

2014RP-07

Analyses économiques de la procréation médicalement assistée

Joanne Castonguay, Matthieu Strub

Rapport de projet *Project report*

*Ce rapport de projet a été réalisé grâce au soutien financier du Commissaire à la santé
et au bien être*

Montréal
Juillet 2014

© 2014 Joanne Castonguay, Matthieu Strub. Tous droits réservés. *All rights reserved.* Reproduction partielle
permise avec citation du document source, incluant la notice ©.
Short sections may be quoted without explicit permission, if full credit, including © notice, is given to the source



Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations

CIRANO

Le CIRANO est un organisme sans but lucratif constitué en vertu de la Loi des compagnies du Québec. Le financement de son infrastructure et de ses activités de recherche provient des cotisations de ses organisations-membres, d'une subvention d'infrastructure du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie, de même que des subventions et mandats obtenus par ses équipes de recherche.

CIRANO is a private non-profit organization incorporated under the Québec Companies Act. Its infrastructure and research activities are funded through fees paid by member organizations, an infrastructure grant from the Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie, and grants and research mandates obtained by its research teams.

Les partenaires du CIRANO

Partenaire majeur

Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie

Partenaires corporatifs

Autorité des marchés financiers
Banque de développement du Canada
Banque du Canada
Banque Laurentienne du Canada
Banque Nationale du Canada
Bell Canada
BMO Groupe financier
Caisse de dépôt et placement du Québec
Fédération des caisses Desjardins du Québec
Financière Sun Life, Québec
Gaz Métro
Hydro-Québec
Industrie Canada
Intact
Investissements PSP
Ministère des Finances du Québec
Power Corporation du Canada
Rio Tinto Alcan
Ville de Montréal

Partenaires universitaires

École de technologie supérieure (ÉTS)
École Polytechnique de Montréal
HEC Montréal
Institut national de la recherche scientifique (INRS) McGill University
Université Concordia
Université de Montréal
Université de Sherbrooke
Université du Québec
Université du Québec à Montréal
Université Laval

Le CIRANO collabore avec de nombreux centres et chaires de recherche universitaires dont on peut consulter la liste sur son site web.

ISSN 1499-8629 (Version en ligne)

Partenaire financier
**Enseignement supérieur,
Recherche, Science
et Technologie**
Québec 

Analyses économiques de la procréation médicalement assistée

Revue documentaire

Joanne Castonguay¹, Matthieu Strub²

¹ Vice-président adjointe, courriel : joanne.castonguay@cirano.qc.ca

² Étudiant, Université de Montréal.

TABLE DES MATIÈRES

Lexique	1
Introduction.....	3
1. Les risques associés à la PMA	4
2. L'importance du nombre de naissances multiples parmi les naissances par PMA.....	4
2.1. Risques obstétricaux	5
2.1.1. <i>Risques de complications pour la mère.....</i>	<i>5</i>
2.1.2. <i>Risques liés à l'accouchement et à la naissance</i>	<i>6</i>
2.2. Risques liés au développement de l'enfant.....	9
2.3. Risques psychologiques.....	10
3. L'analyse des coûts	11
3.1. Le coût des naissances par FIV et celui des naissances naturelles.....	11
3.2. Le coût des naissances multiples par PMA et celui des naissances uniques par PMA.....	12
4. Les études d'impacts des pratiques et politiques sur la PMA.....	14
4.1. L'impact des lignes directrices sur les transferts d'embryons sur les naissances	14
4.2. Les études d'impact de la réduction du nombre d'embryons transférés sur les taux de naissances et autres indicateurs	16
4.3. Les analyses de coûts de différentes pratiques ou politiques sur les transferts d'embryons	18
4.3.1. L'analyse des coûts de la PMA par naissance vivante du transfert d'embryons sélectifs, unique et double.....	19
4.3.2. <i>Analyse des coûts par cycle selon l'âge de la femme</i>	<i>19</i>
4.4. Les économies espérées de la réduction du nombre de naissances multiples.....	21
4.5. Des analyses coûts efficacité des périodes d'attente avant d'initier un cycle de PMA	23
4.6. L'impact des assurances sur les naissances multiples.....	25
4.7. Le rendement économique de la PMA sur le long terme	26
4.7.1. <i>Un impact à long terme sur le taux global de fertilité</i>	<i>26</i>
4.7.2. <i>Le rendement d'un individu conçu par PMA pour l'État sur le long terme</i>	<i>27</i>
5. Sommaire des résultats	28
6. Bibliographie	30
Annexe 1 : Méthodologie de recherche documentaire.....	34

Lexique

Analyse coût-bénéfice : Type d'évaluation économique où les coûts et les bénéfices des traitements de santé sont mesurés dans la même unité monétaire. Si les bénéfices sont supérieurs aux coûts, alors l'évaluation recommande d'offrir ce traitement.

Analyse coût-efficacité : Type d'évaluation économique qui évalue les coûts et bénéfices additionnels de faire quelque chose différemment. Les bénéfices sont mesurés en unités naturelles, par exemple, le nombre de naissances multiples évitées. Le ratio coût-efficacité correspond au ratio de la différence de coûts sur la différence de bénéfices.

Coût incrémental : Coûts supplémentaires induits pour la production d'un service par rapport aux coûts déjà induits par la production d'un portefeuille d'autres services.

Cycles : Le cycle de la fécondation in vitro comprend les étapes suivantes : supprimer le cycle hormonal naturel et stimuler les ovaires pour déclencher l'ovulation; monitoring de la stimulation ovarienne, collecte des ovocytes, prélèvement de sperme, fécondation, transfert d'embryons fécondés en laboratoire dans l'utérus de la femme. En cas d'embryons de bonne qualité en excédent, ceux-ci peuvent être congelés. En cas d'échec du premier transfert, un ou plusieurs embryons sont décongelés et transférés. Cette opération est répétée tant qu'il n'y a pas de grossesse et que des embryons congelés sont disponibles.

Étude aléatoire contrôlée : Étude qui teste un traitement pour des patients assignés aléatoirement en deux (ou plus) groupes : un groupe (le groupe expérimental) qui reçoit le traitement (ou la pratique) testé et un autre groupe (le groupe de contrôle ou de comparaison) qui reçoit un autre traitement ou aucun traitement. Les deux groupes sont suivis pour comparer les différences dans les résultats afin de voir si le traitement expérimental est efficace. Le fait de sélectionner les patients aléatoirement implique que les groupes doivent avoir les mêmes caractéristiques.

Étude clinique : Étude conduite sur des patients qui testent un médicament ou un traitement pour évaluer son efficacité et sa sécurité.

Fécondation in vitro : Technique par laquelle les œufs sont prélevés sur une femme et fertilisés avec le sperme d'un homme hors du corps.

Groupe de contrôle : Groupe de patients retenus pour une étude, mais qui ne reçoit aucun traitement (ou changement de pratique) dans le but de le comparer avec le groupe qui reçoit le traitement.

Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes : une variation de la fécondation in vitro dans laquelle un seul spermatozoïde est injecté directement dans la structure cellulaire interne de l'œuf.

Méta-analyse : Résultat provenant d'une collection d'études indépendantes utilisant des techniques statistiques pour synthétiser les conclusions dans une unique estimation des effets du traitement. Lorsque les études ne sont pas compatibles – à cause de différences de populations étudiées par exemple- il peut être inapproprié de combiner les résultats.

Procréation assistée : L'ensemble des traitements qui permettent de concevoir de façon non naturelle. Les techniques de procréation incluent la fécondation in vitro, l'insémination intra-utérine, l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes et l'insémination artificielle.

Taux de fécondité : Ratio nombre de naissances vivantes durant une année sur le nombre de femmes en âge de procréer (15 à 49 ans).

Transfert de blastocyste : Le terme blastocyste signifie un stade spécifique du développement de l'embryon après 5 ou 6 jours de culture. Le transfert d'embryons au stade de blastocystes permet le choix des embryons de meilleure qualité (les embryons les plus sains et les plus développés morphologiquement) puisque seuls les embryons génétiquement sains et susceptibles d'être implantés arriveront à ce stade (20-40 %). Dans ces cas, on peut transférer un ou deux blastocystes (embryons) seulement, afin d'éviter les grossesses multiples sans pour autant diminuer le taux de réussite. De surcroît, il ressemble davantage au processus naturel de reproduction et offre une meilleure synchronisation embryon-endomètre.

Transfert de deux embryons : Cette technique consiste à transférer deux embryons en même temps.

Transfert sélectif d'un embryon unique : Cette technique consiste à transférer un embryon même s'il y a plusieurs embryons disponibles.

Introduction

Les questions d'infertilité et du financement public de la PMA sont devenues des enjeux importants dans de nombreux pays. Certains auteurs justifient une utilisation accrue des services de PMA pour répondre à l'importance accrue de l'infertilité dans la plupart des pays développés. Le Canada est aussi concerné par cette question puisque l'infertilité a doublé en 20 ans (8,5 % des couples hétérosexuels n'arrivaient pas à concevoir un enfant naturellement après un an en 1992 contre 16 % en 2009-2010) (Bushnik, Cook, Yuzpe, Tough, & Collins, 2012). Heureusement, les techniques de fertilisation assistée sont de plus en plus efficaces. D'ailleurs, la demande pour les services de procréation médicalement assistée (PMA) a beaucoup progressé dans de nombreux pays, notamment au Canada et au Québec depuis plus d'une décennie³. En effet, entre 2001 et 2010, le nombre de cycles répertoriés au Canada ont augmenté de 223 % pour passer de 7 782 à 17 387. Pourtant, seulement 15 % des couples infertiles peuvent faire face à l'ensemble des coûts d'une FIV au Canada⁴, ce qui incite beaucoup d'entre eux à se tourner vers des techniques moins coûteuses, mais aussi moins efficaces. Par ailleurs, la PMA est associée à plus de complications (de natures obstétrique et psychosociale à court et long terme) que la conception naturelle du fait d'une proportion plus élevée de naissances multiples. L'utilisation accrue de la PMA exerce des pressions sur les finances publiques en raison du nombre important d'accouchements multiples et donc de complications de santé. C'est en partie ce qui a motivé le Québec à adopter une politique de financement public de la PMA en 2010. En effet, le gouvernement a voulu limiter le nombre de naissances multiples en mettant en place l'implantation du transfert sélectif d'un embryon unique et donner accès aux services de PMA au plus grand nombre en les assurant via le régime public. Or, l'instauration de ce programme a entraîné une augmentation importante du nombre de cycles FIV pratiqués au Québec. Par exemple, en 2009, 1 831 cycles FIV ont été pratiqués dans la province. Ce nombre est passé à 1 353 dans les trois mois seulement qui ont suivi la mise en place du financement public en 2010 (Bissonnette, et al., 2011). Le programme s'est avéré être plus coûteux que prévu pour le système de santé public.

Ce rapport présente les résultats d'une revue documentaire sur les analyses économiques de la PMA. L'objectif de la revue était de mieux saisir les différents coûts et bénéfices liés à la PMA et de recenser, si possible, les analyses d'impacts socioéconomiques liés aux politiques publiques de PMA. Le but était d'examiner s'il existe des politiques sur lesquelles le gouvernement du Québec pourrait s'inspirer pour réduire les coûts du programme de PMA tout en maintenant ses bénéfices.

Ce document est divisé principalement en trois parties. La première présente les risques liés à la PMA. La seconde partie examine les coûts associés à ces risques. Enfin, la troisième présente les résultats de la revue sur les différentes pratiques et politiques de PMA.

³ (Gunby, Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2010 results from the Canadian ART Register) et 2005.

⁴ <http://www.cadth.ca/fr/products/environmental-scanning/health-technology-update/issue-10-september-2008/assisted-reproductive>

1. Les risques associés à la PMA

Au début de la pratique de la fécondation in vitro (FIV), le transfert d'embryons multiples était une pratique courante tout simplement pour augmenter les chances de grossesse de la femme ou d'un couple infertile. Ce n'est qu'après quelques années que les praticiens ont commencé à associer les complications de santé chez la mère et les nouveaux nés aux grossesses multiples et à limiter les transferts d'embryons. La pratique demeure toutefois relativement répandue. Le prix élevé de l'intervention incite les praticiens et les parents à y recourir malgré les risques de grossesses multiples et de complications.

Pour bien saisir l'ensemble des impacts liés aux pratiques de PMA, il faut considérer l'ensemble des complications de santé, ou autres occasionnées, par cette pratique. Or, la majorité des analyses économiques que nous avons recensées ne considèrent que les coûts directs sur les services de santé liés aux grossesses et aux naissances dues à la PMA. Les plus complètes considèrent les coûts directs de services de santé jusqu'à un an après l'accouchement. Elles omettent de considérer les coûts directs liés aux conditions de santé à long terme des enfants qui résultent de la manière dont ils ont été conçus. Cette section recense les résultats d'études qui font état de différents types de complications de santé qu'ont les mères et les enfants. Ces connaissances nous permettent de mieux saisir les limites des études économiques recensées dans les sections suivantes.

Par ailleurs, les études sont très hétérogènes. Outre le fait que chaque étude utilise des sources différentes (base de données nationale, questionnaires et sondages, données de certains établissements), des périodes différentes et des lieux différents, les auteurs étudient des indicateurs différents pour chaque type de risque. De plus, certaines études stratifient leurs données afin de prendre en considération des facteurs qui peuvent influencer les résultats comme l'âge de la mère par exemple et d'autres non. Enfin, toutes les études sauf une (Ellison, et al., 2005) comparent la survenance de risques entre deux groupes (groupe d'intérêt et groupe de contrôle). Les résultats ne sont donc pas directement comparables. Toutefois, l'ensemble des résultats nous permet de jeter un regard critique sur la survenance des risques dans le cadre de PMA comparativement à des naissances naturelles.

2. L'importance du nombre de naissances multiples parmi les naissances par PMA

Au Canada, la part des naissances vivantes multiples dans le total des naissances vivantes par PMA est importante. En effet, malgré une baisse au cours de la dernière décennie, la part reste élevée avec 31,8 % en 2001 et 22,5 % en 2010. Comparativement, la part des naissances vivantes multiples dans le total des naissances vivantes (conçues naturellement et au moyen de traitements de PMA) reste faible avec seulement 2,8 % en 2001 et 3,3 % en 2010⁵ des naissances vivantes. Ces données sont similaires avec les données de 1995 à l'international qui rapportent de 20 % à 30 % de naissances multiples avec des traitements de PMA contre seulement 2-3 % dans la population générale (Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm, 1999)

⁵ Statistique Canada, CANSIM 102-4515, <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a05?lang=eng&id=1024515>, consulté le 11/07/2013.

Tableau 1 : La part des naissances multiples dans le total des naissances

	Canada		International	
	PMA	Toutes	PMA	Toutes
1995			20 à 30 %	2 à 3 %
2001	31,8 %	2,8 %		
2010	22,5 %	3,3 %		

Source : (Gunby & Daya, Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2001 results from the Canadian ART Register, 2005) (Gunby, Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2010 results from the Canadian ART Register) ; (Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm, 1999).

L'analyse des risques liés à la PMA est principalement liée aux naissances multiples. Les risques peuvent concerner l'enfant et/ou la mère et peuvent avoir des répercussions à court et ou à long terme sur leur santé. La littérature différencie entre 3 catégories de complications :

- Les risques obstétricaux : complications chez la mère, prématurité, faible poids...;
- Les risques liés au développement des enfants : malformation, cancer...;
- Les risques psychosociaux : dépression, stress, stigmatisation sociale, difficultés matérielles,...

Dans la catégorie des risques obstétricaux, nous avons recensé des études sur les risques suivants :

- Complications pour la mère telles que l'accouchement par césarienne, le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle, le décollement placentaire, la prééclampsie, ou le placenta praevia;
- Complications à la naissance comme la naissance prématurée, la naissance de faible poids (voire de très faible poids).

2.1. Risques obstétricaux

2.1.1. Risques de complications pour la mère

Les femmes enceintes rencontrent des complications durant leur grossesse plus fréquemment lorsqu'elles ont eu recours à une technique de PMA. En effet, le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle, le décollement du placenta ou la prééclampsie se produisent de 1,5 à 2,7 fois plus souvent chez les femmes qui ont eu recours à la FIV ou au déclenchement de l'ovulation (Shevell, et al., 2005)⁶. Le placenta praevia se produit 6 fois plus souvent dans le cadre de la FIV. Les auteurs croient que ces risques peuvent être liés au processus de FIV, car il y a une différence marquante entre le groupe de patients sous FIV et le groupe de patients concevant naturellement. Ils n'ont pu toutefois faire de liens avec les grossesses multiples, car les données ne comprenaient pas cette spécification.

⁶ L'odd ratio (rapport des chances) ajusté avec un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour estimer le risque relatif des effets adverses. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

Tableau 2 : Les risques de complications pour la mère (rapport des chances)

Types de risques	Traitement utilisé	Auteur	Juridiction	Période étudiée	Groupe étudié	Groupe servant de comparaison	Résultats (p-value)
Diabète gestationnel	Déclenchement de l'ovulation	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants déclenchement de l'ovulation	Enfants conçus naturellement	1,5 (0,01)
Hypertension gestationnelle	FIV	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	1,6 (0,036)
Décollement du placenta	Déclenchement de l'ovulation	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants déclenchement de l'ovulation	Enfants conçus naturellement	2,4 (0,003)
Décollement du placenta	FIV	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants FIV	Conception naturelle	2,4 (0,03)
Prééclampsie	FIV	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants FIV	Conception naturelle	2,7 (< 0,001)
Placenta prævia	FIV	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	6 (< 0,001)

Lecture : l'hypertension gestationnelle survient 1,6 fois plus fréquemment chez les mères qui conçoivent par FIV que les mères qui conçoivent naturellement.

2.1.2. Risques liés à l'accouchement et à la naissance

La césarienne

Les accouchements par césarienne sont plus importants chez les femmes qui ont pratiqué la FIV (2,3 plus de césariennes chez ces femmes que chez celles qui conçoivent naturellement (Shevell, et al., 2005)). Cette différence peut s'expliquer en partie par la part des naissances multiples dans la totalité des naissances par FIV puisqu'il y a 4,6 fois plus de probabilité de pratiquer une césarienne chez une femme avec des jumeaux conçus par FIV/ICSI que chez une femme avec un enfant unique conçu par FIV/ICSI⁷ (Pingborg, Loft, & Andersen, Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after IVF or ICSI: the role of twin pregnancy, 2004).

⁷ L'échantillon sélectionné par Pingborg, Loft et Andersen est plus large puisqu'il intègre à la fois des traitements de FIV et de ICSI (contrairement à celui de Shevell et al. qui ne considère que les traitements de FIV).

Les naissances de faible poids

La tendance est pratiquement identique pour les naissances de faible poids (<2500 g) et de très faible poids (< 1500 g) puisque dans 27,6 % des cas un enfant conçu par FIV pèse moins de 2500 g alors que 4,6 % des enfants conçus naturellement pèsent moins de 2500 g (Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm, 1999). Cela s'explique aussi principalement par le nombre important de naissances multiples (les jumeaux conçus par FIV/ICSI ont de 5,4 à 11,8 fois plus de probabilité que les enfants uniques conçus par FIV/ICSI d'être de faible poids (<1500 g et <2500 g). Par contre, les naissances multiples seules n'expliquent pas tout puisque les auteurs ont trouvé que les enfants uniques conçus par FIV ont de 1,2 à 1,54 fois plus de probabilité d'être de faibles poids (<2500 g et <1500 g respectivement) que les enfants uniques conçus naturellement⁸. Pour les auteurs, ce risque est expliqué à la fois par l'importance des naissances multiples et par l'âge plus avancé des femmes ayant recours à la FIV.

Les naissances prématurées

L'analyse est similaire pour les naissances prématurées (< 32 semaines et < 37 semaines) puisque la corrélation entre le délai de gestation et le poids à la naissance est positive. En effet, dans 30,3 % des cas, les enfants conçus par FIV naissent avant 37 semaines alors que 6,3 % des enfants conçus naturellement naissent avant 37 semaines (Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm, 1999). Pour les jumeaux, cette probabilité est encore plus importante. Mais à l'instar des naissances de faible poids, le nombre important de naissances multiples n'explique pas entièrement la survenance plus fréquente des risques pour les enfants conçus par FIV. Ce risque est expliqué à la fois par l'importance des naissances multiples et par l'âge plus avancé des femmes ayant recours à la FIV.

⁸ Critère de stratification : année de l'accouchement, âge de la femme et parité.

Tableau 3 : Risques liés à la naissance (rapport des chances, risque relatif et pourcentage de personnes concerné par un risque dans un groupe déterminé)⁹

Types de risques	Traitement utilisé	Auteur	Juridiction	Année étudiée	Groupe étudié	Groupe servant de comparaison	Résultats (p-value ¹⁰)
Césarienne	FIV	Shevell et al.	USA (étude sur plusieurs cliniques)	1999 à 2002	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	2,3 (< 0,001)
Césarienne	FIV/ICSI	Pingborg et al. *	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV/ICSI	4,6 (<0,05)
Faibles poids (<2 500 g)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	27,4 % vs 4,6 %
Faibles poids (< 2500 g)	FIV/ICSI	Pingborg et al. *	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV/ICSI	11,8 (<0,05)
Faibles poids (< 2500 g)	FIV/ICSI	Pingborg et al.**	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Jumeaux conçus naturellement	0,88 (<0,05)
Faibles poids (< 2500 g)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants uniques FIV	Enfants uniques conçus naturellement	1,2 (<0,05)
Très faibles poids (< 1500 g)	FIV/ICSI	Pingborg et al. *	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV/ICSI	5,4 (<0,05)
Très faibles poids (< 1500 g)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants uniques FIV	Enfants uniques conçus naturellement	1,54 (<0,05)
Prématurés (< 32 semaines)	FIV/ICSI	Pingborg et al. *	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV	7,4 (<0,05)
Prématurés (<32 semaines)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants uniques FIV	Enfants uniques conçus naturellement	1,46 (<0,05)
Prématurés (<37 semaines)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	30,3 % vs 6,3 %
Prématurés (<37 semaines)	FIV/ICSI	Pingborg et al. *	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV	9,9 (<0,05)
Prématurés (<37 semaines)	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants uniques FIV	Enfants uniques conçus naturellement	1,48 (<0,05)

⁹ Shevell et al. et Pingborg et al. dans leurs deux articles expriment leurs résultats avec des rapports de chances. Bergh et al. utilisent le risque relatif plutôt que le rapport des chances. De plus, dans le cas où les données sont exprimées en pourcentage, il faut interpréter cela comme la proportion de cas dans lesquels le risque survient pour le groupe étudié versus le groupe servant de comparaison.

¹⁰ Nous avons exclu les résultats non significatifs pour le rapport de chance et le risque relatif. Par contre, nous n'avons pas d'information sur les résultats exprimés en pourcentage.

Pingborg et al*: Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after IVF or ICSI: the role of twin pregnancy.

Pingborg et al ** : Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ ICSI and 10362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000.

Bergh et al : en ce qui concerne la prématurité et le faible poids entre enfants uniques (conçus naturellement ou par FIV), les données ont été stratifiées en fonction de l'âge de la mère, de l'année de délivrance, de la parité et de la durée de l'infertilité quand elle était connue.

Lecture : Voir tableau 2.

2.2. Risques liés au développement de l'enfant

Tout d'abord, il n'y a pas plus de cancers chez les enfants conçus par FIV que chez ceux conçus naturellement (Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm, 1999). Ensuite, les différents auteurs étudient les effets de la PMA (principalement la FIV/ICSI) sur la survenance de malformations. Ils regroupent un ensemble de malformations en deux groupes : les malformations majeures et mineures. Nous avons retenu les études portant sur les malformations majeures et l'ensemble des malformations. Plusieurs auteurs ont examiné la différence de risques de malformations (majeures) entre les enfants conçus naturellement et ceux conçus par PMA mais pour différentes méthodes (FIV, ICSI, déclenchements d'ovulation....). Dans chaque cas, les enfants conçus par une technique de PMA ont de 1,4 à 2,3 fois plus de probabilités de naître avec une malformation. Une méta-analyse de 19 études (Rimm, Katayama, Diaz, & Katayama, 2004) montre d'ailleurs que les études varient dans cette fourchette puisque le maximum de pourcentage de cas dans lesquels une malformation majeure apparaît est de 9,5 % pour une naissance par FIV, de 9,7 % pour une naissance par ICSI et 6,9 % pour une conception naturelle. De plus, le rapport de chances (odd ratio) global pour ces études est de 1,29¹¹. Par contre, ces risques de malformation sont fortement liés aux risques précédents présentés. En effet, 70,3 % des enfants malformés étaient nés prématurés, 76,5 % de faibles poids, 58,6 % étaient des jumeaux et 11,7 % des triplets (soit 70,3 % étaient des naissances multiples) (Merlob, Sapir, Sulkes, & Fisch, 2005).

D'autres auteurs montrent que les naissances multiples issues de la FIV/ICSI ont un effet limité sur la probabilité de malformation par rapport aux naissances multiples naturelles ou aux naissances simples par FIV/ICSI. En effet, une étude (Pingborg, et al., 2004) trouve que les jumeaux conçus par FIV/ICSI ont 1,34 fois plus de probabilité d'avoir des malformations que les jumeaux conçus naturellement¹².

¹¹ Significatif à 5 %.

¹² Critère de stratification : âge de la mère et parité.

Tableau 4 : Les risques liés au développement de l'enfant (rapport des chances et risque relatif¹³)

Types de risques	Traitement utilisé	Auteur	Juridiction	Année étudiée	Groupe étudié	Groupe servant de comparaison	Résultats (p-value)
Malformations (majeures)	FIV	Merlob et al.	Israël (une clinique)	1986 à 2002	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	2,3 (<0,0001)
Malformations (majeures)	PMA	Merlob et al.	Israël (une clinique)	1986 à 2002	Enfants PMA	Enfants conçus naturellement	1,7 (<0,0001)
Malformations (majeures)	FIV	Rimm et al.	Méta-analyse		Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	0-9,5 % vs 0-6,9 %
Malformations (majeures)	ICSI	Rimm et al.	Méta-analyse		Enfants ICSI	Enfants conçus naturellement	1,1 %-9,7 % vs 0-6,9 %
Malformations	FIV	Bergh et al.	Suède	1982 à 1995	Enfants FIV	Enfants conçus naturellement	1,39 (<0,05)
Malformations	FIV/ICSI	Pingborg et al.*	Danemark	1995 à 2000	Jumeaux FIV/ICSI	Enfants uniques FIV/ICSI	7,37 % vs 5,5 % (0,001)

Lecture : Voir tableau 2.

Pingborg et al *: Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after IVF or ICSI: the role of twin pregnancy

Bergh et al: Les données ont été stratifiées en fonction de l'âge de la mère, de l'année de délivrance, de la parité et de la durée de l'infertilité quand elle était connue.

2.3. Risques psychologiques

Les femmes qui accouchent de jumeaux ou triplets font plus souvent face au stress que les mères qui conçoivent des enfants uniques naturellement (2,76 fois plus souvent) ou par FIV (5,14, fois plus souvent) (Glazenbrook, Sheard, Cox, Oates, & Ndukwe, 2004). Par ailleurs, les auteurs remarquent que les mères qui conçoivent des enfants uniques par FIV font moins souvent face au stress que les mères qui conçoivent des enfants uniques naturellement (5 % des cas contre 9 %¹⁴).

26 % des mères qui conçoivent un enfant unique par FIV disent souffrir de dépression alors que ce taux monte à 41 % pour les mères qui conçoivent naturellement. Ce taux est assez proche de celui des mères qui conçoivent des jumeaux ou triplets par FIV (47 %). La grande différence entre les mères qui conçoivent des enfants uniques naturellement ou non peut venir de la taille de l'échantillon. Pour Ellison et al. (2005), chez les femmes ayant conçu par FIV, il y a 1,71 plus de risques de dépression pour chaque enfant supplémentaire par accouchement.

Selon les résultats (Glazenbrook, Sheard, Cox, Oates, & Ndukwe, 2004), ces taux élevés de stress et de dépression parmi les mères ayant des naissances multiples peuvent s'expliquer, en partie, par le fait que plus de la moitié des mères ne travaillent pas en dehors du foyer un an après la naissance des enfants.

¹³ Bergh et al. expriment leur résultat en risque relatif et non pas en rapport des chances.

¹⁴ Statistiquement significatif à 5 %.

Tableau 5 : Les risques psychologiques (rapport des chances)

Types de risques	Traitement utilisé	Auteur	Juridiction	Année étudiée	Groupe étudié	Groupe servant de comparaison	Résultats
Stress	FIV	Glazebrook et al.	Royaume-Uni (une clinique)	Non spécifié	Mère de jumeaux ou triplets FIV	Mère d'enfants uniques conçus naturellement	2,76 (<0,05)
Stress	FIV	Glazebrook et al.	Royaume-Uni (une clinique)	Non spécifié	Mère de jumeaux ou triplets FIV	Mère d'enfants uniques FIV	5,14 (<0,05)
Dépression	FIV	Glazebrook et al.	Royaume-Uni (une clinique)	Non spécifié	Mère de jumeaux ou triplets FIV	Mère d'enfants uniques conçus naturellement	1,1 (47 % vs 41 %) (<0,03)
Dépression	FIV	Glazebrook et al.	Royaume-Uni (une clinique)	Non spécifié	Mère de jumeaux ou triplets FIV	Mère d'enfants uniques FIV	1,8 (47 % vs 26 %) (<0,03)
Dépression	PMA	Ellison et al.	États-Unis (2 cliniques)	Non spécifié	Pour chaque enfant additionnel		1,71 (<0,05)

Lecture pour Glazebrook et al. : Voir tableau 2.

Lecture pour Ellison et al. : Pour chaque naissance multiple additionnelle, il y a 1,71 plus de probabilités pour la mère soit dépressive.

En somme, les auteurs s'entendent pour dire que la PMA est associée à une variété de risques pour la mère durant la grossesse, le bébé et la mère lors de l'accouchement, le développement du bébé et sur l'état psychologique de la mère après la naissance. Le plus souvent toutefois le lien est établi, non entre la FIV en soit mais plutôt aux grossesses (naissances) multiples.

3. L'analyse des coûts

Cette section présente les résultats d'analyses comparatives de coûts. Ces résultats sont utiles pour bien saisir quels sont les types de coûts, et leur ampleur, qui sont associés à la PMA lorsque comparés à ceux des naissances naturelles, ou encore pour mieux saisir les avantages comparatifs de différentes politiques de soutien à la PMA.

Les analyses retenues comparent trois catégories de coûts :

- le coût des naissances par FIV avec celui des naissances naturelles;
- le coût des naissances multiples avec celui des naissances uniques;
- le coût des risques obstétricaux et pédiatriques.

3.1. Le coût des naissances par FIV et celui des naissances naturelles

Koivurova et al. (Koivurova, et al., 2004) ont analysé les différences de coûts entre des naissances d'enfants conçus naturellement et par FIV en examinant séparément les naissances multiples et les naissances simples. Ils remarquent que les coûts prénataux sont plus importants pour les naissances

(uniques et multiples) par FIV. En ce qui concerne les coûts néonataux, le constat est similaire pour les naissances uniques alors que l'effet est inverse pour les naissances multiples. En effet, les coûts des naissances multiples naturelles sont 1,4 fois plus élevés que ceux des naissances multiples par FIV. Cela s'explique principalement par un coût total d'hospitalisation de nouveau-nés avec problèmes respiratoires beaucoup plus faibles pour les naissances multiples par FIV.

Les auteurs arrivent à la conclusion que le coût total (prénatal + néonatal) pour les naissances uniques par FIV est 1,3 fois plus important que le coût total des naissances uniques naturelles alors que le coût total des naissances multiples par FIV est équivalent à celui des naissances multiples naturelles.

Tableau 6 : Le coût des naissances par FIV par rapport aux naissances naturelles

Auteurs	Traitement utilisé	Juridiction	Période étudiée	Coût utilisé	Groupe comparé	Groupe de comparaison	Résultat*
Koivurova et al.	FIV	Finlande (2 cliniques)	1990 à 1995	Coût prénatal	Naissances uniques par FIV	Naissances uniques naturelles	1,2
					Naissances multiples par FIV	Naissances multiples naturelles	1,3
				Coût néonatal	Naissances uniques par FIV	Naissances uniques naturelles	1,5
					Naissances multiples naturelles	Naissances multiples par FIV	1,4
				Coût total	Naissances uniques par FIV	Naissances uniques naturelles	1,3
					Naissances multiples par FIV	Naissances multiples naturelles	1

Lecture : Les coûts prénataux sont 1,2 fois plus importants pour des naissances uniques par FIV que pour des naissances uniques naturelles.

* : Aucun test de significativité n'a été effectué par les auteurs

3.2. Le coût des naissances multiples par PMA et celui des naissances uniques par PMA

Les coûts plus élevés pour des naissances multiples par PMA que pour des naissances uniques par PMA peuvent expliquer en partie que les coûts des naissances par PMA soient supérieurs aux coûts des naissances naturelles. En effet, la part des naissances multiples parmi les naissances par PMA est plus importante que parmi les naissances naturelles.

Trois études ((Lukassen, et al., 2004) ; (Ledger, Anumba, Marlow, Thomas, & Wilson, 2006) ; (Callahan, et al., 1994)) évaluent les coûts pour la mère et les nouveau-nés issus d'une naissance de jumeaux et/ou de triplets par PMA/FIV par rapport aux coûts pour la mère et le nouveau-né issu d'une naissance unique par PMA/FIV. Les auteurs trouvent que le coût total (mère + nouveau-né) est plus élevé pour une naissance de jumeaux (de 2,75 à 5 fois plus) et de triplets (de 9,76 à 11,15 fois plus) que pour une naissance unique dans le cadre de la PMA.

Lorsque l'on décompose les coûts en fonction de la personne qui utilise le service de santé (mère ou enfant), nous remarquons que les coûts pour la mère sont plus importants lorsqu'elle accouche de jumeaux ou de triplets (1,94 et 3,96 fois plus importants) que lorsqu'elle accouche d'un seul enfant (Ledger, Anumba, Marlow, Thomas, & Wilson, 2006). Par contre, les auteurs montrent que la différence

de coût total entre une naissance multiple par FIV et une naissance unique par FIV est principalement expliquée par les coûts néonataux qui sont 16 fois plus élevés pour des jumeaux et 109 fois plus élevés pour des triplets que pour des naissances uniques par FIV. Une seconde étude, (Koivurova, et al., 2004), confirme cela puisque les coûts néonataux de jumeaux conçus par FIV sont plus élevés (3,7 fois plus importants) que les coûts néonataux d'enfant unique conçu par FIV alors que dans le même temps les coûts totaux sont 2,7 fois plus importants.

Cela s'explique par le fait que les naissances multiples amènent plus de naissances prématurées et de faibles poids qui entraînent des séquelles (problème de développement, problèmes respiratoires, déficiences mentales, ...). Cela est confirmé par le coût d'un passage en unité néonatale de soins intensifs pour des jumeaux qui sont plus élevés que pour un enfant unique (9 534 euros et 755 euros respectivement) (Lukassen, et al., 2004).

Le coût plus élevé se traduit aussi par un séjour à l'hôpital plus long puisqu'une mère qui conçoit des jumeaux par PMA/FIV va rester en moyenne de 6,8 jours à 10,1 jours à l'hôpital contre 3,6 à 4 jours pour une mère qui conçoit un enfant unique par PMA/FIV (Callahan, et al., 1994) ; (Lukassen, et al., 2004)).

Finalement, malgré des études assez hétérogènes en termes de définition de coûts et objet d'analyse, il en ressort que les naissances multiples par PMA sont plus coûteuses que les naissances uniques par PMA. Par contre, l'ampleur des différences de coûts varie en fonction des coûts retenus, ainsi que du nombre d'enfants par accouchement. En effet, les coûts évoluent rapidement avec le nombre d'enfants nés. De plus, la plupart des auteurs estiment que leur définition de coûts sous-estime la réalité car il est difficile de pouvoir intégrer tous les risques notamment ceux de long terme. Par exemple, un enfant issu d'une naissance multiple par PMA a plus de probabilités de naître prématurément ou être de faible poids. Or, ces enfants ont plus de probabilité d'avoir une santé fragile tout le reste de leur vie. La plupart des études ne prennent pas en compte ces coûts indirects. Ce raisonnement est encore plus vrai pour les risques psychosociaux car il est très difficile d'évaluer tous les coûts d'une dépression ou d'un stress ou d'isoler la part de ces maladies dues à la PMA.

En plus, les différences internationales dans les façons de comptabiliser les composantes de coûts font que les résultats des différentes études ne sont pas directement comparables¹⁵. Enfin, la notion de cycles n'est pas clairement établie, car la plupart des études ne donnent pas une définition claire du cycle¹⁶. Même dans les cas où l'on trouve ou interprète des éléments nous permettant de comprendre la notion de cycles, nous remarquons que les études peuvent établir des définitions différentes. Malgré tout, les résultats de ces études nous permettent de comprendre l'ampleur des coûts marginaux liés à la PMA et les différentes façons d'effectuer les comparaisons.

¹⁰ Les résultats sont difficilement comparables en raison des définitions de coûts qui fluctuent selon les études. Des éléments qui sont inclus dans certaines études ne le sont pas dans d'autres soit pour des raisons de choix des auteurs, soit pour des raisons d'accès aux données.

¹⁶ Au départ, la notion de cycle impliquait un transfert unique d'un ou des embryons frais. Avec le temps, les praticiens ont commencé à congeler les embryons. En cas de besoin, ils transfèrent ces embryons jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus de disponibles avant de démarrer un nouveau cycle. Dans certains articles, nous avons noté que la notion de cycle implique pour chaque cycle un prélèvement d'ovocyte. Dans d'autres cas, il y a un cycle à chaque fois qu'il y a transfert d'embryon.

Tableau 7 : Le coût des naissances multiples par PMA par rapport au coût des naissances uniques par PMA

Auteurs	Traitement utilisé	Juridiction	Période étudiée	Coût utilisé	Groupe comparé	Groupe de comparaison	Résultat*
Koivurova et al.	FIV	Finlande (2 cliniques)	1990 à 1995	Coût prénatal	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	2,4
					Jumeaux conçus naturellement	Enfants uniques conçus naturellement	2,5
				Coût néonatal	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	3,7
					Jumeaux conçus naturellement	Enfants uniques conçus naturellement	7,8
				Coût total	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	2,7
					Jumeaux conçus naturellement	Enfants uniques conçus naturellement	3,2
Ledger et al.	FIV	Royaume-Uni	Avril 2000 à mars 2001	Coût maternel	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	1,94
					Triplets par FIV	Enfants uniques par FIV	3,96
				Coût néonatal	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	16,04
					Triplets par FIV	Enfants uniques par FIV	109
				Coût total	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	2,75
					Triplets par FIV	Enfants uniques par FIV	9,76
Lukassen et al.	FIV	Pays-Bas (une clinique)	1995 à 2001	Coût de la grossesse à 6 semaines après la naissance	Jumeaux par FIV	Enfants uniques par FIV	5
Callahan et al.	PMA	États-Unis (2 hôpitaux)	1986 à 1991	Coûts maternel et néonatal	Jumeaux par FIV Triplets par FIV	Enfants uniques par FIV Enfants uniques par FIV	3,85 11,15

Lecture : Voir tableau 6* : Aucun test de significativité n'a été effectué par les auteurs.

4. Les études d'impacts des pratiques et politiques sur la PMA

Cette section résume les études sélectionnées à caractère économique, afin de nous renseigner sur ce que la littérature révèle sur les moyens d'améliorer les résultats de la PMA tout en contrôlant les coûts de santé. Six catégories d'études ont été retenues et analysées dont les suivantes :

- L'impact des lignes directrices sur les transferts d'embryons sur les naissances;
- Les études d'impact sur la réduction du nombre d'embryons par transfert;
- Les analyses de coûts de différentes pratiques ou politiques sur les transferts d'embryons
- Les économies espérées par la réduction des naissances multiples
- Les analyses coûts efficacité des politiques de PMA
- L'impact des assurances sur les naissances multiples

4.1. L'impact des lignes directrices sur les transferts d'embryons sur les naissances

Dans ses débuts, la FIV avait pour objet de maximiser les taux de grossesses. Le transfert de multiples embryons résultait en un meilleur taux de grossesses et la pratique était encouragée, jusqu'à ce que le

lien soit effectué entre complications et grossesses multiples. C'est alors que les praticiens ont commencé à diminuer le nombre d'embryons transférés pour réduire l'impact sur la santé des enfants nés de la PMA. Plus tard, des lignes directrices à cet égard ont été émises.

Trois études retenues portent sur l'évolution des tendances de différents indicateurs suite à l'instauration de lignes directrices sur les transferts d'embryon.

(Kalstrom & Bergh, 2007) ont réalisé une étude d'impact de la pratique de réduction du nombre d'embryons transférés sur les naissances en Suède. Ils ont observé qu'au début, la diminution d'embryons transférés, le plus souvent de trois à deux, était une pratique volontaire des praticiens. Cette pratique a résulté dans l'élimination presque complète des naissances de triplets, mais dans le maintien d'un taux élevé de jumeaux. À partir de 2003, l'Agence Nationale de Santé de la Suède a recommandé le transfert d'un embryon unique et l'augmentation à deux embryons lorsque le risque de grossesses est faible. Des guides de pratique plus détaillés ont alors été développés par les spécialistes de PMA. L'analyse des registres de PMA, montre que les pratiques suédoises ont résulté dans le maintien des taux de naissance (25-26 % des transferts) et d'une diminution importante des taux de naissances multiples (19,4 % à 5 %).

Deux études américaines, celles de (Dickey, 2007) et (Jain, Missmer, & Hornstein, 2004)) ont analysé l'évolution du taux de naissances vivantes par transfert et des taux de naissances multiples suite à des recommandations sur la limitation du nombre d'embryons à transférer à 2 ou 3 aux États-Unis. De 1998 à 2003, le nombre de naissances par FIV a fortement augmenté alors que dans le même temps, la part des naissances de triplets et de quadruplets a fortement baissé. La part des jumeaux reste stable. Jain et al. (2004) arrivent aux mêmes conclusions en ce qui concerne la progression des taux de grossesses et la diminution des taux de grossesses de triplets. Ils ont observé une légère augmentation du taux de grossesse de jumeaux de 1995 à 2001.

En somme, ces trois études montrent que la publication de lignes directrices sur les transferts d'embryons a contribué à faire diminuer les naissances multiples tout en maintenant les taux de naissances vivantes ou de grossesses à un niveau acceptable.

Tableau 8 : Les études portant sur les politiques publiques visant à réduire le nombre d'embryons

Auteurs	Objectifs	Nombre d'embryons transférés	Taux de naissances vivantes par transfert	Taux de naissances multiples	Taux de grossesses par transfert	Taux de grossesses multiples
Karlstrom et Bergh 2007	Analyse l'impact de la politique de 2003 en Suède de limiter le nombre d'embryons à un dans les 2 premiers cycles pour les femmes de moins 36 ans (ou 38 ans au plus tard) sur la période 2002-2004	eSET	26,8 % à 25 %	de 19,4 % à 5,7 %		
Dickey 2007	Analyse de l'impact des recommandations de limiter les embryons transférés à 2 ou 3 en 1998 et à 2 en 1999 sur la période 1998-2003 aux É-U	2 (voire 3)		Jumeaux : -2 % (437/1000 à 431,9/1000) Triplets : -45 % (120,1/1000 à 66,2/1000) Quadruplets et + : -61 % (8,7/1000 à 3,4/1000)		
Jain et al. 2004	Analyse de l'impact des recommandations de limiter les embryons transférés à 2 ou 3 en 1998 puis 2 en 1999 sur la période 1997-2001 aux É-U	2 (voire 3)			35,7 % à 40,6 %	Jumeaux : 30,7 % à 33,1 % Triplets : 13,7 % à 8,1 %

4.2. Les études d'impact de la réduction du nombre d'embryons transférés sur les taux de naissances et autres indicateurs

La diminution du nombre d'embryons transférés afin de réduire les grossesses multiples a fait l'objet de plusieurs analyses d'impact, notamment sur les taux de naissances et de grossesses. La pratique peut avoir un impact économique s'il en résulte une diminution des taux de naissances. Nous avons retenu quatre études qui s'intéressent à l'impact de cette pratique.

La première étude (Tiitinen, Unkila-Kallio, Halttunen, & Hyden-Granskog, 2003) regarde l'évolution des taux de grossesses multiples et de naissances multiples entre 1997 et 2001 à partir du nombre de cycles FIV effectués dans une clinique finlandaise. Sur cette période, le taux d'utilisation du transfert sélectif d'embryon unique est passé de 11 % à 56 %. Les auteurs ont remarqué une baisse importante de la part des grossesses et naissances multiples.

D'autres études ont voulu comparer l'efficacité du transfert sélectif d'un embryon (eSET) par rapport à celui de deux embryons (DET) en analysant certains indicateurs. La première étude (Van Monfoort, et al., 2006) a voulu évaluer le taux de grossesses par transfert ainsi que le taux de grossesses multiples à partir d'un essai clinique randomisé de patientes. Ils ont observé que l'eSET procure un taux de grossesses par transfert deux fois plus faible que le DET. Par contre, le taux de grossesses multiples est nul pour l'eSET alors qu'il est de 13 % pour le DET. Il y a donc un arbitrage à faire entre maintenir un taux de grossesses acceptable et réduire le taux de grossesses multiples. D'autres auteurs ont comparé les taux cumulés de grossesses/naissances afin de déterminer l'efficacité des deux types de transfert (Gelbaya, Tsoumpou, & Nardo, 2010). Ils ont réalisé une revue de quatre études qui comparent l'efficacité de l'eSET et du DET vis-à-vis du taux de naissances vivantes et du taux de naissances multiples. Sur les études qu'ils ont analysées, deux (Thurin A, 2004) (Lukassen, et al., 2004) comparent les cycles de transfert sélectif d'un embryon et un cycle de transferts de deux embryons. Selon ces dernières, l'eSET procure un taux de naissances vivantes supérieur ou inférieur (mais l'écart est inférieur à 5 %). Les deux autres études (Moustafa MK, 2008) (Heijnen EM, 2007), comparent aussi les cycles de eSET et de DET. La différence de ces études par rapport aux deux premières est dans le fait que les auteurs poursuivent les transferts d'embryons eSET et DET, avec des embryons congelés, s'il n'y pas de grossesses (jusqu'à 16 cycles dans l'étude de Moustafa et al. et 4 cycles dans l'étude de Heijnen et al.). Toutes ces études s'accordent sur la réduction très importante du nombre de naissances multiples. Seule l'étude de Lukassen rapporte un taux de naissances cumulées inférieur dans le cas de eSET par rapport à DET. C'est aussi la seule étude où les deux transferts eSET se font avec des embryons frais seulement. Donc en permettant le transfert du même nombre d'embryons, mais sur plusieurs cycles, le transfert sélectif d'un embryon peut réduire fortement le nombre de naissances multiples tout en maintenant un niveau de naissances vivantes acceptable.

Enfin, selon deux études (Van Monfoort, et al., 2006) ; (Van Montfoort, et al., 2005), l'application des lignes directrices de PMA limitant le transfert d'embryons à un sélectionné pour les femmes de moins de 38 ans et permettre l'implantation de deux embryons lorsque justifié, permet de maintenir un taux de grossesses équivalent, voire supérieur à celui d'un transfert de deux embryons dans tous les cas, tout en réduisant fortement le taux de naissances multiples.

Tableau 9 : Les études cliniques portant sur la réduction du nombre d'embryons

Auteurs	Objectif	Nombre d'embryons transférés	Taux de grossesses par transfert	Taux de grossesses multiples par grossesses	Taux de naissances vivantes	Taux de naissances multiples
Tiitinen et al. 2003	Évaluation de l'impact de l'augmentation de l'utilisation du transfert sélectif d'embryon unique (11 % en 1997 à 56 % en 2001) dans une clinique universitaire en Finlande.	eSET		25 % à 7,5 %		25 % à 5 %
Van MontFoort et al. 2006	Évaluation des taux de grossesses et de grossesses multiples pour l'eSET et le DET dans le cadre d'un essai clinique randomisé	eSET	21,4 %	0 %		
		DET	40,3 %	13 %		
	Évaluation des taux de grossesses et de grossesses multiples pour l'eSET et le DET dans le cadre d'une politique standard (< 38 ans et un bon embryon disponible)	eSET	33 %	3 %		
		DET	30,3 %	21,6 %		
Van Monfoort et al. 2005	Compare les taux de grossesses cumulés pour 3 cycles de FIV entre eSET pour les moins de 38 ans avec un embryon de bonne qualité disponible et DET pour les autres femmes dans un hôpital académique CRT)	eSET	41 %			
		DET	30 %			
Gelbaya et al. 2010	Revue de 2 essais cliniques randomisés qui comparent les taux cumulatifs de naissances et d'accouchements multiples (1)	eSET			38,8 % et 40,7 %	0,8 % et 0
		DET			42,9 % et 35,8 %	33,1 % et 36,8 %
	Revue de 2 essais cliniques randomisés qui comparent les taux cumulatifs de naissances et d'accouchements multiples (2)	eSET			45% et 43,4%	0 et 0,5%
		DET			46,3 % et 44,7%	42,1% et 13,1%

Note 1 : Thurin et al.(2004) et Lukassen et al. (2005). Le test de Thurin et al. comprend deux cycles eSET, un frais + un congelé qu'il y ait grossesse ou pas. Dans le cas de l'étude de Lukassen et al., les transferts sont limités à deux essais s'il n'y a pas de grossesse, dont un 2^{ème} avec embryon frais versus un essai DET.

Note 2 : Dans les études de Moustafa et al. (2008) et de Heijnen et al (2007), plusieurs transferts d'embryons congelés eSET et DET sont effectués, s'il n'y a pas de grossesses.

4.3. Les analyses de coûts de différentes pratiques ou politiques sur les transferts d'embryons

4.3.1. L'analyse des coûts de la PMA par naissance vivante du transfert d'embryons sélectifs, unique et double

Une étude (Gerris, et al., 2004) évalue les coûts (de la procédure FIV/ICSI, maternel et néonatal) pour l'eSET et le DET dans deux cliniques en Belgique. Ils trouvent que le taux de naissances vivantes est équivalent entre les deux types de transferts chez les femmes de moins de 38 ans. Par contre, les coûts sont plus faibles lorsque l'on transfère un embryon, car les coûts néonataux de jumeaux sont beaucoup plus élevés dans le cadre d'un transfert de deux embryons.

Une autre étude (Wolner-Hanssen & Rydhstroem, 1998) a étudié les coûts pour ces deux types de transfert¹⁷. Ils remarquent que les coûts par cycle d'un transfert sélectif unique sont quatre fois moins élevés, car il y a moins de naissances de jumeaux. De plus, ils estiment que même si le taux de naissances vivantes est plus faible, les économies réalisées permettraient de financer plus de cycles avec un transfert sélectif d'un embryon.

Tableau 10 : Études portant sur les coûts du transfert sélectif d'un embryon unique et du transfert de deux embryons

Auteurs	Objectifs	Nombre d'embryons transférés	Taux de naissances vivantes par transfert	Coût par cycle/transfert
Gerris et al. 2004	Compare le coût (maternel, néonatal, procédure FIV/ICSI) par naissance de l'eSET et du DET dans 2 cliniques en Belgique.	eSET	36,6 %	7 126 €
		DET	37,4 %	11 039 €
Wolner-Hanssen et Rydhstroem 1998	Compare les coûts estimés par cycle des congés maladies, d'hospitalisation durant la grossesse, d'accouchement, de soins intensifs et de handicap pour le transfert d'un ou deux embryons dans une clinique suédoise	SET		10 724 couronnes suédoises
		DET		43 286 couronnes suédoises

4.3.2. Analyse des coûts par cycle selon l'âge de la femme

Ces études se concentrent sur deux critères souvent appliqués par les politiques publiques et les lignes directrices : l'âge de la femme et le nombre de cycles financés. En effet, plus la femme est âgée, plus la probabilité de tomber enceinte est faible. De plus, il faut considérer les coûts d'opportunité, car les coûts incrémentaux par cycle augmentent avec le nombre de cycles. L'usage des fonds utilisés pourrait par exemple servir à financer plus de cycles de femmes ayant plus de probabilités de tomber enceintes. Pour permettre au plus grand nombre de femmes d'avoir accès à la PMA au moindre coût, il y a un arbitrage à faire entre financer plusieurs cycles pour une femme jusqu'à ce qu'elle donne naissance à un enfant et limiter le nombre de cycles par femme en cas d'échecs répétés.

¹⁷ Les auteurs n'utilisent pas le transfert sélectif d'un embryon unique (eSET) mais uniquement le transfert d'un embryon. Cela implique donc que l'embryon implanté n'est pas forcément de bonne qualité.

Dans la première étude, les auteurs (Griffiths, et al., 2010) ont évalué le coût incrémental moyen par naissance vivante¹⁸ en fonction de l'âge de la femme et du nombre de programmes¹⁹. Ils trouvent une relation positive entre l'âge de la femme et le coût incrémental moyen. Donc, plus la femme est âgée et plus le financement de la FIV est coûteux. Il existe aussi une relation positive entre le nombre de cycles et le coût incrémental moyen pour certains groupes puisque seules les femmes les plus jeunes et les plus âgées ont des coûts plus importants à chaque cycle supplémentaire. Au final, les auteurs expliquent que le transfert sélectif d'un embryon est efficace chez les femmes les plus jeunes et seulement pour un nombre limité de fois.

Tableau 11 : Coûts incrémentaux moyens par naissance vivante en fonction du nombre de programmes et de l'âge de la mère (en dollars australiens de 2005)

	Âge maternel			
	30-33	34-37	38-41	42-45
1er cycle	27 373	32 564	51 635	130 951
2nd cycle	30 098	32 564	51 635	187 515
3e cycle	31 986	32 564	51 635	
Total	89 457	97 692	154 905	318 466

Source : (Griffiths, et al., 2010).

Le guide clinique publié par le (National Collaborating Centre for women's and children's health, 2004) au Royaume-Uni présente les résultats d'une évaluation du coût incrémental moyen par naissance vivante pour deux groupes de 1 000 femmes (< 39ans et 39 ans et plus) sur un maximum de trois cycles avec embryon frais. Nous remarquons que plus les femmes sont jeunes et moins elles vont être nombreuses à aller jusqu'au 3^e cycle. Cela s'explique en grande partie par le fait qu'un plus grand nombre d'entre elles ont besoin de moins de cycles pour avoir un enfant. Le coût moyen par naissance vivante²⁰ est plus important pour le groupe de femmes les plus âgées.

Tableau 12 : Nombre de cycles, de naissances cumulées et de coûts moyens par naissance vivante en fonction du nombre de cycles et de la catégorie d'âge de la mère (en £)

Nombre de cycles	Nombre de cycles commençant avec 1000 couples		Nombre de naissances cumulées		Coût moyen par naissance vivante	
	< 39 ans	39 ans et plus	< 39 ans	39 ans et +	< 39 ans	39 ans et +
1er cycle	1 000	1000	239	102	11 694	27 611
2nd cycle	626	739	391	174	11 548	28 938
3e cycle	391	549	476	294	12 758	12 825*

Note:12825 * : ce chiffre n'est pas fiable, car l'échantillon est trop petit.

Source : (National Collaborating Centre for women's and children's health, 2004).

¹⁸ Ce coût est estimé par rapport aux naissances naturelles.

¹⁹ Prélèvement d'oocytes et transfert d'embryons frais puis des embryons qui ont été congelés un à un jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus.

²⁰ Incluant le coût de tous les cycles qui n'ont pas amené à une naissance vivante.

4.4. Les économies espérées de la réduction du nombre de naissances multiples

Nous avons retenu trois études qui évaluent les économies réalisées pour l'ensemble de la société s'il y avait une réduction des naissances multiples. Ces trois études testent la prémisse suivante : les naissances multiples (jumeaux et triplés et plus) augmentent les complications de santé des mères et des nouveaux nés, ce qui augmente le coût des services de santé comparativement à ceux liés aux naissances de bébés uniques.

Ledger et al. (Ledger, Anumba, Marlow, Thomas, & Wilson, 2006) ont évalué les coûts directs liés à la maternité et au nouveau-né conçu par FIV au Royaume-Uni afin d'établir les économies possibles en supprimant les naissances multiples. Ils ont observé qu'en 2002 le coût total direct de triplets conçus par FIV pour le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni était de 3 526 586 £. Ce montant est équivalent à celui pour financer à coût zéro 1 991 cycles de FIV. Autrement dit, s'il n'y avait eu aucun triplet conçu par FIV et financé publiquement, les auteurs estiment que 1 991 cycles supplémentaires auraient pu être financés publiquement sans pour autant augmenter les dépenses publiques de santé.

Koivura et al. ont quant à eux évalué les coûts prénataux et néonataux à partir de données de deux cliniques finlandaises (Koivurova, et al., 2004). Ils ont cherché à évaluer les économies réalisables pour ces cliniques en réduisant l'incidence des naissances multiples. Les coûts pour l'ensemble de la population FIV des deux établissements étaient de 3 100 000 €. Une réduction de la fréquence de naissances multiples de 10 % réduirait les coûts de 2 000 000 €.

Le gouvernement ontarien a chargé un Comité d'expert (Comité d'experts en matière d'infertilité et d'adoption, 2009) d'établir des recommandations sur l'accès aux services de procréation assistée et d'adoption afin de renforcer la politique pro-famille. Dans ce contexte, des chercheurs ont réalisé une analyse des coûts liés aux grossesses multiples, aux accouchements multiples et aux naissances prématurées multiples et de faible poids. Ils estiment que la réduction des naissances multiples pourrait générer des économies sur 10 ans de (de 2010 à 2019) de 548 112 915 \$ CAN. Ces économies résulteraient de la réduction des naissances multiples et de bébés de faible poids. Toutefois, si ces naissances étaient remplacées par des naissances simples alors l'économie ne serait que de 402 611 930 \$ CAN. Selon ce scénario, 90 % des accouchements seraient des accouchements simples contre 68 % aujourd'hui.

Tableau 13 : Économies espérées grâce à la réduction du nombre de naissances multiples

Auteurs	Objectif	Résultat
Ledger et al. 2005	Évaluation des coûts directs liés à la maternité et au nouveau-né conçu par FIV	En 2002, 3 526 586 £ équivalent à 1991 cycles in vitro (coûts des cycles qui ont abouti en une naissance) ou 663 couples pour 3 cycles
Koivurora et al. 2004	Évaluation des coûts prénataux et néonataux	Coût de la population FIV retenu : 3 100 000 €, mais en réduisant les naissances multiples de 10 % on réduirait les coûts de 2 000 000 €
Comité d'expert en matière d'infertilité et d'adoption de l'Ontario 2009	Évaluation des coûts des grossesses, accouchements multiples, naissances prématurées et de faibles poids suite à l'instauration de leurs recommandations.	Financer 3 cycles de FIV avec transfert d'embryon unique (en fonction de l'âge et d'autres paramètres) permettrait de réduire les coûts de 402 611 930 CANS \$ sur 10 ans.

L'Institute of Health Economics (IHE) a publié la même année une revue documentaire et une analyse de base de données sur la PMA en Alberta (Institute of Health Economics, 2009). Cette analyse s'appuie sur la même méthodologie que l'étude ontarienne citée dans le paragraphe précédent. Dans cette dernière, ils ont estimé les coûts totaux des services de santé liés aux naissances multiples et de faible poids issus de la PMA. Pour ce faire, ils ont estimé les coûts marginaux de santé liés aux naissances de jumeaux et de triplés et plus, de poids normal et de faible poids, par rapport à ceux d'un bébé unique de poids normal. Ils ont ensuite attribué une part de ces coûts marginaux à la PMA. Plus spécifiquement, les auteurs ont montré qu'en Alberta en 2004-2005, les bébés issus de naissances uniques sont à plus de 95 % de poids normaux, comparativement à 51,6 % lorsqu'ils sont jumeaux et 4,4 % lorsqu'ils sont triplets ou plus. Par ailleurs, les coûts totaux des services de santé pour la mère et l'enfant étaient de 5,9 fois plus élevés lorsqu'il s'agissait d'un triplet ou plus.

Tableau 14 : Comparaison des coûts totaux par enfant (\$ CAN 1996)

Poids à la naissance	Pluralité	Coûts totaux moyens estimés	Différence de coûts par rapport à un bébé unique de poids normal (2 425 \$)	Multiple
Normal	Simple	2 425		
Normal	Jumeaux	3 953	1 528	1,63
Faible	Simple	12 795	10 370	5,28
Faible	Jumeaux	15 253	11 828	5,88
Normal	Triplets et +	18 314	15 889	7,55
Faible	Triplets et +	19 437	17 011	8,01

Source : (Institute of Health Economics, 2009) traduction libre.

À partir du nombre total de jumeaux et de triplets et plus, le IHE a évalué les coûts totaux de santé²¹ liés à leur naissance à 14 367 445 \$ (jumeaux) et 973 422 \$ CAN (triplets et +). En supposant que 35 % des jumeaux et 77 % des triplets et plus sont issus de PMA (Callahan TL, 1998) alors, le coût total de santé de la PMA des jumeaux et des triplets et plus sont de 5 028 606 \$ et 749 535 \$. En soustrayant à ces coûts ce qu'auraient été les coûts de santé si ces bébés avaient été des bébés issus de naissances uniques, alors les coûts liés à la PMA sont de 2 965 393 \$ CAN pour les jumeaux et de 597 535 \$ CAN pour les triplets et plus.

Les auteurs concluent que réduire le nombre d'embryons à un seul par transfert pourrait potentiellement sauver 3 562 829 \$ CAN en services hospitaliers et médicaux. Ils allèguent aussi que si la PMA devait être assurée par le régime public l'augmentation du nombre de cycles requis pour produire une naissance unique augmenterait, ce qui réduirait l'épargne potentielle liée au transfert d'embryon unique.

Ces études font état d'économies importantes si la PMA limitait les transferts d'embryons à un seul à la fois. Elles comportent toutefois des faiblesses. En effet, les auteurs semblent lier la réduction potentielle des coûts non au transfert d'un embryon unique, mais au financement public. Par ailleurs, l'étude fait l'évaluation des coûts par cas des naissances vivantes sans considérer les coûts encourus par les naissances de bébés mort-nés ou par les mères qui n'ont pas eu de grossesses²². Vraisemblablement, les coûts totaux liés à la PMA seraient plus élevés si ces derniers étaient considérés. Enfin, si la PMA était financée publiquement, la demande augmenterait et le nombre de cycles aussi, ce qui aurait un impact à la hausse sur le nombre de bébés nés de la PMA et sur les coûts des services de santé.

4.5. Des analyses coûts efficacité des périodes d'attente avant d'initier un cycle de PMA

En partant d'un postulat selon lequel une part des couples sous fertiles pourrait concevoir naturellement si elle tentait de le faire pendant une période donnée après une première consultation pour infertilité, des chercheurs se sont attardés à l'analyse coût-efficacité de l'imposition d'une période d'attente avant d'initier un cycle²³. En effet, si une part assez importante des couples conçoit un enfant naturellement, le coût total par naissance diminuera. L'intérêt est de voir s'il est possible d'atteindre les mêmes résultats en termes de naissances tout en diminuant les coûts par naissance vivante.

Mol Bonsel et al. (Mol Bonsel, Collins, Wiegerinck, Van der Veen, & Bossuyt, 2000) ont analysé l'impact de cette mesure en estimant le coût additionnel par naissance vivante de quatre stratégies différentes :

- A. Ne pas faire de traitement FIV;
- B. Permettre 3 cycles de FIV tout de suite;
- C. Permettre 3 cycles de FIV après 2 ans et demi d'attente;
- D. Permettre 4 cycles de FIV après 2 ans et demi d'attente.

Les auteurs ont basé leurs estimations sur une modélisation (de Markov) des résultats de FIV pour des femmes de moins de 35 ans selon les quatre stratégies. Les taux de conception du premier groupe sont

²¹ Coûts hospitaliers et des médecins pour les mères et les enfants dans la province de l'Alberta pour une année.

²² S'ils l'ont fait ce n'est pas mentionné dans le rapport.

²³ Le Danemark impose une période d'attente d'un an avant d'initier un cycle de PMA couvert par le régime public.

basés sur les données d'une étude canadienne²⁴. Le taux de conception sans traitement a été modélisé sur les données de l'étude canadienne sur les thérapies pour infertilité (Collins JA, 1995). Les taux de succès de la PMA sont modélisés à partir des données publiées par (Templeton A, 1996). Les auteurs estiment qu'après 3 ans, 23 % des couples ont un enfant lorsqu'ils ne pratiquent aucun traitement.²⁵ Par contre, pour ceux qui ont accès à la FIV (tout de suite ou au bout de 2 ans et demi), la proportion dépasse les 50 %. Donc la possibilité d'avoir recours à la FIV permet aux couples d'augmenter la probabilité d'avoir un enfant. La stratégie B n'est pas aussi efficace que la C ou la D car malgré une proportion de couples avec un enfant qui est similaire (54 % contre 50 % pour la stratégie C et 56 % pour la stratégie D), la part des naissances par FIV dans le total des naissances est beaucoup plus important pour la stratégie B (80 %) par rapport aux stratégies C et D (48 % et 53 % respectivement). Il est donc possible en imposant une période d'attente de deux ans et demi avant de commencer les traitements de FIV, d'avoir la même proportion de couples qui ont un enfant qu'en commençant tout de suite les traitements et à moindre coût (la part d'enfants conçus par FIV est beaucoup plus faible). Il y a moins de cycles de FIV à pratiquer et à financer. Ainsi, le coût moyen pour une naissance additionnelle est de 85 000 \$ pour la stratégie B contre 68 000 \$ et 69 000 \$ pour les stratégies C et D, c'est-à-dire qu'une naissance vivante supplémentaire est moins coûteuse pour les stratégies C et D. La stratégie la plus efficace est donc la C chez les femmes de moins de 35 ans. En effet, le taux de couples ayant un enfant est un peu plus faible mais les coûts sont moins importants par rapport à la stratégie D. Par contre, selon Mol Bonsel et al., au-delà de 35 ans, il est préférable de commencer les traitements immédiatement²⁶.

L'âge est donc un facteur important pour déterminer la stratégie la plus efficace, mais ce n'est pas le seul. En effet, la nature de l'infertilité peut déterminer la meilleure stratégie à adopter. Par exemple, le facteur tubaire implique un traitement immédiat car l'attente n'est pas efficace. Donc, le délai d'attente peut rendre le système plus efficace, mais plusieurs facteurs sont à prendre en compte tel que l'âge ou la nature de l'infertilité.

Tableau 15 : Résultats en fonction de la stratégie appliquée (Mol Bonsel et al.)

Stratégie	A	B	C	D
% de couples qui engendre un enfant vivant après 3 ans	23	54	50	56
Temps d'attente moyen espéré d'une grossesse (mois)	13,2	5	24,1	24,3
% FIV dans le total des naissances vivantes	0	80	48	53
Coût pour une naissance vivante additionnelle (en \$)		85 000	68 000	69 000

²⁴ Cité dans Mol Bonsel et al. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples (Collins JA, 1995).

²⁵ Les auteurs ont utilisé un modèle Markov pour modéliser le taux de conception sans traitement en faisant diminuer les taux avec l'âge des femmes. Les facteurs déterminants utilisés dans le modèle sont l'âge de la femme, la présence de facteurs sur les tubes ou les ovaires et la présence d'infertilité primaire ou secondaire.

²⁶ À partir de 35 ans, le taux espéré de naissances vivantes est plus élevé pour la stratégie B et les coûts par naissance vivante additionnelle sont équivalents ou inférieurs aux stratégies C et D.

Des chercheurs néerlandais (Habbema, et al., 2009) ont effectué à peu près la même étude sur 3 différentes stratégies aux Pays-Bas :

- a) Ne pas faire de traitement FIV;
- b) Permettre 3 cycles de FIV sur un an après une année d'attente;
- c) Permettre 3 cycles de FIV en un an après 3 ans d'attente.

Les auteurs évaluent qu'il y aurait plus de naissances après un an d'attente (190 400 enfants contre 178 720 et 186 400 pour les stratégies A et C). Par contre, il y aurait beaucoup plus de jumeaux et de triplets (15 400 contre 3 990 et 8 520 pour les stratégies A et C). Sachant que la volonté principale des politiques est de réduire le nombre de naissances multiples, la stratégie C qui consiste à attendre 3 ans avant de commencer jusqu'à 3 cycles de FIV est la plus efficace. De plus, la stratégie B fait fortement diminuer le nombre d'enfants conçus naturellement de 178 720 à 161 670 alors que dans le même temps, le nombre total d'enfants augmentent. De plus, il faut 54 730 cycles supplémentaires pour avoir 4 000 naissances de plus par rapport à la stratégie C. Les coûts associés à ces 54 730 cycles font que les coûts totaux seraient plus élevés pour la stratégie B par rapport à la stratégie C. Par rapport à la stratégie B, cette dernière paraît la plus efficace, car elle permet d'augmenter le nombre de naissances sans pour autant avoir des effets indésirables comme une augmentation du nombre de naissances multiples ou le transfert des naissances naturelles vers les naissances conçues par FIV.

Tableau 16 : Résultats en fonction de la stratégie appliquée (Habbema et al.)

Stratégie	A	B	C
Nombre d'enfants	178 720	190 400	186 400
Nombre d'enfants conçus naturellement	178 720	161 670	175 170
Nombre d'enfants par FIV	0	28 730	11 230
Nombre de jumeaux et triplets	3 990	15 400	8 520
Nombre de cycles FIV	0	102 830	48 100
Taux global de fertilité	1,79	1,9	1,86

4.6. L'impact des assurances sur les naissances multiples

En août 2010, le gouvernement du Québec a adopté une politique visant à améliorer l'accès à la FIV tout en limitant le nombre de grossesses multiples et en restreignant l'implantation d'embryon à un seul par transfert pour les jeunes femmes²⁷. En effet, on attribue les coûts prohibitifs de la FIV à l'implantation d'embryons multiples parce que cette pratique augmenterait les chances de grossesses. Ainsi, pour améliorer l'accès, l'implantation, un à un, de tous les embryons prélevés par cycle, autant de fois qu'il y a d'embryons, est couvert et jusqu'à trois cycles stimulés s'il n'y a pas de naissance vivante.

Nous avons vu que le transfert d'embryon unique chez les femmes de moins de 38 ans était efficace pour réduire le taux de grossesses multiples. Quelle part de responsabilité de la réduction des grossesses

²⁷ En fait, la politique québécoise prévoit la couverture des services requis à des fins de transfert d'un embryon frais (ou congelé) ou, conformément à la décision du médecin ayant considéré la qualité des embryons, d'un maximum de 2 embryons frais, dans le cas d'une femme âgée de 36 ans et moins, et de 3 embryons frais dont au plus 2 blastocystes, dans le cas d'une femme âgée de 37 ans et plus.

multiples revient à la couverture d'assurance pour les frais liés à la FIV? C'est la question qui a été posée par les auteurs de deux études américaines que nous avons retenues. Les auteurs ont examiné si une couverture d'assurance pouvait être associée à une diminution des embryons transférés et à une diminution du risque de naissances multiples.

L'étude Reynolds et al. (Reynolds, Schieve, Jeng, & Peterson, 2003) porte sur les naissances en 1998 par des femmes de 36 ans et moins. Ils ont comparé les résultats de trois États qui prévoient une couverture complète de la PMA (Illinois, Massachusetts et Rhodes-Island) avec trois États (Indiana, Michigan et New Jersey) qui n'en prévoient pas. Des trois États offrant une couverture, seul l'État du Massachusetts avait une probabilité significative de naissances de triplets ou plus. Les auteurs ont conclu que :

- Une couverture d'assurance a un impact sur les pratiques de transfert d'embryon;
- Les femmes de 36 ans et moins qui reçoivent des traitements de PMA dans un État où la PMA est assurée sont plus susceptibles de recevoir moins d'embryons que celles traitées dans des États où elle ne l'est pas.

Jain et al. (Jain T, 2002) sont arrivés aux mêmes conclusions après avoir analysé les données américaines de 1998 de l'*Association of Reproductive Technologies* (ART). Ils ont séparé les données en trois groupes : selon que l'État exige une couverture complète de la PMA, une couverture partielle (max. 15 000 \$) et aucune couverture. Les cliniques des États qui exigeaient une couverture complète effectuaient plus de cycles par 1000 femmes que dans les deux autres groupes (3,78 transferts d'embryons par 1000 femmes dans les États où la couverture est complète versus 1,46 et 1,21 pour les États où les couvertures sont partielles ou absentes). En outre, le taux de naissances multiples était plus élevé dans les États sans couverture d'assurance que dans les deux autres groupes (38,2 % versus 35,4 % où la couverture est partielle et 36 % lorsqu'il n'y a pas de couverture).

4.7. Le rendement économique de la PMA sur le long terme

La majorité de la littérature économique sur la PMA porte sur ses impacts sur les coûts directs à court ou moyen terme. Deux toutefois ont été identifiées et retenues parce qu'elles se démarquent en évaluant l'impact de la PMA sur les finances publiques à long terme.

4.7.1. Un impact à long terme sur le taux global de fertilité

Une étude (Hoorens, Gallo, Cave, & Grant, 2007) examine le rôle potentiel de la PMA pour augmenter le taux global de fertilité et lutter contre le vieillissement de la population. Ils analysent la situation dans deux pays (le Royaume-Uni et le Danemark). Ils trouvent que le Royaume-Uni verrait son taux de fécondité progresser de 0,04 enfant par femme (de 1,64 à 1,68) si le nombre de cycles par million de femmes était équivalent à celui de Danemark (il passerait de 625 cycles par million de femmes à 2 106). Les auteurs montrent d'ailleurs l'importance de cette politique au Danemark puisque selon leurs calculs, si la PMA n'était pas autorisée, alors le taux de fécondité chuterait de 0,07²⁸. Toujours selon les auteurs, en termes de coûts, ces politiques s'avèrent moins coûteuses que celles plus traditionnelles (c.-à-d.

²⁸ Les femmes qui ne conçoivent pas naturellement dans une période d'un an avant le début du traitement de PMA ne concevront pas naturellement par la suite selon les auteurs. Or, cette hypothèse amène le modèle à surestimer l'apport de la FIV au taux global de fertilité.

dépenses de prestations familiales). En effet, les auteurs estiment que le coût maximal de la PMA pour augmenter le taux de fertilité de 0,07 serait de 429 M£²⁹ dans le cas où aucune limite d'âge n'est imposée pour bénéficier de ces services (estimation la plus large et donc la plus coûteuse). Les auteurs s'appuient sur une étude (Gauthier & Hatzius, 1997) pour confirmer que pour des résultats équivalents, les politiques traditionnelles seraient plus coûteuses. Ils montrent que, dans 22 pays de l'OCDE, une augmentation du taux de fécondité de 0,07 ne serait possible qu'avec une hausse de 25 % des dépenses de prestations familiales. Cela augmenterait ces dépenses de 1,5 £ à 2,5 milliards £ par année. Par contre, les auteurs précisent que si les femmes décident de retarder leur première grossesse parce qu'elles auront accès aux services de PMA, le coût pourrait être plus élevé et le taux global de fertilité moins important. Dans les faits, cela pointe la faiblesse de cette étude puisque l'âge moyen des femmes au Danemark qui ont recours aux services de PMA est plus faible qu'au Royaume-Uni³⁰.

4.7.2. Le rendement d'un individu conçu par PMA pour l'État sur le long terme

D'autres études (Connolly, Gallo, Hoorens, & Ledger, 2009) pour le Royaume-Uni et (Svensson, Connolly, Gallo, & Hagglund, 2008) pour la Suède) ont analysé le coût de la FIV sur le long terme³¹ en calculant la valeur actualisée nette des bénéfices d'un financement public de FIV sur toute la durée de vie d'un individu. Pour cela, ils ont établi la valeur actualisée des impôts payés à l'État par l'individu tout au long de sa vie auxquels nous retranchons les transferts directs de l'État vers l'individu. Pour Connolly et al. (2008), les transferts directs comprennent les transferts pour l'éducation, la santé, le crédit d'impôt pour les enfants et la pension publique. Pour Svensson et al. (2008) ces transferts directs correspondent aux allocations pour enfants, aux transferts pour l'éducation, au système de santé, aux soins gériatriques et à la pension publique.

Au Royaume-Uni, les auteurs trouvent qu'un enfant conçu par FIV et financé par l'État rapportera 109 939 £ (environ 175 000 dollars canadiens³²) pendant toute la vie de l'individu³³. Pour cela, l'investissement initial de l'État pour financer la FIV sera de 12 931 £ (environ 21 000 dollars canadiens). Ce qui signifie qu'un investissement à long terme dans le capital humain amènera 8,5 fois plus de revenus à l'État. Par comparaison, un enfant conçu naturellement rapportera 122 127 £ (environ 195 000 dollars canadiens) à l'État pendant toute sa vie. En Suède, un individu né en 2005 et conçu naturellement rapportera 459 000 couronnes suédoises³⁴ (environ 72 200 dollars canadiens) à l'État jusqu'à l'âge de 80 ans contre 254 000 couronnes suédoises (environ 40 000 dollars canadiens) pour un individu conçu par FIV.

²⁹ Les auteurs utilisent les données du guide clinique publié par le (National Collaborating Centre for women's and children's health, 2004). Donc, les coûts correspondent à ceux de la FIV, les médicaments par tentative de FIV, de l'ICSI, de la fausse couche et du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

³⁰ Mais l'âge moyen de la femme au moment de concevoir son premier enfant est aussi plus faible au Danemark qu'au Royaume-Uni. Donc, cette question reste à approfondir.

³¹ Le coût est sous-estimé car l'individu de référence est un enfant unique standard conçu par FIV, ce qui implique que des enfants qui ont une santé plus fragile coûteraient plus à l'État. De plus, les auteurs ne tiennent pas compte des FIV ratées, ce qui augmente le coût par naissance.

³² Le taux de change appliqué est de 1,5967 dollar canadien pour 1 £ en date du 2 juillet 2013.

³³ Profil type : femme de 35 ans

³⁴ Les valeurs sont des valeurs présentes de 2005.

Ainsi, il apparaît que le financement public de la PMA peut être une politique publique attrayante dans un contexte de vieillissement de la population et de faible taux de fécondité. Il y a toutefois une faiblesse dans cette dernière étude, en ce sens qu'elle considère dans les coûts uniquement le prix moyen d'un cycle de PMA. Les coûts liés aux complications et aux soins de santé à long terme pour les enfants nés de la PMA, les coûts liés à tous les cycles qui n'ont pas abouti en une naissance sont exclus. Ce faisant, les auteurs surestiment la rentabilité à long terme d'une naissance par PMA.

5. Sommaire des résultats

La littérature nous a permis de faire les constats suivants :

- La PMA est associée à une variété de risques pour la mère durant la grossesse, le bébé et la mère lors de l'accouchement, le développement du bébé et sur l'état psychologique de la mère après la naissance. Le plus souvent toutefois le lien est établi, non avec la FIV en soit mais plutôt aux grossesses (naissances) multiples.
- En général, les coûts hospitaliers et médicaux liés aux grossesses, à l'accouchement et aux nouveaux nés multiples conçus par FIV sont plus élevés que ceux liés à des enfants uniques conçus par FIV ou naturellement. Ainsi, il apparaît que la différence de coûts est davantage le fait du nombre d'enfants par grossesse que de la FIV elle-même. En plus, les coûts augmentent avec le nombre d'enfants par grossesses.
- Les connaissances et les lignes directrices sur les transferts d'embryons ont fait diminuer les taux de grossesses par transfert et les taux de grossesses multiples. Toutefois, pour les jeunes femmes (moins de 38 ans) en limitant le transfert d'embryons à des embryons uniques de qualité, on réussit à maintenir les taux de naissances par transfert à des niveaux acceptables.
- Les femmes plus jeunes à avoir recours à la PMA ont plus de chances de donner naissance en moins de cycle. Par ailleurs, plus elles subissent de cycles de PMA, plus le coût par naissance vivante est élevé. C'est encore plus vrai si la femme a plus de 38 ans.
- La diminution des grossesses multiples issues de la PMA pourrait générer des économies considérables.
- Deux études canadiennes, une Albertaine et une Ontarienne, rapportent des économies potentielles réalisables en diminuant les grossesses multiples liées à la PMA :
 - L'étude ontarienne estime que si les naissances multiples étaient remplacées par des naissances uniques suite à l'adoption de leurs recommandations, l'économie serait de l'ordre de 402 611 930 \$.
 - L'étude albertaine estime que les coûts directs des services de santé liés aux grossesses et naissances multiples issues de la PMA étaient de 5 778 141 \$ en 2004-2005. Si ces naissances étaient remplacées par des naissances uniques toutefois, l'Alberta pourrait économiser 3 562 829 \$.
- Ces estimations d'économies potentielles sont conservatrices puisqu'elles omettent les coûts liés aux complications et au développement d'enfants issus de grossesses multiples ou aux problèmes psychologiques subis par les mères. En plus, elles ne tiennent compte que des coûts moyens par naissance vivante sans considérer les coûts liés aux cycles qui n'ont pas abouti à une naissance.

- En somme, la procréation médicalement assistée est associée à un taux élevé de naissances multiples parce que plusieurs embryons sont implantés dans le but d'augmenter les chances de grossesse. Puisque les grossesses de jumeaux et plus sont associées à 2 et 3 fois plus de complications chez la mère et chez les nouveau-nés, la PMA engendre une augmentation des coûts de santé lorsque comparés avec des grossesses naturelles (Institute of Health Economics, 2009). C'est pour cela que les praticiens et les autorités publiques s'accordent sur la nécessité de réduire les nombres de naissances multiples liées à la PMA afin de réduire les complications et les pressions que ces dernières exercent sur les coûts de santé.
- Par ailleurs, deux études montrent qu'il est possible d'imposer un délai d'attente (entre 1 et 2,5 ans) avant d'initier un cycle de PMA pour permettre aux couples de concevoir naturellement et d'atteindre des taux de naissances équivalents par couple. Une telle politique aurait pour résultat de diminuer les coûts moyens par naissance.

6. Bibliographie

- Bergh, Ericson, Hillensjo, Nygren, & Wennerholm. (1999). Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-1995: a retrospective cohort study. *The Lancet*, Vol.354, No.9190, pp. 1579-1585.
- Bissonnette, Phillips, Gunby, Holzer, Mahutte, Saint-Michel, & Kadoch. (2011). Working to eliminate multiple pregnancies: a success story in Québec. *Reproductive Biomedicine Online*, Vol.23 No.4, pp. 500-504.
- Brigham Berg, Cadier, & Chevreul. (2013). The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. *Human Reproduction*, Vol.28 No.3, pp. 666-675.
- Bushnik, Cook, Yuzpe, Tough, & Collins. (2012). Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Human Reproduction*, Vol.27 No.3, pp. 738-746.
- Callahan TL, G. M. (1998). *The Economic Impact of Multiple gestation* (Vol. 9). Infertility and reproductive medicine clinics of North America .
- Callahan, Hall, Ettner, Christiansen, Greene, & Crowley. (1994). The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of ART to their incidence. *The New England of medecine*, Vol.331 No.4, pp. 244-249.
- Collins JA, B. E. (1995). The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility Sterility* , 64, pp. 22-30.
- Comité d'experts en matière d'infertilité et d'adoption. (2009). *Faire croître l'espoir*. Consulté le 07 11, 2013, sur Ministère des services à l'enfance et à la jeunesse: <http://www.children.gov.on.ca/htdocs/french/infertility/report/index.aspx>
- Connolly, Gallo, Hoorens, & Ledger. (2009). Assessing long-run economic benefits attributed to an IVF-conceived singleton based on projected lifetime net tax contributions in the UK. *Human Reproduction*, Vol.24 No.3, pp. 626-632.
- Dickey. (2007). The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit. *Fertility and sterility*, pp. 1554-1561.
- Ellison, Hotamisligil, Lee, H., Rich-Edwards, Pang, & Hall. (2005). Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction. *Fertility and sterility*, Vol.83 No.5, pp. 1422-1428.
- Gauthier, & Hatzius. (1997). Family benefits and fertility: an econometric analysis. *Population studies*, Vol.51 No.3, pp. 295-306.

- Gelbaya, Tsoumpou, & Nardo. (2010). The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, Vol.94 No.3, pp. 936-945.
- Gerris, De Sutter, De Neubourg, Van Royen, Vander Elst, Mangelschots, . . . Dhont. (2004). A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, Vol.19 No.4, pp. 917-923.
- Glazenbrook, Sheard, Cox, Oates, & Ndukwe. (2004). Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after IVF. *Fertility and sterility*, Vol.81 No.3, pp. 505-511.
- Griffiths, Dyer, Lord, Pardy, Fraser, & Eckermann. (2010). A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts. *Human Reproduction*, Vol.25 No.4, pp. 924-931.
- Gunby. (s.d.). *Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2010 results from the Canadian ART Register*. Consulté le 07 11, 2013, sur Canadian fertility and andrology society: http://www.cfas.ca/images/stories/pdf/CARTR_2010.pdf
- Gunby, & Daya. (2005). Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2001 results from the Canadian ART Register. *Fertility and sterility*, Vol.84 No.3, pp. 590-599.
- Habbema, Eijkemans, Nargund, Beets, Leridon, & te Velde. (2009). The effect of in-vitro fertilization on birth rates in western countries. *Human Reproduction*, Vol.24 No.6, pp. 1414-1419.
- Hoorens, Gallo, Cave, & Grant. (2007). Can assisted reproductive technologies help to offset population ageing? An assessment of the demographic and economic impact of ART in Denmark and UK. *Human Reproduction*, Vol.22 No.9, pp. 2471-2475.
- Institut canadien d'information sur la santé. (2004). *Donner naissance au Canada*. Consulté le 07 11, 2013, sur icis: https://secure.cihi.ca/free_products/GBC2004_report_ENG.pdf
- Institute of Health Economics. (2009). *Assistive Reproductive Technologies: a literature review and database analysis*. Alberta.
- Jain T, H. B. (2002). Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *The New England journal of medicine*, Vol. 347 No. 9, 347, pp. 661-666.
- Jain, Missmer, & Hornstein. (2004). Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *The New England journal of medicine*, pp. 1639-1645.
- Kalstrom, & Bergh. (2007). Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Human Reproduction*, Vol.22 No.8, pp. 2202-2207.
- Koivurova, Hartikainen, Gissler, Hemminki, Klemetti, & Jarvelin. (2004). Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods. *Human Reproduction*, Vol.19 No.12, pp. 2798-2805.

- Ledger, Anumba, Marlow, Thomas, & Wilson. (2006). The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *An international journal of obstetrics and gynaecology*, Vol.113 No.1, pp. 21-25.
- Lukassen, Schonbeck, Adang, Braat, Zielhuis, & Kremer. (2004). Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after IVF. *Fertility and sterility*, Vol.81 No.5, pp. 1240-1246.
- Merlob, Sapir, Sulkes, & Fisch. (2005). The prevalence of major congenital malformations during two periods of time 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by ART. *European journal of medical genetics*, Vol.48 No.1, pp. 5-11.
- Mol Bonsel, Collins, Wiegerinck, Van der Veen, & Bossuyt. (2000). Cost-effectiveness of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and sterility*, Vol.73 No.4, pp. 748-754.
- National Collaborating Centre for women's and children's health. (2004). *Clinical guideline 2004: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists Press.
- Pinborg, Loft, Rasmussen, Schmidt, Langhoff-Roos, Greisen, & Andersen. (2004). Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Human Reproduction*, Vol.19 No.2, pp. 435-441.
- Pingborg, Loft, & Andersen. (2004). Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after IVF or ICSI: the role of twin pregnancy. *Acta obstetrica and gynecologica Scandinavica*, Vol.83 No.11, pp. 1071-1078.
- Reynolds, Schieve, Jeng, & Peterson. (2003). Does Insurance coverage decrease the risk of multiple births associated with assisted reproductive technologies. *Fertility and sterility*, Vol. 80 No. 1, 80, pp. 16-23.
- Rimm, Katayama, Diaz, & Katayama. (2004). A meta-analysis of controlled studies comparing major malformations rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol.21 No.12, pp. 437-443.
- Schieve, Peterson, Meikle, Jeng, Danel, Burnett, & Wilcox. (1999). Live-birth rates and multiple-birth risk using in-vitro fertilization. *Journal of the american medical association*, Vol.282 No.19, pp. 1832-1838.
- Shevell, Malone, Vidaver, Porter, Luthy, Comstock, . . . D'Alton. (2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology*, Vol.106 No.5, pp. 1039-1045.
- Svensson, Connolly, Gallo, & Hagglund. (2008). Long-term fiscal implications of subsidizing in-vitro fertilization in Sweden: A lifetime tax perspective. *Scandinavian journal of public health*, pp. 841-849.
- Templeton A, M. P. (1996). Factors that affect outcome of In vitro fertilization treatment. *Lancet*, pp. 1402-06.
- Tiitinen, Unkila-Kallio, Halttunen, & Hyden-Granskog. (2003). Impact of elective single embryo transfer on the twin pregnancy rate. *Human Reproduction*, Vol.18 No.7, pp. 1449-1453.

- Van Monfoort, Fiddelaers, Janssen, Derhaag, Dirksen, Dunselman, . . . Dumoulin. (2006). In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, Vol.21 No.2, pp. 338-343.
- Van Montfoort, Dumoulin, Land, Coonen, Derhaag, & Evers. (2005). Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles. *Human Reproduction*, Vol.20 No.2, pp. 433-436.
- Wolner-Hanssen, & Rydhstroem. (1998). Cost-effectiveness analysis of IVF: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Human Reproduction*, Vol.13 No.1, pp. 88-94.

Annexe 1 : Méthodologie de recherche documentaire

Les publications en langue anglaise et française ont été identifiées par MEDLINE et google scholar en utilisant les mots clés « grossesses multiples » ou « multiple birth », « procréation médicalement assistée » ou « assisted reproductive technologies » et « fécondation in-vitro » ou « in vitro fertilization ». De plus, nous avons effectué des recherches sur les sites internet d'organismes et administrations publiques (Régie d'Assurance Maladie du Québec, Institut canadien d'informations sur la santé, OCDE, National institute for health and care excellence, Observatoire du MSSS, European observatory on health systems and policies), d'associations et organismes à but non lucratif (Canadian fertility and andrology society, RAND corporation, Institute for healthcare improvement, European health management association). Dans une dernière étape, nous avons passé en revue les références bibliographiques des principaux documents que nous avons retenus.

Il faut souligner que la plupart des organismes et administrations publiques n'ont pas de données ou d'études pertinentes sur la procréation médicalement assistée. En effet, un seul document a été trouvé sur le site de l'institut d'information sur la santé et il ne concerne pas directement la PMA mais plutôt les coûts des naissances. En ce qui concerne les associations et organismes à but non lucratif, seul le Canadian fertility and andrology society et le RAND Corporation ont été des sources utiles. Donc, cela montre clairement le manque d'information sur la procréation médicalement assistée.