



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 508–518

Gynécologie
& Obstétrique
Fertilité

www.elsevier.com/locate/gyobfe

Article original

La fécondation in vitro en France. Approche économique et influence du choix des gonadotrophines (urinaires ou recombinantes) sur le coût

In vitro fertilization in France: economic aspects and influence of the gonadotropin choice (urinary vs. recombinant) on cost

J. de Mouzon ^{a,*}, E. Allavena ^b, C. Schmitt ^c, M. Frappé ^c

^a Inserm U569, hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94272 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

^b Laboratoires Génévrier, 280, rue de Goa, BP 47, 06901 Sophia-Antipolis, France

^c MDS Pharma-Services, 6, avenue de la Cristallerie, 92316 Sèvres cedex, France

Reçu le 23 octobre 2003 ; accepté le 4 mai 2004

Disponible sur internet le 31 mai 2004

Résumé

Objectifs. – L'objectif de cette étude est de procéder à une évaluation économique de la fécondation in vitro en France et d'analyser d'un point de vue l'influence de certains facteurs sur ce coût, notamment le type de gonadotrophines utilisées pour la stimulation de l'ovulation, FSH recombinante (r-FSH) et FSH urinaire (u-FSH).

Patientes et méthodes. – Les coûts ont été calculés selon la perspective du système de santé, en étudiant deux phases distinctes : le cycle de stimulation, dès le blocage de l'hypophyse, et le suivi de la grossesse, jusqu'à la période néonatale. Le calcul a inclus les événements indésirables et les transferts d'embryons congelés. Les données permettant l'évaluation du coût ont été collectées à partir de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), du dictionnaire Vidal et du PMSI. Le prix des FSH a été calculé sur les produits actuellement sur le marché français, pour la FSH urinaire, Fostimon® (laboratoires Génévrier, Sophia-Antipolis, France) et pour la FSH recombinante, un composé de Gonal-F® (laboratoires Serono, Boulogne-Billancourt, France) et de Puregon® (laboratoires Organon, Puteaux, France). En ce qui concerne les paramètres d'efficacité, deux hypothèses de différence du taux de grossesse clinique par cycle ont été retenues pour les calculs, selon la méta-analyse publiée par Daya et al. (3,7 % en faveur de la r-FSH), et selon le seul essai randomisé en double insu (absence de différence, Frydman et al.). Le coût du suivi des grossesses a été pris en compte, en raison des spécificités des grossesses FIV (taux de prématurité et d'hypotrophie élevés), en relation, notamment, avec les grossesses multiples.

Résultats. – Le coût de la FIV en France peut être évalué à 130 millions d'euros environ, pour ce qui concerne les cycles et 170 millions d'euros en prenant en compte les grossesses qui en sont issues. La u-FSH se caractérise par un prix unitaire inférieur à celui de la r-FSH. Malgré une quantité de FSH administrée plus élevée pour la u-FSH, cette différence de prix se traduit par une différence en termes de coût pour un cycle de près de 500 euros (2422 euros avec u-FSH et 2959 euros avec r-FSH pour un cycle avec ponction). Rapporté à une année budgétaire et selon les données de la fécondation in vitro en France, le surcoût potentiel pour le système de santé de la r-FSH actuellement utilisée par rapport à la FSH urinaire HP serait d'environ 24 millions d'euros pour les seuls cycles (128,4 vs 104 millions d'euros). Il atteint 24 à 31 millions d'euros, selon les deux hypothèses, en prenant en compte le coût des grossesses, période néonatale incluse (171,4 vs 140,7 et 147 millions d'euros). Le coût par enfant est estimé à 16 463 euros pour la r-FSH et à une somme allant de 14 116 euros (en l'absence de différence) à 15 805 euros pour la u-FSH (pour une différence de taux de grossesse par ponction de 3,7 %).

Conclusion. – Cette analyse apporte un éclairage aux choix effectués, dans une optique de santé publique. Elle permet, d'un point de vue comptable, de montrer l'impact économique lié au choix du type de FSH.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demouzon@vjf.inserm.fr (J. de Mouzon).

Abstract

Objectives. – The objective of the study was to make an economic evaluation of in vitro fertilization and to determine the impact of some factors on its cost, particularly the choice between recombinant follicle stimulating hormone (r-FSH) and urinary FSH (u-FSH) for ovarian stimulation.

Patients and methods. – Costs were calculated in a Public Health view, by studying two phases: the stimulation cycle (including down-regulation) and the pregnancy (including the neonatal period). The calculation has included the side effects and the frozen embryos transfers. Economic data came from various sources: the French nomenclature on medical treatments (NGAP), the French drugs dictionary (Vidal) and the French Information system medical plan (PMSI). FSH costs were computed according to the currently marketed products, i.e., Fostimon® (Laboratoires Genévrier, Sophia-Antipolis, France) for urinary FSH, and Gonal-F® (Laboratoires Serono, Boulogne-Billancourt, France) and Puregon® (Laboratoires Organon, Puteaux, France) for recombinant FSH. Two different ways of efficacy between u-FSH and r-FSH were considered for the calculations, those reported in Daya's meta-analysis (3.7% in favour of r-FSH for the clinical pregnancy rate per initiated cycle) and in the only double-blind study (Frydman et al., no difference).

Results. – The annual cost of ART reaches approximately 130 million euros in France, for the cycles only, and 170 million euros when including the pregnancy costs. Urinary FSH is much cheaper than recombinant FSH. Whereas the number of administered FSH units was higher in u-FSH, this results in a mean lower cost of 500 euros per cycle (2422 euros for u-FSH and 2959 euros for r-FSH). For one complete year, in France, the potential over cost of recombinant products reaches 24 million euros when considering only the cycles (128.4 vs. 104.0 million euros) and 24–31 million euros when pregnancies and babies (neonatal period) are considered (171.4 vs 140.7 and 147.0 million euros, respectively). The IVF per baby cost can be estimated at 16 463 euros for r-FSH and at 14 116 euros (in case of equivalence between the two drugs) to 15 805 euros (in case of a difference of 3.7% pregnancy per oocyte recovery) for u-FSH.

Conclusion. – This gives Public Health lighting to the choices in the matter of ovulation stimulation. It shows the economic impact of the choice in the FSH type.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Fécondation in vitro ; Stimulation de l'ovulation ; FSH ; Économie

Keywords: In vitro fertilization; Ovulation induction; FSH; Economics

1. Introduction

La très grande majorité des cycles de fécondation in vitro est associée à une stimulation de l'ovulation dont l'objectif est d'obtenir un nombre élevé d'ovocytes, donc d'embryons, et, ainsi, d'augmenter les chances de grossesse par rapport à un cycle spontané. Les inducteurs utilisés ont beaucoup évolué, passant du citrate de clomifène aux gonadotrophines, d'abord associées à celui-ci, puis utilisées seules. Ces dernières ont également subi des évolutions importantes. Ainsi, alors que l'HMG (*Human Menopausal Gonadotropin*) représentait 90 % des cycles en 1987 [1], les cycles, dans leur majorité (69 %), étaient stimulés avec la follicle stimulating hormone (FSH) urinaire en 1996 [2]. Enfin sont apparues les FSH recombinantes, utilisées dans près de 90 % des cas depuis 1999 [3]. Les FSH urinaires ont été progressivement retirés du marché par les firmes pharmaceutiques entre 1998 et 1999, pour une triple série d'arguments, concernant l'efficacité, la sécurité sanitaire et la stratégie commerciale, en raison des difficultés apparentes à promouvoir des produits d'origines différentes. Cependant, les arguments scientifiques restent plus théoriques que pratiques, puisque l'augmentation du taux de grossesse est, au mieux, modérée et qu'il n'existe pas de preuve scientifique d'un risque sanitaire des produits obtenus par extraction urinaire. Deux papiers seulement abordent véritablement le sujet de la transmission du prion aux urines, l'un retrouvant des protéines isoformes, mais sans aucun pouvoir pathogène [4] et l'autre, en fait un article d'opinion, n'apportant aucun argument scientifique

supplémentaire [5]. Il faut d'ailleurs noter que les autorisations de mise sur le marché de ces derniers n'ont pas été retirées, et que de nouvelles spécialités ont été autorisées, tant en France qu'en Europe et aux États-Unis, les procédés de fabrication paraissant suffisants pour les agences concernées. En revanche, le coût économique de la stimulation ovarienne a été considérablement augmenté. Dans un monde où le coût de la santé fait l'objet de discussions de plus en plus rigoureuses en raison de son évolution permanente, il était intéressant d'évaluer l'impact économique des produits selon leur origine, en prenant en compte pour ces calculs deux hypothèses de différences d'efficacité, selon deux études de référence publiées.

En ce qui concerne l'efficacité, un certain nombre d'essais cliniques a été publié sur la comparaison entre FSH urinaire et FSH recombinante [6–18]. Ces essais ont été repris dans une méta-analyse par S. Daya et J. Gunby [19], concluant à la supériorité de la r-FSH sur la u-FSH pour les chances de grossesse (odd ratio (OR) = 1,20 ; IC 95 % ; 1,02 – 1,42). Cette méta-analyse a été mise à jour par Daya en 2002 [20], avec les mêmes résultats. Le taux de grossesse clinique était augmenté, dans les deux cas, de 3,7 % (0,5–6,9 %). Cette méta-analyse a soulevé depuis sa publication plusieurs critiques d'ordre méthodologique qui en ont atténué l'impact. La plus importante concernait le type de FSH urinaire. En effet, la méta-analyse mélangeait des études utilisant la FSH la plus ancienne à des études utilisant une FSH hautement purifiée. De plus, elle intégrait certaines études dont la randomisation n'était pas définie, sans désensibilisation hypo-

physaire ou avec des groupes de patientes non comparables à l'inclusion. Par ailleurs, la seule étude en double insu [10] ne montrait aucune différence (OR = 0,83 ; 0,40–1,74). Le critère d'efficacité était le taux de grossesse clinique et non le taux d'accouchement. Or l'essai de Bergh et al. [8], par exemple, montre une tendance de la r-FSH à augmenter le premier par rapport à la u-FSH mais pas le second. Enfin, les études publiées ont récemment été reprises dans une méta-analyse par Al-Inany et al. [21] qui ont comparé la FSH recombinante aux différents produits urinaires, et n'ont montré aucun OR significativement supérieur à 1 pour les recombinantes par rapport à l'HMG (OR = 0,80 ; IC 95 % ; 0,63–1,05), ni aux premières FSH urinaires (OR = 1,24 ; 0,98–1,58), ni aux FSH-HP (OR = 1,14 ; 0,94–1,40). Malgré les restrictions concernant la méta-analyse de Daya, il a été décidé d'utiliser ses résultats dans cette analyse, ainsi que ceux de l'essai de Frydman et al., de manière à se placer dans les deux hypothèses extrêmes de différence d'efficacité entre les FSH urinaires et recombinantes.

L'objectif de cette étude est donc d'analyser d'un point de vue comptable le coût économique d'une fécondation in vitro et l'impact du type de stimulation sur ce coût.

2. Patientes et méthodes

De manière résumée, le coût des tentatives a pris en compte l'ensemble des processus mis en jeu pour obtenir un enfant en bonne santé, depuis le démarrage du cycle jusqu'à la sortie des enfants de la maternité. Deux phases ont été déterminées :

- le cycle de stimulation, avec ou sans ponction, avec ou sans transfert ;
- le suivi de la grossesse jusqu'à l'accouchement et à la période néonatale, incluant l'éventuel transfert en réanimation.

Les données permettant l'évaluation du coût ont été collectées à partir de diverses sources : nomenclature des actes NGAP 2003 [22], dictionnaire Vidal 2003 [23], et plan de médicalisation du système d'information (PMSI). Ce dernier codifie tous les séjours hospitaliers en groupes homogènes de maladies (GHM). Chaque code GHM correspond à un certain nombre de points ISA, servant ensuite à calculer le coût de l'acte selon la valeur du point ISA. Cette dernière varie selon l'année, la région et le type d'établissement hospitalier (public ou privé). Il existe cependant une valeur moyenne pour la France selon le type d'établissement. La différence entre les valeurs « public » et « privé » vient en grande partie de ce que les bases de calcul ne sont pas tout à fait les mêmes, notamment pour la prise en compte de certains actes médicaux. Pour plus de simplicité et par souci d'homogénéité, nous avons retenu, comme base, le point « public ». Les normes les plus récentes ont été prises, soit l'année 2000 pour les codes GHM [24], et l'année 2002 pour la correspondance en points ISA [25] et la valeur de ce dernier (13,19 FF, 2,0108 euros).

Les données permettant de juger l'efficacité ont été collectées à partir du bilan des centres autorisés à l'AMP pour 1999, de l'enquête FIVNAT et des méta-analyses publiées. De plus, le coût et les résultats des transferts d'embryons congelés (TEC) ont été inclus pour permettre une approche plus complète du coût d'un cycle et de son résultat final. En revanche, le coût des examens de bilan n'a pas été inclus.

2.1. Cycle de FIV

Le cycle de FIV a été divisé en quatre étapes : stimulation de l'ovulation, ponction, laboratoire et transfert d'embryons.

2.1.1. Stimulation de l'ovulation

Le calcul a pris en compte la pratique médicale habituelle et recommandée par le guide de bonnes pratiques en AMP : une consultation de spécialiste (CS) avant ou en début de cycle, la désensibilisation par agonistes du GnRH en protocole long (90 % des cycles), les produits de stimulation ovarienne, les injections à domicile par une infirmière (pour la plupart des femmes 12 injections, correspondant à la durée moyenne de stimulation), trois échographies (KE 60), cinq dosages d'estradiol (B 70), et un forfait clinique pour le monitoring (K 32).

L'usage des antagonistes du GnRH n'a pas été pris en compte en raison de leur caractère récent et non parfaitement réglé. Le coût du protocole long a été évalué en prenant le protocole le plus fréquent, c'est-à-dire la triptoréline en injection sous-cutanée quotidienne de 0,1 mg pendant 25 jours.

Le coût de la stimulation elle-même a été estimé à partir des données de consommation et du prix des spécialités. La consommation moyenne par cycle a été définie à partir des résultats publiés dans l'enquête FIVNAT, pour la stimulation avec FSH urinaire, lorsqu'elle était majoritaire (2602,5 UI, FIVNAT 1996–1997) et pour la FSH recombinante lorsqu'elle est devenue la règle (2369 UI, FIVNAT 2001). Le coût lui-même a été calculé pour les trois produits actuellement utilisés, pour la FSH urinaire, Fostimon® (**Genévrier, Sophia-Antipolis, France**), et pour la FSH recombinante, Gonal-F® (Serono, France) et Puregon® (Organon, France). Un prix par unité internationale (UI) a été calculé pour chaque forme de chaque spécialité, puis un prix moyen d'UI par spécialité a été estimé selon la répartition des diverses formes. Pour la FSH urinaire, en raison de son arrivée récente sur le marché français, cette répartition a été estimée selon celle des ventes pour mars et avril 2003, les données venant du groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistique (GERS) éditées mensuellement. Pour la FSH recombinante, pour laquelle existent des présentations riches en unités (1050 pour Serono, 600 et 300 pour Organon), la répartition a été calculée en optimisant la prescription. Ainsi, pour une stimulation par Gonal-F®, il a été considéré que les 2369 UI se répartissaient en deux flacons de 1050 UI, et 269 UI réparties de manière équitable entre ampoules venant de boîtes de cinq et de une ampoule à 75 UI. Pour Puregon®,

les 2369 UI ont été réparties en trois ampoules de 600 UI, une de 300 UI, et les 269 UI restantes à partir de boîtes de cinq ampoules à 75 UI. Ce mode de calcul sera discuté plus loin. En ce qui concerne les FSH recombinantes, il faut noter deux points : le prix du stylo a été ajouté au Puregon[®], en le divisant par 2, puisque, en France, le nombre moyen de cycles de FIV par femme est de 2, et le coût moyen d'une stimulation par r-FSH a été estimé par la moyenne des coûts du Puregon[®] et du Gonal-F[®]. Le prix moyen d'une unité a ainsi été estimé à 0,217 euros pour Fostimon[®], 0,458 euros pour Gonal-F[®] et 0,459 euros pour Puregon[®].

2.1.2. Ponction d'ovocytes

Le calcul a compris l'injection déclenchante d'HCG, l'acte de ponction (KC 41) et le forfait pour hospitalisation de jour (GHM 774).

2.1.3. Laboratoire

Le coût du laboratoire a été calculé en prenant en compte une répartition équilibrée entre les FIV conventionnelles (B 1600) et les ICSI (B 3300) et un taux de congélation (B 350) par ponction de 25 %, et en appliquant le nombre de B de chaque acte et le dernier prix du B (0,27 euros).

2.1.4. Transfert

Le coût du transfert a pris en compte l'acte lui-même (KC 25) et les traitements utilisés pour le soutien de la phase lutéale, les progestatifs et l'HCG, avec leur posologie habituelle, c'est-à-dire respectivement 200 mg/jour (94 % des cycles) et 1500 UI à trois reprises (40 % des cycles).

2.1.5. Événements indésirables

Enfin, ont été ajoutés les événements indésirables, essentiellement les hyperstimulations ovariennes, avec le code GHM 527, correspondant à 6438 points ISA. Leur coût par cycle a été calculé selon leur fréquence, généralement estimée à 1 %.

2.1.6. Conclusion sur le cycle

Les coûts du cycle de FIV ont été estimés à partir de ces coûts élémentaires. Deux coûts ont été calculés, celui d'un cycle complet (incluant ponction et transfert) et celui d'un cycle initié, en prenant en compte les échecs de chaque étape :

- le taux d'annulation a été estimé à partir des réponses des centres au bilan réglementaire des centres, en retenant ceux qui avaient rempli les informations sur les nombres de cycles initiés et de ponctions. Le taux d'annulation a ainsi pu être estimé, en France, à 12 % ;
- les taux de ponctions blanches et de transferts ont été estimés respectivement à 2 et 86,1 % par ponction (74,2 % par cycle initié) selon les données de FIVNAT ;
- le taux de grossesse a été estimé à 23 % par ponction pour les r-FSH, taux observé en France en 2000 sur l'ensemble des ponctions (FIV et ICSI), et deux taux ont été utilisés pour la u-FSH, selon les deux hypothèses de

différence retenues (3,7 et 0 %) : 19,3 et 23,0 %, en se référant pour le premier aux résultats de la méta-analyse de Daya [19,20], et pour le second à ceux de l'essai de Frydman et al. [10]. En termes de naissances, ces différences se traduiraient en une différence de 1500 et 0 enfants, respectivement.

2.2. Estimation du coût des grossesses

Le coût d'une grossesse a été estimé en la divisant en quatre périodes : début, grossesse évolutive, accouchement et période néonatale.

Au début, ont été pris en compte une échographie diagnostique (KE 16), le coût d'une fausse couche (GHM 545) et celui d'une GEU (GHM 543).

Pour la grossesse évolutive, le coût a été calculé selon la surveillance habituelle de la grossesse, c'est-à-dire sept consultations (CS), huit séances de préparation à l'accouchement (C2), une prise de sang (B 210 + B 30) et trois échographies systématiques (à chaque trimestre). Celle du 1^{er} trimestre est cotée KE 16 et, pour celles des deux derniers trimestres, il a été tenu compte de l'existence de pathologies (26 %), conduisant à un examen plus long et coté plus cher (KE 60), alors que dans les autres cas, l'examen était coté KE 30.

La répartition des modes d'accouchement est extraite du rapport FIVNAT, soit voie basse dans 67,8 % des cas (GHM 540) et césarienne dans 32,2 % (GHM 531).

En ce qui concerne le nouveau-né, le PMSI comprend des codes GHM synthétiques, qui permettent d'estimer le coût moyen, en points ISA, de la prise en charge d'un enfant selon son poids de naissance et son état vital (Tableau 1). Les pourcentages de nouveau-nés entrant dans les diverses catégories sont extraits de l'enquête FIVNAT. Les calculs ont regroupé les grossesses après FIV conventionnelle et ICSI, en raison du peu de différences observées dans les rapports FIVNAT.

En l'absence de données contraires, l'évolution des grossesses a été considérée comme identique selon le type de FSH utilisée pendant la stimulation de l'ovulation. Enfin, le coût moyen d'une grossesse a été calculé en prenant en compte les échecs, FCS (18,1 %) et GEU (2,5 %), les accouchements (79,4 %) et le coût néonatal. Celui-ci a été estimé en tenant compte du nombre moyen d'enfants par accouchement (1,282), et du coût de prise en charge de chaque enfant.

2.3. Estimation du coût des transferts d'embryons congelés

Des calculs équivalents aux précédents ont été effectués pour les transferts d'embryons congelés, tant en ce qui concerne les cycles que les grossesses. Ils sont cependant beaucoup plus simples pour les cycles. En effet, un cycle se résume dans la plupart des cas à un cycle artificiel avec une consultation (CS), une seule échographie (KE 22), suivi d'une injection d'HCG, d'une décongélation (B 150) et d'un

Tableau 1
Points ISA et pourcentages d'enfants selon le poids (en g) et l'état de santé à la naissance, après transfert « frais » ou congelé

A. Points ISA selon le poids (en g) et l'état de santé à la naissance					
État	Poids				
	< 1000	1000–1499	1500–1999	2000–2499	≥ 2500
Décédé	6000	4800	4070	4070	4070
Vivant	16800	8700	–	–	–
avec problème majeur	–	–	5965	3235	1350
sans problème majeur	–	–	3715	1210	620
sans problème	–	–	–	–	475
B. Pourcentages d'enfants selon le poids (en g) et l'état de santé à la naissance après transfert « frais » (FIVNAT 1997–2000)					
État	Poids				
	< 1000	1000–1499	1500–1999	2000–2499	≥ 2500
Décédé	0,41	0,18	0,14	0,16	0,23
Vivant	0,70	3,05	–	–	–
avec problème majeur	–	–	0,08	0,08	0,12
sans problème majeur	–	–	7,39	17,01	0,44
sans problème	–	–	–	–	70,01
C. Pourcentages d'enfants selon le poids (en g) et l'état de santé à la naissance, après transfert d'embryons congelés					
État	Poids				
	< 1000	1000–1499	1500–1999	2000–2499	≥ 2500
Décédé	0,12	0,37	0,12	–	0,12
Vivant	0,25	0,74	–	–	–
avec problème majeur	–	–	0,15	0,50	0,30
sans problème majeur	–	–	3,31	10,97	1,67
sans problème	–	–	–	–	81,38

transfert (KC 25). Le cycle artificiel classique comporte un œstrogène naturel (3 cp/jour 28 jours) et un progestatif (3 cp/jour 15 jours). Le traitement de soutien de la phase lutéale est le même que pour les cycles « frais ».

Le bilan des centres permet d'estimer le pourcentage de cycles initiés, mais sans transfert, à 13,9 %. Le taux de grossesse par transfert est de 14,3 %. Les grossesses se terminent un peu plus souvent par une FCS (20,5 %) ou une GEU (3,9 %). En revanche, les grossesses multiples étant moins fréquentes, le nombre moyen d'enfants par accouchement est plus faible (1,168), ce qui se traduit par une répartition plus favorable des poids et des états à la naissance (Tableau 1C).

2.4. Estimation du coût global

Le coût global de la fécondation in vitro a ensuite été calculé, sur l'ensemble d'une année, en fonction du coût des cycles, des grossesses, des TEC et de leurs nombres respectifs. Ce calcul a été effectué en prenant le nombre de ponctions répertoriées en 1999 (dernier bilan réglementaire paru), soit 40 000 ponctions, en estimant le nombre de cycles initiés (45 455) d'après le taux d'annulation (12 %). Les nombres de grossesses et d'enfants ont été estimés à partir du taux de grossesse, de l'évolution de ces grossesses et du nombre moyen d'enfants par accouchement. Le nombre de TEC répertoriés (8283) a ensuite été inclus de la même manière (13,9 % d'annulations) ainsi que les grossesses résultantes (1184). Les coûts ont ensuite été rapportés au nombre de grossesses et au nombre d'enfants. Aucune hypothèse n'a été

émise sur une différence entre les diverses FSH concernant le taux de congélation, le nombre d'embryons congelés ni les nombres de TEC, d'embryons décongelés ou le taux de grossesse après TEC, ni sur l'évolution des grossesses.

Les coûts ont été calculés en faisant l'hypothèse que toutes les stimulations d'une année seraient réalisées avec le même type de FSH.

Ainsi, le coût total d'un traitement pour FIV inclut non seulement le coût du produit, mais également le coût des conséquences de son utilisation et, donc, le coût de l'ensemble du processus qui va de la stimulation ovarienne à l'accouchement, en passant par le traitement des événements indésirables et les transferts d'embryon. Ces coûts ont été estimés selon les deux hypothèses de différence retenues.

3. Résultats

3.1. Coût d'un cycle de fécondation in vitro

Le calcul des coûts d'un cycle est rapporté au Tableau 2. Ce coût est présenté selon les deux types de stimulation étudiés, pour un cycle complet (comprenant stimulation, ponction, laboratoire et transfert). Il est divisé en quatre étapes, dont une seule, la stimulation, est différente selon le type de molécule. Celle-ci coûte 1121 euros pour un cycle sous u-FSH et 1658 euros pour un cycle sous r-FSH. Le coût de la ponction (incluant l'injection d'HCG) est de 548 euros. Le coût du laboratoire (685 euros) a été calculé en prenant en compte le pourcentage des diverses techniques : FIV

Tableau 2
Coût (en euros) d'un cycle de fécondation in vitro et d'un cycle de TEC ^a

Étapes	Eléments	Ponction		TEC
		u-FSH	r-FSH	
Stimulation de l'ovulation	Consultation	23	23	23
	Désensibilisation	209	209	–
	Stimulation	564	1101	19 ^b
	Infirmiers	55	55	–
	Echographies	113	113	42
	Dosages E2	95	95	–
	Forfait induction	61	61	–
	Sous-total	1121	1658	84
Ponction d'ovocytes	HCG	41	41	41
	Ponction	86	86	–
	Hospitalisation	421	421	–
	Sous-total	548	548	41
Laboratoire	Fécondation FIV ^c	216	216	–
	Fécondation ICSI ^c	445	445	–
	Congélation ^d	24	24	–
	Décongélation	–	–	20
	Sous-total	685	685	20
Transfert	Transfert	52	52	52
	Utrogestan	4	4	4
	HCG	2	2	2
	Sous-total	58	58	58
Événements indésirables	SHO ^e	10	10	–
Total Général		2422	2959	203

Euros arrondis à l'unité la plus proche.

^a TEC : Transfert d'embryons congelés.

^b Cycle artificiel (estrogènes et progestatifs).

^c 50 % du coût de l'acte biologique (432 euros pour la FIV, 891 euros pour l'ICSI), selon la répartition des techniques.

^d 25 % de l'acte biologique (94,5 euros), puisque 25 % des cycles en bénéficient.

^e Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : 1 % du coût moyen d'hospitalisation pour SHO (981,46 euros), en raison de sa fréquence.

(432 euros dans 50 % des cas), ICSI (891 euros dans 50 % des cas), congélation (94,50 euros dans 25 % des cas). Le coût du transfert a été estimé à 58 euros. Enfin, si le coût moyen d'une hospitalisation pour hyperstimulation ovarienne est de 981,46 euros, son coût par cycle a été estimé à 10 euros en tenant compte de sa fréquence (1 %).

Ainsi, un cycle de FIV complet coûte environ 2422 euros avec u-FSH et 2959 euros avec r-FSH.

Si l'on veut estimer le coût d'un cycle initié, il faut alors tenir compte des échecs de chaque étape. Ainsi, nous avons considéré les points suivants :

- l'étape de monitoring est la même (1121 euros pour la u-FSH et 1658 pour la r-FSH) ;
- en raison des annulations (12 %), 88 % des cycles arrivent à la ponction, amenant le coût de celle-ci à 483 euros par cycle débuté (dans les deux groupes) ;
- en raison des ponctions blanches (1,8 %), 86,2 % des cycles initiés ont une tentative de fécondation au laboratoire, diminuant le coût de celui-ci à 591 euros par cycle, pour les deux groupes ;
- finalement, 74,2 % des cycles initiés bénéficient d'un transfert, amenant son coût à 43 euros par cycle initié ;

- au total, les coûts par cycle initié deviennent respectivement 2247 pour la u-FSH et 2784 euros pour la r-FSH.

Si l'on considère l'ensemble de la France, à partir des données de 1999, et en faisant l'hypothèse que tous les cycles sont traités par le même inducteur, le coût atteint 96,9 millions d'euros pour la u-FSH et 118,4 millions d'euros pour la r-FSH, pour les cycles complets (stimulation, ponction, transfert) et, respectivement 102,1 et 126,6 millions d'euros pour les 45 455 cycles initiés.

3.2. Coût d'un cycle de transfert d'embryons congelés

Le coût d'un transfert d'embryons congelés est détaillé au Tableau 2. L'étape de monitoring (calculée pour un cycle artificiel) représente 84 euros, auxquels il faut ajouter 41 euros pour l'injection d'HCG. Le coût du laboratoire n'est que de 20 euros et le coût du transfert est identique à celui d'un transfert « frais ». Enfin, il n'existe pas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Au total, le coût d'un cycle avec transfert est de 203 euros. Si l'on considère que 13,9 % des cycles initiés ne bénéficient pas d'un transfert, le coût par cycle initié devient 195 euros.

Sur l'ensemble de la France, en 1999, le coût des transferts d'embryons congelés peut être estimé à 1,7 millions d'euros et, en prenant en compte les cycles initiés, mais annulés, pour ces transferts, à 1,9 millions d'euros.

3.3. Coût d'une grossesse après fécondation in vitro

Le coût d'une grossesse est rapporté au Tableau 3. Le suivi d'une grossesse depuis l'échographie, jusqu'à l'accouchement (non inclus), est le même que pour une grossesse naturelle, et représente 709 euros. Le coût de l'accouchement dépend de son mode, voie basse (2011 euros) ou césarienne (2926 euros). Son coût moyen a été estimé, en prenant en

Tableau 3
Coût d'une grossesse après ponction et fécondation in vitro

Étapes	Éléments	Coût par élément
Début de grossesse	Échographie diagnostique	30
Suivi grossesse	Visites prénatales	161
	Séances accouchement	280
	Prises de sang	65
	Échographie 1er trimestre	30
	Échographie 2ème trimestre	72
	Échographie 3ème trimestre	72
Accouchement	Voie basse ^a	1363
	Césarienne ^a	942
Nouveau-né	Selon poids et état à la naissance ^b	2048
Total	Grossesse et accouchement	5063
Issues défavorables	Fausse-couche	744
	Grossesse extra-utérine	2011

Euros arrondis à l'unité la plus proche.

^a Calculé en prenant en compte le coût des actes (voie basse 2011 euros et césarienne 2926 euros), avec leur répartition observée (67,8 et 32,2 %).

^b Calculé en multipliant le coût moyen d'un enfant (1597 euros) par le nombre moyen d'enfants par accouchement.

compte la répartition de ces modes (67,8 et 32,2 %), à 2305 euros. Enfin, le coût postnatal, calculé selon la répartition des poids et de l'état à la naissance (Tableau 1) est de 1597 euros par enfant, soit de 2048 euros par accouchement puisque le nombre moyen de nouveau-nés était de 1,282 par accouchement en FIV, sur la période considérée.

Ainsi, le coût total d'une grossesse avec accouchement est de 5063 euros. Pour estimer le coût d'une grossesse débutante, nous avons pris en compte les chances respectives que cette grossesse se termine par un accouchement (79,4 %) par une fausse couche (18,1 %) ou par une grossesse extra-utérine (2,5 %), et nous avons appliqué ces pourcentages aux coûts de ces issues. Ces coûts deviennent alors de 4020, 135 et 50 euros, pour un total de 4205 euros par grossesse clinique diagnostiquée.

En l'absence de données scientifiques, les coûts ont été considérés comme identiques selon les deux types de FSH utilisés pour la stimulation.

3.4. Coût d'une grossesse après transfert d'embryons congelés

En ce qui concerne les grossesses, les éléments du coût sont les mêmes que pour une grossesse après ponction. Il faut cependant noter quatre différences, concernant le taux de FCS (20,5 % au lieu de 18,1 %), celui de GEU (3,9 % au lieu

de 2,5 %), celui du mode d'accouchement (66 % par voie basse et 34 % par césarienne), ainsi que la répartition des poids de naissance. Celle-ci est plus favorable qu'après ponction, en partie au moins en raison du nombre plus faible de grossesses multiples (nombre d'enfants par accouchement de 1,168).

Ainsi, pour une grossesse avec accouchement, le coût moyen de l'accouchement diminue à 2322 euros, le coût néonatal à 1218 euros par enfant et à 1422 euros par accouchement et le coût total revient alors à 4454 euros par grossesse.

Pour une grossesse clinique, la répartition des terminaisons (75,6 % d'accouchements, 20,5 % de FCS et 3,9 % de GEU), appliquée au coût de chacun (4454, 744 et 2011 euros) permet de calculer leur coût moyen par grossesse clinique (3367, 153 et 78 euros). Ainsi, le coût moyen d'une grossesse clinique est de 3598 euros.

3.5. Évaluation globale

L'évaluation des coûts théoriques est donnée au Tableau 4. La première partie du tableau donne les coûts annuels des cycles, TEC et grossesses, selon les hypothèses ci-dessus. On observe une différence de 24,4 millions d'euros (en défaveur de la r-FSH) pour les cycles de ponction. En ce qui concerne les grossesses qui en sont issues, la

Tableau 4
Coûts de la FIV selon le type de FSH

A. Coûts détaillés						
	FSH recombinante			FSH urinaire		
	Nombre	Coût unité ^a	Coût total ^b	Nombre	Coût unité ^a	Coût total ^b
Cycles FIV	45 455	2 784	126,559	45 455	2 247	102,131
Cycles TEC	9 620	195	1,873	9 620	195	1,873
Grossesse FIV (1)	9 200	4 205	38,686	7 720	4 205	32,463
Grossesse FIV (2)	9 200	4 205	38,686	9200	4205	38,686
Grossesse TEC	1 184	3598	4,260	1 184	3 598	4,260

B. Coûts totaux, par grossesse et par enfant (somme des coûts des ponctions et TEC)					
		r-FSH	u-FSH (1)	u-FSH (2)	
Hypothèses	Gross-ponction	23%	19,3 % ⁽¹⁾	23,0 % ^c	
Coût France	Technique	128,432	104,005	104,005	
	Grossesse	42,946	36,723	42,946	
	Total	171,378	140,727	146,951	
Grossesses	N	10 384	8 904	10 384	
	Coût-grossesse	Technique	12 368	11 681	10 016
		Grossesse	4 136	4 124	4 136
Total		16 504	15 805	14 152	
Enfant	N	10 410	8 904	10 410	
	Coût-enfant	Technique	12 337	11 681	9 991
		Grossesse	4 125	4 124	4 125
Total		16 463	15 805	14 116	

1 : selon les résultats de la méta-analyse de Daya ;

2 : selon l'essai de Frydman (absence de différence).

Commentaire : dans la partie A du tableau, les coûts sont détaillés pour chaque étape. Ainsi, le coût unitaire d'une grossesse est considéré comme identique pour une grossesse individuelle, quel que soit le type de FSH, et c'est le nombre de grossesses obtenues qui fait la différence, pour le coût total, entre les hypothèses A et B. Dans la partie B, les coûts nationaux annuels de l'ensemble des cycles de FIV et de TEC (techniques) et de l'ensemble des grossesses (FIV et TEC) sont rapportés au nombre total de grossesses et d'enfants produits.

^a Euros.

^b Millions d'euros.

différence de coût va de 0, si les traitements ont la même efficacité, à 6,2 millions d'euros (en défaveur de la r-FSH) si la différence rapportée par Daya est réelle. Aucune différence n'a été considérée pour les TEC, pour lesquels il n'existe pas d'étude comparative publiée.

La deuxième partie du tableau fait la somme des coûts des cycles de ponction et de TEC, tant pour les cycles que pour les grossesses, toujours selon les deux hypothèses de différence. Un coût moyen par grossesse et par enfant a ensuite été calculé, en calculant le nombre de grossesses selon les hypothèses ci-dessus, et en appliquant, pour calculer le nombre d'enfants, les taux de naissance par grossesse des cycles de FIV (79,4 %) et de TEC (75,6 %) et les nombres d'enfants par accouchement (respectivement 1,282 et 1,168).

Ainsi, le coût total peut être estimé à 171,4 millions d'euros sous r-FSH et à une somme variant de 140,7 à 147 millions d'euros sous u-FSH. La différence entre les deux types de stimulation varie donc de 24 à 31 millions d'euros pour un nombre identique de tentatives. Le coût global par enfant varie ainsi de 14 116 à 15 805 euros pour la u-FSH (selon que les traitements soient équivalents ou que la r-FSH soit plus efficace de 3,7 %), et vaut 16 443 euros pour la r-FSH. Ces coûts deviennent respectivement 9991, 11 681 et 12 337 euros lorsqu'ils sont rapportés au seul cycle de stimulation.

4. Discussion

Ainsi, le coût de la fécondation *in vitro* en France est, sous r-FSH, proche de 172 millions d'euros, qui se répartissent en 129 millions pour les cycles et 43 millions pour les grossesses qui en sont issues. On note une influence importante des traitements de stimulation de l'ovulation sur le coût de la FIV, avec une augmentation de l'ordre de 25 à 30 millions d'euros sous FSH recombinante, selon les hypothèses de différences entre r-FSH et u-FSH, lorsque l'on prend en compte le coût des grossesses suivies. Le coût des cycles (hors grossesse) est augmenté de 24,4 millions d'euros, soit de près de 25 %.

Ces coûts ont été estimés à partir d'un certain nombre d'indicateurs et d'hypothèses qu'il convient de discuter. Les normes choisies sont les plus récentes publiées, c'est-à-dire la nomenclature générale des actes professionnels de 2003 (NGAP), le dictionnaire Vidal de 2003, le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) de 2002, et les données du bilan réglementaire des centres de FIV de 1999 pour les effectifs totaux de cycles et les rapports FIVNAT de 1994 à 2000 pour l'analyse des taux. Elles ont été établies sur des périodes différentes, ce qui peut être discutable. Dans l'idéal, il aurait fallu pouvoir disposer des normes de 2003, pour toutes. Cependant, celles-ci ne sont pas toutes disponibles. C'est notamment le cas du nombre d'unités utilisées sous stimulation par FSH urinaire, pour lequel les données de 1996–1997 ont été prises en compte. Il s'agissait de prendre la consommation de FSH au moment où elle

représentait la stimulation du « tout-venant ». Cette décision est la moins porteuse de biais, même si elle n'est pas entièrement satisfaisante. Il s'agit, là, d'un choix pragmatique, qui permet d'approcher le mieux possible la réalité actuelle. Par ailleurs, ces normes sont identiques pour les traitements comparés, ce qui permet d'éliminer les biais potentiels de manière presque certaine. Cependant, il sera utile de mettre à jour les résultats lorsque les dernières normes seront parues.

Une sélection a été opérée sur les modalités de blocage de l'ovulation, en ne retenant que les analogues agonistes du GnRH avec protocole long. Ce choix vise à diminuer les biais. En effet, ils représentent la modalité de loin la plus utilisée. Les protocoles courts sont administrés à un petit nombre de patientes, avec des résultats nettement inférieurs (sur le taux de grossesse moyen français), et les antagonistes sont utilisés depuis trop peu de temps et, de plus, ont un coût voisin. Le coût des agonistes a été calculé avec la triptoreline rapide, mais les coûts sont très proches, quels que soient le produit et la forme. Le coût global peut être sous-évalué en raison des incertitudes sur le nombre d'annulations, mal déclarées par de nombreux centres qui n'en ont, d'ailleurs, parfois pas connaissances (cycles débutés à l'extérieur du centre). Il serait utile d'insister pour que les annulations soient toutes enregistrées, sur le plan national, pour mieux apprécier le coût et le résultat exact de la FIV.

Le coût des unités de FSH dépend, pour chaque produit, de sa présentation. Les calculs de coût de stimulation ont été faits en prenant, pour la FSH urinaire, les statistiques de vente sur deux mois et, pour la FSH recombinante, l'hypothèse du meilleur ajustement possible des produits au nombre moyen d'unités utilisées. Ce calcul sous-évalue certainement une partie du coût puisque les patients reçoivent des présentations en boîtes et en ampoules qui, même lorsqu'ils ramènent au pharmacien les produits non utilisés, ne sont pas remises dans des boîtes neuves. Cette sous-évaluation est peut-être plus importante pour les produits recombinants qui ont des présentations avec un plus grand nombre d'unités. En ce qui concerne le coût par unité de produit, il est certes variable selon la présentation du produit, mais cette variation reste faible (de 0,21 à 0,26 euros pour la u-FSH et de 0,45 à 0,52 euros pour la r-FSH) et ne doit pas avoir un grand impact sur le coût global. En ce qui concerne le stylo Puregon[®], même s'il est théoriquement utilisable pendant quatre cycles, il a été compté pour deux seulement puisque c'est le nombre moyen de cycles par femme. Le coût des soins infirmiers peut être différent selon le taux d'auto-administration, notamment pour les recombinantes. Cependant, les analogues agonistes sont souvent administrés par des infirmier(e)s. En ce qui concerne les annulations, en l'absence de données montrant une différence selon le type de FSH, elles ont été considérées comme sans impact sur la comparaison des coûts.

S'agissant du coût du laboratoire, il a été calculé en faisant l'hypothèse que, actuellement, les FIV et les ICSI se répartissent de manière équivalente, ce qui a tendance à ne plus être le cas, les ICSI devenant majoritaires, avec, comme corollaire, une augmentation supplémentaire du coût global.

Ainsi, si la pratique de l'ICSI parvenait à atteindre 75 % des cycles, c'est-à-dire, dans notre exemple, à concerner 30 000 cycles (10 000 de plus), le coût serait augmenté de 115 euros par ponction soit de 4,6 millions d'euros au total. Cependant, en ce qui concerne la comparaison des FSH, il n'y a pas, dans FIVNAT, de relation entre la technique et type de FSH choisi.

Le taux d'annulation a été estimé à partir des bilans réglementaires, sur les centres qui les avaient fournis. Cependant, malgré l'obligation réglementaire, il n'est pas certain qu'ils soient tous comptabilisés, ce qui peut faire sous-évaluer le coût d'un cycle ; inversement, le coût pourrait aussi être légèrement surévalué dans la mesure où un protocole de blocage–stimulation a été compté pour tous les cycles initiés alors qu'une partie des annulations peut être plus précoce, bien que les médicaments aient déjà pu être achetés par les patients. De toute façon, en l'absence de données formelles, ces taux ont été comptés comme égaux dans les deux protocoles.

Un des grands intérêts de ce travail est également de prendre en compte le coût des grossesses dans l'évaluation économique de la procédure, de manière adaptée, puisque les grossesses après FIV sont, globalement, associées à des risques plus élevés que les grossesses spontanées, en raison notamment du nombre élevé de grossesses multiples et de risques liés aux caractéristiques des couples (âge, infertilité, etc.). Dans ce travail, le coût des grossesses a été rapporté au cycle de FIV, en prenant en compte à la fois les taux d'arrêts prématurés (FCS, GEU), le nombre d'enfant à la naissance et leur état de santé en période périnatale. C'est l'avantage du PMSI, qui permet d'associer à chaque enfant un coût global qui tient compte à la fois de son poids et de son état. Ceci permet de calculer un coût moyen lorsque l'on connaît la répartition des poids et des états, et de bien différencier entre cycle de ponction et cycle de TEC. On peut, par ailleurs, noter que si le coût d'une grossesse est d'environ 4500 euros, il n'est que d'environ 714 euros lorsqu'on le rapporte aux cycles initiés. Certes, prendre en compte le coût du suivi des grossesses et de l'accouchement pour comparer deux traitements, conduit à pénaliser deux fois le traitement le plus efficace, s'il est aussi plus coûteux. Il s'agit clairement d'une démarche économique, qui analyse l'impact des choix sur le budget d'une nation, notamment quand, comme en France, la société prend en charge les dépenses de santé. C'est tout le paradoxe du choix de santé publique entre l'aspect médical pur, où le seul critère serait l'efficacité, et la prise de conscience que l'activité médicale s'inscrit dans la société et que cette dernière fonctionne aussi sur des bases économiques. Si les coûts médicaux doivent être limités, il faut se poser la question du choix entre la limitation du nombre de patients à prendre en charge et celle du coût des traitements proposés, surtout si la différence d'efficacité est faible ou nulle. Cette question se pose déjà en France où l'augmentation des coûts de santé aboutit à un déficit budgétaire de plus en plus grand, mais est encore plus importante dans les pays en voie de développement dans lesquels les traitements onéreux sont souvent réservés à un tout petit nombre.

Enfin, il a paru important de prendre aussi en considération les TEC et les grossesses qui en résultent car ils font partie intégrante de l'AMP et qu'ils sont liés aux performances et aux choix stratégiques des centres d'AMP dans leur prise en charge des patients. Là aussi, c'est une attitude pragmatique qui a été choisie. En effet, en toute logique, on aurait dû choisir les TEC consécutifs aux ponctions d'une année, mais ces TEC peuvent survenir de quelques mois à plusieurs années après la ponction. Nous avons donc préféré compter la « production » AMP d'une année donnée en ajoutant aux ponctions de l'année les TEC de la même année, quelle que soit l'année de la ponction dont ils sont issus. En l'absence de données contraires, nous avons admis que le choix de la gonadotrophine n'influait pas le nombre d'embryons congelés et la proportion de TEC. C'est un point qu'il faudra peut-être revoir en fonction des données de la littérature ultérieure.

L'évaluation a volontairement laissé de côté la prise en compte des examens entrant dans le cadre du bilan d'infertilité. En effet, la plupart de ces examens ne sont pas spécifiques de la prise en charge pour FIV, mais peuvent être prescrits à tout couple consultant pour infertilité, selon son anamnèse, notamment à des couples qui ne recevront aucun traitement. Par ailleurs, leur pratique ne fait l'objet d'aucun enregistrement systématique, régional ou national. Il serait cependant intéressant de les étudier, dans un cadre spécifique, pour mieux appréhender le coût de l'infertilité de manière globale.

En ce qui concerne la comparaison des FSH, les données de la littérature sont très contradictoires et demandent confirmation, ce qui, de toute façon, n'est pas en faveur d'une différence importante. Les différences rapportées concernent parfois le taux de grossesse, parfois le nombre d'ovocytes collectés, parfois la durée de la stimulation ou le nombre d'unités internationales nécessaires à l'obtention d'une bonne réponse. Ainsi, à partir des six essais comparant r-FSH et u-FSH HP dans la première méta-analyse de Daya [8–10,12,17,18], et incluant 1447 patientes (728 dans le bras r-FSH et 719 dans le bras u-FSH), la r-FSH, est associée à une diminution significative de la durée de stimulation (10,8 vs 11,7) et du nombre d'ampoules (22,8 contre 28,8), mais, aussi, à une augmentation des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (3 contre 1,3 %).

Les différences de taux de grossesse sont, également, très variables d'une étude à l'autre, et même selon les méta-analyses [19–21], le maximum étant de 3,7 % ($p < 0,05$), et il est bien établi que les méta-analyses peuvent, par nature et malgré les précautions prises, être entachées de biais, notamment de celui de publication. On peut d'ailleurs souligner que la méta-analyse la plus récente réalisée par Al-Inany et al. [21] n'a pas, non plus, mis en évidence de différence entre la r-FSH et la u-FSH hautement purifiée, la u-FSH purifiée ou l'HMG. Il faut noter que cette méta-analyse intègre les données les plus récentes de la littérature et que les critères de sélection des études étaient plus stricts que ceux de la méta-analyse de Daya [19,20]. Dans ce sens, il est particulièrement

intéressant de noter que le seul essai randomisé en double insu [10] a montré exactement le même taux de grossesse clinique dans les deux groupes, la différence se faisant sur le nombre d'ovocytes et la dose totale de FSH. Enfin, dans un essai randomisé récent, portant sur 267 patients, Selman et al. [26] n'ont pas trouvé de différence significative de taux de grossesse, celui-ci étant même légèrement supérieur pour la u-FSH (46,5 vs 36,8 %, NS). Aucune différence n'a été mise en évidence sur le nombre d'ovocytes ni sur le nombre d'UI de FSH administrées. En revanche, le pourcentage d'ovocytes de grade 1, donc de meilleure qualité, était d'un point de vue statistique significativement plus élevé dans le groupe u-FSH que dans le groupe r-FSH. On doit enfin s'interroger sur la pertinence des critères d'efficacité indirects tels qu'une durée de stimulation raccourcie, un plus grand nombre d'ovocytes (sans que leur qualité soit prise en compte) alors que la finalité du traitement est d'obtenir une naissance. Dans ce cadre, la notion de NTT « Number To Treat » (patients, cycles) pour obtenir une naissance, serait intéressante à développer.

Il est clair que les taux de succès diffèrent d'une équipe à l'autre en fonction des modes de sélection des cas, de la technicité des équipes et du nombre d'embryons transférés. Nous avons retenu, pour notre analyse, un taux de 23 % qui est un taux moyen français, et les résultats seraient légèrement différents si le taux de grossesse était nettement plus élevé, mais ceci ne retentirait pas sur les éventuelles différences entre r-FSH et u-FSH. Pour éviter tout parti pris, nous avons volontairement fait le choix de considérer les deux hypothèses extrêmes, celle issue de la méta-analyse de Daya [19], qui repose sur l'effectif le plus élevé et conclut à une différence d'efficacité de 3,7 % en faveur de la r-FSH, et celle issue de l'essai le mieux conduit, en double insu [10], qui ne montre aucune différence pour le taux de grossesse évolutive par cycle initié (18 % dans les deux groupes), ni d'ailleurs pour le taux de grossesse clinique (OR = 0,83, IC à 95 %) : 0,40–1,74 pour la r-FSH contre la u-FSH). Même dans le premier cas, la différence de coût entre les deux traitements reste majeure.

Dans la littérature internationale, très peu d'évaluations économiques ont été publiées. On peut citer celle de Mantovani et al. [27] comparant Metrodin-HP® et Puregon® en Italie. Dans cette étude, le prix de la u-FSH était de 58 % inférieur au prix de la r-FSH. L'auteur avait pris comme différence entre r-FSH et u-FSH, les résultats d'une méta-analyse de 3 études [28], publiée en 1997, montrant qu'un traitement par Puregon® permettait d'obtenir environ 25 % de grossesses en plus (soit 7 % par cycle), par rapport à un traitement par Metrodin-HP® (Serono), différence qui n'a d'ailleurs pas été retrouvée dans les méta-analyses suivantes. Les auteurs ont effectué des simulations en prenant comme hypothèse une cohorte de 10 000 patientes suivies jusqu'à l'obtention d'une grossesse, avec un maximum de trois cycles de stimulation, et en incluant les TEC résultant des ponctions. Cette hypothèse était cohérente avec l'estimation, par un panel d'experts, du nombre de cycles de FIV en Italie

(environ 22 500). Ils ont ainsi calculé que la différence d'efficacité, retenue pour l'étude, entre les deux traitements permettrait d'obtenir 1255 grossesses supplémentaires (6221 contre 4966), pour 1866 cycles en moins. En revanche, l'utilisation de la r-FSH entraînerait une augmentation du coût annuel de 15,1 millions de dollars (environ 13 millions d'euros) par rapport à la u-FSH, en Italie. Rapporté aux 45 000 cycles français, l'écart serait de 26 millions d'euros, pour le coût du cycle seul, donc assez voisin de l'estimation faite dans ce travail.

Certes, l'abord économique proposé ici est essentiellement comptable, puisqu'il se place sous l'optique de l'assurance maladie. Il n'envisage pas d'autres aspects macroéconomiques, tels que les promesses économiques portées par les enfants conçus, par le développement industriel, etc. Cependant, en l'absence de données concluantes sur l'avantage réel des r-FSH, en termes d'efficacité, il reste que cet abord comptable concerne un aspect majeur de la santé publique, qui est de permettre l'accès aux soins au plus grand nombre. Or, l'évolution actuelle des dépenses de santé peut remettre en cause l'ensemble du système. De manière plus générale, on peut raisonnablement s'interroger sur la question du financement des innovations thérapeutiques, lorsqu'elles aboutissent à une élévation du coût, et de la nécessité de prendre en compte l'évaluation du service médical rendu pour déterminer la répartition des charges induites.

5. Conclusion

Ainsi, le coût total de la FIV, en France, approchera bientôt, avec l'augmentation progressive du nombre de cycles, 200 millions d'euros. Le coût par enfant est de l'ordre de 12 000 euros pour la technique seule et de l'ordre de 16 000 euros après imputation des dépenses liées de la grossesse et de la période natale. Ces dernières doivent être prises en considération en raison de leur niveau, plus élevé que pour des grossesses spontanées, lié tout particulièrement au niveau plus élevé de grossesses multiples, de prématurité et d'hypotrophie.

Cette étude montre également l'impact que peuvent avoir les pratiques médicales sur le coût de la prise en charge des patients. Dans ce cadre, il était particulièrement intéressant d'analyser les conséquences du choix du type de gonadotrophines, dont les différences d'efficacité, en termes de taux de grossesse, font l'objet d'un débat scientifique. Il apparaît clairement que l'utilisation de la r-FSH aboutit à une augmentation importante des dépenses annuelles de sécurité sociale, compris entre 24 et 31 millions d'euros, par rapport aux FSH urinaires, selon les hypothèses que l'on peut formuler sur les différences d'efficacité.

Au total, cette différence de coût pose le problème de l'impact économique des choix effectués, en termes de politique de santé publique. Cette étude n'aborde certes qu'un aspect de la question, l'aspect comptable, mais il s'agit d'un aspect primordial dans le contexte économique actuel. De

plus, c'est une question qui, au-delà des pays riches, se pose avec acuité pour ceux dont l'économie est moins forte et qui ne peuvent se permettre la généralisation de traitements chers. Enfin, il serait particulièrement intéressant de prolonger ce travail en analysant l'impact économique d'autres facteurs sur la FIV, comme l'âge des patientes, le type de blocage de l'ovulation, la technique de fécondation, le nombre d'embryons transférés, afin que les choix de chacun puissent être éclairés.

Références

- [1] FIVNAT Dossier FIVNAT 1996. Dix ans d'évolution de la FIV en France. 74p. Paris, 1996..
- [2] FIVNAT Dossier FIVNAT 1999. Bilan général 1994–1998 en France. 54p. Paris, 1999..
- [3] FIVNAT Dossier FIVNAT 2002. Bilan général 1997–2001 en France. 68. Paris, 2003..
- [4] Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi L, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion disease. *J Biol Chem* 2001;276:31479–82.
- [5] Reichl H, Balen A, Jansen CAM. Prion transmission in blood and urine: what are the implications for recombinant and urinary-derived gonadotrophins ? *Hum Reprod* 2002;17:2501–8.
- [6] Alvino H, Norman RJ, and Matthews CD. Recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F[®], Serono) compared to urinary follicle-stimulating hormone (Metrodin) in IVF cycles; a randomised control study. *Fertility Society of Australia–Australian Gynecological Endoscopy Society 1995 Annual Meeting (Abstract FSA 46)*.
- [7] Andersen AL, Loft A, Leerentveld R, Van Kamp A, Zech H, Hoomans E. A prospective trial comparing Puregon[®] 150 IU and Metrodin-HP 225 IU as a fixed dose regimen in IVF treatment. *Hum Reprod* 1998;13:185S (Abstract P-112).
- [8] Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH ; Gonal-F[®]) vs highly purified urinary FSH (Metrodin HP) : results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2133–9.
- [9] Franco JG, Baruffi RLR, Coelho J, Mauri AL, Petersen CG, Garbellini E. A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH vs highly purified urinary FSH. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:5–10.
- [10] Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F[®]) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000;15:520–5.
- [11] Hédon B, Out HJ, Hugues JN, Camier B, Cohen J, Lopes P, et al. Efficacy and safety of recombinant FSH (Puregon[®]) in infertile women pituitary-suppressed with triptorelin undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomised, assessor-blind, multicenter trial. *Hum Reprod* 1995;10:3102–6.
- [12] Lenton E, Soltan A, Hewitt J, Thomson A, Davies W, Ashraf N, et al. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) vs highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). *Hum Reprod* 2000;15:1021–7.
- [13] Manassiev NA, Davids WAR, Leonard T, Pavlovich B, Philips A, Tenekedjiev K. Initial results from the comparison of recombinant FSH and urinary FSH in an IVF programme. *Hum Reprod* 1997;12:265S (Abstract R-068).
- [14] O'Dea L., Loumaye E., Liu H. A randomised, comparative, multicenter clinical trial of recombinant and urinary human FSH in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *The American Fertility Society and The Canadian Fertility and Andrology Society 1993 Annual meeting. Program supplement S50-S51 (Abstract O-106)*.
- [15] Out HJ, Manaerts B, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT. A prospective, randomised, assessor-blind, multicenter study comparing recombinant and urinary human follicle-stimulating hormone (Puregon[®] vs Metrodin) in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:2534–40.
- [16] Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;63:77–86.
- [17] Schats R, De Sutter P, Bassil S, Kremer JAM, Tournaye H, Donnez J. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified human FSH. *Hum Reprod* 2000;15:1691–7.
- [18] Hoomans EHM, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon[®]) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999;14:2442–7.
- [19] Daya S, Gunby J. Recombinant vs urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999;14:2207–15.
- [20] Daya S. Updates meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) vs urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002;77:711–4.
- [21] Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant vs urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003;18:305–13.
- [22] Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP). Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociales (UCANSS, Mises à jour JO 2003).
- [23] Dictionnaire Vidal 2003. Paris: Éditions du Vidal; 2003.
- [24] Manuel des Groupes Homogènes de Maladies (GHM), Version 5.6, Vol 2. BO du Ministère de la Santé 2000/2bis.
- [25] Échelle Nationale des Coûts relatifs par GHM. 2002 année (ISA-V6).
- [26] Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 2002;78:1061–7.
- [27] Mantovani LG, Belisari A, Szucs T. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Hum Reprod* 1999;14:953–8.
- [28] Out HJ, Driessen SGAJ, Mannaerts BMJL, Coelingh Bennink HJT. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon[®]) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotrophins. *Fertil Steril* 1997;68:138–42.