

# ÉTIOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE APRÈS TRAITEMENTS DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

COLLÉE J (1), BRICHANT G (1), CHANTRAINE F (1), NISOLLE M (1), HENRY L (1, 2)

**RÉSUMÉ** : Environ 12 % des femmes dans le monde auront recours aux techniques de procréation médicalement assistée (PMA) pour concevoir. L'infertilité concerne de plus en plus de couples. Des études récentes mettent en évidence des complications obstétricales après la PMA telles que la prééclampsie, le diabète gestationnel et le spectre des placenta accreta. La prééclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse qui peut entraîner des complications materno-fœtales, notamment la prématurité et le retard de croissance intra-utérin. L'objectif de cet article est de résumer les facteurs de risque de la prééclampsie liés à la PMA. Nous avons réalisé une revue narrative basée sur les articles publiés depuis 2010. Le taux de prééclampsie est augmenté après les transferts d'embryons congelés, en particulier en cas de cycle artificiel, de grossesses multiples, de don de gamètes et d'hyperstimulation ovarienne.

**MOTS-CLÉS** : *Prééclampsie - Procréation médicalement assistée - Transfert d'embryon - Don de gamètes*

## ETIOLOGY OF PREECLAMPSIA AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENTS

**SUMMARY** : About 12 percent of women require assisted reproductive technology (ART) to get pregnant as infertility concerns more and more couples. Recent studies highlight obstetrical complications after ART such as preeclampsia, gestational diabetes or placenta accrete spectrum. Preeclampsia is a specific pathology of the pregnancy which can lead to materno-fetal complications including prematurity and intrauterine growth restriction. The aim of this article is to summarize preeclampsia risk factors during ART. We performed a narrative review based on articles published since 2010. Preeclampsia rate is increased after frozen embryo transfer, especially in case of artificial cycle, multiple pregnancies and gamete donation.

**KEYWORDS** : *Preeclampsia - Assisted reproductive treatment - Embryo transfer - Gamete donation*

## INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, le recours aux techniques de PMA a augmenté. Cette augmentation semble être liée à l'incidence croissante de l'infertilité mais également à l'utilisation plus répandue du don de gamètes. Les techniques de procréation médicalement assistée (PMA) se définissent par toutes les interventions comprenant la manipulation *in vitro* d'ovocytes et de spermatozoïdes humains ou d'embryons à des fins de reproduction. Le nombre de traitements par PMA et, en particulier, par transferts d'embryons congelés (TEC) augmente. Environ 40.000 TEC sont réalisés par an dans le monde. Cette évolution est principalement liée à l'amélioration de la procédure de cryoconservation grâce à la vitrification, à la politique de transfert électif d'un seul embryon, à l'utilisation de la stratégie «freeze-all» et à l'augmentation des indications de tests génétiques préimplantatoires (1).

Les grossesses conçues après un traitement de PMA sont associées à un risque plus élevé de complications maternelles et néonatales telles

que la prééclampsie, le diabète gestationnel, le spectre des placenta accreta, la mort subite du nourrisson, les malformations cardiaques congénitales et les malformations de l'appareil urogénital (2-7). L'incidence de la prééclampsie est d'environ 3 % dans la population générale, ce qui est plus de cinq fois inférieur à ce qui est observé après une PMA (8).

L'objectif de cette publication est de passer en revue et d'expliquer les liens entre les traitements de PMA et la prééclampsie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette revue a été réalisée après une recherche de littérature approfondie dans les bases de données PubMed, EMBASE et Cochrane entre janvier 2010 et novembre 2021. Seuls les articles en langue anglaise et française ont été retenus. Nous avons utilisé les termes de recherche «preeclampsia», «pregnancy induced-hypertension» et «maternal hypertension» combinés à l'opérateur booléen «AND» «embryo transfer». Après une sélection basée sur la pertinence du sujet, 55 articles ont été retenus sur les 143 articles sélectionnés par les auteurs. Les articles concernant les résultats néonataux et les autres complications pendant la grossesse ont été exclus. Les «case-reports» et «case-series» ont également été exclus. Seuls les articles traitant uniquement de la prééclampsie après traitement de PMA ont été retenus.

(1) Département de Gynécologie et Obstétrique, CHU Liège, Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Centre de Médecine reproductive, CHU Liège, Citadelle, Liège, Belgique.

## RÉSULTATS : ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

### PRÉÉCLAMPSIE

#### DÉFINITION

La prééclampsie est une maladie spécifique de la grossesse qui comprend une hypertension artérielle, supérieure à 140/90 mmHg au repos, après 20 semaines de gestation (8). L'hypertension est associée à une protéinurie anormale et/ou à d'autres observations telles que des signes d'insuffisance rénale aiguë, un dysfonctionnement hépatique, des signes neurologiques, une hémolyse ou une thrombocytopénie. Du point de vue néonatal, la prééclampsie peut entraîner une restriction intra-utérine du fœtus et une prématurité iatrogène, l'accouchement étant le seul traitement curatif connu pour la mère (9). La prééclampsie peut être classée avec ou sans

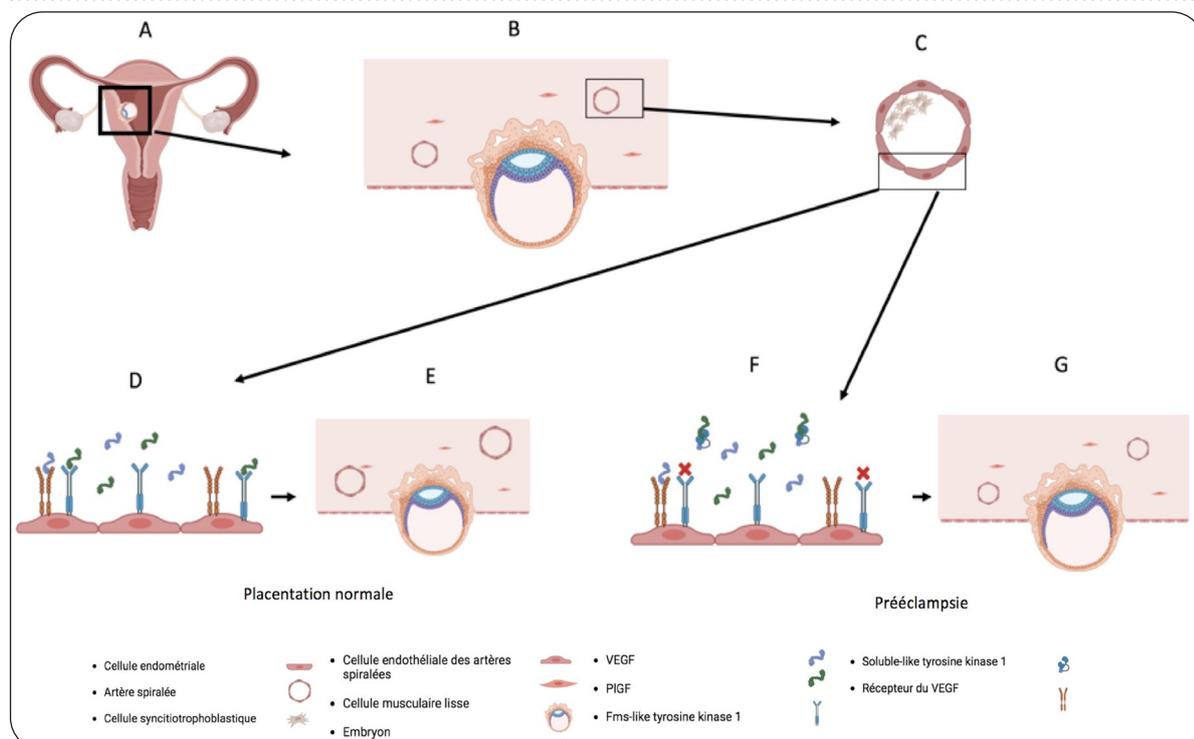
caractéristiques sévères et d'apparition précoce ou tardive si elle survient avant ou après 34 semaines d'aménorrhée (10).

#### ÉTIOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE

La prééclampsie serait associée à une placentation anormale. Cependant, son étiologie précise n'est pas encore connue. Le syndrome de prééclampsie est hétérogène et sa pathogénie est différente selon qu'il s'agit d'une prééclampsie tardive ou précoce (11).

Les différences entre la placentation normale et la prééclampsie sont illustrées dans la **Figure 1**. Le placenta joue un rôle central dans la pathogenèse de la prééclampsie. La base moléculaire de la placentation peut être expliquée par l'hypoxie, mais aussi par des altérations de l'adaptation immunitaire, de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, du stress oxydatif, des facteurs génétiques et des débris excessifs de trophoblaste (10).

**Figure 1. Invasion de cellules syncytiotrophoblastiques : placentation normale et pathogénie de la prééclampsie**



**A)** Implantation de l'embryon dans l'endomètre. **B)** Artères spiralées dans le myomètre lors de l'implantation. **C)** Amas de cellules syncytiotrophoblastiques qui remplissent la lumière des artères spiralées. **D)** Dans une grossesse normale, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une protéine angiogénique qui est sécrétée pour maintenir une bonne trophicité endothéliale et pour la vasodilatation. Le facteur de croissance placentaire (PIGF) est également une protéine pro-angiogénique. Le récepteur commun de ces protéines angiogéniques est la tyrosine kinase de type fms. Lorsque les protéines VEGF et PIGF sont liées au récepteur soluble Flt-1 (sFlt 1), leur action est supprimée. **E)** Il y a ensuite une invasion du trophoblaste extra-villeux dans les artères spiralées qui obstrue la lumière artérielle. Après la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation, les amas de cellules trophoblastiques s'ouvrent et le sang maternel pénètre dans la chambre intervillieuse. Ce remodelage permet une bonne placentation. **F)** Au cours de la prééclampsie, les cellules trophoblastiques produisent excessivement du sFlt-1 entraînant la neutralisation du VEGF et du PIGF. **G)** Échec d'invasion du trophoblaste extra-villeux dans les artères spiralées. Le remodelage des amas de cellules trophoblastiques est limité. Les vaisseaux conservent leur résistance élevée et la perfusion est réduite.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) et le facteur de croissance placentaire (PIGF) ont un impact sur la pathogenèse de la prééclampsie (12). L'altération de l'équilibre angiogénique est le précurseur de la base moléculaire de la prééclampsie.

La relaxine est une hormone sécrétée par le corps jaune quelques jours après l'ovulation et dont le pic de production se situe à la fin de la phase lutéale. La relaxine est impliquée dans la création d'un système vasculaire à faible résistance avec une réduction de la rigidité artérielle et de la résistance vasculaire périphérique (13). Elle contribue à maintenir une pression artérielle et une compliance vasculaire normales pendant la grossesse. En effet, la maladaptation vasculaire maternelle semble être la pierre angulaire du développement de la prééclampsie tardive (11).

Une influence immunitaire peut également expliquer la prééclampsie. En effet, les lymphocytes T jouent un rôle important dans le maintien de la grossesse car l'embryon est le résultat de cellules maternelles et paternelles (cellules allogènes et hétérogènes). Une période de cohabitation plus courte entre les spermatozoïdes et les cellules endométriales pourrait entraîner une maladaptation immunitaire (14). Ainsi, les premières grossesses, les nouveaux partenaires, les grossesses après don de spermatozoïdes sont des facteurs de risque de prééclampsie. Les cellules T régulatrices (Treg) induisent une tolérance immunitaire, mais dans la prééclampsie, ces cellules semblent être réduites alors que les cellules Th17 pro-inflammatoires et les cellules T CD8 sont augmentées. L'activité des Treg peut être altérée par une augmentation de l'inflammation associée à l'obésité, à l'âge et au dysfonctionnement métabolique (15).

En conclusion, la prééclampsie est un syndrome hétérogène qui comprend une inadaptation vasculaire et immunitaire.

## IMPACT DES TECHNIQUES DE PROCRÉATION ASSISTÉE SUR LA PRÉÉCLAMPSIE

### FÉCONDATION IN VITRO (FIV)

La FIV consiste en une hyperstimulation ovarienne à l'aide de gonadotrophines qui est contrôlée grâce à un antagoniste de la GnRH dans le but d'empêcher une ovulation spontanée. Une fois le follicule mature, l'ovulation est déclenchée et le prélèvement des ovocytes est organisé 36 heures après. Les ovocytes sont prélevés et mis en culture avec les spermatozoïdes (16). Il n'y a pas de données dans la litté-

rature scientifique sur la différence de survenue de prééclampsie entre les protocoles de stimulation agoniste ou antagoniste.

Il existe deux techniques de fécondation : la FIV classique et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). L'ICSI est une technique qui sélectionne le spermatozoïde le plus mobile avec la meilleure forme. Le spermatozoïde sélectionné est inséré dans l'ovocyte. Il ne semblerait pas y avoir d'impact du type de fécondation sur les troubles placentaires. Les malformations cardiaques et urogénitales congénitales semblent être plus nombreuses dans la population ICSI (4, 5).

De même, le stade de développement auquel l'embryon est transféré, blastocyste ou stade de clivage, ne semble pas influencer le risque de prééclampsie (17). En effet, le type de cycle et les changements hormonaux ont plus d'impact sur le taux de prééclampsie que le stade de développement de l'embryon.

Il semblerait que la cryoconservation des ovocytes par vitrification soit exempte d'un taux plus élevé de prééclampsie. Ceci a été démontré dans une étude rétrospective de Cobo et coll. (18). Cette étude rétrospective met en évidence les résultats obstétricaux et périnataux après l'utilisation d'ovocytes frais par rapport aux ovocytes vitrifiés. Le taux de prééclampsie dans cette étude est de 4 % pour les grossesses avec des ovocytes frais et de 4,9 % pour les grossesses avec des ovocytes vitrifiés.

Il faut garder à l'esprit qu'il existe des facteurs confondants entre les facteurs de risque d'infertilité et les facteurs de risque de prééclampsie qui doivent être pris en compte, comme l'âge maternel, un indice de masse corporelle plus élevé et le syndrome métabolique.

### RÉPONSE OVARIENNE ÉLEVÉE

De faibles taux d'œstrogènes au début de la grossesse favorisent la migration du trophoblaste extravillósitaire dans les artères spiralées utérines, entraînant un remodelage et une vasodilatation de ces artères. Un environnement hormonal supraphysiologique tel qu'observé en FIV (taux élevé d'œstrogènes) pendant l'implantation peut moduler l'invasion du trophoblaste et entraîner une placentation anormale (19).

Par ailleurs, la concentration sérique de progestérone peut augmenter au cours des derniers jours de la stimulation ovarienne. La progestérone induit la décidualisation des cellules stromales de l'endomètre et l'invasion trophoblastique (20). Un taux anormal de progestérone au début de la grossesse semble

favoriser un excès ou un défaut d'invasion trophoblastique.

### **TRANSFERT D'EMBRYONS CONGELÉS (TEC)**

Les méthodes de préparation de l'endomètre au transfert d'embryons congelés sont divisées en cycles artificiels ou naturels. Le cycle par traitement hormonal substitutif consiste en un cycle artificiel imitant le cycle naturel (1). Une échographie est réalisée après environ deux semaines d'administration d'œstrogènes pour mesurer l'épaisseur de l'endomètre et contrôler l'activité ovarienne. Un traitement à la progestérone est instauré lorsque la prolifération endométriale est jugée suffisante avant le transfert d'embryon qui est programmé en fonction du stade de développement de l'embryon congelé (21).

Au cours du cycle naturel, un suivi régulier de l'endomètre et des biologies hormonales pendant la phase de prolifération est nécessaire pour mettre en évidence le pic d'hormone lutéinisante (LH) et pour planifier le jour du TEC (22).

Le taux de prééclampsie après TEC approche les 7,5 % (7). La relation entre le TEC et la prééclampsie doit encore être étudiée. La cryoconservation intervient au stade précoce du développement de l'embryon. L'embryon est donc sensible aux modifications épigénétiques. Le développement anormal du placenta et la prééclampsie peuvent être causés par ces mécanismes épigénétiques altérés (23).

Le risque de prééclampsie semble être plus élevé, jusqu'à 12,8 %, après un cycle artificiel que lors d'un cycle naturel (24). L'étude de Ginström et Ernstad confirme cette hypothèse en comparant le nombre de corps jaunes et le risque de prééclampsie et en concluant que le taux de prééclampsie est plus élevé en l'absence de corps jaune (17). En effet, le corps jaune est une source d'hormones de reproduction et est important pour l'adaptation cardiovasculaire de la mère à la grossesse, dès le début du premier trimestre (24).

Pereira et coll. expliquent l'impact du corps jaune suite à sa sécrétion de relaxine, mais aussi de multiples métabolites qui ont des propriétés angiogéniques, notamment sur la différenciation et l'implantation (13).

### **FACTEURS CONFONDANTS**

#### **Âge maternel**

Dans la population infertile, les femmes sont généralement plus âgées (25). Les facteurs de risque de la prééclampsie, et en particulier de la prééclampsie tardive, incluent un âge maternel

de plus de 35 ans (26). On pourrait expliquer cette différence par un système cardiovasculaire plus âgé et une moindre adaptation des résistances artérielles.

### **Grossesses multiples**

Le risque de prééclampsie est augmenté jusqu'à 9,5 % après le transfert de plus d'un embryon et est encore plus élevé après le transfert de plus de 2 embryons. Le risque de prééclampsie pour les grossesses multiples était déjà observé dans les grossesses obtenues sans PMA (12 %) (27). Ceci s'explique par l'augmentation de la masse placentaire pouvant conduire à une ischémie relative. De plus, la réponse immunitaire est plus élevée dans les grossesses multiples en raison du plus grand nombre d'antigènes fœtaux (28).

### **Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**

Le SOPK est l'une des principales causes de dysovulation et, par conséquent, d'infertilité, qui affecte les femmes en âge de procréer (29). Le SOPK est un trouble endocrinien associant un cycle irrégulier, une hyperandrogénie et/ou des ovaires folliculaires multiples. Le SOPK est fréquemment associé à un syndrome métabolique et à une résistance à l'insuline. Chez les femmes SOPK ayant eu une conception spontanée, le taux de prééclampsie semble être plus élevé (deux fois plus) (30) et surtout celui de prééclampsie tardive en raison de ce syndrome métabolique (31).

Dans la population SOPK, le TEC est associé à un taux plus élevé de naissances vivantes que le transfert d'embryon frais, mais aussi à un taux plus élevé de prééclampsie (30). En effet, en raison de l'irrégularité du cycle, les cycles artificiels sont plus fréquents dans cette population. La combinaison d'un cycle artificiel et d'une population à haut risque augmente la prééclampsie.

### **SITUATIONS SPÉCIFIQUES**

#### **Don d'ovocytes**

Le taux de prééclampsie dans une population de femmes ayant bénéficié d'un don d'ovocytes est trois fois plus élevé qu'avec des ovocytes autologues (32). On peut expliquer cela par une altération de la réponse immunitaire et de la tolérance des cellules T. L'invasion du trophoblaste est alors déficiente et peut conduire à une prééclampsie. Les différences allogéniques sont si importantes que le risque de prééclampsie augmente après tous les transferts d'ovocytes de donneuses (33).

## Don de sperme

Une méta-analyse montre une légère augmentation du risque d'hypertension gestationnelle dans les grossesses obtenues après un don de sperme (10,9 %) (34). Les auteurs ont comparé le taux de prééclampsie après insémination intra-utérine à partir du sperme d'un donneur anonyme par rapport au sperme du partenaire.

## Double don

La combinaison de dons d'ovocytes et de spermatozoïdes semble présenter un risque plus élevé de prééclampsie de par l'allogénéité complète du génome fœtal (32).

## DISCUSSION

Les techniques de PMA sont de plus en plus répandues dans le monde. Cependant, on sait que celles-ci augmentent plusieurs risques obstétricaux et, notamment, la prééclampsie.

D'une part, il existe un taux plus élevé d'infertilité, masculine ou féminine, en raison de l'évolution du mode de vie. La qualité du sperme et des ovocytes a diminué au cours des dernières décennies. Par rapport aux générations précédentes, l'âge maternel pour le premier enfant est plus élevé. Or, l'âge maternel est un facteur de risque d'infertilité puisque la réserve ovarienne et la qualité des ovocytes diminuent, surtout après 35 ans. Les couples homosexuels et l'accès à la monoparentalité étant plus fréquents, les grossesses avec dons de gamètes sont également plus fréquentes. Le recours aux mères porteuses se développe dans notre société. Les mères porteuses sont enceintes d'un embryon génétiquement différent et, par conséquent, ce «double don» est un facteur de risque de prééclampsie.

D'autre part, la congélation totale permet d'éviter le risque d'hyperstimulation ovarienne qui est la complication la plus fréquente de la stimulation ovarienne. La congélation peut également être nécessaire en cas de test génétique préimplantatoire, une technique qui se développe dans le monde entier, et la congélation de l'embryon peut s'avérer nécessaire pour choisir l'embryon exempt d'anomalie génétique. Cependant, la congélation augmente le nombre de TEC et donc, le risque de prééclampsie. Un autre facteur est le taux plus élevé de cycles artificiels par rapport à celui des cycles naturels. Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'organisation du centre de FIV. Dans certains laboratoires, les transferts d'embryons ne sont pas

réalisés pendant le week-end et conduisent à un plus grand nombre de cycles artificiels.

Néanmoins, il pourrait y avoir des pistes de solution face à cette augmentation de dons d'ovocytes. Nous savons que la vitrification n'augmente pas le taux de prééclampsie. Pourquoi ne pas utiliser cette technique plus souvent ? Les femmes qui ne souhaitent pas de grossesse avant l'âge de 35 ans pourraient cryo-conserver leurs ovocytes afin de diminuer le risque de don d'ovocytes et donc, le risque de prééclampsie. Cela pourrait être une piste pour l'avenir. Cependant, des études sur de grandes cohortes, notamment des études coût-efficacité et risque-bénéfice, doivent encore être réalisées afin de mieux appréhender cette possibilité.

Cette revue, en mettant en évidence les différents facteurs de risque de prééclampsie, a pour but d'alerter les obstétriciens en charge du suivi de ces patientes à risque afin d'améliorer leur prise en charge et de mettre en place, si nécessaire, un traitement préventif de cette pathologie. En effet, suite à l'étude ASPRE, l'acide acétylsalicylique est administré aux femmes présentant un risque élevé de prééclampsie, traitement qui réduit le taux de prééclampsie de 62 % (35). Un essai prospectif randomisé évaluant un traitement préventif pourrait être intéressant pour éviter ce taux plus élevé de prééclampsie dans les grossesses issues de PMA.

## CONCLUSION

La PMA est en augmentation dans le monde entier, mais elle constitue un facteur de risque indépendant de complications obstétricales, en particulier dans le processus de placentation et de prééclampsie. Nous avons décrit, dans cette revue, les différents facteurs de risque de cette pathologie tels que les TEC, en particulier dans les cycles artificiels. Les grossesses multiples, le SOPK et les dons de gamètes présentent également un risque plus élevé de prééclampsie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017;**32**:2234-42.
2. Matsuzaki S, Nagase Y, Takiuchi T, et al. 2021. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. [cité 29 juill 2022]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88551-7>
3. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020;**26**:514-44.

4. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;**51**:33-42.
5. Zhang Z, Liu X, Wei C, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of congenital urogenital tract malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2021;**17**:9-20.
6. Sarmon KG, Eliassen T, Knudsen UB, Bay B. Assisted reproductive technologies and the risk of stillbirth in singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;**116**:784-92.
7. Li Y, Zhao S, Yu Y, et al. Risk factors associated with preeclampsia in pregnancies conceived by ART. *Reprod Biomed Online* 2019;**39**:969-75.
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;**13**:291-310.
9. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res* 2019;**124**:1094-112.
10. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;**40**:100901.
11. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* 2019;**15**:275-89.
12. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;**24**:147-58.
13. Pereira MM, Mainigi M, Strauss JF. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Hum Reprod Update* 2021;**27**:651-72.
14. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Saito S. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022;**226**:S867-75.
15. Robertson SA, Green ES, Care AS, et al. Therapeutic potential of regulatory t cells in preeclampsia - opportunities and challenges. *Front Immunol* 2019;**10**:478.
16. Henry L, Labied S, Jouan C, Nisolle M. Preservation of female fertility: the current therapeutic strategy. *Int J Gynecol Obstet* 2022;**156**:3-9.
17. Ginström Erntad E, Bergh C, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;**214**:378.e1-378.e10.
18. Cobo A, Serra V, Garrido N, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;**102**:1006-15.e4.
19. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, et al. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril* 2013;**99**:168-73.
20. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2019;**34**:1567-75.
21. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018;**110**:185-324.e5.
22. Munro SK, Farquhar CM, Mitchell MD, Ponnampalam AP. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2010;**16**:297-310.
23. Zhao X, Hao H, Du W, Zhu H. Effect of vitrification on the microRNA transcriptome in mouse blastocysts. *PLoS One* 2015;**10**:e0123451.
24. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension* 2019;**73**:640-9.
25. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;**42**:634-43.
26. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;**209**:544.e1-e12.
27. Laine K, Murzakanova G, Sole KB, et al. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. *BMJ Open* 2019;**9**:e029908.
28. Sites CK, Wilson D, Bernson D, et al. Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;**18**:68.
29. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol* 2021;**37**:869-74.
30. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016;**375**:523-33.
31. Tandulwadkar SR, Lodha PA, Mangeshkar NT. Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2014;**7**:13-8.
32. Blazquez A, García D, Vassena R, et al. Risk of preeclampsia in pregnancies resulting from double gamete donation and from oocyte donation alone. *Pregnancy Hypertens* 2018;**13**:133-7.
33. Sites CK, Wilson D, Barsky M, et al. Embryo cryopreservation and preeclampsia risk. *Fertil Steril* 2017;**108**:784-90.
34. Allen CP, Marconi N, McLernon DJ, et al. Outcomes of pregnancies using donor sperm compared with those using partner sperm: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021;**27**:190-211.
35. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;**377**:613-22.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Collée J, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Citadelle, Belgique.  
Email : julie.collee@uliege.be