

Le Transfert sélectif d'un seul embryon à la suite de la fécondation *in vitro*

La présente directive clinique a été rédigée par le comité commun Société des obstétriciens et gynécologues du Canada–Société canadienne de fertilité et d'andrologie sur les directives cliniques, analysée par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité de la SOGC et le *IVF Directors Special Interest Group* de la SCFA, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le conseil d'administration de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie.

AUTEURS PRINCIPAUX

Jason K. Min, MD, Ottawa (Ont.)
Ed Hughes, MD, Hamilton (Ont.)
David Young, MD, Halifax (N.-É.)

COMITÉ COMMUN SOGC-CFAS SUR LES DIRECTIVES CLINIQUES

Matt Gysler, MD (coprésident), Mississauga (Ont.)
Robert Hemmings, MD (coprésident), Montréal (Québec)
Anthony P. Cheung, MD, Vancouver (C.-B.)
Gwendolyn J. Goodrow, MD, Cambridge (Ont.)
Ed Hughes, MD, Hamilton (Ont.)
Jason Min, MD, Ottawa (Ont.)

Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)
Benjamin Chee-Man Wong, MD, Calgary (Alb.)
David Young, MD, Halifax (N.-É.)

COMITÉ D'ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET INFERTILITÉ

Anthony Cheung, MD (président), Vancouver (C.-B.)
Sony Sierra, MD (coprésident), Toronto (Ont.)
Belina Carranza-Mamane, MD, Sherbrooke (Québec)
Allison Case, MD, Saskatoon (Sask.)
Cathy Dwyer, inf. aut., Toronto (Ont.)
James Graham, MD, Calgary (Alb.)
Jon Havelock, MD, Burnaby (C.-B.)
Robert Hemmings, MD, Montréal (Québec)
Francis Lee, MD, Winnipeg (Man.)
Kim Liu, MD, Toronto (Ont.)
Tannys Vause, MD, Ottawa (Ont.)
Benjamin Chee-Man Wong, MD, Calgary (Alb.)
Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectif : Analyser l'effet du transfert sélectif d'un seul embryon (TsSE), par comparaison avec le transfert de deux embryons (TDE), à la suite de la fécondation *in vitro* (FIV) et offrir des lignes directrices quant à l'utilisation du TsSE afin d'optimiser les taux de naissance vivante et de minimiser les grossesses gémellaires.

Options : Les taux de naissance vivante, de grossesse clinique et de grossesse multiple à la suite du TsSE et du TDE sont comparés.

Issues : Taux de naissance vivante, de grossesse clinique et de grossesse multiple, et rentabilité.

Mots clés : Embryo transfer, elective single embryo transfer, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection, assisted reproductive technologies, blastocyst, multiple pregnancy, twins

Résultats : La littérature publiée a été obtenue par le biais de recherches menées dans PubMed ou Medline et *The Cochrane Library* en 2009, au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. *elective single embryo transfer*) et de mots clés appropriés (p. ex. *embryo transfer, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, assisted reproductive technologies, blastocyst* et *multiple pregnancy*). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles de langue anglaise. Aucune restriction quant à la date n'a été appliquée. Les recherches ont été régulièrement mises à jour et leurs résultats ont été incorporés à la directive clinique jusqu'en novembre 2009. Des publications additionnelles ont été identifiées à partir des bibliographies des articles identifiés et auprès de sociétés de spécialité médicale internationales. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

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

Valeurs : Les résultats disponibles ont été analysés par le comité commun Société des obstétriciens et gynécologues du Canada–Société canadienne de fertilité et d'andrologie sur les directives cliniques et par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, et ont été évalués au moyen des critères d'évaluation des résultats décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Avantages, désavantages et coûts : La présente directive clinique a pour but de minimiser la survenue de grossesses gémellaires, tout en maintenant des taux globaux acceptables de naissance vivante à la suite de la FIVETE.

Déclarations sommaires

1. La mise en œuvre inconsidérée du TsSE au sein de populations présentant un pronostic moins qu'optimal en ce qui concerne la naissance vivante entraînera une baisse d'efficacité considérable, par comparaison avec le TDE. (I)
2. Chez les femmes âgées de 38 ans ou plus, le TsSE peut donner lieu à une baisse significative du taux de naissance vivante, par comparaison avec le TDE. (II-2)
3. La mise en œuvre sélective du TsSE au sein d'un petit groupe de patientes présentant un bon pronostic peut s'avérer efficace pour ce qui est de réduire le taux global de grossesse multiple d'une population FIV en entier. (II-3)
4. Compte tenu des coûts élevés du traitement, l'adoption du TsSE devrait être favorisée par le financement public du traitement de FIV. (II-2)

Recommandations

1. Les patientes devraient être avisées des baisses du taux de grossesse multiple et du taux global de naissance vivante à la suite d'un seul TsSE frais, par comparaison avec le TDE, chez les patientes présentant un bon pronostic. (I-A)
2. Puisque le taux cumulatif de naissance vivante à la suite d'un TsSE frais suivi du transfert d'un seul embryon gelé-dégelé est semblable (mais non équivalent) au taux constaté à la suite du TDE frais chez des patientes présentant un bon pronostic, la stratégie TsSE devrait être utilisée afin d'éviter les grossesses multiples. (I-A)
3. Les femmes âgées de 35 ans ou moins, en étant à leur première ou à leur deuxième tentative de FIV et disposant d'au moins deux embryons de bonne qualité disponibles aux fins du transfert devraient être considérées comme des patientes présentant un bon pronostic. (I-A)
4. Afin de maximiser les taux cumulatifs de naissance vivante à la suite du TsSE, des programmes efficaces de cryoconservation devraient être mis en place. (I-A)
5. Afin de maintenir la baisse du taux de grossesse multiple que permet le TsSE frais, le TsSE devrait être mis en œuvre dans le cadre des cycles subséquents de transfert d'embryons gelés-dégelés. (II-2A)

6. Puisque le transfert d'un embryon en étant au stade du blastocyste entraîne généralement une hausse de la chance d'implantation et de naissance vivante, par comparaison avec le transfert d'un embryon en étant au stade de la segmentation, le TsSE devrait être mené chez des patientes présentant un bon pronostic qui disposent de blastocystes de bonne qualité. (I-A)
7. Chez les femmes âgées de 36 à 37 ans, le TsSE devrait être pris en considération pour ce qui est des patientes présentant un bon pronostic et disposant d'embryons de bonne qualité, particulièrement lorsque des blastocystes sont disponibles aux fins du transfert. (II-2A)
8. Dans le cadre de cycles donneur d'ovocytes-receveur où le donneur présente un bon pronostic et lorsque des embryons de bonne qualité sont disponibles, le TsSE devrait être mis en œuvre. (II-2B)
9. Chez les femmes qui présentent des contre-indications médicales ou obstétricales en ce qui concerne la grossesse gémellaire, un TsSE devrait être mis en œuvre. (III-B)
10. Afin d'assurer l'adoption du TsSE, il est essentiel de sensibiliser la patiente et le médecin au sujet du caractère similaire des taux cumulatifs de naissance vivante à la suite du TsSE et du TDE, ainsi qu'au sujet des risques de la grossesse gémellaire. (III-C)
11. Lorsque l'on prend en considération tant les coûts de santé directs que les coûts sociaux, on se doit de noter que la naissance vivante attribuable au TsSE est considérablement moins coûteuse que la naissance vivante attribuable au TDE chez les patientes présentant un bon pronostic. (I-A) Ainsi, du point de vue de la rentabilité, le TsSE s'avère indiqué chez celles-ci. (III-A)

J Obstet Gynaecol Can 2010;32(5):477–494

INTRODUCTION

À la suite d'un transfert d'embryons étaient le fruit de grossesses multiples; 93,8 % d'entre eux étaient des jumeaux (Tableau 1). Un transfert sélectif d'un seul embryon a été effectué dans 2,8 % de tous les cycles, tandis qu'un transfert de deux embryons a été effectué dans 55,8 % des cycles¹. Une mise en œuvre plus fréquente du TsSE s'avère requise afin de réduire l'incidence de la grossesse gémellaire. Cependant, la mise en œuvre inconsidérée du TsSE, sans égard au pronostic, entraînerait inutilement la baisse de la chance d'obtenir une naissance vivante pour de nombreux couples. La meilleure façon de tirer avantage du TsSE consiste à le mettre en œuvre de façon sélective chez les femmes qui présentent un bon pronostic de grossesse et courent le risque de donner naissance à des jumeaux.

La présente directive clinique analyse les données disponibles sur le TsSE. Les recommandations à l'égard de la mise en œuvre du TsSE sont présentées dans le but de réduire l'incidence de la grossesse gémellaire au sein des populations exposées à ce risque, tout en assurant le maintien de taux acceptables de naissance vivante. La qualité des résultats signalés dans la présente directive clinique a été évaluée au moyen des critères d'évaluation des résultats décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 2)².

ABBREVIATIONS

FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
IICS	Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde
RCED	Rapport coût-efficacité différentiel
TDE	Transfert de deux embryons
TEG	Transfert d'un embryon gelé-dégelé
TPA	Technologie de procréation assistée
TSE	Transfert d'un seul embryon
TSEg	Transfert d'un seul embryon gelé
TsSE	Transfert sélectif d'un seul embryon

Tableau 1 Issues de naissance de la TPA au Canada en 2006¹

Pluralité	Nombre de nouveau-nés	Taux de mortalité périnatale	AG médian à l'accouchement, sem.	Accouchement préterme, %	Accouchement très prématuré, %	Faible poids de naissance, %	Poids de naissance extrêmement faible, %
Unique	2 123	11,8	39	15,9	4,6	9,7	0,9
Jumeaux	1 692	30,1	36	69,1	21,0	51,6	3,0
≥ Triplés	112	44,6	32	100	77,8	96,2	19,8

Taux de mortalité périnatale (par 1 000 naissances); AG : âge gestationnel; préterme : < 37 semaines; très prématuré : < 34 semaines; faible poids de naissance : < 2 500 g; poids de naissance extrêmement faible : < 1 000 g.

Tableau 2. Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs².

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif².

FARDEAU DE LA GROSSESSE MULTIPLE

Au Canada, le taux de grossesse multiple a connu une hausse substantielle au cours des trois dernières décennies, tout comme au sein d'autres pays occidentaux³. De 1995 à 2004, le taux de grossesse multiple canadien a connu une hausse continue, passant de 2,2 % à 3,0 %, ce qui s'est traduit en 900 cas supplémentaires de grossesse multiple par année⁴. Le taux de grossesse gémellaire a connu une hausse se situant entre 50 % et 60 % depuis le milieu des années 1970, et les taux de grossesse multiple de rang élevé (triplés ou plus) ont connu une hausse allant de 300 % à 700 %³. Bien que de 25 % à 33 % de cette hausse du nombre de grossesses multiples soient attribuables à une hausse concomitante de l'âge maternel, de 30 % à 50 % des

grossesses gémellaires (et au moins 75 % des grossesses triples) surviennent à la suite d'un traitement contre l'infertilité³.

Au Canada, en 2006, 12 052 cycles de traitement de technologie de procréation assistée ont eu lieu, y compris la fécondation *in vitro* et l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (au moyen d'ovocytes tant autologues que provenant de donneurs), et le transfert d'un embryon gelé-dégelé. Dans 24,9 % des cycles, ces traitements ont donné lieu à des naissances, 28,1 % des nouveau-nés étant des jumeaux et 1,2 %, des triplés¹. Bien que le taux de grossesse multiple de rang élevé ait poursuivi son déclin depuis 2001, le taux de grossesse gémellaire est demeuré le même^{5,6}.

Tableau 3 Transfert sélectif d'un seul embryon par comparaison avec le transfert de deux embryons : Essais comparatifs randomisés

Essai	n	Grossesse en cours*/naissance vivante [†]		Grossesses multiples	
		TsSE %	TDE %	TsSE %	TDE %
Gerris, et coll. ³⁴	53	38,5 (10/26)	74,1 (20/27)	10‡ (1/10)	30,0‡ (6/20)
Martikainen, et coll. ³⁵	144	29,7‡ (22/74)	40,0‡ (28/70)	4,5 (1/22)	39,3 (11/28)
Gardner, et coll. ³⁷	48	60,9‡ (14/23)	76,0‡ (19/25)	0 (0/14)	47,4 (9/19)
Thurin, et coll. ³⁸	634	29,6 (91/307)	43,4 (142/327)	1,1 (1/91)	33,1 (47/142)
Lukassen, et coll. ³⁶	107	25,9‡ (14/54)	35,8‡ (19/53)	0 (0/14)	36,8 (7/19)
van Montfoort, et coll. ³⁹	308	21,4 (33/154)	40,3 (62/154)	0 (0/33)	21,0 (13/62)
Moustafa, et coll. ⁴⁰	81	30,0 (12/40)	31,7 (13/41)	0 (0/13)	31,3¶ (5/16)

* Taux de grossesse en cours par transfert : Gerris et coll.³⁴ (12 semaines), Gardner et coll.³⁷ (6,5 semaines), et van Montfoort et coll.³⁹ (7 semaines).

† Taux de naissance vivante par transfert : Martikainen et coll.³⁵, Thurin et coll.³⁸, Lukassen et coll.³⁶, et Moustafa et coll.⁴⁰

‡ Non significatif

§ Par analyse de protocole

|| Premier cycle de TsSE frais seulement

¶ Recalculé à partir des données d'origine

Le plus important problème que génèrent les grossesses multiples est lié à l'immaturation néonatale attribuable à l'accouchement préterme. Au Canada, en 2004, un accouchement préterme (< 37 semaines) survenait dans 6,7 % des grossesses monofœtales, 57,0 % des grossesses gémellaires et 96,1 % des grossesses multiples de rang élevé⁷. Dans le cadre des grossesses monofœtales et gémellaires attribuables à la TPA, la fréquence de l'accouchement préterme était accrue : 15,9 % des grossesses monofœtales et 69,1 % des grossesses gémellaires (Tableau 1)¹. Les risques accrus qui sont associés aux grossesses gémellaires sont bien documentés. Parmi ces risques, on trouve des taux considérablement accrus de mortalité périnatale^{1,8} et un risque quintuplé d'infirmité motrice cérébrale⁹. Bien que le risque de mortalité et d'infirmité motrice cérébrale soit en grande partie attribuable à la hausse des taux d'accouchement préterme, les grossesses gémellaires sont exposées, même à terme, à un risque accru de connaître ces complications, par comparaison avec les grossesses monofœtales^{8,9}. L'accouchement préterme est également associé à des taux accrus de dysplasie bronchopulmonaire, de complications visuelles (dont la cécité) et d'entérocolite nécrosante⁹. À la suite de l'accouchement, les enfants issus de grossesses multiples connaissent des taux accrus de difficultés d'apprentissage et de troubles de la perception¹⁰. Les jumeaux ayant connu un retard de croissance intra-utérin sont exposés à un risque accru de connaître une faible croissance postnatale et des problèmes de la parole et comportementaux, par comparaison avec leurs frères et

sœurs ayant connu une croissance appropriée¹¹. De surcroît, les différences en matière de scores de locomotion, d'audition, de parole et de raisonnement pratique s'accroissent en fonction du degré de discordance de poids de naissance¹². De façon semblable, une hausse de la morbidité et de la mortalité a été signalée chez les jumeaux FIV, par comparaison avec les enfants uniques FIV¹³. Par comparaison avec les grossesses monofœtales attribuables à la FIV, les grossesses gémellaires attribuables à la FIV sont exposées à dix fois plus de risques de donner lieu à un accouchement préterme (< 37 semaines), à sept fois plus de risques de donner lieu à un accouchement avant la 32^e semaine de gestation et à 12 fois et à cinq fois plus de risques d'aboutir à un poids de naissance inférieur à 2 500 g et à 1 500 g, respectivement. Le risque de mortinaissance est doublé¹³. Cependant, l'incidence des séquelles neurologiques semble être similaire¹⁴.

Le fait que les grossesses multiples entraînent une hausse de la morbidité maternelle est également bien étayé. Dans le cadre d'une récente analyse canadienne portant sur les grossesses multiples attribuables à une conception spontanée¹⁵, la prééclampsie, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'œdème pulmonaire, la thromboembolie veineuse, la césarienne, l'hystérectomie et la transfusion sanguine étaient tous plus courants que dans le cas des grossesses monofœtales. Une tendance à la hausse quant à la mortalité maternelle a été constatée¹⁵. La dépression maternelle et le stress parental^{16,17}, la baisse de la qualité de vie et la difficulté de répondre aux besoins matériels de base étaient considérablement plus courants

Tableau 4 Critères d'admissibilité aux essais sur le TsSE

Essai	Patiente	N ^{bre} de tentatives	Embryons
Gerris et coll. ³⁴	Âge < 34 ans	1	≥ 2 de qualité optimale disponibles; 4 ou 5 cellules au jour 2 et ≥ 7 cellules au jour 3, aucune multiplicité de noyaux et < 20 % de fragmentation
Martikainen et coll. ³⁵	Âge < 36 ans chez 43 de 144, aucun critère d'âge chez 101 de 144	1 chez 43, 1 ou 2 chez 101	≥ 4 disponibles; blastomères de taille semblable et < 20 % de fragmentation au jour 2
Gardner et coll. ³⁷	FSH ≤ 10 UI/L, E ₂ < 80pg/mL, cavité normale, ≥ 10 follicules > 12 mm à hCG	Non mentionné	≥ 2 disponibles; blastocystes
Thurin et coll. ³⁸	Âge < 36 ans (< 35 au moment de l'admission initiale)	1 ou 2	≥ 2 disponibles; < 20 % de fragmentation et 4–6 cellules au jour 2 ou 6–10 cellules au jour 3 ou blastocystes étendus au jour 5/6 (≥ 3 au moment de la période d'admission initiale)
Lukassen, et coll. ³⁶	Âge < 35 ans, FSH ≤ 10 UI/L	1	≥ 2 disponibles, au moins un de bonne ou d'excellente qualité (≤ 10 % fragmentation) au jour 3
van Montfoort et coll. ³⁹	N'importe quelle	1	≥ 2 embryons normalement fertilisés
Moustafa et coll. ⁴⁰	Âge ≤ 30 ans	Non mentionné	≥ 1 embryon de bonne qualité disponible aux fins du transfert au jour 2 ou 3

FSH : hormone folliculo-stimulante; hCG : gonadotrophine chorionique

chez les parents de nouveau-nés multiples issus de la FIV que chez les parents d'un enfant unique¹⁸.

Une méta-analyse portant sur 11 études cas-témoins et sur trois études de cohorte a identifié une hausse du risque d'accouchement préterme entre la 32^e et la 36^e semaine de gestation (RC, 1,48; IC à 95 %, 1,05 – 2,10) et une hausse du taux de césarienne (RC, 1,33; IC à 95 %, 1,06 – 1,67) dans le cas des grossesses gémellaires attribuables à la FIV, par comparaison avec leurs homologues attribuables à une conception spontanée¹⁹. Cependant, aucune différence significative en matière de mortalité périnatale, de faible poids de naissance ou de malformations congénitales n'a été constatée. Au contraire, nous disposons de nombreux signalements indiquant que les grossesses monofœtales attribuables à la FIV sont exposées à des risques accrus d'issues périnatales indésirables telles que le faible poids de naissance, l'accouchement préterme, l'hypotrophie fœtale, l'admission à l'UNSI et la mortalité périnatale, par comparaison avec les grossesses monofœtales attribuables à une conception spontanée^{20–23}. Les risques auxquels sont exposées les grossesses monofœtales attribuables à la FIV sont également plus élevés que ceux auxquels sont exposées les grossesses monofœtales attribuables à une conception n'ayant pas fait appel à des moyens liés à la FIV²⁴.

Plusieurs études ont examiné les issues des grossesses monofœtales attribuables au transfert d'un seul embryon et au transfert de deux embryons. Bien que certaines études aient signalé, en ce qui concerne les grossesses monofœtales attribuables au TDE, une hausse de l'incidence d'issues indésirables telles que le faible poids de naissance, l'accouchement préterme, le décollement placentaire et l'infirmité motrice cérébrale^{25–27}, d'autres études n'ont constaté aucune différence significative entre les groupes^{26,28}. L'incidence signalée pour ce qui est des jumeaux résorbés à la suite d'un TDE s'est avérée similaire d'une étude à l'autre, allant de 7 % à 12 %^{25,26,29,30}. D'un autre côté, deux études récentes comparant les enfants uniques FIV issus de grossesses gémellaires ayant connu une réduction spontanée aux enfants uniques issus de grossesses monofœtales ont démontré une hausse significative de l'incidence du faible poids de naissance, de l'accouchement préterme³⁰ et de l'hypotrophie fœtale³¹ au sein de la cohorte « jumeau résorbé ». Certaines autres études^{20,32} (mais non toutes les autres²⁹) ont signalé des résultats semblables. Une étude a indiqué que, dans le cas des grossesses monofœtales attribuables au TsSE chez des patientes présentant un bon pronostic, l'incidence du faible poids de naissance et de l'accouchement très prématuré (< 32 semaines) était comparable à celle de leurs homologues attribuables à une conception spontanée.³³

TRANSFERT SÉLECTIF D'UN SEUL EMBRYON

Le transfert sélectif d'un seul embryon s'avère efficace pour ce qui est de réduire le taux de grossesse gémellaire attribuable à la FIV. Dans le cadre de sept essais comparatifs randomisés publiés comparant le TsSE au TDE, les taux de grossesse multiple étaient considérablement moindres à la suite du TsSE (Tableau 3)³⁴⁻⁴⁰. Six de ces essais ont été menés principalement au moyen d'embryons qui en étaient au stade de la segmentation (embryons mis en culture *in vitro* pendant deux ou trois jours). Une analyse Cochrane couvrant quatre de ces essais a constaté un rapport de cotes de 23,55 (IC à 95 %, 8,00 – 69,29 [P < 0,001]) en ce qui concerne les grossesses multiples attribuables au TDE, par comparaison avec le TsSE⁴¹.

Cependant, le TsSE est également associé à une baisse des taux globaux de grossesse / de naissance vivante par comparaison avec le TDE, et ce, même chez les patientes présentant un bon pronostic. Bien que plusieurs études observationnelles n'aient signalé aucune différence en matière de taux de grossesse chez les patientes présentant un bon pronostic qui se soumettent au TsSE⁴²⁻⁵⁴, six des sept ERC ont constaté que le TsSE donnait lieu à des taux de grossesse / de naissance vivante inférieurs à ceux que génère le TDE (Tableau 3). Cinq des sept ECR portant sur le TsSE ont été menés auprès de patientes présentant des caractéristiques qui, croit-on, permet l'obtention d'un pronostic optimal (Tableau 4). Les participantes étaient, en moyenne, âgées de 36 ans ou moins et se soumettaient à leur première ou à leur seconde tentative de FIVETE. Dans le cadre de ces études, le nombre moyen d'ovocytes récupérés était supérieur à neuf et un nombre élevé d'embryons étaient disponibles aux fins du transfert³⁵⁻⁴⁰. Dans tous les essais sauf celui de Lukassen et coll.³⁶, les critères d'inclusion indiquaient explicitement qu'au moins deux des embryons disponibles devaient être de bonne qualité.

Dans trois des ECR portant sur le TsSE, la baisse des taux de grossesse / de naissance vivante était significative tant sur le plan clinique que sur le plan statistique^{34,38,39}. Dans trois autres essais, les taux moindres de grossesse / de naissance vivante à la suite du TsSE ne se sont pas avérés significatifs sur le plan statistique. Lukassen et coll. ont signalé une baisse non significative du taux de naissance vivante à la suite du TsSE, par comparaison avec le TDE (25,9 %, par comp. avec 35,8 %); cependant, la puissance statistique de cet essai ne lui permettait que de détecter une importante différence absolue de 20 % entre les groupes³⁶. Dans le cadre de l'essai mené par Martikainen et coll., une baisse de 10,3 % du taux de naissance vivante à la suite du TsSE (29,7 %), par comparaison avec le TDE (40,0 %), s'est avérée significative sur le plan clinique, mais non pas sur le plan statistique. Une fois de plus, cette étude ne disposait

pas de la puissance statistique nécessaire et aurait dû compter plus du double de son nombre de participantes pour parvenir à déceler une différence absolue significative sur le plan clinique de 10 % entre les groupes pour ce qui est du taux de naissance vivante³⁵. De façon semblable, la taille de l'échantillon de l'essai mené par Gardner et coll. ne permettait pas d'établir que la baisse de l'ordre de 15,1 % du taux de grossesse constatée dans le groupe « TsSE » constituait une baisse significative³⁷. En revanche, Moustafa et coll. n'ont constaté aucune différence entre les groupes en matière de taux de naissance vivante : 30,0 % à la suite du TsSE et 31,7 % à la suite du TDE⁴⁰. Néanmoins, une méta-analyse portant sur quatre ECR, dont deux des essais indiquaient des différences non significatives^{34-36,38}, a constaté que les taux de grossesse (RC, 2,16; IC à 95 %, 1,65 – 2,82, P < 0,001) et de naissance vivante (RC, 1,94; IC à 95 %, 1,47 – 2,55, P < 0,001) étaient considérablement plus élevés à la suite du TDE qu'à la suite du TsSE⁴¹. Ces données laissent entendre que, même chez les patientes présentant un bon pronostic, un cycle frais de TsSE donne lieu à des taux considérablement moindres de grossesse et de naissance vivante qu'un cycle frais de TDE.

TAUX CUMULATIF DE NAISSANCE VIVANTE : VALEUR DE LA CRYOCONSERVATION

Pour que les taux de grossesse / de naissance vivante associés au TsSE approchent ceux qui sont associés au TDE, des cycles additionnels de transfert d'embryons frais ou gelés s'avèrent requis. Dans le cadre de l'essai mené par Lukassen et coll., le taux cumulatif de naissance vivante à la suite de deux cycles frais de TsSE (41 %) était similaire à celui qui était constaté à la suite d'un seul cycle frais de TDE (36 %)³⁶. Dans le cadre du plus important essai portant sur le TsSE, les femmes du groupe TsSE qui ne sont pas parvenues à obtenir une naissance vivante à la suite du transfert d'un embryon frais étaient subséquemment admissibles au transfert d'un seul embryon gelé-dégelé. Cette étude avait été conçue pour démontrer l'équivalence des deux stratégies de transfert. Bien que le taux cumulatif de naissance vivante attribuable à la stratégie faisant appel au TsSE ait été similaire à celui qui est associé au TDE frais (38,8 %, par comp. avec 43,4 %, NS, analyse selon le protocole), leur équivalence n'a pas été constatée, et ce, parce que la limite supérieure de la différence relative en matière de taux cumulatifs de naissance vivante entre les groupes dépassait le seuil prédéterminé de 10 % qui était requis pour établir l'équivalence des stratégies. Cependant, les accouchements multiples ont été pratiquement éliminés dans le cas de la stratégie faisant appel au TsSE (0,8 %, par comp. avec 33,1 %, P < 0,001)³⁸.

Le Lannou et coll. ont signalé les résultats d'une étude cas-témoins examinant les taux cumulatifs de naissance

vivante chez les couples recevant d'abord un cycle frais de TsSE ou de TDE. Le taux de naissance vivante à la suite du TDE était de 31,5 %, par comparaison avec 26,1 % à la suite du TsSE frais; le taux de grossesse multiple était considérablement moindre à la suite du TsSE (0 %, par comp. avec 37 %). Au sein du sous-groupe de femmes ayant reçu le transfert d'un seul embryon gelé-dégelé lorsqu'elles n'étaient pas parvenues à obtenir une naissance vivante à la suite du TsSE frais, le taux cumulatif de naissance vivante de 33 % était similaire à celui qui était constaté à la suite du TDE frais⁵⁵. D'autres études observationnelles ont également constaté que le taux cumulatif de naissance vivante à la suite de cycles frais de TsSE et de cycles de transfert d'embryons gelés-dégelés est semblable à celui qui est constaté à la suite du TDE frais. Cependant, dans plusieurs de ces études, l'élimination pratiquement totale des grossesses multiples à la suite du TsSE frais était perdue en raison des transferts subséquents de deux embryons gelés-dégelés^{54,56,57}. L'étude menée par Le Lannou et coll. n'a constaté aucune hausse du taux cumulatif de grossesse multiple (0 %, par comp. avec 29,4 %) puisque la majorité des transferts gelés-dégelés (84,3 %) ne mettaient en jeu qu'un seul embryon au sein du groupe « TsSE »⁵⁵. De façon semblable, d'autres ont constaté que le maintien du TsSE dans la majorité des cycles de transfert d'embryons gelés-dégelés permettait de conserver la baisse du nombre de grossesses multiples qu'occasionne le TsSE frais, tout en permettant l'obtention d'un taux cumulatif de naissance vivante semblable à celui qui est associé au TDE⁵⁸.

Deux études de cohorte ont comparé les issues du TSE et du TDET, particulièrement en ce qui concerne les cycles de transfert d'embryons gelés-dégelés. Hyden-Granskog et coll. ont constaté des taux considérablement moindres de grossesse multiple (2,0 %, par comp. avec 21,9 %, $P < 0,001$) et de naissance vivante (19,2 %, par comp. avec 25,7 %, $P < 0,005$) dans le cas du TSE obligatoire et sélectif que dans celui du TDE. Cependant, lorsque l'analyse a été restreinte aux femmes disposant de plus d'un embryon gelé-dégelé disponible aux fins du transfert, le taux de naissance vivante de 28,6 % à la suite du TsSE était comparable au taux que connaissaient les femmes recevant un TDE, tandis que la baisse du nombre de grossesses multiples (0 %) était maintenue⁵⁹. De façon semblable, Yanaihara et coll. n'ont constaté aucune différence en matière de taux de grossesse clinique (40,7 %, par comp. avec 46,0 %) et de naissance vivante (29,1 %, par comp. avec 35,3 %); ils ont toutefois constaté une baisse significative du nombre de grossesses gémellaires (2,3 %, par comp. avec 15,9 %, $P < 0,05$) à la suite du TsSE, par comparaison avec le TDE faisant appel à des embryons gelés-dégelés en étant au stade du blastocyste⁶⁰. Dans le cadre de l'ECR mené par Moustafa et coll.⁴⁰, l'affectation au TsSE ou au TDE a été

maintenue pour les cycles subséquents de transfert d'embryons gelés-dégelés. Après un an, les taux cumulatifs de naissance vivante associés au transfert initial d'un embryon frais étaient identiques à 33,3 % par transfert et étaient de 45,0 % et de 46,3 % par femme au sein des groupes TsSE et TDE, respectivement. Parallèlement, aucune grossesse n'a été constatée au sein du groupe « TsSE », par comparaison avec 33,0 % au sein du groupe « TDE »⁴⁰. Les études publiées indiquent que le taux cumulatif de naissance vivante à la suite d'une stratégie TsSE est similaire à celui qui est associé au TDE frais. La réussite de la mise en œuvre d'un programme de TsSE peut être améliorée par la présence d'un programme efficace de cryoconservation^{61,62}. Cependant, lorsque le TsSE n'est pas mis en œuvre dans le cadre du cycle de transfert gelé-dégelé, l'ampleur de la diminution du nombre de grossesses multiples à la suite du TsSE frais peut être perdue.

Recommandation

1. Les patientes devraient être avisées des baisses du taux de grossesse multiple et du taux global de naissance vivante à la suite d'un seul TsSE frais, par comparaison avec le TDE, chez les patientes présentant un bon pronostic. (I-A)
2. Puisque le taux cumulatif de naissance vivante à la suite d'un TsSE frais suivi du transfert d'un seul embryon gelé-dégelé est semblable (mais non équivalent) au taux constaté à la suite du TDE frais chez des patientes présentant un bon pronostic, la stratégie TsSE devrait être utilisée afin d'éviter les grossesses multiples. (I-A)
3. Les femmes âgées de 35 ans ou moins, en étant à leur première ou à leur deuxième tentative de FIV et disposant d'au moins deux embryons de bonne qualité disponibles aux fins du transfert devraient être considérées comme des patientes présentant un bon pronostic. (I-A)
4. Afin de maximiser les taux cumulatifs de naissance vivante à la suite du TsSE, des programmes efficaces de cryoconservation devraient être mis en place. (I-A)
5. Afin de maintenir la baisse du taux de grossesse multiple que permet le TsSE frais, le TsSE devrait être mis en œuvre dans le cadre des cycles subséquents de transfert d'embryons gelés-dégelés. (II-2A)

EMBRYONS EN ÉTANT AU STADE DU BLASTOCYSTE

Cinq des sept ECR comparant le TsSE et le TDE se sont penchés sur des embryons en étant au stade de la segmentation, soit ceux qui ont été mis en culture pendant de deux à trois jours à la suite de la récupération des ovocytes^{34-36,39,40}. Dans le cadre de l'essai mené par Thurin et coll., 97,6 % des transferts ont été effectués au stade de la segmentation³⁸. Seul l'essai mené par Gardner et coll.³⁷ s'est

particulièrement penché sur le TsSE faisant appel à des embryons en étant au stade du blastocyste, soit ceux qui ont été mis en culture pendant de cinq à six jours à la suite de la récupération des ovocytes. Les taux d'implantation signalés étaient plus élevés que ceux qui ont été constatés dans les autres essais. Deux méta-analyses récentes ont comparé le transfert d'embryons en étant au stade du blastocyste et le transfert d'embryons en étant au stade de la segmentation^{63,64}. Elles ont toutes deux constaté que le taux de naissance vivante était considérablement supérieur dans le cas du transfert des embryons en étant au stade du blastocyste (rapports de cotes de 1,39 [IC à 95 %, 1,10 – 1,76, P = 0,005]⁶³ et de 1,35 [IC à 95 %, 1,05 – 1,74]⁶⁴). Ces deux méta-analyses comptaient un ECR comparant le transfert sélectif d'un seul embryon en étant au stade du blastocyste au transfert sélectif d'un seul embryon en étant au stade de la segmentation chez des patientes présentant un bon pronostic (soit celles qui en étaient à leur premier ou à leur deuxième cycle de FIV, qui avaient 36 ans ou moins et dont la FSH au jour 3 < 12 UI/L). Dans le cadre d'une analyse du projet thérapeutique, le taux d'accouchement était de 56 % à la suite du transfert d'un embryon en étant au stade du blastocyste, par comparaison avec 38 % à la suite du transfert d'un embryon en étant au stade de la segmentation (RR, 1,49; IC à 95 %, 1,05 – 2,12)⁶⁵. Cette constatation a mené à la clôture précoce de l'étude à l'occasion d'une analyse intérimaire planifiée. Le fait que les blastocystes de bonne qualité présentent un meilleur potentiel d'implantation que les embryons en étant au stade de la segmentation a été bien étayé; par conséquent, le TsSE devrait être plus souvent mis en œuvre au moyen d'embryons en étant au stade du blastocyste.

Recommandation

6. Puisque le transfert d'un embryon en étant au stade du blastocyste entraîne généralement une hausse de la chance d'implantation et de naissance vivante, par comparaison avec le transfert d'un embryon en étant au stade de la segmentation, le TsSE devrait être mené chez des patientes présentant un bon pronostic qui disposent de blastocystes de bonne qualité. (I-A)

TsSE AU SEIN D'AUTRES POPULATIONS

Cinq des sept ECR portant sur le TsSE ont été menés auprès de patientes présentant des caractéristiques qui, pense-t-on, permettent l'obtention d'un pronostic optimal (Tableau 4)^{35,37-40}. Seul l'essai mené par van Montfoort et coll.³⁹ s'est particulièrement penché sur une population présentant un pronostic plus hétérogène. Bien que les participantes aient été jeunes (âge moyen : 32,5 ans), 58 % des femmes ne disposaient pas d'embryons de bonne qualité disponibles aux fins du transfert. Le taux de

grossesse en cours était deux fois plus élevé à la suite du TDE qu'à la suite du TsSE (40,2 %, par comp. avec 21,4 %, P < 0,05)³⁹. Qui plus est, dans le cadre de cet essai, le taux de grossesse en cours au sein du groupe « TsSE » était le plus faible de tous les essais comparatifs randomisés portant sur le TsSE (Tableau 3).

Déclaration sommaire

1. La mise en œuvre inconsidérée du TsSE au sein de populations présentant un pronostic moins qu'optimal en ce qui concerne la naissance vivante entraînera une baisse d'efficacité considérable, par comparaison avec le TDE. (I)

FEMMES PLUS ÂGÉES

Bien que le TsSE puisse ne pas s'avérer approprié pour toutes les patientes, certaines femmes de plus de 35 ans comptent toujours de bons pronostics de naissance vivante à la suite de la FIV et sont exposées à un risque significatif de grossesse multiple. Selon les issues de la TPA au Canada en 2006, 27,6 % des cycles de transfert, chez des femmes âgées de 35 à 39 ans, d'embryons frais issus de gamètes ne provenant pas de donneurs se sont soldés en une grossesse multiple¹. Au Canada, puisque 48,4 % des transferts d'embryons sont des TDE¹, le TsSE pourrait probablement jouer un rôle auprès de cette population de patientes plus âgées. Parmi les sept ECR ayant porté sur le TsSE, seul l'essai mené par Gardner et coll.³⁷ ne comptait pas l'âge parmi ses critères d'inclusion. La plus vieille participante avait 43 ans; cependant, les âges moyens au sein des groupes « TsSE » et « TDE » étaient de 33,5 ± 0,9 ans et de 34,2 ± 0,7 ans, respectivement, et la stratification des résultats en fonction de l'âge n'a pas été signalée³⁷. Aucun autre ECR portant sur le TsSE n'a compté la participation de patientes de plus de 35 ans; de plus, peu d'études descriptives portant sur le TsSE ont été menées auprès de cette population plus âgée.

Une étude finlandaise a signalé des taux de naissance vivante à la suite de TsSE d'embryons en étant au stade de la segmentation menés entre 2000 et 2003 chez 335 femmes âgées de 36 à 39 ans. Les femmes admissibles au TsSE réagissaient bien à la stimulation; elles comptaient au moins un embryon de qualité supérieure et au moins un embryon additionnel dont la qualité en permettait la congélation. L'âge moyen de ces femmes était de 37,5 ± 1,1 ans. Le taux de naissance vivante était de 26,0 %, sans grossesse multiple⁶⁶, ce qui est semblable aux taux signalés à la suite du TsSE dans le cadre des essais sur le TsSE menés par Martikainen et coll.³⁵ et Thurin et coll.³⁸. Chez les 585 femmes du même groupe d'âge (âge moyen : 37,6 ± 1,1 ans) recevant un TDE, le taux de naissance vivante n'était pas considérablement plus bas (22,4 %), mais s'accompagnait

d'un taux plus élevé de grossesse gémellaire (17,7 %), et ce, en grande partie en raison de l'absence d'embryons de bonne qualité⁶⁶. Dans le cadre d'une série de faible envergure s'étant penchée sur 45 femmes de plus de 35 ans (âge moyen : 37,3 ± 2,0 ans) recevant un TsSE utilisant un blastocyste, le taux de grossesse en cours était de 51,1 %, sans grossesse multiple. Il s'agissait d'une cohorte fortement sélectionnée de patientes disposant en moyenne de 12,5 embryons au jour 3 et de cinq blastocystes gelés à la suite du transfert⁶⁷. Une étude de plus grande envergure a fait état des issues de 784 cycles de TsSE menés chez des patientes présentant un bon pronostic et disposant d'au moins deux blastocystes disponibles aux fins du transfert. Chez 153 femmes âgées de 35 à 40 ans, le taux de grossesse viable était de 52,9 %. Par comparaison, chez les femmes de moins de 35 ans, le taux de grossesse viable était considérablement supérieur à 65,8 % (P = 0,005)⁶⁸. Une autre série de grande envergure menée auprès de 406 femmes de moins de 38 ans disposant d'au moins trois blastocystes disponibles aux fins du transfert a constaté des taux de naissance vivante (41 %, par comp. avec 53 %) et des taux cumulatifs de naissance vivante (65,3 %, par comp. avec 64,2 %) similaires à la suite du TsSE et du TDE⁵⁶. Malheureusement, exception faite du seuil d'admission de l'âge, des données démographiques détaillées n'ont pas été fournies. Dans le cadre d'une récente étude de cohorte rétrospective, Kalu et coll.⁵⁴ ont signalé des taux de naissance vivante à la suite du TSE et du TDE d'embryons en étant au stade du blastocyste chez des femmes âgées de 27 à 37 ans et de 38 à 43 ans. Chez 248 femmes âgées de moins de 38 ans disposant d'embryons excédentaires cryoconservés, les taux de naissance vivante étaient semblables tant à la suite du TsSE (62,8 %) que du TDE (60,5 %), tandis que le TsSE donnait lieu à un nombre considérablement moindre de grossesses gémellaires (1,2 %, par comp. avec 50,0 %)⁵⁴. Une fois de plus, ni le taux de naissance vivante en fonction de l'âge ni l'âge moyen au sein de la cohorte n'ont été signalés. Les taux cumulatifs de naissance vivante étaient similaires au sein des groupes « TsSE » (72,8 %) et « TDE » (67,2 %); cependant, la baisse du nombre de grossesses multiples permise par le TsSE frais n'a pas été maintenue (taux de grossesse gémellaire de 23,1 % à la suite de cycles de transfert d'embryons gelés-dégelés au sein du groupe « TsSE »)⁵⁴. Chez 78 femmes âgées de 38 ans ou plus, le TsSE a donné lieu à un taux de naissance vivante considérablement moindre, par comparaison avec le TDE (23,8 %, par comp. avec 63,2 %). Cependant, le taux de grossesse gémellaire était semblable d'un groupe à l'autre, et ce, en raison d'un taux élevé de gémellité monozygote (20,0 %) au sein du groupe « TsSE ». Les taux cumulatifs de naissance vivante étaient également considérablement moindres au sein du groupe

« TsSE » (28,6 %, par comp. avec 68,4 %), et ce, bien que ce ne soit pas toutes les femmes n'ayant pas obtenu une grossesse à la suite du transfert d'un embryon frais qui n'avaient pas encore connu une tentative de transfert gelé-dégelé. Les tentatives de transfert d'embryons gelés-dégelés n'ont donné lieu à aucune grossesse multiple additionnelle⁵⁴.

Déclaration sommaire

2. Chez les femmes âgées de 38 ans ou plus, le TsSE peut donner lieu à une baisse significative du taux de naissance vivante, par comparaison avec le TDE. (II-2)

Recommandation

7. Chez les femmes âgées de 36 à 37 ans, le TsSE devrait être pris en considération pour ce qui est des patientes présentant un bon pronostic et disposant d'embryons de bonne qualité, particulièrement lorsque des blastocystes sont disponibles aux fins du transfert. (II-2A)

OVOCYTES ISSUS DE DONNEURS

Le potentiel de naissance vivante et de grossesse multiple à la suite d'une FIV faisant appel à des ovocytes issus de donneurs est plus élevé que ce que l'âge de la receveuse permet de prédire, et ce, en raison de l'utilisation fréquente d'ovocytes de qualité optimale issus de jeunes donneurs en santé. De surcroît, les coûts élevés du traitement pourraient contribuer au choix du TDE, au détriment du TsSE, tant par les receveuses que par les cliniciens. Cependant, les données soutenant le recours au TsSE chez les receveuses d'ovocytes issus de donneurs sont encourageantes. Dans le cadre d'une comparaison rétrospective de deux périodes accordant une prépondérance différente au TsSE pour ce qui est des cycles donneur d'ovocytes-receveur, un programme finlandais a signalé le maintien des taux d'accouchement s'accompagnant d'une baisse significative des taux de grossesse multiple⁴⁵. Au cours de la période pendant laquelle 17 % des transferts étaient des TsSE, le taux d'accouchement était de 31,6 % et s'accompagnait d'un taux de grossesse gémellaire de 29 %. Lorsque la proportion de TsSE passait à 61 %, le taux d'accouchement était semblable à 33,9 %, tandis que le taux de grossesse gémellaire passait à 10 %⁴⁵. Le même groupe a fait état d'une analyse rétrospective des issues à la suite du TSE et du TDE dans le cadre de cycles donneur d'ovocytes-receveur. Les taux d'accouchement étaient similaires à la suite du TSE (30,4 %) et du TDE (33,3 %), et s'accompagnaient de baisses significatives du taux de grossesse gémellaire : 0 % à la suite du TSE et 40 % à la suite du TDE⁶⁹. Plus récemment, un groupe américain a fait état d'une comparaison entre le TsSE et le TDE à l'étape du blastocyste dans le cadre de cycles donneur d'ovocytes-receveur. Bien que le TsSE ait donné lieu à un

taux de naissance vivante moindre (54,2 %, par comp. avec 64,0 %, $P = 0,012$), il s'accompagnait également d'une baisse spectaculaire du taux de grossesse multiple (2,5 %, par comp. avec 54,2 %, $P < 0,001$)⁶⁸.

Recommandation

8. Dans le cadre de cycles donneur d'ovocytes-receveur où le donneur présente un bon pronostic et lorsque des embryons de bonne qualité sont disponibles, le TsSE devrait être mis en œuvre. (II-2B)

TsSE POUR DES RAISONS MÉDICALES OU OBSTÉTRICALES

Parmi les contre-indications obstétricales ou médicales de la grossesse multiple, on trouve les maladies maternelles graves (diabète sucré, maladie cardiovasculaire), l'obésité morbide, la malformation utérine, les antécédents d'incompétence cervicale ou d'hystérotomie, les antécédents d'accouchement préterme, l'indication d'un diagnostic prénatal particulier et le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne⁷⁰. Une analyse rétrospective a fait état des issues constatées à la suite du TsSE chez 74 femmes. Par comparaison avec une cohorte non sélectionnée recevant un TDE, le TsSE comptait des taux de grossesse clinique semblables (29,7 %, par comp. avec 29,4 %) s'accompagnant d'une baisse significative du taux de grossesse gémellaire (0 %, par comp. avec 23,9 %). Chez les femmes pour lesquelles un TsSE a été mis en œuvre pour des raisons médicales, le taux de grossesse était inférieur (24,1 %) à celui qui a été constaté chez les femmes recevant un TsSE en raison du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (35,3 %)⁵². Un taux de grossesse similaire (30,6 %) a été signalé dans le cadre d'une série portant sur 72 femmes de plus de 37 ans, certaines desquelles ont reçu un TsSE pour des raisons médicales ou obstétricales⁷¹.

Recommandation

9. Chez les femmes qui présentent des contre-indications médicales ou obstétricales en ce qui concerne la grossesse gémellaire, un TsSE devrait être mis en œuvre. (III-B)

EXPÉRIENCE INTERNATIONALE

Le *European IVF-monitoring Consortium* a signalé que 19,1 % de tous les cycles de transfert d'embryon étaient des TSE en 2004. Le taux de TSE au sein de chacun des pays fluctuait entre 7,5 % et 67,4 %. Bien qu'il ne soit pas possible de déterminer la proportion de ces transferts s'étant avérée être de nature sélective, il est probable que cette augmentation soit attribuable à une hausse du taux de TsSE. La proportion de cycles de TSE a connu une hausse régulière à partir des 12 % constatés en 2001. En 2004, six pays européens ont signalé que plus de 25 % des transferts étaient des TSE.

Les taux les plus élevés ont été constatés en Finlande (47 %), en Belgique (49 %) et en Suède (67 %). Dans ces pays, les taux de grossesse multiple étaient de 13,4 %, de 10,4 % et de 5,6 %, respectivement⁷².

Seuls deux pays prescrivent le TSE : la Suède et la Belgique. En Suède, la hausse de la popularité du TsSE est principalement attribuable aux efforts des médecins, lesquels remontent à 1999, soit avant la promulgation de quelque législation que ce soit. Cependant, en 2003, le *Swedish National Board of Health and Welfare* a décrété que le TSE devrait être mené de façon systématique dans le cadre des cycles de FIV en général, le TDE ne devant être mis en œuvre que de façon exceptionnelle dans les cas où le risque de grossesse gémellaire est considéré comme étant faible^{73,74}. Bien que la législation soit vague, le TsSE est généralement mis en œuvre chez des femmes de moins de 38 ans disposant d'au moins un embryon de bonne qualité disponible aux fins du transfert⁷⁵. Le taux suédois de TsSE est passé de 21,2 %, en 2002, à 51 %, en 2004. Les taux de grossesse multiple ont chuté de 19,4 % à 5,7 %, tandis que le taux de naissance vivante par transfert d'embryon est demeuré stable (de 26,8 % à 25,0 %)⁷⁵. Des résultats semblables ont été signalés en ce qui concerne un programme de FIV particulier⁷³. Il est à noter que, en Suède, près de la moitié de tous les cycles de FIV bénéficient d'un financement public. En Belgique, la législation réglementant le nombre d'embryons transférés a été promulguée le 1^{er} juillet 2003. En contrepartie du remboursement d'un maximum de six cycles de FIV, le TSE a été prescrit pour le premier cycle chez les femmes âgées de 35 ans ou moins. Dans le cadre du deuxième cycle, le TDE a été permis lorsque les embryons disponibles aux fins du transfert étaient de piètre qualité; autrement, un TSE était mené. Dans le cadre des tentatives subséquentes, un maximum de deux embryons étaient permis aux fins du transfert. Chez les femmes âgées de 36 à 39 ans, le transfert de jusqu'à deux embryons est permis dans le cadre des deux premiers cycles de traitement, le maximum passant à trois dans le cadre des tentatives subséquentes⁷⁶. En 2006, le TSE a été mené dans 49 % de tous les cycles. Le taux de naissance vivante par transfert était de 21,1 % dans tous les cycles et s'accompagnait d'un taux de grossesse multiple de 13,4 %. Chez les femmes de 35 ans ou moins, le taux de TSE était de 61,1 %, le taux de naissance vivante était de 24,4 % et le taux de grossesse multiple était de 12,2 %⁷⁷. Plusieurs programmes flamands de FIV ont signalé des issues encourageantes^{44,76,78,79}. En Finlande, l'adoption du TSE s'est fait de façon volontaire. En 2006, 54,7 % des transferts d'embryons frais et 55,0 % des transferts d'embryons gelés-dégelés ne faisaient appel qu'à un seul embryon. Le taux de TsSE était de 37,1 % et donnait lieu à un taux de naissance vivante de 25,8 %, tandis que le TDE

donnait lieu à un taux de naissance vivante semblable de 24,1 %. Le taux de grossesse multiple était de 11,0 %⁸⁰.

EXPÉRIENCE CANADIENNE

Au Canada, le TsSE n'est mis en œuvre que peu souvent. Seuls 2,8 % de tous les cycles de transfert d'embryon étaient des TsSE en 2006. Ces 205 transferts ne constituent que 26 % de tous les cycles de TSE¹. Le taux de grossesse clinique était de 52,2 % à la suite du TsSE, par comparaison avec 12,8 % lorsqu'un seul embryon était disponible. En ce qui concerne le TsSE mené au jour 3 (33 % des TsSE), le taux de grossesse clinique était de 41,2 %. Pour ce qui est du TsSE mené au jour 5 (64 % des TsSE), le taux de grossesse clinique était de 59,1 %¹. En 2001, le TsSE n'a été mis en œuvre que dans 31 cycles, soit 0,7 % de tous les cycles de transfert⁸¹. En 2006, le taux de naissance vivante à la suite de la FIV faisant appel à des ovocytes ne provenant pas d'un donneur était de 27,1 % par cycle démarré; le taux de grossesse multiple était de 30,3 %. Le nombre de cycles sélectifs de TDE était de 2 029 et 67 % de ces cycles ont été menés chez des femmes de moins de 35 ans. Dans ce groupe d'âge, le taux de grossesse multiple était de 33,7 %¹. Ce groupe constitue évidemment la cible du TsSE.

LA MISE EN ŒUVRE SÉLECTIVE DU TsSE DONNE LIEU À DES BAISSSES SIGNIFICATIVE DU TAUX DE GROSSESSE MULTIPLE POUR L'ENSEMBLE D'UN PROGRAMME

De nombreux praticiens de FIV hésitent à même mettre en œuvre un TsSE⁸²; cependant, même de modestes hausses du nombre de TsSE peuvent donner lieu à des baisses significatives du taux de grossesse multiple. Dans le cadre d'un rapport rétrospectif sur l'effet du TsSE ciblé à l'étape du blastocyste chez un sous-groupe hautement sélectionné de patientes, Khalaf et coll. ont signalé le maintien des taux de grossesse s'accompagnant d'une baisse significative du taux de grossesse multiple dans le cadre d'un programme britannique de FIV qui transférait systématiquement jusqu'à trois embryons⁸³. Les femmes qui disposaient d'au moins quatre embryons à huit cellules comptant moins de 10 % de fragmentation au jour 3 (ce qui représentait 9 % des cycles au sein du programme) se sont vu offrir une mise en culture du blastocyste, un TsSE étant subséquent offert aux femmes qui disposaient d'au moins un blastocyste de grande qualité disponible aux fins du transfert. Lorsque l'on a comparé les 18 mois avant et après la mise en œuvre de cette stratégie de TsSE, le nombre moyen d'embryons transférés chez la population en entier était semblable (1,9, par comp. avec 1,8); cependant, le taux de TsSE a connu une hausse significative, passant de 0,3 % à 10,0 % de tous les transferts. Le taux de grossesse clinique est passé de 27 % à 32 % ($P = 0,015$), en raison de la hausse des taux d'implantation chez les femmes recevant un

transfert de blastocyste, tandis que le taux de grossesse multiple a pratiquement été diminué de moitié, passant de 32 % à 17 % ($P < 0,001$)⁸³.

Déclarations sommaires

3. La mise en œuvre sélective du TsSE au sein d'un petit groupe de patientes présentant un bon pronostic peut s'avérer efficace pour ce qui est de réduire le taux global de grossesse multiple d'une population FIV en entier. (II-3)
4. Compte tenu des coûts élevés du traitement, l'adoption du TsSE devrait être favorisée par le financement public du traitement de FIV. (II-2)

OBSTACLES AU TsSE

Une forte proportion (allant de 20 %^{84,85} à 90 % des patientes sondées) des patientes aux prises avec des problèmes de fertilité affirment préférer obtenir une grossesse gémellaire, plutôt qu'une grossesse monofœtale⁸⁶. Bien que bon nombre d'entre elles n'aient pas conscience des risques de la grossesse gémellaire ou les sous-estiment^{84,87,88}, certaines des raisons citées pour cette préférence comprennent le souhait de minimiser le nombre de cycles de FIV, de grossesses et d'accouchements, ainsi que la connaissance des effets du vieillissement sur la reproduction⁸⁹. Plusieurs études se sont penchées sur les obstacles empêchant les patientes de choisir d'avoir recours au TsSE. Parmi les patientes sondées au sein d'une clinique danoise, la majorité des répondantes (78,5 %) souhaitaient recevoir un TDE. Même chez celles qui préféreraient accoucher d'un enfant à la fois, 81,2 % planifiaient recevoir un TDE⁸⁹. Certaines études ont indiqué que le choix du TsSE connaît une hausse lorsque les patientes sont sensibilisées aux risques de la grossesse multiple^{42,88-90}. Cependant, d'autres études ont constaté que de nombreuses femmes choisissent toujours d'avoir recours au TDE, plutôt qu'au TsSE, acceptant ainsi les risques accrus associés à la grossesse gémellaire afin de maximiser les taux de grossesse^{82,84,90-93}. Dans le cadre d'une étude britannique, la plupart des couples ont identifié l'échec du traitement comme étant l'issue indésirable la plus grave de la FIV⁹². Une autre étude a constaté que « certaines femmes en attente d'un traitement de FIV estiment que les issues d'invalidité infantile grave qui sont associées au transfert de deux embryons sont plus acceptables que le fait de n'avoir aucun enfant »⁹³. Dans le cadre d'un sondage néerlandais, lorsque le TsSE était présenté comme étant associé à une baisse du taux de grossesse d'à peine 1 %, on constatait une hausse significative de la proportion de patientes privilégiant le TDE⁸⁵. Ce dernier était également privilégié lorsque le TsSE était présenté comme offrant un taux de réussite équivalent, mais comme étant également une

stratégie qui nécessite un cycle de FIV de plus⁸⁹. Enfin, les patientes qui comptent une expérience préalable en ce qui concerne la FIV (même celles chez lesquelles la FIV s'est déjà soldée par une réussite) privilégient souvent le recours au TDE^{91,94,95}.

La présentation et la promotion du TsSE par le praticien de FIV peuvent exercer une influence positive sur l'adoption du TsSE par la patiente⁹⁴. Cependant, l'adoption du TsSE par les médecins doit également surmonter certains obstacles. Parmi les obstacles au TsSE chez les praticiens de FIV néerlandais, on trouvait la perception selon laquelle le TsSE entraînait une baisse du taux de grossesse et ajoutait au fardeau imposé à la patiente en raison des cycles additionnels requis pour atteindre un taux de grossesse équivalant à celui du TDE, ainsi que la qualité inférieure des programmes de cryoconservation ne permettant que de piètres taux de réussite en ce qui concerne les transferts d'embryons gelés-dégelés^{62,82}. De surcroît, certains praticiens de FIV ne soutiennent pas les efforts visant la diminution de l'incidence des grossesses gémellaires⁹⁶, peut-être en raison du fait qu'ils ne participent souvent pas activement aux soins obstétricaux, à l'accouchement ni aux soins néonataux prodigués aux jumeaux^{62,82}. Parmi les autres raisons pratiques de ne pas promouvoir le TsSE, on trouve l'absence d'un modèle de prévision contribuant à la sélection des patientes appropriées aux fins du TsSE, ainsi que l'absence d'un protocole clinique de TsSE qui soutiendrait les efforts de promotion du TsSE par le médecin⁸².

Recommandation

10. Afin d'assurer l'adoption du TsSE, il est essentiel de sensibiliser la patiente et le médecin au sujet du caractère similaire des taux cumulatifs de naissance vivante à la suite du TsSE et du TDE, ainsi qu'au sujet des risques de la grossesse gémellaire. (III-C)

IMPORTANCE DU FINANCEMENT

Pour que le TsSE obtiennent des taux de naissance vivante semblables à ceux du TDE, il s'avère nécessaire de procéder à des cycles additionnels de transfert d'embryons^{38,58}, ce qui donne lieu à des coûts supplémentaires, à des contretemps, à une prolongation du temps requis et à des risques médicaux. Il s'agit de l'un des principaux obstacles à l'adoption du TsSE tant chez les médecins que chez les patientes⁸². Heureusement, la cryoconservation a permis de réduire considérablement le fardeau des traitements additionnels. Néanmoins, ce ne sont pas tous les embryons gelés qui survivent au processus de décongélation. Dans le cadre de l'essai mené par Thurin et coll., 17 % des femmes admissibles n'ont pas reçu le transfert d'un embryon gelé-dégelé, et ce, parce que l'embryon en question n'avait

pas survécu à la décongélation³⁸. Il est probable que certaines de ces femmes auraient pu obtenir une naissance vivante si elles avaient reçu un TDE frais, plutôt qu'un TsSE. Par conséquent, elles ont dû subir un autre cycle de stimulation ovarienne et de récupération d'ovocytes afin de pouvoir tenter à nouveau de concevoir. Au Canada, où les traitements de FIV ne bénéficient généralement pas d'un financement, le TsSE donne également lieu à des coûts additionnels et à un alourdissement du fardeau imposé à la patiente en ce qui concerne le traitement.

Le financement de la FIV est associé à des baisses de l'incidence de la grossesse gémellaire^{97,98} et du nombre d'embryons transférés^{97,99}. Une étude américaine a signalé que l'adoption du TsSE était considérablement plus élevée chez les patientes bénéficiant d'une assurance que chez celles qui n'en avaient pas (24 %, par comp. avec 16 %, $P = 0,14$) et que l'utilisation du TsSE connaissait un déclin significatif au fur et à mesure qu'augmentaient les dépenses des patientes⁶⁸. De façon semblable, un programme néozélandais a constaté que le TSE bénéficiait d'une acceptation considérablement accrue chez les femmes pour lesquelles le traitement était entièrement financé, coûts de la cryoconservation et du transfert subséquent d'embryons gelés-dégelés inclus (63,0 %), par comparaison avec les femmes qui assumaient pleinement les coûts du traitement (29,6 %)¹⁰⁰. De plus, un sondage mené auprès de patientes néerlandaises (ayant reçu jusqu'à trois cycles de FIV entièrement financés) a constaté que l'absence de financement pour la FIV constituerait un obstacle au choix du TsSE par la patiente⁸². Dans le cadre d'un sondage mené auprès de couples britanniques, de 55 % à 65 % de ceux-ci se sont dits plus enclins à accepter le TsSE lorsque les coûts du traitement étaient calculés de façon à inclure tous les cycles subséquents de transfert d'embryons gelés-dégelés issus d'une même intervention de récupération d'ovocytes⁹².

CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Il est établi que le coût des soins à prodiguer dans le cadre d'une grossesse gémellaire est considérablement plus élevé que celui des soins à prodiguer dans le cadre d'une grossesse monofœtale¹⁰¹⁻¹⁰³. En 1994, Callahan et coll. ont estimé que les frais hospitaliers totaux associés à une grossesse gémellaire attribuable à la FIV étaient deux fois plus élevés que ceux qui sont associés à une grossesse monofœtale attribuable à la FIV, et ce, même lorsqu'ils sont exprimés en fonction du nombre d'enfants nés : 18 974 \$US par enfant né, par comparaison avec 9 845 \$US¹⁰¹. Au R.-U., le coût annuel total estimé que doit assumer le NHS pour tous les enfants issus de la FIV jusqu'à la fin de leur première année de vie était de 33 239 595 £ en 2000/2001. Bien que les grossesses monofœtales attribuables à la FIV aient été à l'origine de 73 % du nombre total de naissances vivantes, elles n'ont nécessité que 46 % des coûts totaux. En

revanche, les grossesses gémellaires attribuables à la FIV ont été à l'origine de 25 % du nombre total des naissances et ont nécessité 43 % des coûts, tandis que les grossesses triples n'ont été à l'origine que de 2 % des naissances vivantes, tout en nécessitant 10,6 % des coûts¹⁰². Au Canada, en 2000, il était évident que le coût des soins à prodiguer dans le cadre des grossesses multiples attribuables au traitement contre l'infertilité dépassait les coûts directs des soins eux-mêmes¹⁰³. Malgré cela, la FIV s'est généralement vu refuser un financement au Canada et les taux de grossesse multiple sont demeurés stables à environ 30 % au cours des cinq dernières années (J. Gunby, communication personnelle, 2008). Plusieurs analyses économiques et de rentabilité ayant comparé le TsSE et le TDE ont généralement soutenu le recours au TsSE, à tout le moins dans le cas des patientes présentant un bon pronostic.

Gerris et coll.⁴⁷ ont fait état d'une comparaison des coûts chez les femmes obtenant une naissance vivante à la suite du TSE ou du TDE. Dans le cadre de cette étude observationnelle, les femmes avaient moins de 38 ans, subissaient leur premier cycle de FIV ou leur premier cycle à la suite d'une naissance vivante. Bien que l'âge moyen des participantes ait été de 30,6 ± 3,6 ans, ce ne sont pas tous les cycles de TSE qui ont été de nature sélective et il est possible que les groupes « TSE » et « TDE » n'ait pu être comparables puisque les femmes étaient encouragées à subir un TsSE ou un TDE en fonction de la qualité des embryons disponibles⁴⁷. Selon les données économiques issues de 79,7 % des naissances au sein de la population d'étude (71 femmes choisissant le TSE et 47, le TDE) et en prenant en considération les coûts du traitement de FIV, de la grossesse et des soins néonataux à trois mois postpartum, les coûts totaux par naissance vivante étaient de 7 126 € à la suite du TSE et de 11 039 € à la suite du TDE, la majorité de la différence de coût étant attribuable aux coûts élevés de la grossesse gémellaire⁴⁷. Une véritable analyse de rentabilité n'a pas été menée dans le cadre de cette étude, puisque les coûts n'ont été comparés que pour les femmes obtenant une grossesse et non pour l'ensemble des 367 femmes soumises au traitement. Cependant, compte tenu des taux similaires de naissance vivante constatés d'un groupe à l'autre (37,4 % à la suite du TSE et 36,6 % à la suite du TDE), il est peu probable que l'ajout des coûts des cycles non réussis modifie de façon significative l'estimation des coûts. Dans le cadre d'une analyse secondaire de ces données, on a constaté que le TSE était toujours plus rentable que le TDE, puisqu'il coûtait toujours moins cher et permettait l'obtention d'un taux de naissance vivante plus élevé que le TDE¹⁰⁴.

Une analyse de la rentabilité¹⁰⁵ du TsSE a été menée au moyen des résultats de l'ECR mené par van Montfoort et

coll.³⁹, lequel avait comparé le TsSE et le TDE chez des femmes en étant à leur première tentative de FIV au moyen d'au moins deux embryons de quelque qualité que ce soit disponibles aux fins du transfert³⁹. Cet essai n'était pas strictement limité aux patientes présentant un bon pronostic. Bien que l'âge moyen de la population ait été de 32,6 ans (seules 14 femmes étant âgées de 38 ans ou plus), seulement 42 % des participantes disposaient d'au moins un embryon de bonne qualité disponible aux fins du transfert. L'analyse comprenait les coûts directs des soins de santé (dont le traitement de FIV et les médicaments) et les coûts sociaux, tels que ceux qui sont attribuables aux pertes de productivité essuyées tant par la femme que son partenaire. Les estimations de coût ont été incluses à partir du début du traitement de FIV jusqu'à un mois postpartum¹⁰⁵. Le coût d'une naissance vivante à la suite d'un cycle de TsSE (7 334 €) était considérablement moins élevé que celui qui était associé à un cycle de TDE (11 039 €), 40 % de la différence étant attribuable aux frais hospitaliers directs et 32 %, aux pertes de productivité. L'efficacité du TsSE a également connu une baisse significative. Le taux de naissance vivante était de 20,5 % à la suite du TsSE, par comparaison avec 39,6 % à la suite du TDE. Cependant, le TsSE n'a donné lieu à aucune grossesse multiple, par comparaison avec un taux de grossesse gémellaire de 19,6 % à la suite du TDE. Le rapport coût-efficacité différentiel, qui est calculé comme suit :

$$\frac{\text{coûts totaux moyens du TDE}}{\text{coûts totaux moyens du TsSE}} \times \frac{\text{proportion de grossesses réussies à la suite du TDE}}{\text{proportion de grossesses réussies à la suite du TsSE}}$$

soit le coût d'une naissance vivante additionnelle attribuable au TDE par comparaison avec le TsSE, était estimé à 19 096 €¹⁰⁵.

Lukassen et coll. ont fait état de la première analyse de rentabilité menée particulièrement auprès de patientes présentant un bon pronostic, au moyen des résultats de leur ECR comparant le TsSE et le TDE³⁶. Les coûts ont été tirés d'une base de données sur les grossesses monofœtales et les grossesses gémellaires attribuables à la FIV¹⁰⁶ et comprenaient les coûts du traitement de FIV (2 532 €), des soins prénataux, de l'accouchement et de l'hospitalisation de la mère et du ou des nouveau-nés jusqu'à six semaines postpartum (2 550 €, dans le cas des grossesses monofœtales, et 13 469 €, dans le cas des grossesses gémellaires). Le TDE s'est avéré plus efficace que le TsSE : 53 cycles de TDE ont donné lieu à 19 naissances vivantes et 94 cycles de TsSE ont donné lieu à 22 naissances vivantes. Pour chaque naissance vivante, le TsSE a nécessité 1,5 fois plus de cycles, par comparaison avec le TDE. Par

conséquent, le coût direct des cycles de FIV par naissance vivante était de 10 888 €, à la suite du TsSE, et de 7 090 €, à la suite du TDE. Le TsSE n'a donné lieu à aucune grossesse multiple; toutefois, sept des 19 grossesses étaient de nature multiple au sein du groupe TDE (six grossesses gémellaires et une grossesse triple). Bien que les coûts de la grossesse et des soins néonataux aient été plus élevés à la suite du TDE (6 590 €) qu'à la suite du TsSE (2 550 €), le coût total par naissance vivante était similaire d'un groupe à l'autre : 13 438 €, à la suite du TsSE, et 13 680 €, à la suite du TDE³⁶. Dans le cadre d'une analyse secondaire, sans inclusion des coûts sociaux ou de tout coût au-delà de la sixième semaine postpartum, le RCED pour une naissance vivante additionnelle à la suite du TDE était estimé à 17 804 €¹⁰⁴.

Compte tenu de l'efficacité moindre d'un seul TsSE frais, par comparaison avec le TDE, constatée dans le cadre des essais comparatifs randomisés (Tableau 3), le TsSE nécessite la tenue de cycles additionnels pour obtenir le même nombre de naissances vivantes que le TDE. Cependant, la cryoconservation permet d'offrir ces cycles additionnels de façon plus pratique que si l'on avait recours à des tentatives de transfert d'un embryon frais. Une analyse de l'essai mené par Thurin et coll.³⁸ s'est penchée sur l'apport d'un seul transfert d'embryon gelé-dégelé chez des patientes n'étant pas parvenues à obtenir une naissance vivante à la suite d'un TsSE frais²⁸. Les coûts ont été calculés d'un point de vue social, y compris les coûts du traitement de FIV, des soins prénatals et les coûts maternels et néonataux jusqu'à six mois postpartum, en prenant en considération les coûts des pertes de productivité maternelles. Le coût moyen du traitement de FIV était considérablement plus élevé au sein du groupe TsSE, en raison des cycles additionnels de transfert d'un embryon gelé-dégelé (3 675 €, par comp. avec 3 142 €). Cependant, le coût moyen total des soins de santé maternels était semblable d'un groupe à l'autre : 6 857 €, dans le cas du TsSE, et 6 767 €, dans le cas du TDE, ce qui était attribuable à l'incidence accrue des complications obstétricales au sein du groupe TDE. Les coûts pédiatriques et les coûts de la perte de productivité maternelle étaient également plus élevés au sein du groupe TDE, ce qui donnait lieu à un coût total par naissance vivante de 23 798 € à la suite du TsSE, par comparaison avec 21 572 € à la suite du TDE (le TDE donnant lieu à 60 naissances vivantes de plus)²⁸. Lorsqu'on l'exprimait en fonction du nombre de naissances vivantes, le coût total était de 28 115 € par naissance vivante à la suite du TsSE, par comparaison avec 34 210 € à la suite du TDE. Le RCED était de 91 702 € par accouchement supplémentaire dans le cas d'une naissance vivante à la suite du TDE²⁸. Lorsqu'on excluait l'apport des cycles de transfert d'un embryon gelé-dégelé, le RCED chutait à 38 121 €¹⁰⁴, ce qui démontre que la stratégie TsSE est plus

rentable lorsque l'on inclut les cycles de transfert d'un embryon gelé-dégelé. Il est à noter que les coûts totaux par accouchement et le RCED sont plus élevés dans cette étude que dans toute autre, et ce, en raison de la durée de suivi légèrement plus longue.

Une analyse finlandaise¹⁰⁷ de la rentabilité d'une politique de TsSE dans le cadre de la pratique clinique de tous les jours a récemment été publiée et, contrairement aux études précédentes qui ont généralement comparé des cycles de TsSE à des cycles de TDE, cette étude a fait état de l'effet sur les taux de naissance et les coûts de traitement d'un programme de FIV dans son ensemble pendant des périodes présentant des proportions différentes de recours au TsSE. Les cycles de transfert d'un embryon frais et de transfert d'un embryon gelé-dégelé ont été comparés sur une période de quatre ans pendant laquelle le recours au TsSE était peu fréquent (4,2 %) et sur une période de quatre ans pendant laquelle le recours au TsSE était systématique (46,2 %) chez un total de 1 510 femmes de moins de 40 ans. Lorsqu'on incluait tous les cycles de transfert d'un embryon gelé-dégelé, le taux cumulatif de naissance vivante par récupération d'œuf (32,5 %, par comp. avec 27,3 %, $P = 0,007$) et le taux cumulatif de naissance vivante à terme (28,0 %, par comp. avec 22,5 %, $P = 0,001$) étaient plus élevés au cours de la période d'utilisation systématique du TsSE, le tout s'accompagnant d'une baisse significative du taux cumulatif de grossesse multiple (8,7 %, par comp. avec 18,7 %, $P < 0,001$). Le nombre total de transferts d'embryons frais et gelés menés par femme était semblable d'une période à l'autre : $2,5 \pm 1,7$, au cours de la période d'utilisation systématique du TsSE, et $2,4 \pm 1,6$, au cours de la période dominée par le TDE¹⁰⁷. En ne prenant en considération que les coûts des médicaments et des cycles de traitement, le RCED était de -19 889 €, ce qui indique qu'une économie de 19 889 € par naissance vivante à terme a été réalisée au cours de la période d'utilisation élevée du TsSE, par comparaison avec la période dominée par le TDE, soit une constatation s'étant avérée homogène à la suite de multiples analyses de sensibilité. Il est à noter que la baisse des coûts de traitement associée à l'utilisation systématique du TsSE ne dépendait pas de la prise en considération des coûts élevés des soins néonataux, lesquels auraient accru encore plus le RCED en raison du taux supérieur de grossesse multiple au sein de la période dominée par le TDE¹⁰⁷. Cette étude a démontré que la probabilité de naissance vivante à terme d'un programme en entier s'améliorait au fur et à mesure de la mise en œuvre de cycles de TsSE.

Contrairement aux analyses de rentabilité fondées sur les issues d'essais comparant le TsSE et le TDE, les analyses économiques fondées sur la modélisation des issues ont fait

état de résultats variables. Wolner-Hanssen et Rydhstroem¹⁰⁸ ont constaté que le coût d'une naissance vivante à la suite du TDE était quatre fois plus élevé qu'à la suite du TSE, lorsque l'on prenait en considération les coûts du traitement, des soins hospitaliers, de l'accouchement, du congé de maladie, des soins néonataux et de l'invalidité¹⁰⁸. D'un autre côté, De Sutter et coll. ont signalé des coûts semblables par enfant né à la suite du TsSE et du TDE chez des patientes présentant un bon pronostic; cependant, les facteurs de coût ne prenaient pas en considération les coûts associés à la morbidité à long terme^{109,110}. Lorsqu'il était exprimé en fonction du nombre de naissances vivantes, le coût à la suite du TDE connaissait une hausse approximative de l'ordre de 20 % par comparaison avec le TsSE. Plus récemment, Dixon et coll. ont modélisé les coûts à la suite du TSE, du TSE faisant appel à des embryons gelés-dégelés, du TSE chez les femmes ne parvenant pas à obtenir une naissance vivante à la suite du transfert d'un embryon frais (TSE + TSEg) et du TDE¹¹¹. Les facteurs de coût comprenaient les soins prénatals, maternels et néonataux, les soins pédiatriques jusqu'à l'âge de cinq ans et les événements indésirables. Contrairement aux études précédentes, cette étude a constaté que le TDE était plus efficace et moins coûteux que le TSE+TSEg dans tous les groupes d'âge, et que le TSE était toujours plus rentable que le TSE+TSEg¹¹¹. Ce résultat s'explique par les faibles taux de naissance vivante utilisés pour tous les groupes afin de mieux estimer les issues au sein d'une population FIV en entier, contrairement aux études qui ne prenaient en considération que les patientes présentant un bon pronostic.

Compte tenu des taux d'implantation actuellement signalés chez les patientes présentant un bon pronostic (Tableau 3), des cycles additionnels de TsSE s'avéreront nécessaires pour obtenir des taux de naissance vivante semblables à ceux que permet le TDE. Cependant, les coûts modestes qu'occasionne la tenue de cycles additionnels de transfert d'embryons gelés-dégelés sont infimes par comparaison avec les coûts directs et sociaux élevés qui sont associés aux grossesses gémellaires¹⁰⁷. De surcroît, même l'étude signalant le RCED le plus élevé a limité les coûts à six mois postpartum¹⁰⁵, sous-estimant ainsi grossièrement les coûts à long terme associés à la morbidité accrue que connaissent les jumeaux. Lorsque l'on inclut de tels coûts continus, le RCED devient encore plus élevé. Au fur et à mesure de l'amélioration des taux d'implantation, la différence d'efficacité entre le TsSE et le TDE connaît une baisse substantielle, et le TsSE devient rapidement plus rentable que le TDE, particulièrement lorsque l'on inclut des cycles gelés-dégelés. Dans de telles circonstances, le RCED connaît une hausse rapide au fur et à mesure de l'augmentation de l'incidence de la grossesse multiple au

sein du groupe « TDE »¹⁰⁴. En bout de ligne, la supériorité du TsSE ou du TDE en matière de rentabilité dépend de la valeur accordée à l'obtention d'une naissance vivante additionnelle^{104,111}. D'un point de vue social, l'adoption d'une stratégie de TsSE profitant de l'apport d'embryons cryoconservés semble être plus efficace que le TDE, du moins, chez les patientes présentant un bon pronostic. Lorsque l'on prend en considération les coûts à long terme qui sont associés à la morbidité accrue chez les enfants issus de grossesses multiples, le financement public de la FIV faisant appel au TsSE chez les patientes susceptibles de connaître une grossesse gémellaire semble constituer une stratégie rentable. Les économies ainsi générées pourraient être utilisées pour financer un certain nombre de cycles additionnels de FIV.

Recommandation

11. Lorsque l'on prend en considération tant les coûts de santé directs que les coûts sociaux, on se doit de noter que la naissance vivante attribuable au TsSE est considérablement moins coûteuse que la naissance vivante attribuable au TDE chez les patientes présentant un bon pronostic. (I-A) Ainsi, du point de vue de la rentabilité, le TsSE s'avère indiqué chez celles-ci. (III-A)

RÉSUMÉ

En 2006, un groupe d'experts canadiens du domaine de la grossesse multiple attribuable à la TPA en est venu à la conclusion que, moyennant un financement adéquat et une amélioration de l'accès au traitement, il serait possible de diminuer de 50 % la fréquence de la grossesse multiple attribuable à la FIV¹¹². Bien que le taux canadien de grossesse multiple de rang élevé attribuable à la TPA ait connu un déclin significatif au cours des dernières années pour atteindre 1,5 % en 2006, l'incidence de la grossesse gémellaire est demeurée la même à environ 30 %¹. Les données soutiennent une baisse réussie du taux de grossesse gémellaire au moyen de la mise en œuvre du TsSE chez des patientes appropriées, le tout s'accompagnant d'une baisse minimale du taux de naissance vivante. Les analyses économiques indiquent des réductions de coût significatives par naissance vivante à la suite du TsSE, par comparaison avec le TDE. Compte tenu des coûts élevés à long terme qui sont associés aux jumeaux, les économies considérables découlant d'une baisse du taux de grossesse gémellaire pourraient être utilisées pour financer de nombreux cycles de FIV faisant appel au TsSE. De façon à promouvoir l'adoption du TsSE, la FIV devrait donc bénéficier d'un financement public.

RÉFÉRENCES

1. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, 12 mai 2009 [pub avant impression]. doi:10.1016/j.fertnstert.
2. Woolf SH, *Quality of evidence assessment and classification of recommendations as described, by the Canadian Task Force on Preventative Health Care*. Disponible à : <http://www.ctfphc.org/>. Consulté le 31 mars 2009.
3. Blondel B, Kaminski M. « Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births », *Semin Perinatol*, vol. 26, 2002, p. 239–49.
4. Leon JA, Ohlsson A. *Taux d'accouchement multiple. Rapport sur la santé périnatale au Canada - Édition 2008*, Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2008, p. 155–7.
5. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. « Assisted reproductive technologies in Canada: 2005 results from the Canadian Assisted Reproductive Technologies Register », *Fertil Steril*, vol. 91, 2008, p. 1721–30.
6. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2004 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, vol. 89, 2008, p. 1123–32.
7. Liu S, Allen A, Fraser W. *Taux de prématurité. Rapport sur la santé périnatale au Canada - Édition 2008*, Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2008, p. 123–6.
8. Alexander GR, Slay Wingate M, Salihi H, Kirby RS. « Fetal and neonatal mortality risks of multiple births », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 32, 2005, p. 1–16.
9. Pharoah PO. « Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies », *Clin Perinatol*, vol. 33, 2006, p. 301–13.
10. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. « Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth », *N Engl J Med*, vol. 352, 2005, p. 9–19.
11. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Relier JP. « Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets », *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 89, 2004, p. F310–F314.
12. Goyen TA, Veddovi M, Lui K. « Developmental outcome of discordant premature twins at 3 years », *Early Hum Dev*, vol. 73, 2003, p. 27–37.
13. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. « Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 83, 2004, p. 1071–8.
14. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. « Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study », *BMJ*, vol. 329, 2004, p. 311.
15. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. « Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies », *BJOG*, vol. 111, 2004, p. 1294–6.
16. Olivennes F, Golombok S, Ramogida C, Rust J. « Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 725–33.
17. Glazebrook C, Sheard C, Cox S, Oates M, Ndukwe G. « Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 505–11.
18. Ellison MA, Hotamisligil S, Lee H, Rich-Edwards JW, Pang SC, Hall JE. « Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1422–8.
19. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. « Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 141–52.
20. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. « Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 1144–53.
21. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. « Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 551–63.
22. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. « Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies », *BMJ*, vol. 328, 2004, p. 261.
23. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. « Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 731–7.
24. De Geyter C, De Geyter M, Steimann S, Zhang H, Holzgreve W. « Comparative birth weights of singletons born after, assisted reproduction and natural conception in previously infertile women », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 705–12.
25. De Sutter P, Delbaere I, Gerris J, Verstraelen H, Goetgeluk S, Van der Elst J et coll. « Birthweight of singletons after assisted reproduction is higher after single- than after double-embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 2633–7.
26. Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio L, Hyden-Granskog C, Tiitinen A. « Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 22, 2007, p. 1073–9.
27. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Vaeth M, Ernst E, Nielsen L et coll. « 'Vanishing embryo syndrome' in IVF/ICSI », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2550–1.
28. Thurin Kjellberg A, Carlsson P, Bergh C. « Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 210–6.
29. La Sala GB, Villani MT, Nicoli A, Gallinelli A, Nucera G, Blickstein I. « Effect of the mode of assisted reproductive technology conception on obstetric outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome », *Fertil Steril*, vol. 86, 2006, p. 247–9.
30. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. « Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2821–9.
31. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. « Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons », *Hum Reprod*, vol. 22, 2007, p. 2707–14.
32. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Stormont JM, Rye PH et coll. « Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 77–83.
33. De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A et coll. « The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 1041–6.
34. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Van de Meerssche M, Valkenburg M. « Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2581–7.
35. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C, Tapanainen J, Orava M, Tuomivaara L et coll. « One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1900–3.
36. Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, Zielhuis GA, Adang EM, Scheenjes E et coll. « Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 702–8.
37. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. « Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 551–5.

38. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A et coll. « Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization », *N Engl J Med*, vol. 351, 2004, p. 2392–402.
39. van Montfoort AP, Fiddelers AA, Janssen JM, Derhaag JG, Dirksen CD, Dunselman GA et coll. « 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 », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 338–43.
40. Moustafa MK, Sheded SA, El Aziz Moustafa MA. « Elective single embryo transfer versus double embryo transfer in assisted reproduction », *Reprod Biomed Online*, vol. 17, 2008, p. 82–7.
41. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. « Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2681–7.
42. Ryan GL, Sparks AE, Sipe CS, Syrop CH, Dokras A, Van Voorhis BJ. « A mandatory single blastocyst transfer policy with educational campaign in a United States IVF program reduces multiple gestation rates without sacrificing pregnancy rates », *Fertil Steril*, vol. 88, 2007, p. 354–60.
43. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Barudy-Vasquez J et coll. « Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2626–31.
44. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. « Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal », *Reprod Biomed Online*, vol. 6, 2003, p. 464–9.
45. Soderstrom-Anttila V, Vilksa S, Makinen S, Foudila T, Suikkari AM. « Elective single embryo transfer yields good delivery rates in oocyte donation », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1858–63.
46. Tiitinen A, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Hyden-Granskog C. « Impact of elective single embryo transfer on the twin pregnancy rate », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1449–53.
47. Gerris J, De Sutter P, De Neubourg D, Van Royen E, Vander Elst J, Mangelschots K et coll. « A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 917–23.
48. van Montfoort AP, Dumoulin JC, Land JA, Coonen E, Derhaag JG, Evers JL. « Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 433–6.
49. Criniti A, Thyer A, Chow G, Lin P, Klein N, Soules M. « Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 1613–9.
50. Styer AK, Wright DL, Wolkovich AM, Veiga C, Toth TL. « Single-blastocyst transfer decreases twin gestation without affecting pregnancy outcome », *Fertil Steril*, vol. 89, 2008, p. 1702–8.
51. Martikainen H, Orava M, Lakkakorpi J, Tuomivaara L. « Day 2 elective single embryo transfer in clinical practice: better outcome in ICSI cycles », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 1364–6.
52. Vilksa S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Hovatta O. « Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 2392–5.
53. Kovacs G, Maclachlan V, Rombauts L, Healy D, Howlett D. « Replacement of one selected embryo is just as successful as two embryo transfer, without the risk of twin pregnancy », *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, vol. 43, 2003, p. 369–71.
54. Kalu E, Thum MY, Abdalla H. « Reducing multiple pregnancy in assisted reproduction technology: towards a policy of single blastocyst transfer in younger women », *BJOG*, vol. 115, 2008, p. 1143–50.
55. Le Lannou D, Griveau JF, Laurent MC, Gueho A, Veron E, Morcel K. « Contribution of embryo cryopreservation to elective single embryo transfer in IVF-ICSI », *Reprod Biomed Online*, vol. 13, 2006, p. 368–75.
56. Henman M, Catt JW, Wood T, Bowman MC, de Boer KA, Jansen RP. « Elective transfer of single fresh blastocysts and later transfer of cryostored blastocysts reduces the twin pregnancy rate and can improve the *in vitro* fertilization live birth rate in younger women », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 1620–7.
57. Tiitinen A, Halttunen M, Harkki P, Vuoristo P, Hyden-Granskog C. « Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1140–4.
58. Lundin K, Bergh C. « Cumulative impact of adding frozen-thawed cycles to single versus double fresh embryo transfers », *Reprod Biomed Online*, vol. 15, 2007, p. 76–82.
59. Hyden-Granskog C, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Tiitinen A. « Single embryo transfer is an option in frozen embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2935–8.
60. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T. « Clinical outcome of frozen blastocyst transfer; single vs. double transfer », *J Assist Reprod Genet*, vol. 25, 2008, p. 531–4.
61. Gerris J, De Neubourg D, De Sutter P, Van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M. « Cryopreservation as a tool to reduce multiple birth », *Reprod Biomed Online*, vol. 7, 2003, p. 286–94.
62. van Peperstraten AM, Hermens RP, Nelen WL, Stalmeier PF, Scheffer GJ, Grol RP et coll. « Perceived barriers to elective single embryo transfer among IVF professionals: a national survey », *Hum Reprod*, vol. 23, 2008, p. 2718–23.
63. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B et coll. « Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis », *Hum Reprod*, vol. 23, 2008, p. 91–9.
64. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. « Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception », *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD002118.
65. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van LL, Van Steirteghem A, Devroey P. « *In vitro* fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos », *N Engl J Med*, vol. 354, 2006, p. 1139–46.
66. Veleva Z, Vilksa S, Hyden-Granskog C, Tiitinen A, Tapanainen JS, Martikainen H. « Elective single embryo transfer in women aged 36–39 years », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 2098–102.
67. Davis LB, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA. « Elective single blastocyst transfer in women older than 35 », *Fertil Steril*, vol. 89, 2008, p. 230–1.
68. « Stillman RJ, Richter KS, Banks NK, Graham JR. Elective single embryo transfer: A 6-year progressive implementation of 784 single blastocyst transfers and the influence of payment method on patient choice », *Fertil Steril*, vol. 92, n° 6, 2009, p. 1895–906. Epub : 31 oct. 2008.
69. Soderstrom-Anttila V, Vilksa S. « Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation », *Reprod Biomed Online*, vol. 15, 2007, p. 428–33.
70. Gerris JM. « Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 105–21.
71. Hyden-Granskog C, Tiitinen A. « Single embryo transfer in clinical practice », *Hum Fertil (Camb)*, vol. 7, 2004, p. 175–82.
72. Nyboe Andersen A, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J et coll; The European IVF-monitoring (EIM) Consortium fEsOHRaEE. « Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE », *Hum Reprod*, vol. 23, 2008, p. 756–71.
73. Saldeen P, Sundstrom P. « Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 4–8.
74. Bergh C. « Single embryo transfer: a mini-review », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 323–27.

75. Karlstrom PO, Bergh C. « Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates », *Hum Reprod*, vol. 22, 2007, p. 2202-7.
76. Debrock S, Spiessens C, Meuleman C, Segal L, De Loecker P, Meeuwis L et coll. « New Belgian legislation regarding the limitation of transferable embryos in in vitro fertilization cycles does not significantly influence the pregnancy rate but reduces the multiple pregnancy rate in a threefold way in the Leuven University Fertility Center », *Fertil Steril*, vol. 83, 2005, p. 1572-4.
77. *Report of the 2006 College of Physicians in Reproductive Medicine: Sweden*. Disponible à : <http://www.belrap.be/>. Consulté le 30 mars 2009.
78. Van Landuyt L, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. « New Belgian embryo transfer policy leads to sharp decrease in multiple pregnancy rate », *Reprod Biomed Online*, vol. 13, 2006, p. 765-71.
79. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Brosens I, Valkenburg M, Norre J et coll. « Belgian legislation and the effect of elective single embryo transfer on IVF outcome », *Reprod Biomed Online*, vol. 10, 2005, p. 436-41.
80. National Institute for Health and Welfare. *Assisted Reproduction 2006-2007: Finland. Helsinki, Finland: National Institute for Health and Welfare*. Disponible à : <http://www.stakes.fi/EN/tilastot/statisticsbytopic/reproduction/IVFtreatments.htm>. Consulté le 18 janvier 2009.
81. Gunby J, Daya S. « Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2001 results from the Canadian ART Register », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 590-9.
82. van Peperstraten AM, Nelen WL, Hermens RP, Jansen L, Scheenjes E, Braat DD et coll. « Why don't we perform elective single embryo transfer? A qualitative study among IVF patients and professionals », *Hum Reprod*, vol. 23, 2008, p. 2036-42.
83. Khalaf Y, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Kamal A, Bolton V, Braude P. « Selective single blastocyst transfer reduces the multiple pregnancy rate and increases pregnancy rates: a pre- and postintervention study », *BJOG*, vol. 115, 2008, p. 385-90.
84. Ryan GL, Zhang SH, Dokras A, Syrop CH, Van Voorhis BJ. « The desire of infertile patients for multiple births », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 500-4.
85. Twisk M, van der Veen F, Repping S, Heineman MJ, Korevaar JC, Bossuyt PM. « Preferences of subfertile women regarding elective single embryo transfer: additional in vitro fertilization cycles are acceptable, lower pregnancy rates are not », *Fertil Steril*, vol. 88, 2007, p. 1006-9.
86. Gleicher N, Campbell DP, Chan CL, Karande V, Rao R, Balin M et coll. « The desire for multiple births in couples with infertility problems contradicts present practice patterns », *Hum Reprod*, vol. 10, 1995, p. 1079-84.
87. Porter M, Bhattacharya S. « Investigation of staff and patients' opinions of a proposed trial of elective single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 2523-30.
88. Grobman WA, Milad MP, Stout J, Klock SC. « Patient perceptions of multiple gestations: an assessment of knowledge and risk aversion », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, 2001, p. 920-4.
89. Hojgaard A, Ottosen LD, Kesmodel U, Ingerslev HJ. « Patient attitudes towards twin pregnancies and single embryo transfer - a questionnaire study », *Hum Reprod*, vol. 22, 2007, p. 2673-8.
90. Newton CR, McBride J, Feyles V, Tekpetey F, Power S. « Factors affecting patients' attitudes toward single- and multiple-embryo transfer », *Fertil Steril*, vol. 87, 2007, p. 269-78.
91. Blennborn M, Nilsson S, Hillervik C, Hellberg D. « The couple's decision-making in IVF: one or two embryos at transfer? », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 1292-7.
92. Murray S, Shetty A, Rattray A, Taylor V, Bhattacharya S. « A randomized comparison of alternative methods of information provision on the acceptability of elective single embryo transfer », *Hum Reprod*, vol. 19, 2004, p. 911-6.
93. Scotland GS, McNamee P, Peddie VL, Bhattacharya S. « Safety versus success in elective single embryo transfer: women's preferences for outcomes of in vitro fertilisation », *BJOG*, vol. 114, 2007, p. 977-83.
94. de Lacey S, Davies M, Homan G, Briggs N, Norman RJ. « Factors and perceptions that influence women's decisions to have a single embryo transferred », *Reprod Biomed Online*, vol. 15, 2007, p. 526-31.
95. van Peperstraten AM, Kreuwel IA, Hermens RP, Nelen WL, Van Dop PA, Grol RP et coll. « Determinants of the choice for single or double embryo transfer in twin prone couples », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 87, 2008, p. 226-31.
96. Gleicher N, Barad D. « Twin pregnancy, contrary to consensus, is a desirable outcome in infertility », *Fertil Steril*, vol. 91, 2008, p. 2426-31.
97. Jain T, Harlow BL, Hornstein MD. « Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization », *N Engl J Med*, vol. 347, 2002, p. 661-6.
98. Henne MB, Bundorf MK. « Insurance mandates and trends in infertility treatments », *Fertil Steril*, vol. 89, 2008, p. 66-73.
99. Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB. « Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 16-23.
100. Coetzer K, Stewart B, Peek J, Hutton JD. « Acceptance of single-embryo transfer by patients », *Fertil Steril*, vol. 87, 2007, p. 207-9.
101. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. « The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence », *N Engl J Med*, vol. 331, 1994, p. 244-9.
102. Ledger WL, Anumba D, Marlow N, Thomas CM, Wilson EC. « The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK », *BJOG*, vol. 113, 2006, p. 21-5.
103. Collins J, Graves G. « The economic consequences of multiple gestation pregnancy in assisted conception cycles », *Hum Fertil (Camb)*, vol. 3, 2000, p. 275-83.
104. Fiddellers AA, Severens JL, Dirksen CD, Dumoulin JC, Land JA, Evers JL. « Economic evaluations of single- versus double-embryo transfer in IVF », *Hum Reprod Update*, vol. 13, 2007, p. 5-13.
105. Fiddellers AA, van Montfoort AP, Dirksen CD, Dumoulin JC, Land JA, Dunselman GA et coll. « Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 2090-7.
106. Lukassen HG, Schonbeck Y, Adang EM, Braat DD, Zielhuis GA, Kremer JA. « Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilization », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1240-6.
107. Veleva Z, Karinen P, Tomas C, Tapanainen JS, Martikainen H. « Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI », *Hum Reprod*, vol. 24, 2009, p. 1632-9.
108. Wolner-Hanssen P, Rydhstroem H. « Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 88-94.
109. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. « A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2891-6.
110. De Sutter P, Gerris J, Dhont M. « A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI: a sensitivity analysis », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1361.
111. Dixon S, Faghhi Nasiri F, Ledger WL, Lenton EA, Duenas A, Sutcliffe P et coll. « Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England », *BJOG*, vol. 115, 2008, p. 758-66.
112. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, Cowan L, Dale S, Dill S et coll. « Incidence and complications of multiple gestation in Canada: proceedings of an expert meeting », *Reprod Biomed Online*, vol. 14, 2007, p. 773-90.