

**Mémoire sur le projet de loi 89, la "Loi sur les activités cliniques et de recherche en  
matière de procréation assistée et modifiant d'autres dispositions législatives",  
présenté devant la Commission des affaires sociales<sup>1</sup>**

Raymond D. Lambert (MSc, DSc, CRCHUL et membre honorifique du CRBR), Yves Tremblay (PhD, Ob/Gyn, CRCHUL et CRBR, UL), Bruno Piedboeuf (MD, directeur des départements hospitalier (CHUQ) et universitaire (UL) de pédiatrie, CRCHUL), Jacques Mailloux (MD, Obstétrique/Gynécologie, CHUQ/CHUL), Sarah Dostie (MD, Programme de résidence en gynécologie-obstétrique, UL)

**Recommandations**

Afin d'assurer la protection des personnes participant à un programme de traitement de l'infertilité ou en étant né, nous suggérons que:

- 1) En fécondation *in vitro* (FIV), ne transférer qu'un seul embryon dans la majorité des cas;
- 2) En hyperstimulation ovarienne hors FIV, ou lorsque des doses inhabituelles de citrate de clomifène sont prescrites (>100mg/jour), effectuer un suivi periovulatoire plus serré. Lorsqu'il y a plus d'un follicule, nous suggérons l'une ou l'autre des options suivantes:
  - L'aspiration folliculaire pour réduire le nombre de follicules à un seul;
  - Le transfert de la patiente à un programme de fécondation *in vitro* avec garantie de transfert d'un seul embryon;
  - L'avortement du cycle (relations sexuelles protégées).
- 3) La publication des taux de naissances vivantes à terme et des taux de grossesses multiples de chacune des cliniques de traitement de l'infertilité;
- 4) L'examen par un comité d'éthique de la recherche de toutes les activités des cliniques FIV.

---

<sup>1</sup> 28 mars 2006

|    |                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | <b>Table des matières</b>                                                               |
| 31 |                                                                                         |
| 32 | <b>Recommandations</b>                                                                  |
| 33 |                                                                                         |
| 34 | <b>Introduction</b>                                                                     |
| 35 |                                                                                         |
| 36 | <b>La surveillance des effets indésirables de procédures cliniques</b>                  |
| 37 | - <u>La quantification des risques pour les enfants du traitement de l'infertilité</u>  |
| 38 | - <u>Les coûts économiques des grossesses multiples iatrogènes et de la prématurité</u> |
| 39 | <u>en résultant</u>                                                                     |
| 40 | - <u>Résumons-nous</u>                                                                  |
| 41 |                                                                                         |
| 42 | <b>Plus de transparence</b>                                                             |
| 43 |                                                                                         |
| 44 | <b>Expérimentation ou pratique médicale</b>                                             |
| 45 |                                                                                         |
| 46 | <b>Conclusion</b>                                                                       |
| 47 |                                                                                         |
| 48 | <b>Références</b>                                                                       |

## Introduction

Des centaines de milliers d'enfants sont nés de la fécondation *in vitro* (FIV). En 2002 seulement, au Canada on en comptait 2155, dont 564, estime-t-on, venaient du Québec. Un nombre beaucoup plus grand d'enfants sont nés du traitement de l'infertilité par stimulation ovarienne en dehors d'un programme de FIV. La plupart de ces enfants sont nés en santé.

Depuis la naissance du premier bébé conçu en éprouvette en 1978, au fil des années, les taux de succès se sont constamment améliorés, devenant parfois supérieurs à ceux de la nature. Par exemple, au Canada en 2003, le taux de naissances vivantes par cycles de FIV a atteint dans certains centres 43%, alors que les taux de succès des grossesses spontanées atteignent plutôt environ 30% (Tableau 1).

Ces succès cachent cependant une dure réalité que la recherche commence à mettre en évidence: On sait maintenant avec certitude que le traitement de l'infertilité par FIV ou par injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) entraîne des problèmes de santé chez les enfants. En effet, ceux-ci sont à plus grands risques d'une naissance prématurée et d'un retard de croissance intra utérin, ce qui se traduit par un petit poids à la naissance. Pendant de nombreuses années, le syndrome de détresse respiratoire (SDR) qui survient lorsque les poumons du nouveau-né sont immatures a limité la survie des enfants nés prématurés. Les progrès de la médecine ont permis de mieux prendre en charge cette pathologie et assure maintenant des taux de survie important pour les enfants nés extrêmement prématurés. Cependant, les enfants qui survivront à un épisode de SDR feront face à de multiples conséquences allant de problèmes respiratoires chroniques, à des séquelles neurologiques associées à une paralysie cérébrale appelée aussi déficience motrice cérébrale, à des atteintes sensorielles et à des difficultés d'apprentissage. La prévention des séquelles neurologiques demeure difficile et constitue aujourd'hui le grand défi clinique et éthique de la néonatalogie. La prévention de la prématurité, bien que difficile, demeure le meilleur moyen de prévenir ces séquelles. En FIV, les grossesses multiples constituent le principal facteur de risques de prématurité (Hansen *et al.*, 2002; Schieve *et al.*, 2002).

Nous avons eu l'occasion, à plusieurs reprises, ces dernières années de commenter cela. Il s'agit en effet de problèmes découlant d'une pratique médicale bien ancrée dans les comportements gynécologiques; toutefois, tout problème iatrogène a sa solution. Afin de réduire les risques du traitement de l'infertilité pour les enfants, nous avons proposé, à l'instar de l'ESHRE (ESHRE Campus Course Report, 2001; Land and Evers, 2003), que le nombre d'embryons transférés soit réduit à un seul, dans la majorité des cas (Lambert, 2002), ou que le recours aux agents stimulateurs de l'ovulation soit mieux contrôlé (Lambert, 2003b; Lambert, 2003c).

Nous allons tenter ici de quantifier ces risques en termes de nombre d'enfants et de coûts sociaux. Puis, nous ferons le parallèle avec la politique de surveillance des effets indésirables des produits pharmaceutiques pour constater que si les procédures de traitement de l'infertilité étaient soumises aux mêmes règles que celles qui s'appliquent

aux médicaments, la plupart des centres de traitement de l'infertilité devraient fermer. Mais, notre objectif n'est pas de ruiner les possibilités de traitement de l'infertilité par FIV ou par stimulation ovarienne (SO), car les risques pour la santé des enfants pourraient être réduits considérablement si les pratiques étaient changées. La souffrance causée par l'infertilité mérite en effet notre compassion; nous démontrerons cependant, que l'encadrement qui lui sied le mieux est celui de la recherche avec des sujets humains, car le traitement de l'infertilité est le plus fréquemment expérimental.

**Tableau 1.** Taux de naissances vivantes dans les programmes de FIV/ICSI au Canada en 2003.<sup>1</sup>

| Nombre de cycles                                   | No de cycles FIV/ICSI | %/cycle FIV/ICSI<br>Moyenne (étendue de la variation) |
|----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| Grossesses                                         | 10653                 | 29 (15-47)                                            |
| Naissances vivantes                                | 2323                  | 22 (7-43)                                             |
| Naissances d'une grossesse simple                  | 1598                  | 15 (4-36)                                             |
| Cas optimaux: < 35 ans, premier cycle, 2 embryons. | 528                   | 38 (7-70)                                             |
| Grossesses multiples                               | 2327                  | 31 (14-50)                                            |
| Triplets                                           | 36                    | 1.5 (0-6.2)                                           |

<sup>1</sup>: Tiré du registre canadien de l'assistance médicale à la procréation.  
FIV: Fécondation in vitro  
ICSI: Intra cytoplasmic sperm injection  
%/cycle FIV/ICSI: Ex, le % de grossesses (1<sup>ière</sup> colonne)/cycle est de 29%

### La surveillance des effets indésirables de procédures cliniques

On sait qu'il y a une obligation éthique à procéder de façon sécuritaire auprès des patients sous expérimentation ou sous traitement médical. " La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain... " (Association médicale mondiale, Article 2). Cette mission ne peut être exécutée de façon responsable sans un recours à des méthodes ou des médicaments éprouvés. Par analogie aux bonnes pratiques cliniques sur les essais pharmaceutiques, lorsqu'on se rend à l'évidence qu'un traitement n'est pas sécuritaire, ne faudrait-il pas prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des sujets (Art 4.10 et 7.1, (World Health Organization, 1995))? La conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain, 1997), a défini ce qu'est « un incident thérapeutique grave » :

« Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui :

- entraîne le décès du sujet;
- met sa vie en danger ;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation ;
- entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante ;

- 124 ou  
125 - se traduit par une anomalie/malformation congénitale. » (Art. 1.50)  
126

127 En pratique le retrait d'un produit s'effectue après une évaluation serrée (Santé Canada.  
128 Direction générale de la protection de la santé, 1993):  
129

130 « Avant d'entreprendre le retrait d'un produit du marché, l'entreprise procédera  
131 normalement à la collecte, à la comparaison et à l'évaluation de tous les  
132 renseignements disponibles sur la nature et l'étendue de l'éventuel danger à la  
133 santé. Les scientifiques de la Direction générale de la protection de la santé  
134 procéderont eux aussi à une évaluation du risque sanitaire que présente un  
135 produit faisant l'objet d'un retrait du marché ou que l'on se propose de retirer  
136 du marché en tenant compte des facteurs qui suivent, mais en ne s'y limitant  
137 pas nécessairement.  
138

- 139 1. L'incidence de blessures ou de maladies liées à l'utilisation  
140 du produit.  
141 2. L'évaluation du risque pour les différents segments de la  
142 population (comme par exemple les enfants, les opérés, etc.)  
143 qui seront probablement exposés au produit examiné et ce, en  
144 portant une attention toute spéciale aux personnes  
145 particulièrement vulnérables.  
146 3. L'évaluation du degré de gravité du risque sanitaire auquel  
147 les différents segments de la population visée seront exposés.  
148 4. L'évaluation de la probabilité que ce risque se transforme en  
149 un réel danger.  
150 5. L'évaluation des conséquences (à court ou à long terme) que  
151 pourraient entraîner le danger s'il se présente.  
152

153 Toute conclusion doit s'appuyer dans la mesure du possible sur des  
154 documents scientifiques ou sur des déclarations indiquant que celle-ci est de  
155 l'opinion de la ou des personne(s) qui mène(nt) l'évaluation du danger à la  
156 santé. L'entreprise effectuant le retrait du marché est invitée à soumettre des  
157 renseignements qui seront aussi "considérés" par la Direction générale de la  
158 protection de la santé pour procéder à l'évaluation du danger à la santé. À la  
159 lumière des résultats de cette évaluation, la Direction générale attribuera au  
160 retrait du marché une cote de classification, c'est-à-dire Catégorie I, Catégorie  
161 II ou Catégorie III, afin d'indiquer le degré relatif du danger à la santé que  
162 présente le produit qui est retiré ou que l'on se propose de retirer du marché. »  
163 (Section 4)  
164

165 Ces retraits du marché ne sont pas exceptionnels. Il y a plusieurs exemples. En voici  
166 deux:

- 167 - On a associé le Baycol®, homologué au Canada en février 1998 pour le  
168 traitement de l'hypercholestérolémie, à une incidence accrue de

rhabdomyolyse. Pathologie résultant de la dégradation musculaire et de la dispersion du contenu des cellules musculaires dans le sang, et caractérisée par des douleurs musculaires, la faiblesse, la sensibilité, la fièvre, des urines foncées, des nausées et des vomissements, la rhabdomyolyse peut conduire à un dysfonctionnement rénal et à la mort (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/index.html>). Entre mars 1998 et juin 2001 31 cas suspectés de rhabdomyolyse ont été signalés au Canada sur un total de 1,33 million d'ordonnances. Huit de ces cas ont entraîné une insuffisance rénale et un décès. Le 8 août 2001, la compagnie Bayer annonçait qu'elle retirait le Baycol® du marché, invoquant son souci de protéger les patients ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/baycol\\_cerivastatin\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/baycol_cerivastatin_e.html)).

- Deuxième exemple, le Cylert<sup>MD</sup> (pémoline) est un médicament utilisé dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. Depuis sa mise en marché en 1975, on a rapporté de par le monde, une quinzaine de cas de troubles hépatiques graves dont la majorité ont nécessité une transplantation ou entraîné la mort. Comme il existe des alternatives sûres et efficaces pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, au Canada, le médicament a été retiré du marché (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/index.html>). On peut encore se le procurer, sous réserve de certaines conditions, par le biais du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Aux États-Unis, Cylert<sup>MD</sup> continue d'être prescrit, mais un consentement informé doit avoir été obtenu auprès du patient après une présentation complète des risques et des bénéfices du produit; on ne doit normalement pas le prescrire dans la première ligne de traitement, la prescription doit se faire uniquement chez des patients exempts de maladie hépatique et à condition qu'un monitoring hépatique soit fait toutes les 2 semaines (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999/may99.htm>).

#### La quantification des risques pour les enfants du traitement de l'infertilité

S'il est possible de retirer un médicament du marché suite au signalement d'effets indésirables, il devrait être possible de le faire aussi pour des procédures cliniques. C'est dans cet optique que nous avons procédé à l'exercice qui suit, celui de la quantification des risques iatrogènes associés au traitement de l'infertilité.

Nous avons d'abord établi, en consultant la littérature scientifique, l'incidence de diverses pathologies reliées à la santé de l'enfant dans les programmes FIV/ICSI et dans la population en général (Tableau 2)

Sur la base des données obtenues auprès de la CFAS et du MSSS pour le traitement de l'infertilité, nous avons estimé le nombre d'enfants ainsi nés de grossesses multiples gémellaires ou triples au Canada et au Québec (Tableau 3). Nous avons aussi tenu compte des enfants venant de la stimulation ovarienne en dehors des programmes de fécondation in vitro.

**Tableau 2.** Incidence et gravité des problèmes de santé chez les enfants engendrés par FIV/ICSI.

| Pathologie                                     | Population contrôle            | FIV/ICSI**                     | Facteur de risque |
|------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Paralysie cérébrale (1)                        | 0.15%                          | 0.55%                          | 3.7               |
| Naissance prématurée ≤ 37 sem (2,3)            | 2) 7%<br>3) 7.8%               | 2) 32%<br>3) 31.5%             | 4-4.6             |
| Naissance prématurée ≤ 32 sem (3)              | 1.1%                           | 5.3%                           | 4.8               |
| Petit poids à la naissance (<2500g) (2,3)      | 2) 4.9%<br>3) 3.7%             | 2) 23.1%<br>3) 26.1%           | 4.7-7.1           |
| Très petit poids à la naissance (<1500g) (2,3) | 2) 1.3%<br>3) 0.9%             | 2) 7.3%<br>3) 3.6%             | 4-5.6             |
| Malformations multiples (1,2,3)*               | 1) 0.16%<br>2) 4.2%<br>3) 4.4% | 1) 0.26%<br>2) 8.9%<br>3) 6.6% | 1.5-2.1           |
| Mortalité néonatale (3)                        | 0.4%                           | 0.65%                          | 1.6               |
| Développement de l'enfant (1)                  | 0.1%                           | 0.39%                          | 3.9               |

\*: Malformations multiples: cardiovasculaire, urogénital, musculosquelettique. L'incidence des rétinoblastomes (Moll *et al.*, 2003) et du syndrome de Beckwith-Wiedemann (DeBaun *et al.*, 2003; Maher *et al.*, 2003) serait aussi augmentée.

\*\* : fréquence toute grossesse confondue, incluant les grossesses simples.

1) Stromberg *et al* (2002). Lancet 359:461-5.

2) Hansen *et al* (2002). NEJM 346(10):725-30.

3) Koivurova *et al* (2002). Hum Reprod 17(5):1391-8.

4) Schieve *et al* (2002). NEJM 346(10):731-7.

Nous avons aussi déterminé, en consultant à nouveau la littérature scientifique, la fréquence des problèmes de santé chez les jumeaux et les triplets conçus spontanément ou par FIV/ICSI (Tableau 4).

Appliquant alors les incidences rapportées au Tableau 4 à la donnée correspondante du Tableau 3 nous avons estimé le nombre d'enfants nés prématurément avant 32 semaines de grossesses ou nés à un poids inférieur à 1500g. Ces choix se justifient par le fait que le poids à la naissance est l'un des plus important prédicteur de la mortalité infantile. Par exemple, en 1997, presque 9/10 enfants nés à un poids inférieur à 500g décédaient durant la première année. Les chances de survie augmentaient rapidement avec l'augmentation du poids à la naissance (Guyer *et al.*, 1999). Nous avons aussi estimé le nombre d'enfants qui auraient été atteints si le risque avait été celui de la population en général (Tableau 2, 1<sup>ère</sup> colonne). Finalement, en soustrayant le second résultat du premier, on obtient le nombre de naissances prématurées qui auraient pu être évitées si le nombre d'embryons FIV transféré avait été réduit à un seul dans la majorité des cas ou si un meilleur suivi de la stimulation ovarienne avait été appliqué (Tableaux 5 et 6).

**Table 3.** Nombre d'enfants nés vivants d'une grossesse multiple en FIV ou après une stimulation ovarienne sans FIV au Canada et au Québec

| Canada (2002)                      |              |                 |                                              | Québec (2002)                    |                             |                           |                                          |
|------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| 9 561 <sup>1</sup>                 |              |                 |                                              | 1 812 <sup>4</sup>               |                             |                           |                                          |
| FIV/ICSI: ≥2155 bébés <sup>2</sup> |              |                 | SO                                           | IVF/ICSI: 564 bébés <sup>5</sup> |                             |                           | SO                                       |
| Uniques                            | Jumeaux      | Triplets<br>& + | Jumeaux<br>& +                               | Uniques                          | Jumeaux                     | Triplets<br>& +           | Jumeaux<br>& +                           |
| 1014<br>(47%)                      | 994<br>(46%) | ≥147<br>(7%)    | ≈2 094 <sup>3</sup><br>(≈21.9%) <sup>3</sup> | 265<br>(47%) <sup>5</sup>        | 260<br>(46.1%) <sup>5</sup> | 39<br>(6.9%) <sup>5</sup> | 397 <sup>3</sup><br>(21.9%) <sup>3</sup> |

<sup>1</sup>: Nombre total d'enfants nés de grossesses multiples en 2002 (Statistiques Canada: <http://www.statistiquecanada.com/>).

<sup>2</sup>: Calculé des données de la CFAS (<http://www.cfas.ca/english/news/index.asp>). 6502 cycles X 24% (taux de succès en 2002) = 1560 accouchements de bébés vivants X 35% grossesses multiples = 546 naissances multiples, parmi lesquelles 91% étaient des jumeaux (n = 497 accouchements de jumeaux) alors que 49 étaient des accouchements de triplets et de plus forte magnitude, pour un total de 2155 bébés.

<sup>3</sup>: Ces données sont inconnues au Canada et au Québec. Nous avons appliqué le plus récent estimé fait aux Etats-Unis d'Amérique par Reynolds (Reynolds *et al.*, 2003).

<sup>4</sup>: Nombre total d'enfants nés de grossesses multiples en 2002 in Québec, selon l'Unité de l'éthique du MSSS (Encadrement des services de base en procréation assistée dans le cadre des travaux sur le projet de loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée (PL89). Document de consultation: rencontre du 16 mai 2005).

<sup>5</sup>: Nombre total d'enfants nés de la FIV/ICSI au Québec en 2002, selon l'Unité de l'éthique du MSSS (Ibid).

252 **Tableau 4.** Fréquence des problèmes de santé chez les jumeaux et les triplets conçus  
 253 spontanément ou par FIV.

| Problème de santé                        | Jumeaux <sup>1</sup> |            | Jumeaux <sup>2</sup> |      | FIV <sup>3</sup> |         |          |
|------------------------------------------|----------------------|------------|----------------------|------|------------------|---------|----------|
|                                          | Spontanés            | FIV        | Spontanés            | FIV  | Uniques          | Jumeaux | Triplets |
| Paralysie cérébrale                      |                      |            | 0.3%                 | 0.4% |                  |         |          |
| Prématurité (<32)                        | 7.1%                 | 6.8%       |                      |      |                  |         |          |
| - France                                 |                      |            |                      |      | 1.6%             | 7.8%    | 28.4%    |
| - USA                                    |                      |            |                      |      | 1.7%             | 13.9%   | 41.3%    |
| Prématurité (<37)                        | 45.6%                | 50%        |                      |      |                  |         |          |
| - France                                 |                      |            |                      |      | 8.3%             | 42.5%   | 86.7%    |
| - USA                                    |                      |            |                      |      | 9.4%             | 50.7%   | 91%      |
| Petit poids à la naissance (<2500g)      | 38.1-58.8%           | 37.5-70.6% |                      |      |                  |         |          |
| - France                                 |                      |            |                      |      | 9.5%             | 52.9%   | 93%      |
| - USA                                    |                      |            |                      |      | 6.1%             | 52.2%   | 91.5%    |
| Très petit poids à la naissance (<1500g) | 3.8-10.4%            | 5-25%      |                      |      |                  |         |          |
| - France                                 |                      |            |                      |      | 1.2%             | 5.4%    | 23.5%    |
| - USA                                    |                      |            |                      |      | 1.1%             | 10.1%   | 31.9%    |
| Développement de l'enfant                |                      |            | 0.6%                 | 0.6% |                  |         |          |

254 <sup>1</sup>: (Helmerhorst *et al.*, 2004). Nous n'avons tenu compte que des "Matched studies" dans  
 255 la métaanalyse.

256 <sup>2</sup>: (Pinborg *et al.*, 2004)

257 <sup>3</sup>: (Nowak *et al.*, 2003), (Tableaux I, II et V).

**Tableau 5.** Estimation du nombre d'enfants prématurés nés de grossesses multiples iatrogènes en 2002 au Canada

| Problème de santé                        | Jumeaux FIV <sup>2</sup>       |                               | Triplets FIV <sup>5</sup>      |                               | Jumeaux & + SO <sup>8</sup>    |                               | FIV + SO <sup>10</sup> |
|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|
|                                          | Fréquence choisie <sup>3</sup> | Enfants atteints <sup>4</sup> | Fréquence choisie <sup>6</sup> | Enfants atteints <sup>7</sup> | Fréquence choisie <sup>3</sup> | Enfants atteints <sup>9</sup> | Nombre total en excès  |
| Prématurité (<32) <sup>1</sup>           | 6.8%                           | 68 (11)                       | 41.3%                          | 61 (1.6)                      | 6.8%                           | 143 (23)                      | 236                    |
| Très petit poids à la naissance (<1500g) | 5%                             | 50 (9)                        | 31.9%                          | 47 (1.3)                      | 5%                             | 105 (19)                      | 173                    |

<sup>1</sup>: En semaines.

<sup>2</sup>: n = 994. Données du Tableau 3.

<sup>3</sup>: L'incidence la plus faible rapportée dans la méta analyse des jumeaux FIV (Helmerhorst *et al.*, 2004) (Tableau 4).

<sup>4</sup>: 994 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

<sup>5</sup>: n = 147. Données du Tableau 3.

<sup>6</sup>: L'incidence rapportée par Nowak pour des triplets aux Etats-Unis d'Amérique a été utilisée (Tableau 4).

<sup>7</sup>: 147 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

<sup>8</sup>: n = 2 094. Données du Tableau 3.

<sup>9</sup>: 2 094 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

<sup>10</sup>: Nombre d'enfants excluant ceux qui auraient été atteint si l'incidence avait été la même que pour la population en général.

() : Nombre d'enfants qui auraient été atteint si l'incidence avait été la même que pour la population en général (Tableau 2).

**Tableau 6.** Estimation du nombre d'enfants prématurés nés de grossesses multiples iatrogènes en 2002 au Québec

| Problème de santé                        | Jumeaux FIV <sup>2</sup>       |                               | Triplets FIV <sup>5</sup>      |                               | Jumeaux & + SO <sup>8</sup>    |                               | IVF + SO <sup>10</sup> |
|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|
|                                          | Fréquence choisie <sup>3</sup> | Enfants atteints <sup>4</sup> | Fréquence choisie <sup>6</sup> | Enfants atteints <sup>7</sup> | Fréquence choisie <sup>3</sup> | Enfants atteints <sup>9</sup> | Nombre total en excès  |
| Prématurité (<32) <sup>1</sup>           | 6.8%                           | 18 (3)                        | 41.3%                          | 16 (0)                        | 6.8%                           | 27 (4)                        | 54                     |
| Très petit poids à la naissance (<1500g) | 5%                             | 13 (3)                        | 31.9%                          | 13 (1)                        | 5%                             | 20 (5)                        | 37                     |

<sup>1, 3, 6, 10</sup> et () : Voir tableau 5.

<sup>2</sup>: n = 260. Tiré du Tableau 3.

<sup>4</sup>: 260 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

<sup>5</sup>: n = 39. Tiré du Tableau 3.

<sup>7</sup>: 39 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

<sup>8</sup>: n = 397. Tiré du Tableau 3.

<sup>9</sup>: 397 X fréquence choisie = nombre d'enfants atteints.

### Les coûts économiques des grossesses multiples iatrogènes et de la prématurité en résultant

Ces cas de grossesses multiples et de prématurité en résultant ne sont pas seulement et principalement dramatiques pour les familles et pour les enfants, mais elles le sont aussi

pour la collectivité, en particulier en termes financiers. En vue d'évaluer ces coûts, nous avons utilisé deux approches, une première basée sur les coûts globaux des grossesses gémellaires et triples comparativement aux grossesses simples et une seconde basée sur les coûts spécifiques de la prématurité. L'excès des coûts des grossesses multiples iatrogènes sur les grossesses simples (Collins, 2003) a pu ainsi être estimé au Canada (Tableau 7) et au Québec (Tableau 8).

**Tableau 7.** Estimation des coûts économiques des grossesses multiples iatrogènes au Canada en 2002<sup>1</sup>

|                                                                              |               | Jumeaux                    | Triplets                    | Coûts totaux <sup>3</sup>   |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Coûts hospitaliers/accouchement en excès des coûts pour une grossesse simple |               | 43 300 (US\$) <sup>1</sup> | 120 000 (US\$) <sup>1</sup> |                             |
| Nombre d'accouchements de jumeaux et de triplets <sup>2</sup>                | Nés d'une FIV | ≈ 500                      | ≈ 50                        | ≈ 28 X 10 <sup>6</sup> US\$ |
|                                                                              | Nés d'une SO  | ≈ 1 100                    | ≈ ?                         | > 50 X 10 <sup>6</sup> US\$ |

<sup>1</sup>: Projection de données américaines (Collins, 2003).

<sup>2</sup>: Données du Tableau 3

<sup>3</sup>: Ces coûts seraient probablement inférieurs au Canada

?: Le nombre de triplets étant inconnus, nous n'en avons pas tenu compte.

**Tableau 8.** Estimation des coûts économiques des grossesses multiples iatrogènes au Québec en 2002<sup>1</sup>

|                                                                              |               | Jumeaux                    | Triplets                    | Coûts totaux <sup>3</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Coûts hospitaliers/accouchement en excès des coûts pour une grossesse simple |               | 43 300 (US\$) <sup>1</sup> | 120 000 (US\$) <sup>1</sup> |                           |
| Nombre d'accouchements de jumeaux et de triplets <sup>2</sup>                | Nés d'une FIV | ≈130                       | ≈13                         | ≈7 X 10 <sup>6</sup> US\$ |
|                                                                              | Nés d'une SO  | ≈200                       | ≈?                          | >9 X 10 <sup>6</sup> US\$ |

<sup>1</sup>: Projection de données américaines (Collins, 2003).

<sup>2</sup>: Données du Tableau 3

<sup>3</sup>: Ces coûts seraient probablement inférieurs au Québec

?: Le nombre de triplets étant inconnus, nous n'en avons pas tenu compte.

La prématurité étant le facteur le plus important de ces coûts à la naissance (Gilbert *et al.*, 2003; Luke *et al.*, 1996) et durant les cinq premières années de la vie (Petrou *et al.*, 2003) nous avons aussi estimé ces coûts économiques résultant des grossesses multiples iatrogènes, en mettant à profit les données de Rogowski (Rogowski, 2003). Ces estimés sont présentés aux tableaux 9 et 10. Les différences entre les tableaux 7-8, et 9-10 vient du fait que le nombre d'enfants nés prématurément de grossesses multiples iatrogènes a été sous estimé et que les coûts de la prématurité ne tiennent pas compte des coûts pour la mortalité néonatale, des coûts obstétricaux (Luke *et al.*, 1996) et des coûts après la naissance (Petrou *et al.*, 2003), par exemple. Ces derniers coûts sont aussi élevés que les coûts néonataux et ce seul facteur doublerait les estimés présentés aux tableaux 9 et 10.

Même si les données sont imparfaites, dû en particulier au fait qu'elles sont basées sur des statistiques américaines, on peut en déduire que les grossesses multiples et que la prématurité en résultant sont coûteuses pour la société.

**Tableau 9.** Estimation des coûts économiques de la prématurité résultant des grossesses multiples iatrogènes au Canada en 2002

|               | Nombre de bébés <sup>1</sup> | Coûts/enfant <sup>2</sup>  | Coûts totaux              |
|---------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Nés d'une FIV | ≈85                          | 53 300 (US\$) <sup>3</sup> | ≈5 X 10 <sup>6</sup> US\$ |
| Nés d'une SO  | ≈85                          | 53 300 (US\$) <sup>3</sup> | ≈5 X 10 <sup>6</sup> US\$ |

<sup>1</sup>: Nombre de bébés nés à un poids ≤ 1500g. Données du Tableau 5.

<sup>2</sup>: Projection de coûts basée des données américaines pour des poids à la naissance ≤ 1500g (Rogowski, 2003).

<sup>3</sup>: En dollars 1998 constant.

**Tableau 10.** Estimation des coûts économiques de la prématurité résultant des grossesses multiples iatrogènes au Québec en 2002

|               | Nombre de bébés <sup>1</sup> | Coûts/enfant <sup>2</sup>  | Coûts totaux              |
|---------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Nés d'une FIV | ≈20                          | 53 300 (US\$) <sup>3</sup> | ≈1 X 10 <sup>6</sup> US\$ |
| Nés d'une SO  | ≈15                          | 53 300 (US\$) <sup>3</sup> | ≈1 X 10 <sup>6</sup> US\$ |

<sup>1</sup>: Nombre de bébés nés à un poids ≤ 1500g. Données du Tableau 5.

<sup>2</sup>: Projection de coûts basée des données américaines pour des poids à la naissance ≤ 1500g (Rogowski, 2003).

<sup>3</sup>: En dollars 1998 constant.

#### Résumons-nous

Les grossesses multiples iatrogènes donnent lieu à des naissances prématurées. Elles sont dramatiques pour les enfants et pour les familles et coûteuses pour la société.

À partir du moment où l'on convient que la naissance d'un enfant en santé doit être le premier objectif du traitement de l'infertilité (Chambre des communes du Canada, 2004; ESHRE Campus Course Report, 2001), les conditions de retrait d'un produit du marché mentionnées plus haut devraient s'appliquer, même s'il s'agit d'un procédé technologique et même si une tierce personne, l'enfant, est en cause. L'importance des problèmes de santé (Tableaux 2 et 4) correspond à la définition de ce qu'est un incident thérapeutique grave, et devrait donc le justifier.

La question fondamentale qui se pose ici est donc la suivante: est-il acceptable, tant aux plans moral que déontologique, d'avoir recours à des moyens thérapeutiques performants mais reconnus pour leurs effets néfastes sur la santé, alors que d'autres solutions existent? Dans le contexte du transfert de plusieurs embryons, nous avons déjà répondu à cette question en affirmant que c'était immoral (Lambert, 2002; Lambert, 2003b; Lambert, 2003c).

S'agissant d'une molécule, toute démonstration d'effets pervers importants entraînera son retrait du marché. Mais s'agissant d'une procédure clinique, qui contrairement à la molécule peut être changée, le retrait ne devrait pas être obligatoire, à la condition expresse qu'on procède aux amendements souhaitables.

L'objectif de nos associations professionnelles devrait être de trouver une ou des solutions qui respectent le choix des couples infertiles de se reproduire, tout en s'assurant que les moyens thérapeutiques utilisés sont sécuritaires.

Puisque les grossesses multiples constituent le facteur de risque le plus important pour la santé des enfants FIV, la solution sera celle préconisée par l'ESHRE, de toujours viser l'obtention de grossesses simples et donc de **ne transférer qu'un seul embryon dans la majorité des circonstances (recommandation 1)** (ESHRE Campus Course Report, 2001; Land and Evers, 2003).

Un suivi hormonal et échographique de routine devrait être exigé pour la stimulation ovarienne hors FIV impliquant le recours aux gonadotrophines ou lorsque des doses supérieures à 100mg/jour de citrate de clomifène sont prescrites<sup>2</sup>; une attitude prudente est particulièrement souhaitable chez les femmes jeunes (Child and Barlow, 1998; Dickey *et al.*, 2001; Gleicher *et al.*, 2000; Kousta *et al.*, 1997; The ESHRE Capri Workshop Group, 2000; Warner *et al.*, 2000) et devrait conduire obligatoirement à l'une ou l'autre des trois options suivantes, lorsqu'il y a plus d'un follicule (The ESHRE Task Force on Ethics and Law, 2003) (**recommandation 2**):

- L'aspiration folliculaire pour réduire le nombre de follicules à un seul;
- Le transfert de la patiente à un programme de fécondation *in vitro* (voir section suivante);
- L'avortement du cycle (relations sexuelles protégées).

#### **Plus de transparence**

Les statistiques du registre canadien de l'assistance médicale à la procréation présentées au Tableau 1 illustrent à quel point les taux de succès varient d'un centre de traitement de l'infertilité à l'autre (7-43% de naissances vivantes/cycle) de même que les taux de grossesses multiples (14-50%/naissance). Ces chiffres à la fois réjouissent et inquiètent: 14% de grossesses multiples et 43 % de naissances vivantes nous amène à applaudir aux efforts consentis dans le milieu en vue de corriger les risques iatrogènes du traitement de l'infertilité.

Toutefois, la grande fréquence des grossesses multiples (jusqu'à 50% dans certains centres FIV/ICSI, Tableau 1) et les faibles taux de naissances vivantes (seulement 7% dans certains centres FIV/ICSI, Tableau 1) démontrent à quel point on peut être loin de l'excellence et d'une pratique sécuritaire dans certains centres FIV.

Les données sur le traitement de l'infertilité par stimulation ovarienne hors FIV ne sont pas disponibles. On peut là aussi suspecter d'énormes variations inter-cliniques puisque, au centre de traitement de l'infertilité du CHUQ/CHUL, on a obtenu 206 grossesses suite à une stimulation ovarienne pour 561 consultations (taux de succès de 36,7%. Fait

---

<sup>2</sup> Chez certaines patientes on peut prescrire jusqu'à 250mg/jour. La dose couramment utilisée est de 50mg/jour.

intéressant, seulement 4 grossesses gémellaires et 2 grossesses triples ont été obtenues, sur ces 206 grossesses (2.9%).

Considérant ces immenses variations entre les divers programmes FIV, considérant les variations suspectées entre les centres de traitement de l'infertilité hors FIV, et afin que les couples puissent choisir le centre offrant la meilleure sécurité tant pour la femme que pour l'enfant, nous nous devons d'exiger la transparence. Cacher les chiffres favorise les mauvaises pratiques et la fréquentation des centres aux pratiques douteuses quant à la santé des enfants.

Pour la protection des femmes et des enfants, **la publication des taux de succès clinique/clinique devrait être obligatoire (recommandation 3)**. Ces résultats devraient inclure minimalement les taux de naissances vivantes et de grossesses multiples par cycle de FIV ou de SO. La transparence entraînera nécessairement la fermeture de certains centres FIV, les lois du marché faisant leur effet, mais la clientèle n'en sera que mieux servie, se déplaçant vers des centres affichant de meilleurs taux de succès et une meilleure sécurité. En pratique cependant, la publication de ces chiffres exigera leur compilation; des ressources humaines devront être affectées à cet effet. La validation de ces statistiques devrait être une condition d'accréditation des centres de traitement de l'infertilité.

#### **Expérimentation ou pratique médicale?**

Nous avons démontré que les pratiques médicales du traitement de l'infertilité constituent très souvent des pratiques expérimentales (Lambert and Sirard, 2005): en résumé, rapportons-nous, certaines de ces pratiques sont à risque parce que mal utilisées; la composition des milieux de culture est régulièrement changée, et de nouvelles technologies apparaissent occasionnellement, comme la maturation in vitro ou la congélation d'ovocytes (voir l'article en annexe paru dans l'Observatoire de la génétique, (Lambert and Sirard, 2005).

Or, selon nous, toute pratique présentant un risque au-delà du risque thérapeutique devrait être cataloguée comme étant un essai thérapeutique, donc comme une expérimentation avec des sujets humains, et en conséquence devrait être soumise à un encadrement approprié. Actuellement, sans cet encadrement, le traitement de l'infertilité constitue, malheureusement trop souvent hélas, une recherche qui profite au détriment principalement des enfants et de la société.

Toutefois, même les enfants de grossesses simples sont à plus grands risques de problèmes de santé lorsqu'ils sont engendrés suite à une intervention médicale en reproduction humaine que lorsqu'ils naissent de grossesses simples spontanées (Tableau 11).

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ce résultat inattendu, notamment la procédure *in vitro*, le recours aux médicaments stimulateurs de l'ovulation, ou l'infertilité elle-même. Tout indique que l'état de santé de la femme infertile, l'infertilité, serait en cause. Comme les facteurs qui permettraient de dépister les femmes infertiles à risques de

donner naissance à un enfant présentant des problèmes de santé sont inconnus, le médecin ne peut pas offrir le traitement de l'infertilité uniquement aux personnes les moins à risques (Lambert, 2003a). Mais, les causes peuvent aussi être d'origine médicale, iatrogènes; il faudra mettre au point puis imposer des procédures inoffensives ou moins dommageables en conformité avec les exigences des BPC et BPL (World Health Organization, 1995). Par exemple, si les drogues utilisées dans la stimulation ovarienne sont à l'origine des problèmes de santé, l'alternative pourra être de ponctionner les follicules lors de cycles naturels et de soumettre ces ovules à la FIV. Par ailleurs, si les milieux de culture sont en cause, il faudra développer des milieux plus appropriés (Leese *et al.*, 1998).

**Tableau 11.** Incidence et gravité des problèmes de santé chez les enfants uniques engendrés par FIV.

| Problèmes de santé                                                                                                                                                                                                                                                                            | Incidence et risques* |                   |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Population en général | FIV               | Risque           |
| Paralysie cérébrale                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0.14 <sup>2</sup>     | 0.38 <sup>2</sup> | 2.8 <sup>2</sup> |
| Prématurité ≤ 37 sem                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5.8 <sup>3</sup>      | 12.5 <sup>3</sup> | 2.2 <sup>3</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5.6 <sup>4</sup>      | 8.6 <sup>4</sup>  | 1.5 <sup>4</sup> |
| Prématurité ≤ 32 sem                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.1 <sup>4</sup>      | 2 <sup>4</sup>    | 1.8 <sup>4</sup> |
| Petit poids à la naissance                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7.3 <sup>1</sup>      | 13.2 <sup>1</sup> | 1.8 <sup>1</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4.2 <sup>3</sup>      | 7 <sup>3</sup>    | 1.7 <sup>3</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2.5 <sup>4</sup>      | 4.0 <sup>4</sup>  | 1.6 <sup>4</sup> |
| Très petit poids à la naissance                                                                                                                                                                                                                                                               | 1.4 <sup>1</sup>      | 2.6 <sup>1</sup>  | 1.8 <sup>1</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1.1 <sup>3</sup>      | 3 <sup>3</sup>    | 2.7 <sup>3</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.7 <sup>4</sup>      | 2.0 <sup>4</sup>  | 2.8 <sup>4</sup> |
| Malformations multiples                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0.16 <sup>2</sup>     | 0.35 <sup>2</sup> | 2.2 <sup>2</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4.2 <sup>3</sup>      | 9.5 <sup>3</sup>  | 2.3 <sup>3</sup> |
| Retard de développement                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0.09 <sup>2</sup>     | 0.19 <sup>2</sup> | 2 <sup>2</sup>   |
| * : % de toutes les grossesses<br><sup>1</sup> : Calculé selon (Schieve <i>et al.</i> , 2002)<br><sup>2</sup> : Calculé selon (Strömberg <i>et al.</i> , 2002)<br><sup>3</sup> : Calculé selon (Hansen <i>et al.</i> , 2002)<br><sup>4</sup> : Calculé selon (Koivurova <i>et al.</i> , 2002) |                       |                   |                  |

On peut conclure ou suggérer à la fin de cette partie que les pratiques médicales dans le traitement de l'infertilité en sont encore au stade expérimental et qu'elles devraient être gérées comme tel, c'est-à-dire soumise au contrôle par un comité d'éthique de la recherche (CÉR) indépendant de tout conflit d'intérêt (recommandation 4).

### Conclusion

La plupart des problèmes de santé chez les enfants de la FIV et de la SO pourraient être évités. Mais, pour ce faire, les pratiques médicales doivent changer, et, pour éviter la

472 répétition d'un épisode aussi regrettable de l'histoire de la médecine, le domaine doit être  
473 soumis à une évaluation par un CÉR indépendant de tout conflit d'intérêt.  
474

## Références

- Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki. [http://www.wma.net/f/policy/17-c\\_f.html](http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html).
- Chambre des communes du Canada. (2004) Loi concernant la procréation assistée et la recherche connexe. [http://www.parl.gc.ca/37/3/parlbus/chambus/house/bills/government/C-6/C-6\\_3/90187bF.html](http://www.parl.gc.ca/37/3/parlbus/chambus/house/bills/government/C-6/C-6_3/90187bF.html).
- Child, T.J. and Barlow, D.H. (1998) Strategies to prevent multiple pregnancies in assisted conception programmes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 12, 131-146.
- Collins, J. (2003) The economic consequences of multiple gestation attributable to infertility therapy. *RBM Online*, 7, 13-14.
- Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain. (1997) Directives du programme des produits thérapeutiques. Directive tripartite harmonisée de la CIH. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/ich/efficacy/goodclin\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/ich/efficacy/goodclin_f.html).
- DeBaun, M.R., Niemitz, E.L. and Feinberg, A.P. (2003) Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*, 72, 156-160.
- Dickey, R.P., Taylor, S.N., Lu, P.Y., Sartor, B.M., Rye, P.H. and Pyrzak, R. (2001) Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 75, 69-78.
- ESHRE Campus Course Report. (2001) Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Hum Reprod*, 16, 790-800.
- Gilbert, W.M., Nesbitt, T.S. and Danielsen, B. (2003) The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol*, 102, 488-492.
- Gleicher, M., Oleske, D.M., Tur-kaspa, I., Vidali, A. and Karande, V. (2000) Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med*, 343, 2-7.
- Guyer, B., Hoyert, D.L., Martin, J.A., Ventura, S.J., MacDorman, M.F. and Strobino, D.M. (1999) Annual Summary of Vital Statistics - 1998. *Pediatrics*, 104, 1229-1246.
- Hansen, M., Kurinczuk, J.J., Bower, C. and Webb, S. (2002) The Risk of Major Birth Defects after Intracytoplasmic Sperm Injection and in Vitro Fertilization. *New Engl J Med*, 346, 725-730.
- Helmerhorst, F.M., Perquin, D.A.M., Donker, D. and Keirse, M.J.N.C. (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conceptions: a systematic review of controlled studies. *BMJ*, 328, 261-265.
- Koivurova, S., Hartikainen, A.-L., Gissler, M., Hemmenki, E., Sovio, U. and Jarvelin, M.-R. (2002) Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 17, 1391-1398.
- Kousta, E., White, D.M. and Franks, S. (1997) Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*, 3, 359-365.

- 518 Lambert, R.D. (2002) Safety issues in assisted reproduction technology. The children of  
519 assisted reproduction confront the responsible conduct of assisted reproductive  
520 technologies. *Hum Reprod*, 17, 3011-3015.
- 521 Lambert, R.D. (2003a) Aetiology of the health problems in singleton ARTs babies. *Hum*  
522 *reprod*, 18, 1983-1986.
- 523 Lambert, R.D. (2003b) L'assistance médicale à la procréation et son influence sur la  
524 prématurité. *Ethica Clinica*, 29, 4-14.
- 525 Lambert, R.D. (2003c) L'assistance médicale à la procréation et son influence sur la  
526 prématurité. *Ethica*, 15, 13-41.
- 527 Lambert, R.D. and Sirard, M.-A. (2005) Sur les conditions d'exercice de la pratique  
528 médicale du traitement de l'infertilité et de la recherche connexe. *L'Observatoire*  
529 *de la génétique*, 23, juillet-août, <http://www.ircm.qc.ca/bioethique/obsngenetique>.
- 530 Land, J.A. and Evers, J.L.H. (2003) Risks and complications in assisted reproduction  
531 techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod*, 18, 455-457.
- 532 Leese, H.J., Donnay, I. and Thompson, J.G. (1998) Human assisted conception: a  
533 cautionary tale. Lessons from domestic animals. *Hum Reprod*, 13 Suppl 4, 184-  
534 202.
- 535 Luke, B., Bigger, H.R., Leurgans, S. and Sietsema, D. (1996) The cost of prematurity: a  
536 case-control study of twins vs singletons. *Am J Public Health*, 86, 809-814.
- 537 Maher, E.R., Brueton, L.A., Bowdin, S.C., Luharia, A., Cooper, W., Cole, T.R.,  
538 Macdonald, F., Sampson, J.R., Barratt, C.L., Reik, W. and Hawkins, M.M. (2003)  
539 Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J*  
540 *Med Genet*, 40, 62-64.
- 541 Moll, A.C., Imhof, S.M., Cruysberg, J.R.M., Schouten-van Meeteren, A.Y.N., Boers, M.  
542 and van Leeuwen, F.E. (2003) Incidence of retinoblastoma in children born after  
543 in-vitro fertilisation. *Lancet*, 361, 309-310.
- 544 Nowak, E., Blickstein, I., Papiernik, E. and Keith, L. (2003) Iatrogenic multiple  
545 pregnancies. *Do they complicate perinatal care?* *J Reprod Med*, 48, 601-609.
- 546 Petrou, S., Mehta, Z., Hockley, C., Cook-Mozaffari, P., Henderson, J. and Goldacre, M.  
547 (2003) The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs  
548 during the first 5 years of life. *Pediatrics*, 112, 1290-1297.
- 549 Pinborg, A., Loft, A., Schmidt, L., Greisen, G., Rasmussen, S. and Nyboe Andersen, A.  
550 (2004) Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled  
551 national cohort study. *Br Med J*, 329, 311-317.
- 552 Reynolds, M.A., Schieve, L.A., Martin, J.A., Jeng, G. and Macaluso, M. (2003) Trends in  
553 multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States,  
554 1997-2000. *Pediatrics*, 111, 1159-1162.
- 555 Rogowski, J. (2003) Using economic information in a quality improvement collaborative.  
556 *Pediatrics*, 111, 411-418.
- 557 Santé Canada. Direction générale de la protection de la santé. (1993) Marche à suivre  
558 pour les retraits de produits du marché. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/recall_procedure_entire_f.html#4)  
559 [dgpsa/inspectorate/recall\\_procedure\\_entire\\_f.html#4](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/recall_procedure_entire_f.html#4).
- 560 Schieve, L.A., Meikle, S.F., Ferre, C., Peterson, H.B., Jeng, G. and Wilcox, L.S. (2002)  
561 Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted  
562 Reproductive Technology. *New Engl J Med*, 346, 731-737.

563 Strömberg, B., Dahlquist, G., Ericson, A., Finnström, O., Köster, M. and Stjernqvist, K.  
 564 (2002) Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a  
 565 population-based study. *The Lancet*, 359, 461-465.  
 566 The ESHRE Capri Workshop Group. (2000) Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*,  
 567 15, 1856-1864.  
 568 The ESHRE Task Force on Ethics and Law. (2003) 6. Ethical issues related to multiple  
 569 pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod*, 18, 1976-1979.  
 570 Warner, B.B., Kiely, J.L. and Donovan, E.F. (2000) Multiple births and outcome. *Clin*  
 571 *Perinatol*, 27, 347-361.  
 572 World Health Organization. (1995) Guidelines for good clinical practice for trials on  
 573 pharmaceutical products.  
 574 <http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GGCP.shtml>, Section 1.  
 575 Provisions and prerequisites for a clinical trial.