	
			FEMMES AYANT EU RECOURS À LA FIV VS FEMMES DE LA POPULATION GÉNÉRALE	FEMMES AYANT EU RECOURS À LA FIV VS FEMMES INFERTILES N'AYANT PAS EU RECOURS À LA FIV
Siristatidis <i>et al.</i> , 2013 Grèce, Royaume- Uni et Suède	8 : bonne qualité	Cancer de l'ovaire	1,50 (1,17-1,92) $p = 0,001$ $I^2 = 22,5 \%$ $n = ND$ 6 études	1,26 (0,62-2,55) $p = 0,521$ $I^2 = 0,0 \%$ $n = ND$ 2 études
		Cancer de l'endomètre	2,04 (1,22-3,43) $p = 0,007$ $I^2 = 0,0 \%$ $n = ND$ 5 études	0,45 (0,18-1,14) $p = 0,093$ $I^2 = 0,0 \%$ $n = ND$ 2 études
		Cancer du col utérin	0,86 (0,49-1,49) $p = 0,585$ $I^2 = 70,2 \%$ $n = ND$ 5 études	5,70 (0,28-117,20) $p = 0,259$ $I^2 = S. O.$ $n = ND$ 1 étude

INNOCUITÉ POUR LES ENFANTS					
			RC (IC À 95 %)		
			(PARMI ENFANTS CONÇUS NATURELLEMENT)	(PARMI FEMMES INFERTILES)	(PARMI FRATRIE)
			ENFANTS DE FEMMES INFERTILES VS ENFANTS DE FEMMES FERTILES	ENFANTS ISSUS DE FIV/ICCS VS ENFANTS CONÇUS NATURELLEMENT	ENFANTS ISSUS DE FIV/ICCS VS ENFANTS CONÇUS NATURELLEMENT
Pinborg <i>et al.</i> , 2013	10 : bonne qualité	Naissance avant terme	1,35* (1,22-1,50) <i>p</i> = ND§ <i>I</i> ² = 9 % <i>n</i> = ND 4 études	1,55† (1,30-1,85) <i>p</i> = ND§ <i>I</i> ² = 0 % <i>n</i> = ND 2 études	1,27‡ (1,08-1,49) <i>p</i> = ND§ <i>I</i> ² = 0 % <i>n</i> = ND 2 études

FIV : fécondation *in vitro*; *I*² : hétérogénéité entre les études; *n* : nombre total de patients; S. O. : sans objet; ND : non disponible; *p* : signification statistique; RC : rapport des cotes; RR : rapport de risque.

*Dans les études originales, les rapports des cotes ont été ajustés, notamment en fonction de l'âge maternel.

†Dans les études originales, les rapports des cotes ont été ajustés, notamment en fonction de variables relatives à la mère comme l'âge, la parité, l'indice de masse corporelle avant la grossesse et le tabagisme.

‡Dans les études originales, les rapports des cotes ont été ajustés, notamment en fonction de variables relatives à la mère (comme l'âge et la parité) et au fœtus (genre).

§Sans pour autant préciser la valeur de la signification statistique, Pinborg et ses collègues [2013] mentionnent que le résultat est significatif.

Tableau E-2 Résultats des trois études observationnelles retenues sur l'innocuité générale de la fécondation *in vitro*

AUTEUR ANNÉE	SCORE FINAL DE QUALITÉ	PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	GROUPES COMPARÉS		RÉSULTATS*
Zhu <i>et al.</i> , 2010	11 : qualité moyenne	Paralysie cérébrale	Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 496	Enfants de couples fertiles n = 33 409	HR† = 2,55 (0,95-6,86)
Zhu <i>et al.</i> , 2009	11 : qualité moyenne	Développement psychomoteur <ul style="list-style-type: none"> • Paramètres moteurs <p>S'asseoir sans aide à l'âge de 9 mois</p> <p>Marcher sans aide à l'âge de 16 mois</p> <p>Monter des marches avec de l'aide</p> <p>Enlever ses chaussettes et ses chaussures quand on le lui demande</p> <p>Boire dans un verre standard sans aide</p> <p><u>Sommaire</u> - Satisfaire à au moins 4 paramètres</p> • Paramètres cognitifs/langagiers <p>S'occuper seul avec le même objet pendant au moins 15 min</p> <p>Apporter des objets quand on le lui demande</p> <p>Faire des marques sur une table ou sur du papier</p> <p>Placer une image présentée dans un livre dans la bonne position pour la regarder</p> 	Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 153	Enfants de couples infertiles et conçus naturellement n = 4 351	RC‡ = 0,94 (0,70-1,27) RC = 1,10 (0,86-1,40) RC = 0,96 (0,69-1,35) RC = 1,04 (0,88-1,24) RC = 1,01 (0,56-1,81) RC = 1,21 (0,91-1,60) RC = 1,05 (0,88-1,24) RC = 1,21 (0,84-1,73) RC = 1,09 (0,83-1,43) RC = 1,09 (0,95-1,26)

		Utiliser des sons qui ressemblent à des mots pour dire ce qu'elle ou ce qu'il veut Mentionner plus de 10 noms d'objets Faire des phrases de 2 mots <u>Sommaire</u> - Satisfaire à au moins 3 paramètres			RC = 0,92 (0,61-1,40) RC = 0,94 (0,82-1,08) RC = 0,94 (0,82-1,09) RC = 1,25 (0,93-1,69)
Zhu <i>et al.</i> , 2007	11 : qualité moyenne	Mortalité périnatale	Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 489	Enfants de couples fertiles n = 51 041	RC = 1,36 (0,72-2,56) RC§ = 1,17 (0,61-2,22) RC = 0,99 (0,51-1,90)
			Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 489	Enfants de couples infertiles et conçus naturellement n = 5 787	RC = 0,92 (0,46-1,85) RC§ = 0,78 (0,39-1,58) RC = 0,69 (0,33-1,42)
		Faible poids à la naissance pour l'âge gestationnel	Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 474	Enfants de couples fertiles n = 50 614	RC = 1,48 (1,20-1,84) RC§ = 1,58 (1,27-1,96) RC = 1,17 (0,94-1,46)
			Enfants de couples infertiles et issus de la FIV n = 1 474	Enfants de couples infertiles et conçus naturellement n = 5 722	RC = 1,05 (0,83-1,33) RC§ = 1,16 (0,91-1,48) RC = 0,95 (0,74-1,22)

FIV : fécondation *in vitro*; HR : *hazard ratio*; min : minutes; n : nombre d'enfants dans l'échantillon; RC : rapport des cotes.

* Chaque résultat est exprimé en *hazard ratio* (HR) ou en rapport des cotes (RC) suivi de l'intervalle de confiance (à 95 %) entre parenthèses.

† Ce *hazard ratio* (HR) a été ajusté par Zhu et ses collègues [2010] en fonction de variables relatives à la mère (âge, parité, tabagisme pendant la grossesse et éducation) et au fœtus (genre).

‡ Zhu et ses collaborateurs [2009] ont ajusté tous les rapports des cotes (RC) relatifs au développement psychomoteur, et ce, en fonction de la parité et de l'âge de la mère, du statut professionnel des parents et de l'âge de l'enfant au moment de l'étude.

§ Ce rapport des cotes (RC) a été ajusté par Zhu et ses collaborateurs [2007] en fonction de l'âge de la mère et de son indice de masse corporelle avant la grossesse.

|| Ce rapport des cotes (RC) a été ajusté par Zhu et ses collaborateurs [2007] en fonction de l'âge de la mère, de son indice de masse corporelle avant la grossesse et de la parité.

Note : Ces trois études de Zhu et ses collaborateurs [2010, 2009, 2007] présentent des résultats d'innocuité pour les enfants. Aucune étude sur l'innocuité pour les femmes n'a pu être retenue. Les trois études sont basées principalement sur les données de la Danish National Birth Cohort. Ces données ont été recueillies entre 1996 et 2002 auprès de toutes les femmes enceintes qui vivaient au Danemark, qui désiraient mener leur grossesse à terme et qui parlaient suffisamment bien danois pour participer à des entretiens téléphoniques. Ces entretiens assistés par ordinateur ont été faits à deux reprises pendant la grossesse et lorsque l'enfant avait 6 mois et 18 mois. De plus, des échantillons sanguins de chaque femme (2 prélèvements/grossesse) et de chaque bébé (sang du cordon ombilical prélevé peu de temps après la naissance) ont été conservés [Olsen *et al.*, 2001].

Tableau E-3 Résultats de l'étude observationnelle retenue sur l'innocuité, pour les femmes, de la répétition des cycles de fécondation *in vitro*

AUTEUR ANNÉE PAYS	SCORE FINAL DE QUALITÉ	PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	NOMBRE DE CYCLES DE FIV	HR* (IC À 95 %)	
				FEMMES AYANT EU RECOURS À LA FIV VS FEMMES INFERTILES N'AYANT PAS EU RECOURS À LA FIV	
				FEMMES QUI N'ONT PAS ACCOUCHÉ N = 23 291	FEMMES QUI ONT ACCOUCHÉ N = 64 112
Brinton <i>et al.</i> , 2013	12,5 : qualité moyenne	Cancer du sein	1-3	0,68 (0,41-1,13)	0,99 (0,70-1,39)
			≥ 4	0,76 (0,46-1,26)	0,98 (0,67-1,43)
Cancer de l'endomètre		1-3	0,90 (0,25-3,22)	7,80 (0,94-64,88)	
		≥ 4	0,71 (0,17-2,86)	3,59 (0,32-39,68)	
Cancer de l'ovaire		1-3	1,23 (0,42-3,58)	1,77 (0,40-7,95)	
		≥ 4	1,06 (0,34-3,29)	3,65 (0,90-14,78)	
Israël					

FIV : fécondation *in vitro*; HR : *hazard ratio*; N : nombre de femmes dans l'échantillon.

* Brinton et ses collaborateurs [2013] ont ajusté les hazard ratio (HR) en fonction de variables relatives à la mère (âge, indice de masse corporelle, tabagisme et statut socio-économique).

RÉFÉRENCES

- Balash J et Gratacos E. Delayed childbearing: Effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(3):187-93.
- Brinton LA, Trabert B, Shalev V, Lunenfeld E, Sella T, Chodick G. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: A retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril* 2013;99(5):1189-96.
- Brochet M-S, David F, Marino C, Dahdouh E. Mise à jour sur les traitements de l'infertilité féminine. *Québec Pharmacie* 2013;60(6):51-5.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):685-718.
- Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91(3):705-14.
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012;27(3):738-46.
- Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: A review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91(6):2281-94.
- Comité directeur de bioéthique (CDBI). Réponses des États membres au questionnaire sur l'accès à la procréation médicalement assistée (PMA) et sur le droit à la connaissance de ses origines pour les enfants nés après PMA. Strasbourg, France : Conseil de l'Europe; 2012. Disponible à : http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/INF_2005_7%20f%20REV2%20MAP.pdf.
- Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, van Wely M, Hompes PG, Bossuyt P, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod* 2012;27(2):444-50.
- Dar S, Librach CL, Gunby J, Bissonnette F, Cowan L. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod* 2013;28(4):924-8.
- De Boer EJ, Den Tonkelaar I, Burger CW, Looman CW, van Leeuwen FE, te Velde ER. The number of retrieved oocytes does not decrease during consecutive gonadotrophin-stimulated IVF cycles. *Hum Reprod* 2004;19(4):899-904.
- Farquhar CM et Gillett WR. Prioritising for fertility treatments—Should a high BMI exclude treatment? *BJOG* 2006;113(10):1107-9.

- Farquhar CM, van den Boogaard NM, Riddell C, Macdonald A, Chan E, Mol BW. Accessing fertility treatment in New Zealand: A comparison of the clinical priority access criteria with a prediction model for couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 2011;26(11):3037-44.
- Gauld R et Derrett S. Solving the surgical waiting list problem? New Zealand's 'booking system'. *Int J Health Plann Manage* 2000;15(4):259-72.
- Gillett WR, Peek JC, Herbison GP. Development of clinical priority access criteria for assisted reproduction and its evaluation on 1386 infertile couples in New Zealand. *Hum Reprod* 2012;27(1):131-41.
- Girard, C. Les naissances et les décès au Québec et dans les régions en 2013. Coup d'oeil sociodémographique, numéro 32. Québec, Qc : Institut de la statistique du Québec (ISQ); 2014. Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/population-demographie/bulletins/coupdœil-no32.pdf>.
- Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):585-601.
- Health Technology and Policy Unit (HTPU). Assisted reproductive technologies (ARTs): Final report. Edmonton, AB : University of Alberta; 2013.
- Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):594-9.
- International Federation of Fertility Societies (IFFS). IFFS Surveillance 2013. Mount Royal, NJ : IFFS; 2013. Disponible à : http://c.ymcdn.com/sites/www.iffs-reproduction.org/resource/resmgr/iffs_surveillance_09-19-13.pdf.
- Joffe M et Li Z. Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. *Fertil Steril* 1994;62(1):71-5.
- Johnson J-A et Tough S. Report de la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(1):S1-S17.
- Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1410-8.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: Differences in neonatal outcome? *Fertil Steril* 2010;94(5):1680-3.
- Kalra SK, Ratcliffe SJ, Barnhart KT, Coutifaris C. Extended embryo culture and an increased risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):69-75.
- Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BW, Templeton A. Are we overusing IVF? *BMJ* 2014;348:g252.

- Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):785-94.
- Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, Hoek A. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod* 2012;27(2):457-67.
- Kuivasaari-Pirinen P. The pathway from infertility to motherhood through assisted reproductive technology (ART). *Dissertations in Health Sciences* 159. Kuopio, Finlande : University of Eastern Finland; 2013. Disponible à : http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-1065-3/urn_isbn_978-952-61-1065-3.pdf.
- Liu K et Case A. Âge génésique avancé et fertilité. *J Obstet Gynaecol Can* 2011 (suppl. élec. B);33(11):S1-S13.
- Luk J et Arici A. Does the ovarian reserve decrease from repeated ovulation stimulations? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(3):177-82.
- Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):433-44.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Curtin SC, Mathews MA, Mathews TJ. Births: Final data for 2012. *National Vital Statistics Reports*. Hyattsville, MD : National Center for Health Statistics; 2013. Disponible à : http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_09.pdf.
- Merviel P, Cabry R, Boulard V, Lourdel E, Oliéric M-F, Claeys C, et al. Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37(11-12):926-33.
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90(3):714-26.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). *Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems*. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2013. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/guidance-fertility-pdf>.
- Office for National Statistics (ONS). *Births and deaths in England and Wales, 2011 (Final)*. *Statistical Bulletin*. Titchfield, Royaume-Uni : ONS; 2012. Disponible à : http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_279934.pdf.
- Okun N et Sierra S. Issues de grossesse à la suite du recours à la procréation assistée. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):e1-e23.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AM, et al. The Danish National Birth Cohort—Its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29(4):300-7.

- Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25(4):815-20.
- Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39(7 Suppl):22-5.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(2):87-104.
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23(4):421-39.
- Rizk B et Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 1992;7(3):320-7.
- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):493-8.
- Schieve LA, Wilcox LS, Zeitz J, Jeng G, Hoffman D, Brzyski R, et al. Assessment of outcomes for assisted reproductive technology: Overview of issues and the US experience in establishing a surveillance system. Dans : Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD, réd. *Current practices and controversies in assisted reproduction*. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la santé; 2002 : 363-76. Disponible à : <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/9241590300.pdf?ua=1>.
- Scottish Government. National Infertility Group report. Édimbourg, Écosse : 2013. Disponible à : <http://www.scotland.gov.uk/Resource/0042/00421950.pdf>.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: Impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(2):105-23.
- Soares SR et Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):281-91.
- Statistics New Zealand (SNZ). Demographic trends: 2012. Wellington, Nouvelle-Zélande : SNZ; 2013. Disponible à : http://www.stats.govt.nz/browse_for_stats/population/estimates_and_projections/demographic-trends-2012.aspx.
- Stern K. Assisted reproductive technology: What's new and what's important? *Aust Fam Physician* 2012;41(10):762-8.

- Usta T et Oral E. Is the measurement of anti-Mullerian hormone essential? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(3):151-7.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Pregnancy is predictable: A large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22(2):536-42.
- Van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):577-89.
- Wang C et Swerdloff RS. Treatment of male infertility [site Web UpToDate]. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Wass P, Waldenstrom U, Rossner S, Hellberg D. An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1997;12(9):2057-60.
- Watt AM, Elshaug AG, Willis CD, Hiller JE. Assisted reproductive technologies: A systematic review of safety and effectiveness to inform disinvestment policy. *Health Policy* 2011;102(2-3):200-13.
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: A meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):31-44.
- Welsh Health Specialised Services Committee (WHSSC). Specialised services policy: CP38 Specialist fertility services. Caerphilly, Royaume-Uni : WHSSC; 2013. Disponible à : <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/898/CP38%20Specialist%20Fertility%20Services%20v6%200.pdf>.
- Windsor Ascot et Maidenhead Clinical Commissioning Group (WAM CCG). Assisted reproduction services for infertile couples - policy recommendation. Windsor, Royaume-Uni : WAM CCG; 2013. Disponible à : http://www.windsorascotmaidenheadccg.nhs.uk/download/governing_body_meetings_in_public/gbd_2_october_2013/9%20Assisted%20Reproduction%20Services%20for%20Infertile%20Couples%20COVERSHEET.pdf.
- Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, Karbaat J. Fat and female fecundity: Prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993;306(6876):484-7.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92(5):1520-4.
- Zhu JL, Hvidtjorn D, Basso O, Obel C, Thorsen P, Uldall P, Olsen J. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod* 2010;25(12):3142-5.

Zhu JL, Basso O, Obel C, Hvidtjorn D, Olsen J. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: The Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(2):98-106.

Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1326-34.

Zivi E, Simon A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome: Definition, incidence, and classification. *Semin Reprod Med* 2010;28(6):441-7.