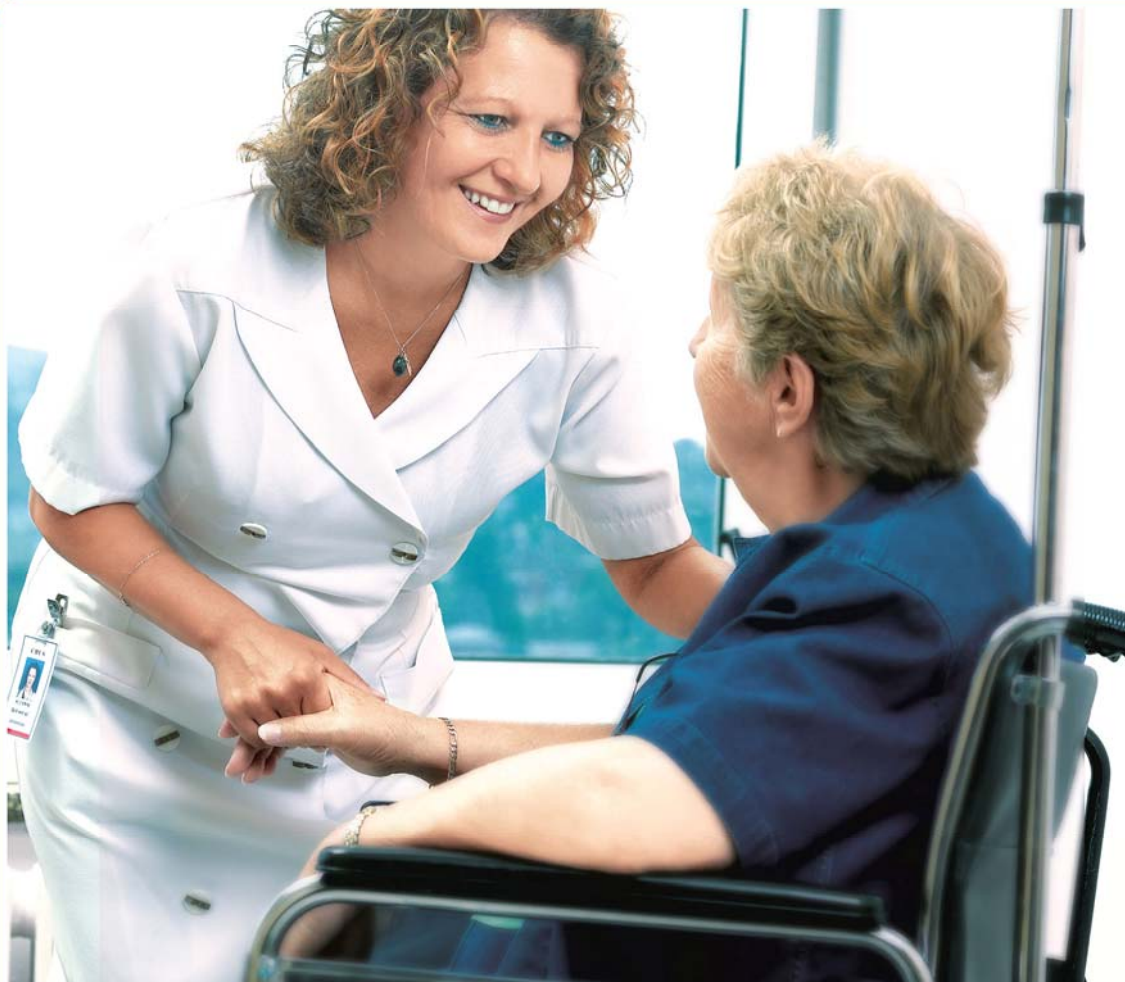


ÉVALUATION D'UN INCUBATEUR MUNI DE
LA TECHNOLOGIE « TIME-LAPSE » DANS
LE CADRE DE L'IMPLANTATION DE LA
CLINIQUE DE PROCRÉATION
MÉDICALEMENT ASSISTÉE DU CHUS

UETMIS

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ



© UETMIS 2013



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

www.chus.qc.ca

ÉVALUATION D'UN INCUBATEUR MUNI DE LA TECHNOLOGIE « TIME-LAPSE » DANS LE CADRE DE L'IMPLANTATION DE LA CLINIQUE DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE DU CHUS



Juin 2013

© UETMIS-CHUS, 2013

LA MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) est un regroupement d'experts dont les avis sont susceptibles d'influencer les décisions prises par l'administration hospitalière concernant les investissements en technologie de la santé, l'implantation des technologies émergentes et les changements dans la pratique des soins et les modes d'intervention en santé (distribution des soins et organisation des services). Le créneau privilégié par l'UETMIS est « l'évaluation des pratiques et des modes d'intervention en santé ». Les évaluations tiennent compte de plusieurs volets, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience des technologies, ainsi que les impacts éthiques, organisationnels et économiques liés à l'implantation et à l'administration des dites technologies. L'approche globale de l'UETMIS est de développer l'évaluation des technologies en respectant les priorités établies dans la planification stratégique et les projets conjoints avec le Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS.

UNITÉ D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ DU CHUS

Christian Bellemare, M. Sc.
Coordonnateur

Jean-François Fiset, Ph. D.
Conseiller en évaluation des technologies

Suzanne K. Bédard, T. M., B. A.
Conseillère en évaluation des technologies

Thomas Poder, Ph. D.
Conseiller-cadre en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative C1

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN 978-2-9812570-6-2

© UETMIS-CHUS, 2013

Pour tout renseignement sur ce document ou sur les activités de l'UETMIS du CHUS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
CHUS - Hôtel-Dieu
580, rue Bowen Sud
Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110, poste 11879

Pour citer ce document :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (UETMIS-CHUS). Évaluation d'un incubateur muni de la technologie « Time-Lapse » dans le cadre de l'implantation de la clinique de procréation médicalement assistée du CHUS – Rapport d'évaluation préparé par Jean-François Fisette (UETMIS juin-2013) Sherbrooke " 2013 ", XIII, 31 p.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

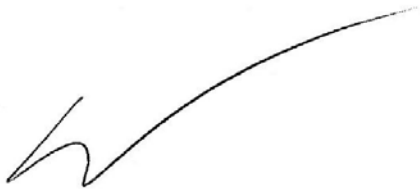
AVANT-PROPOS

ÉVALUATION D'UN INCUBATEUR MUNI DE LA TECHNOLOGIE « TIME-LAPSE » DANS LE CADRE DE L'IMPLANTATION DE LA CLINIQUE DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE DU CHUS

Le 5 août 2010, la gratuité des services de procréation médicalement assistée est entrée en vigueur au Québec. La mise en place d'un tel programme permet aux couples d'accéder plus facilement aux traitements contre l'infertilité. Présentement, il existe quatre centres de procréation médicalement assistée au Québec : le Centre de reproduction McGill, la clinique Ovo Fertilité (Montréal), la clinique Procréa (située à Montréal et à Québec) et le Centre de fertilité de Montréal. Pour répondre davantage à la demande, le ministère de la Santé et des Services sociaux prévoit mettre en place trois nouvelles cliniques publiques qui seront situées au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine) et au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Ces trois cliniques s'ajouteront à celle inaugurée en décembre 2011 par le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM).

Intégrer une telle clinique dans les activités du CHUS doit être méticuleusement planifié dans le but de créer des conditions optimales d'intervention. De toute évidence, l'opérationnalisation de cette clinique sera confrontée à un contexte difficile. Dans un premier temps, les taux de succès des traitements contre l'infertilité sont traditionnellement faibles. Ajoutons à cela le bassin de personnel qualifié pour ce type d'intervention qui est très limité et l'inexistence de programme de formation qui accentue cette dernière problématique.

Dans ce contexte, une diversité de nouvelles techniques et d'instruments a été développée afin d'améliorer les conditions d'intervention. À cet égard, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHUS a été mandatée pour évaluer l'utilisation d'un incubateur muni de la technologie « time-lapse » qui a pour but d'améliorer une étape cruciale de la procédure de procréation médicalement assistée : l'évaluation des embryons permettant la sélection du meilleur candidat à transférer dans l'utérus de la future mère. C'est sous l'angle d'une revue systématique de la littérature que l'UETMIS a amorcé l'analyse de cette technologie. Plus précisément, les volets suivants ont été abordés : la sécurité, l'efficacité, les ressources humaines et les coûts.



Christian Bellemare, M.Sc
Coordonnateur de l'UETMIS, DQPEP, CHUS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteur

M. Jean-François Fiset, Ph. D. Conseiller en évaluation des technologies
UETMIS, DQPEP, CHUS

Collaborateurs

M. Alain Choquette Chef de projet
Bureau de projets, DISC, CHUS

M^{me} Ann Villeneuve, M. Sc. Embryologiste
DISC, CHUS

D^{re} Béline Carranza-Mamane, M.D. Obstétricienne et gynécologue
CHUS

M. Christian Bellemare, M. Sc. Coordonnateur
UETMIS, DQPEP, CHUS

M^{me} Guylaine Dubois Chef clinico-administratif
Programme-clients en biologie médicale, DISC,
CHUS

Correction d'épreuves

M^{me} Monique Robillard Agente administrative
UETMIS, DQPEP, CHUS

Relecture

M^{me} Suzanne K. Bédard, T.M. B.A. Conseillère en évaluation des technologies
UETMIS, DQPEP, CHUS

M. Thomas Poder, Ph.D. Conseiller-cadre en évaluation des technologies,
UETMIS, DQPEP, CHUS

M. Renald Lemieux, Ph.D. Directeur adjoint
DQPEP, CHUS

Mise en page

M^{me} Monique Robillard Agente administrative
UETMIS, DQPEP, CHUS

Lecture et approbation

M. Christian Bellemare, M.Sc. Coordonnateur
UETMIS, DQPEP, CHUS

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé par M. Jean-François Fiset de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de la Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance du CHUS à la demande de la Direction interdisciplinaire des services cliniques. Nous tenons à remercier M. Alain Choquette (chef de projet), M^{me} Ann Villeneuve (embryologiste), D^{re} Béline Carranza-Mamane (obstétricienne et gynécologue), M. Christian Bellemare (coordonnateur de l'UETMIS) et M^{me} Guylaine Dubois (chef clinico-administratif) pour leur généreuse collaboration à la réalisation de ce rapport.

DIVULGATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS :

Aucun conflit à signaler

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
DQPEP	Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance
FDA	Food and Drug Administration
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
PMA	Procréation médicalement assistée
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

RÉSUMÉ

À la suite de la fécondation *in vitro*, les embryons sont observés une fois par jour pendant un maximum de cinq à six jours à l'aide d'un microscope situé à l'extérieur de l'incubateur. Cette procédure conventionnelle a pour but d'évaluer le développement des embryons afin de sélectionner le meilleur candidat à transférer dans l'utérus de la future mère. Une alternative à cette méthode a récemment été développée par l'intermédiaire d'un incubateur muni du système d'imagerie « time-lapse ». Cette nouvelle technologie se distingue de l'incubateur traditionnel par l'intégration d'un microscope numérique à l'intérieur de l'appareil. Cette particularité du « time-lapse » permet non seulement de réduire la sortie des embryons à l'extérieur de l'incubateur, mais aussi d'observer plus fréquemment les embryons.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'évaluer les bénéfices potentiels du nouveau mode d'intervention associé à l'incubateur « time-lapse » et d'analyser l'impact de la technologie « time-lapse » sur les embryons. C'est sous l'angle de la sécurité, de l'efficacité, des ressources humaines et des coûts que le « time-lapse » a été évalué. Les trois principales bases de données utilisées pour notre recherche dans la littérature étaient MEDLINE, Scienccdirect et The Cochrane Library. De plus, nous avons complété notre recherche dans trois périodiques spécialisés, soit *Fertility and Sterility*, *Placenta* et *Human Reproduction*. Finalement, la bibliographie des articles recensés a été examinée, de même que le registre du « clinicaltrials.gov ».

Notre recherche dans la littérature nous a permis de recenser un total de 463 articles. Parmi ceux-ci, 20 ont été retenus pour l'évaluation du « time-lapse ». L'analyse des données probantes disponibles a permis de constater que la sécurité des embryons qui sont incubés dans le système « time-lapse » est identique à la technologie conventionnelle. De plus, l'incubateur « time-lapse » procurerait des avantages pour l'établissement en termes de ressources humaines. Pour ce qui est du volet de l'efficacité, des bénéfices potentiels pourraient être réalisés. Advenant la confirmation que la technologie « time-lapse » permettrait d'améliorer la sélection des embryons, des économies de coûts pourraient être réalisées. Selon les critères de notre analyse, nous recommandons l'acquisition de cette technologie sous certaines conditions. En premier lieu, un programme de recherche et de développement devra être initié en vue d'optimiser l'évaluation des embryons et d'améliorer leur sélection. De plus, dans un contexte de pénurie de main-d'œuvre qualifiée pour les activités de procréation assistée, il est recommandé de mettre à contribution les images générées avec l'imagerie « time-lapse » pour la formation du nouveau personnel. Finalement, les images générées par la technique d'observation « time-lapse » devront s'intégrer au système informatique du CHUS afin de faciliter leur gestion.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
AVANT-PROPOS	iii
ÉQUIPE DE PROJET	v
REMERCIEMENTS	vii
ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	ix
RÉSUMÉ	xi
CHAPITRE 1	
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2	
PROBLÉMATIQUE	3
CHAPITRE 3	
OBJECTIF D'ÉVALUATION	7
3.1 Question décisionnelle	7
3.2 Objectif	7
3.3. Hypothèse de recherche	7
CHAPITRE 4	
MÉTHODOLOGIE	9
4.1 Recensement des écrits	9
4.2 Critères de sélection des articles	9
4.3 Critères utilisés pour l'évaluation de la preuve et la gradation des recommandations	10
CHAPITRE 5	
RÉSULTATS	13
5.1 La sécurité des embryons	13
5.2 L'efficacité de la nouvelle méthode de sélection	16
5.3 Les ressources humaines	18
5.4 Les coûts	20
CHAPITRE 6	
DISCUSSION	21
CHAPITRE 7	
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	25
7.1 Conclusions	25
7.2 Recommandations	25
ANNEXE	27
RÉFÉRENCES	29

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

L'infertilité est habituellement définie comme étant une incapacité à procréer en moins d'un an lorsqu'aucun moyen de contraception n'est utilisé (Bushnik *et al.* 2012). Selon ces auteurs, 15,7 % des couples canadiens avaient un problème d'infertilité en 2009-2010, ce qui est nettement en progression comparativement aux données de 1984 (5,4 %) et 1992 (8,5 %). Bien que cette définition de l'infertilité soit largement utilisée dans différentes études, les auteurs reconnaissent que celle-ci est sujette à plusieurs variations et que conséquemment, les estimations qui en découlent peuvent différer. À titre d'exemple, dans l'étude de Bushnik *et al.*, lorsque les couples n'ayant pas eu de relation sexuelle durant l'année et ceux ne désirant pas de grossesse ont été exclus, les taux pour 2009-2010 baissent à 11,5 % (Bushnik *et al.* 2012).

Diverses raisons peuvent expliquer l'infertilité chez les couples. Du côté de l'homme, notons par exemple qu'une faible concentration de spermatozoïdes ou leur mauvaise qualité peuvent expliquer les difficultés à concevoir. Ajoutons à cela, des anomalies des conduits du système reproducteur et des infections transmises sexuellement qui sont d'autres facteurs impliqués dans cette condition médicale. Quant à la femme, des troubles ovulatoires, l'obstruction des trompes de Fallope, l'endométriose, des problèmes hormonaux et des infections transmises sexuellement sont des causes qui peuvent expliquer l'incapacité à procréer. Finalement, il peut arriver que les outils diagnostiques ne permettent pas de déceler le problème en cause chez l'homme et la femme : l'infertilité sera ainsi qualifiée d'inexpliquée.

Plusieurs procédures permettent de contrer les problèmes d'infertilité et celles-ci sont regroupées sous le thème de la procréation médicalement assistée (PMA). Dans un premier temps, le bilan de base du couple infertile permet d'approfondir les causes du problème et de mieux le diriger vers un traitement adéquat. Parmi les techniques utilisées, un traitement médicamenteux peut être envisagé afin de stimuler la production d'ovules ou de spermatozoïdes. Certaines interventions chirurgicales sont aussi des options disponibles pour corriger des anomalies du système reproducteur. Un autre type d'intervention, appelé insémination artificielle, consiste à injecter un échantillon de sperme directement dans l'utérus. Finalement, la fécondation peut être effectuée en dehors du corps de la femme (*in vitro*). À ce sujet, il est possible de mettre en contact les spermatozoïdes de l'homme avec les ovules de la femme dans un environnement contrôlé. Lorsque le spermatozoïde est incapable de pénétrer l'ovule, il est possible d'injecter directement un spermatozoïde à l'intérieur de l'ovule à l'aide d'une aiguille fine.

L'embryon issu de la fécondation *in vitro* (FIV) sera transféré dans un flacon de culture, puis déposé dans un incubateur dans le but de favoriser son développement. Dans la mesure du possible, les conditions créées à l'intérieur de cet appareil tentent de reproduire l'environnement présent dans l'utérus de la femme. À cet égard, une température correspondant à celle du corps humain (37°C) se doit d'être maintenue (Gilligan 2010). De plus, dans le but de recréer la concentration d'O₂ dans les trompes de Fallope et l'utérus (estimé à environ 1,5 – 9 %), une atmosphère réduite en oxygène (5 %) est habituellement utilisée (Nakagawa *et al.* 2010). Cette concentration d'O₂ est inférieure à celle de l'atmosphère ambiante (21 %). Le maintien du pH à des niveaux physiologiques (7,2 – 7,3) est également primordial lors du développement embryonnaire. En ajustant la concentration de CO₂ dans l'incubateur à 5%, ce qui est bien supérieur à l'air ambiant (0,03%), le contact entre le bicarbonate de sodium et cette

molécule gazeuse assure un maintien du pH (Quinn, Cooke 2004). Suite au développement embryonnaire dans cet environnement artificiel, le ou les embryons seront retirés de l'incubateur pour être transférés dans l'utérus de la future mère. Cette étape de la PMA est habituellement effectuée à un maximum de 5-6 jours suivant la fécondation.

À la suite de la FIV, il peut y avoir conservation des embryons par cryopréservation (Vanderzwalmen *et al.* 2006). Cette pratique est très utile, car elle permet d'utiliser les embryons pour une deuxième grossesse ou lorsque l'implantation dans l'utérus de la femme a échoué : l'étape de la fécondation n'a alors pas à être effectuée à nouveau. Notons qu'il est aussi possible de conserver les spermatozoïdes et les ovules par cryopréservation (Wennerholm *et al.* 2009). Cela dit, les taux de grossesses obtenus avec des gamètes ou des embryons congelés sont comparables à ceux observés lorsqu'il n'y a pas eu de cryopréservation (Herrero, Martinez & Garcia-Velasco 2011).

Dans un contexte d'augmentation de l'infertilité au Canada et des coûts très élevés associés à ce type de procédure, il y a fort à parier que le programme québécois de financement des traitements contre l'infertilité connaîtra un succès considérable dans les prochaines années. Cinq cents cycles¹ par année sont prévus initialement pour la clinique de procréation médicalement assistée du CHUS : ce nombre pourrait éventuellement augmenter à 800 afin de répondre à la grande demande. Ainsi, les patients infertiles et désireux de concevoir pourront compter sur le programme de PMA du gouvernement qui couvre les frais relatifs suivants : le prélèvement d'ovules ou de tissus ovariens, le prélèvement de sperme par technique chirurgicale, la fécondation *in vitro*, le diagnostic génétique préimplantatoire et l'implantation d'embryons frais ou congelés. De surcroît, la médication en lien avec le processus de PMA est aussi couverte par le régime d'assurance médicament du Québec ou privé depuis 2010 (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2010). Finalement, lorsqu'une première tentative de FIV échoue, la patiente a la possibilité d'initier un nouveau cycle de fécondation. En ce sens, le programme québécois en matière de procréation assistée couvre trois cycles stimulés de FIV ou six cycles naturels.

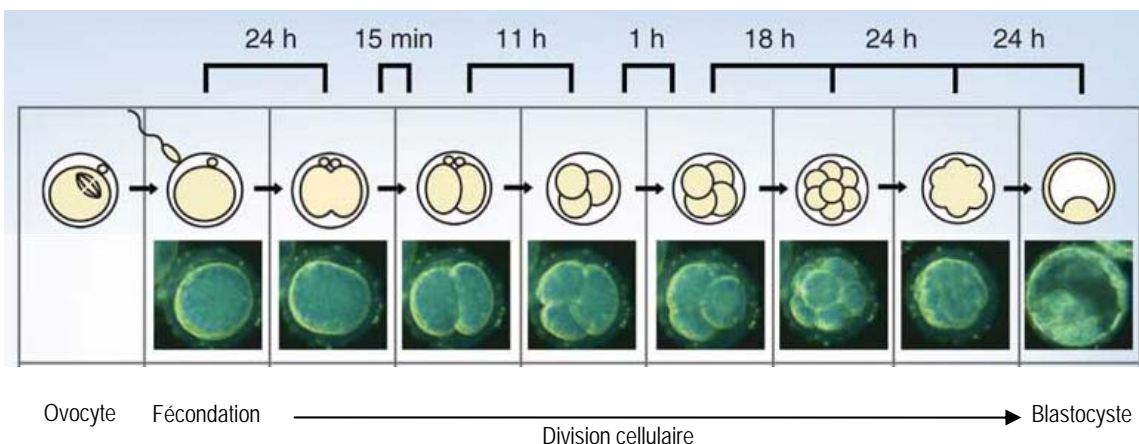
¹ Les étapes comprises entre la stimulation ovarienne et le transfert d'embryon dans l'utérus de la femme définissent un cycle.

CHAPITRE 2

PROBLÉMATIQUE

À la suite de la FIV, le ou les embryons sont transférés dans un flacon de culture et par la suite déposés dans un incubateur sous environnement contrôlé. Comme nous pouvons le voir dans la figure 1, la fécondation du gamète féminin (ovocyte) engendrera une série de divisions cellulaires et l'embryon généré atteindra une structure plus complexe que l'on nomme « blastocyste ». Lors de ce processus, l'embryologiste effectue de manière conventionnelle une évaluation quotidienne (sous microscope) de la morphologie des embryons dans le but d'en sélectionner un ou plusieurs qui seront transférés dans l'utérus de la femme. À un stade précoce (2 à 3 jours suivant la fécondation), la sélection d'un ou plusieurs embryons est bien souvent problématique étant donné la faible fréquence d'observation effectuée à ce stade du développement (Hashimoto *et al.* 2012). Par conséquent, il n'est pas rare que les cliniques optent pour une culture prolongée des embryons, jusqu'au stade de blastocyste (5 à 6 jours suivant la fécondation), afin de s'assurer de leur bon développement et de leur viabilité (Meseguer *et al.* 2011).

Figure 1. Division cellulaire de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste, suite à la fécondation *in vitro*. La partie supérieure de la figure illustre la division des cellules, alors que la partie inférieure correspond à des images provenant d'observations sous microscope. Image modifiée provenant de (Wong *et al.* 2010).



Dans ce contexte où les embryons sont déposés dans un incubateur, seulement 50 à 70 % de ceux-ci vont se développer en blastocystes (Wong *et al.* 2010). Ainsi, l'étape de la sélection d'un ou de plusieurs embryons en prévision du transfert chez la femme est cruciale, car elle permet d'écartier ceux dont le développement est compromis (Boyer, Boyer 2009). Afin de contrer l'incertitude quant à l'évaluation des embryons et de maximiser le succès de la FIV, il est devenu courant d'implanter plus d'un embryon dans l'utérus de la femme. Cependant, cette pratique augmente les cas de grossesses multiples, ce qui est problématique dans la mesure où la morbidité maternelle est 7 fois plus élevée dans les cas de grossesses multiples comparativement à une grossesse simple (Wimalasundera, Trew & Fisk 2003). De plus, selon ces derniers auteurs, la mortalité périnatale est 4 fois plus élevée chez les jumeaux et 6 fois plus élevée

chez les triplets. Afin de contrer cette situation, le gouvernement du Québec a instauré une politique de transfert d'un embryon unique en FIV. En conséquence, pour les 2403 cycles de FIV effectués dans les 6 premiers mois du programme gouvernemental (d'août 2010 à février 2011), les taux de grossesses multiples québécois sont passés de 27,2 % en 2009 à 5,2 % (Bissonnette 2011). Cependant, cette pratique réalisée avec la méthode conventionnelle a fait diminuer les taux de grossesses cliniques de 42,8 % en 2009 à 30,4 % sur cette même période (Bissonnette 2011).

Les méthodes d'évaluation ont beaucoup évolué depuis les 25 dernières années et ont permis l'identification d'éléments morphologiques clés qui sont très utiles à la prédiction d'embryons de bonne qualité (Baczowski, Kurzawa & Glabowski 2004). De façon conventionnelle, l'observation est limitée à un maximum de 1 par jour, afin de restreindre l'exposition des embryons à l'environnement extérieur de l'incubateur qui est inadéquat à leur développement. Étant donnée la nature très dynamique du développement des embryons, cette faible fréquence d'évaluation restreint beaucoup la détection d'événements clés qui se produisent entre les points d'observation (Meseguer *et al.* 2011). De plus, l'évaluation effectuée de façon conventionnelle est sujette à des variations lorsqu'elle est réalisée par des observateurs différents, et ce, à l'intérieur d'une même clinique (Filho, Noble & Wells 2010). Selon ces auteurs, certains critères d'évaluation morphologiques sont trop subjectifs et jusqu'à un certain point, il peut aussi y avoir un manque de reproductibilité dans les observations faites par le même embryologiste. Par exemple, les lignes directrices pour l'évaluation du noyau (structure interne de la cellule qui contient le matériel génétique et qui est visible au microscope) sont basées sur des termes tels que « alignement rapproché » et « bien séparé ». De fait, puisque ces paramètres sont évalués de manière qualitative, ils peuvent être interprétés différemment. De plus, lorsque l'observation des embryons est effectuée une fois par jour, plutôt que de façon continue, Montag *et al.* rapportent que l'évaluation peut être erronée dans la mesure où les résultats obtenus à un temps donné pourraient être différents quelques heures avant ou après l'observation (Montag, Liebenthron & Köster 2011). Les auteurs en viennent à cette conclusion après avoir comparé des images d'embryons saisies à 40 heures suivant la fécondation avec celles obtenues à 38 et 42 heures : 49,1 % et 32,6 % des embryons, pour ces temps respectifs, ne présentent pas les mêmes caractéristiques d'évaluation. La même situation est aussi rapportée pour une fenêtre d'observation conventionnelle à 19-20 heures suivant la fécondation comparativement à des images capturées à 16-18 heures : parmi les embryons évalués, 33,8 % ont des résultats différents.

Afin de contrer cette problématique associée à l'incubateur conventionnel, un nouveau système d'observation par imagerie « time-lapse » permettrait d'améliorer la précision d'évaluation des embryons en éliminant les variations entre les cliniques et à l'intérieur même du laboratoire (Filho, Noble & Wells 2010). Plus précisément, la technologie « time-lapse » de la compagnie « Unisense FertiliTech », approuvée par la « Food and Drug Administration » (FDA) en 2011, permet de capturer une grande quantité d'images d'embryons par l'intermédiaire d'un microscope numérique intégré à l'intérieur de l'incubateur. Présentement, « Unisense FertiliTech » est la seule compagnie qui offre l'incubateur « time-lapse » en Amérique du Nord (vendu sous le nom « Embryoscope ») et est présentement en attente d'approbation de Santé Canada. Deux caractéristiques majeures définissent cette technologie. Tout d'abord, en comparaison avec le système conventionnel, les embryons n'ont pas à être déplacés à l'extérieur de l'incubateur pour effectuer une évaluation : le microscope à l'intérieur de l'instrument capture de façon automatisée les images qui sont sauvegardées dans le système informatique. En second lieu, il est possible de capturer une quantité beaucoup plus importante de photos : le nombre d'images générées est cependant dépendant du nombre de flacons de culture utilisés dans l'incubateur. Lorsqu'un seul flacon (contenant 12 embryons) est utilisé dans l'instrument, il est possible de capturer un maximum d'une photo d'un embryon toutes les 5 minutes. Dans le cas où six flacons sont utilisés (capacité maximale de

l'instrument, soit 72 embryons), une photo toutes les 20 minutes peut être générée. Ajoutons aussi que l'image peut être capturée sous 9 plans différents. La technologie « time-lapse » se distingue ainsi du système conventionnel dans lequel un maximum d'une seule photo par jour est capturée, et ce, à l'extérieur de l'incubateur.

Comme nous pourrions constater dans ce rapport d'évaluation, les enjeux principaux de la technologie « time-lapse » sont la possibilité de faire un meilleur suivi du développement embryonnaire, de mettre au point de nouveaux critères de sélection des embryons et de les appliquer en clinique afin d'améliorer le succès de la procédure en PMA. Principalement, la comparaison entre les deux technologies n'est donc pas orientée vers les caractéristiques des deux types d'incubateurs, mais bien sûr la capacité de sélection des embryons (mode d'intervention). Considérant les avantages associés à un tel système d'incubation, le CHUS aimerait acquérir la technologie « time-lapse ».

CHAPITRE 3

OBJECTIF D'ÉVALUATION

3.1 Question décisionnelle

Dans le cadre de l'aménagement d'une clinique de procréation médicalement assistée (PMA), le CHUS devrait-il acquérir des incubateurs à embryons humains munis du système d'imagerie numérique « time-lapse »?

3.2 Objectif

L'objectif principal de ce rapport d'évaluation est d'analyser le nouveau mode d'intervention de l'incubateur « time-lapse » qui consiste en une nouvelle méthode de sélection des embryons. L'objectif secondaire est d'analyser l'impact de la technologie « time-lapse » sur les embryons. Cette évaluation permettra d'émettre des recommandations sur l'acquisition de cette nouvelle technologie.

3.3. Hypothèse de recherche

L'hypothèse de recherche testée est la suivante :

« L'acquisition d'incubateurs munis du système d'imagerie numérique « time-lapse » pour la clinique de PMA du CHUS procurera des bénéfices pour l'établissement en terme de sécurité, d'efficacité, de ressources humaines et de coûts. »

CHAPITRE 4

MÉTHODOLOGIE

4.1 Recensement des écrits

L'évaluation a été réalisée selon une démarche de revue de la littérature systématique. La période de publication était de mars 1997 à avril 2012. Un seul chercheur a procédé à la sélection des études et à l'extraction des résultats.

Les trois principales bases de données utilisées étaient MEDLINE (par l'intermédiaire de l'interface Pubmed), Sciencedirect et The Cochrane Library. Les périodiques spécialisés suivants ont été consultés: Fertility and Sterility, Placenta et Human Reproduction. À la suite de cette première phase d'extraction, la bibliographie des articles retenus a été examinée afin de relever d'autres références pertinentes. Finalement, nous avons effectué une recherche dans le registre du « clinicaltrials.gov » afin de vérifier la présence de données cliniques qui n'ont pas encore été publiées.

Les mots clés utilisés afin de guider notre recherche sont les suivants :

- « Time-lapse »
- « Embryon/embryo »
- « Infertilité/infertility »
- « Fécondation *in vitro*/in vitro fertilization »
- « Procréation médicalement assistée/assisted reproduction »

4.2 Critères de sélection des articles

Critères d'inclusion

- Études en anglais et en français
- Études en lien avec la fécondation *in vitro*
- Études effectuées dans un contexte clinique de procréation médicalement assistée

Critères d'exclusion

- Études sur les animaux

4.3 Critères utilisés pour l'évaluation de la preuve et la gradation des recommandations

Afin de nous permettre d'évaluer la qualité de la preuve et la force des recommandations, nous avons utilisé le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Guyatt *et al.* 2008b).

Dans un premier temps, ce système consiste à établir la qualité de la preuve scientifique de l'estimation de l'effet. Quatre niveaux peuvent être établis (Balslem *et al.* 2011). Cette preuve est élevée lorsque nous avons fortement confiance que l'effet réel se rapproche de l'estimation. Elle est modérée lorsque nous avons modérément confiance en notre estimation. L'effet réel est probablement proche de cette estimation, mais il se pourrait qu'il y ait une différence considérable. Dans le cas où le niveau de la preuve est faible, cela implique que l'effet réel pourrait s'écarter considérablement de l'estimation : notre confiance en l'estimation est limitée. Finalement, le dernier niveau de qualité est très faible dans le cas où notre confiance vis-à-vis l'estimation est considérablement basse et celle-ci est fort probablement différente de l'effet réel.

Nous avons utilisé la grille publiée par le groupe de Balslem *et al.* (présentée plus bas) afin d'établir la qualité de la preuve. Les résultats de notre analyse sont contenus dans le tableau 2.

Tableau 1. Critère d'évaluation de la qualité de la preuve. Les données du tableau proviennent de (Balslem *et al.* 2011) et ont été traduites en français.

Type d'étude	Qualité initiale de la preuve	Qualité plus faible si	Qualité plus forte si	Qualité finale de la preuve
Études randomisées	Élevée	Risque de biais (-1) Grave (-2) Très grave	Ampleur de l'effet (+1) Important (+2) Très important	Élevée (++++)
Études d'observation	Faible	Inconsistances (-1) Grave (-2) Très grave	Dose réponse (+1) Évidence d'un gradient	Modérée (+++)
		Comparaisons indirectes (-1) Grave (-2) Très grave	Tous les possibles facteurs de confusions devraient (+1) Occasionner une réduction de l'effet démontré	Faible (++)
		Imprécision des données (-1) Grave (-2) Très grave	ou (+1) Suggérer un possible effet en absence d'effet démontré	Très faible (+)
		Biais de publication (-1) Grave (-2) Très grave		

La force de la recommandation sera établie en tenant compte des critères présentés par (Guyatt *et al.* 2008a). Tout d'abord, nous tiendrons compte de la qualité de la preuve à l'égard de l'estimation de l'effet pour l'efficacité et la sécurité de la technologie (tableau 1). Nous établirons ensuite la qualité de la preuve globale : celle-ci reflète notre confiance que l'estimation de l'effet est adéquate pour supporter notre recommandation. Par la suite, les ressources nécessaires qui doivent être ajoutées afin de mettre en place la nouvelle technologie seront analysées. En troisième lieu, nous vérifierons si les valeurs et les préférences à l'égard de l'utilisation du système évalué varient. Finalement, nous évaluerons la balance

entre les effets indésirables et désirables associés à cette technologie afin d'établir la direction de la recommandation (pour ou contre) ainsi que la force de celle-ci (forte ou avec conditions).

CHAPITRE 5

RÉSULTATS

Nos résultats de recherche nous ont permis de constater que l'application de cette technologie en embryologie humaine est relativement récente. En effet, depuis la publication de la première étude utilisant la technologie « time-lapse » sur des embryons humains, en 1997 (Payne *et al.* 1997), la très grande majorité des articles ont été recensés qu'à partir de 2008. Ainsi, nous avons recensé un total de 463 articles lors de notre recherche initiale. La lecture des résumés et des articles nous a permis d'en éliminer 443 qui n'étaient pas pertinents ou étaient présents plus d'une fois (recensés dans plus d'une base de données). Les 20 articles retenus sont répartis de la façon suivante : 5 études randomisées, 7 études cas/témoin, 2 études longitudinales, 3 revues narratives, 1 rapport de la Société québécoise de fertilité et d'andrologie et 2 rapports de l'Institut canadien d'information sur la santé.

Trois auteurs ont été contactés afin de préciser certaines informations : Dr Jakob Ingerslev de la « Fertility Clinic/Center for Preimplantation Genetic Diagnosis » de « Aarhus University Hospital » au Danemark, Dr Nel-Themaat de la clinique « Reproductive Biology Associates » d'Atlanta et Dr Thomas Freour du CHU de Nantes en France.

5.1 La sécurité des embryons

D'entrée de jeu, mentionnons qu'il est question de comparer non seulement la sécurité de deux types d'incubateurs, mais aussi la sécurité de deux méthodes d'observations (dictées par le type d'incubateur utilisé). Concernant les méthodes d'observation sous microscope, contrairement à la technologie « time-lapse », les embryons incubés dans l'incubateur conventionnel doivent être sortis et soumis à l'environnement du laboratoire afin d'effectuer la tâche. De plus, l'ouverture des portes de l'incubateur (pour sortir les embryons) perturbe l'environnement à l'intérieur de l'incubateur conventionnel. À propos de la sécurité qui est directement liée aux caractéristiques des incubateurs, on remarque que, contrairement à l'appareil conventionnel, le système « time-lapse » incorpore une source lumineuse à l'intérieur de l'appareil (nécessaire pour la capture d'images). Cette dernière caractéristique du système « time-lapse », qui lui permet de visualiser les embryons tout en les conservant à l'intérieur de l'incubateur, est une particularité qui se doit d'être analysée attentivement. En effet, il est rapporté que l'exposition à la lumière pourrait affecter négativement le développement des embryons (Nakahara *et al.* 2010). En particulier, la lumière dont la longueur d'onde est plus petite (situé près du spectre du bleu, soit 435-465 nm) serait plus dommageable comparativement à une source dont la longueur d'onde est plus grande (Ottosen, Hindkjaer & Ingerslev 2007). De plus, selon ces derniers auteurs, la lumière provenant des microscopes contribue à la majorité des émissions lumineuses dommageables. Ces derniers propos soulèvent une question importante : qu'en est-il de la fréquence, la longueur d'onde et l'énergie émise par la source lumineuse du « time-lapse » en comparaison avec celle provenant du microscope conventionnel? En scrutant minutieusement l'information dans la littérature, il est possible de constater que l'intensité de la lumière projetée sur les embryons, lors de la capture d'images, est minime comparativement au système conventionnel. Dans un premier temps, la longueur d'onde de la source de lumière utilisée dans le système

« time-lapse » « Embryoscope » est plus grande (635 nm)² comparativement au système conventionnel qui utilise normalement une longueur d'onde plus petite (473 nm) (Wong *et al.* 2010) et théoriquement plus dommageable selon (Ottosen, Hindkjaer & Ingerslev 2007). Par ailleurs, il est possible d'utiliser un temps d'exposition très bas (0,015 seconde) pour la capture d'images³. Le groupe de Pribenszky *et al.* rapporte que leur système d'imagerie « time-lapse » utilise un microscope dont la longueur d'onde de la source lumineuse est aussi plus grande (550 nm) comparativement à celle utilisée dans le système conventionnel (473 nm) (Pribenszky *et al.* 2010). De plus, leur système « time-lapse » génère une intensité lumineuse approximative de 6 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ comparativement à environ 80 mW/cm^2 pour leur microscope conventionnel utilisé à l'extérieur de l'incubateur. Ainsi, en tenant compte que le « time-lapse » nécessite normalement l'acquisition d'une image de l'embryon toutes les 10 minutes, pendant 5 jours, les auteurs concluent que les embryons sont exposés à une énergie totale correspondant à 10 % de la valeur générée par le système conventionnel. Finalement, en utilisant un temps d'exposition de 1 seconde, toutes les 5 minutes, pendant 5 ou 6 jours, le système « time-lapse » décrit par Wong *et al.* résulte en une exposition totale variant approximativement de 24 à 29 minutes (Wong *et al.* 2010). Or, considérant que l'énergie émise par la source de lumière est très faible (0,2 à 0,3 mW) comparativement à celle générée par leur microscope utilisé dans l'évaluation conventionnelle (7 à 10 mW), le temps d'exposition calculé pour la technologie « time-lapse » correspondrait à environ 1 minute d'exposition sous un microscope conventionnel. Précisons que dans cette dernière étude, les deux types de microscopes ont une source lumineuse de longueur d'onde équivalente (473 nm).

À la lumière de ces premiers résultats positifs vis-à-vis l'incubateur « time-lapse », plusieurs études ont été mises en œuvre afin de vérifier plus directement le volet de la sécurité. Dans ce cas-ci, l'indicateur principal (critique) utilisé est le taux de grossesse. Un second indicateur utilisé dans la littérature est le nombre d'embryons viables à des temps donnés. Cette mesure qui indique la qualité des embryons implique l'hypothèse suivante : les embryons de mauvaise qualité ont une capacité inférieure à s'implanter et à générer une grossesse. Cette dernière règle est généralement observée dans la littérature, mais selon Mme Ann Villeneuve, embryologiste au CHUS, certains embryons de moins bonne qualité peuvent aussi réussir à générer une grossesse. Ainsi, devant l'absence d'une preuve formelle quant au lien direct entre la qualité des embryons et le taux de grossesse, l'indicateur de qualité des embryons est qualifié de « substitution ». Précisons que pour tous ces indicateurs, le comparateur sera l'incubateur conventionnel. Afin de ne pas confondre les mesures d'efficacité avec celle de la sécurité, les études ont utilisé les mêmes critères de sélection, pour les deux technologies, afin d'effectuer les transferts d'embryons dans l'utérus. De cette façon, il était possible de vérifier uniquement le volet de la sécurité, puisque seul l'environnement d'incubation changeait et non les critères utilisés pour la sélection en vue du transfert dans l'utérus.

Indicateur principal : taux de grossesses

Dans le but de vérifier la sécurité des embryons dans les deux contextes d'incubation, le groupe de (Cruz *et al.* 2011) a effectué une étude dans laquelle 478 embryons ont été assignés de façon aléatoire dans deux types d'incubateurs (même température et atmosphère gazeuse) : soit 238 avec la technologie « time-lapse » (microscope à l'intérieur de l'incubateur), soit 240 avec la technologie conventionnelle. Dans le cas de l'imagerie « time-lapse », une photo a été capturée toutes les 20 minutes, à l'intérieur de l'incubateur, alors que la procédure conventionnelle impliquait une séance d'observation par jour à l'aide

² Source : <http://www.fertilitech.com/en-GB/Products/EmbryoScope-reg-Time-Lapse-system.aspx>. Site consulté le 8 mars 2013.

³ Source : Dr Jakob Ingerslev de la « Fertility Clinic/Center for Preimplantation Genetic Diagnosis » de « Aarhus University Hospital » au Danemark, Communication personnelle, 30 mars 2012.

d'un microscope situé à l'extérieur de l'incubateur. Puisque l'objet de l'étude consistait seulement à comparer la sécurité des deux technologies, l'évaluation des embryons a été effectuée à des temps identiques (au deuxième et troisième jour du développement), selon les mêmes critères de sélection. Pour le système « time-lapse » et la procédure conventionnelle, les auteurs rapportent des taux de grossesses pratiquement identiques : 42,8 et 42,1%, respectivement. Finalement, l'étude rétrospective de Meseguer *et al.*, comportant 356 cycles de traitement (279 pour l'incubateur standard et 77 pour le « time-lapse »), permet aussi d'en arriver à la même conclusion : la technologie conventionnelle était associée à des taux de grossesses de 49 % comparativement au système « time-lapse » qui générait des taux supérieurs (55 %), mais non significatifs ($p=0,44$) (Meseguer *et al.* 2010). De nouveau, précisons que l'information additionnelle procurée par le microscope intégré « time-lapse » n'a pas été utilisée pour la sélection des embryons à implanter.

Indicateur de substitution : qualité des embryons

Débutons avec l'étude randomisée de (Kirkegaard *et al.* 2012) dans laquelle 676 embryons ont été incubés dans des incubateurs avec la technologie conventionnelle (338) ou avec la technologie « time-lapse » (338). Bien qu'une capture fréquente d'images ait été effectuée dans l'incubateur « time-lapse », les embryons des deux groupes ont été évalués selon les images de leur développement prises à des temps similaires, c'est-à-dire une fois par jour. Lorsque le nombre d'embryons ayant atteint le stade de 4 cellules, 7-8 cellules et blastocyste ont été comparés, aucune différence significative n'a été rapportée entre ces deux incubateurs ($p=0,08$, $0,79$ et $0,53$ respectivement). Ajoutons aussi l'étude randomisée de Nakahara *et al.* qui a comparé le développement embryonnaire avec les deux types de technologies : aucune différence significative du nombre d'embryons de la catégorie « excellent et bon » n'a été répertoriée ($p=0,872$) et le nombre d'embryons ayant atteint le stade de 4 cellules n'était pas significativement différent ($p=0,750$) (Nakahara *et al.* 2010). Une seule étude rapporte que le développement des embryons dans un incubateur avec la technologie « time-lapse » est significativement supérieur comparativement à l'incubateur conventionnel (Speksnijder *et al.* 2011). Autrement dit, dans cette étude, le « time-lapse » serait plus sécuritaire que l'incubateur conventionnel. Les auteurs recensent ainsi que 23,8 % des embryons atteignent le stade de blastocyste dans le cas où ils ont été incubés dans un incubateur conventionnel, comparativement à 35,4 % pour un système « time-lapse » ($p=0,026$). De plus, les taux de survie des embryons, déposés dans un incubateur avec imagerie « time-lapse », étaient de 83,5 % à 120 heures, 64,9 % à 144 heures et 44,5 % à 168 heures comparativement à 67,5 %, 51,6 % et 36 % pour les embryons déposés dans un incubateur conventionnel. Les auteurs affirment que, contrairement à l'incubateur « time-lapse », l'ouverture fréquente de l'incubateur conventionnel pour l'évaluation pourrait expliquer les différences observées. De toute évidence, plus l'appareil contient un nombre élevé de flacons de culture, plus la fréquence d'ouverture de la porte augmentera. Dans la présente étude, l'incubateur utilisé ne possède pas de chambres d'incubation isolées : lorsque la porte s'ouvre, cela créerait une perturbation pour tous les flacons à l'intérieur de l'appareil en déséquilibrant les niveaux de CO_2 et en faisant varier la température. Notons que l'atteinte du stade de blastocyste ne garantit pas une grossesse réussie.

Le tableau qui suit présente l'estimation de l'effet pour l'incubateur « time-lapse » en comparaison avec l'alternative, soit l'incubateur conventionnel. Puisque la mesure de la qualité des embryons est un indicateur de substitution, nous avons regroupé les données en une seule estimation de l'effet. Par la même occasion, nous rapportons aussi la qualité finale de la preuve pour l'estimation de l'effet.

Tableau 2. Estimation de l'effet pour le volet de la sécurité et qualité finale de la preuve. Qualité de la preuve établie selon les critères de (Balshem *et al.* 2011).

Indicateurs	Estimation de l'effet	Nombre d'embryons ou cycles et nombre d'études	Qualité finale de la preuve (GRADE)
<i>Principal</i>	Aucune différence	Time-lapse : 238 embryons + 77 cycles de fécondation	Modérée (⊕ ⊕ ⊕ ○)
Taux de grossesses		Conventionnel : 240 embryons + 279 cycles de fécondation	Indirecte ^a
<i>2 études au total (1 randomisée + 1 d'observation)</i>			
<i>Secondaire</i>	Aucune différence	Time-lapse : 648 embryons Conventionnel : 635 embryons	Modérée (⊕ ⊕ ⊕ ○)
Qualité des embryons		<i>3 études randomisées au total</i>	Indirecte ^b
*Indicateur de substitution			

^a La sélection des ovules (donneurs sains fertiles) n'est pas représentative des patientes traitées en PMA (infertiles).

^b Utilisation d'un indicateur de substitution qui n'est pas directement lié à l'indicateur critique (taux de grossesses).

5.2 L'efficacité de la nouvelle méthode de sélection

Selon la D^{re} Béline Carranza-Mamane, obstétricienne et gynécologue au CHUS, le problème central associé au faible succès de la procédure en FIV est l'évaluation imprécise des embryons en développement. Cette situation est d'autant plus problématique lorsque la sélection d'embryons pour l'implantation est effectuée à un stade précoce du développement (2 à 3 jours suivant la fécondation), puisqu'à ce moment l'embryologiste dispose de très peu d'information pouvant le guider sur le choix de l'embryon à implanter (Nel-Themaat, Nagy 2011). À cela s'ajoute la politique d'implantation unique d'embryon du gouvernement : une pression supplémentaire est ainsi transférée à l'embryologiste qui doit s'assurer de la meilleure sélection possible en vue de maximiser les chances d'obtenir une grossesse.

Considérant ces problématiques, plusieurs groupes ont entrepris d'améliorer la précision d'évaluation des embryons. Pour ce faire, étant donné que la technologie « time-lapse » permet de capturer une grande quantité d'images, plusieurs études rétrospectives ont été mises en place : celles-ci ont permis d'associer certains embryons de meilleure qualité à de nouveaux paramètres d'évaluation. Voici les travaux récents en embryologie humaine qui ont été réalisés grâce à ce nouveau système d'imagerie.

Dans un premier temps, mentionnons que malgré les trente-quatre années passées depuis la naissance du premier bébé britannique issu d'une FIV (Step toe, Edwards 1978), le savoir en embryologie humaine reste limité, ce qui est vraisemblablement à la source des taux de succès relativement bas et des complications recensées suite aux procédures en PMA (Reijo Pera 2011). Les premiers travaux appliqués à l'étude du développement embryonnaire humain par l'intermédiaire de l'imagerie « time-lapse » ont été publiés en 1997 (Payne *et al.* 1997). Au sein d'un échantillon de 30 embryons, ces auteurs rapportent des temps significativement plus courts d'apparition d'un produit de division cellulaire de l'embryon, nommé globule polaire, dans les embryons de bonne qualité comparativement aux embryons de moins bonne

qualité ($p=0,03$). Mentionnons que pour cette étude, la qualité des embryons a été évaluée en tenant compte de la quantité de cellules, la forme, la grosseur, la granularité, l'intégrité de la membrane et le pourcentage de fragmentation. Grâce à la quantité élevée d'images générée par ce nouveau système, les auteurs affirment qu'il est maintenant possible de produire une vidéo de ce processus biologique. Selon eux, cette nouvelle technologie d'imagerie intégrée à un incubateur est un excellent outil pour étudier la fécondation et le développement embryonnaire chez l'humain.

Suivant cette première étude, plusieurs travaux utilisant la même technologie et évaluant le développement embryonnaire chez l'humain ont été publiés. Tout d'abord, l'étude de Wong *et al.* rapporte les résultats d'analyse du développement de 242 embryons (issus de la FIV) par l'intermédiaire de l'imagerie « time-lapse » (Wong *et al.* 2010). Les auteurs concluent que les embryons atteignant le stade avancé de blastocyste requièrent 0-30 minutes pour effectuer leur première division cellulaire, 7,8 à 14,3 heures pour passer à la deuxième division et 0 à 5,8 heures pour effectuer la transition à la troisième division. Autrement dit, lorsque les valeurs pour un ou plusieurs de ces événements se situent à l'extérieur de ces limites, il est possible de prédire que l'embryon ne se développera pas en blastocyste (il deviendrait ainsi non viable). Par ailleurs, les auteurs ont calculé une sensibilité (proportion de résultats positifs correctement identifiés) et une spécificité (proportion de résultats négatifs correctement identifiés) de 94 et 93% respectivement. Selon les auteurs, l'arrêt du développement embryonnaire serait principalement causé par des anomalies génétiques, telles que des mutations ou un nombre anormal de chromosomes.

Dans un même ordre d'idées, une étude rétrospective de Meseguer *et al.* a analysé les images de 247 embryons en développement (obtenues par la technologie « time-lapse ») et démontré que les temps requis pour atteindre le stade de 2, 3, 4 et 5 cellules étaient significativement plus courts pour les embryons dont l'implantation a résulté en une grossesse ($p=0,022$, 0,002, 0,004 et $<0,001$ respectivement) (Meseguer *et al.* 2011). Mentionnons aussi les travaux de Lemmen *et al.* qui ont sélectionné aléatoirement 102 ovocytes fécondés afin d'être analysés par la microscopie « time-lapse » (Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008). Dans cette étude, les auteurs montrent qu'au stade embryonnaire de 2 cellules, plus le temps séparant l'apparition des 2 noyaux (structure interne de la cellule qui contient le matériel génétique et qui est visible par microscope) est court, plus l'embryon est associé à une grossesse positive lorsqu'implanté ($p<0,05$). Les auteurs ne précisent toutefois pas cette valeur.

Toutes ces études portent à croire qu'une amélioration de la sélection est envisageable : cela constitue d'ailleurs l'enjeu principal du « time-lapse ». Toutefois, cette première phase est indirecte et ne nous montre pas que l'application de ces nouveaux critères va améliorer le succès de la procédure. En fait, aucune étude n'a vérifié que l'utilisation de ces nouveaux critères de sélection permet d'améliorer les taux de grossesses en comparaison avec les critères conventionnels.

En considérant ces études décrites plus haut, l'état des connaissances actuelles est, selon la revue de littérature de Kirkegaard *et al.*, suffisant pour initier des études randomisées à larges échelles permettant de valider l'application de ces nouveaux critères de sélection et vérifier s'ils peuvent améliorer le succès de la procédure en PMA (Kirkegaard, Agerholm & Ingerslev 2012). Le tableau 3 présenté en annexe résume les nouveaux critères de sélection des embryons. Ajoutons aussi que la technologie « time-lapse » ouvre la voie à l'étude plus détaillée de la morphologie embryonnaire, puisque l'état des connaissances actuelles est très limité en embryologie humaine (Reijo Pera 2011). En terminant, puisqu'il n'a pas été possible d'établir l'estimation de l'effet pour l'efficacité du « time-lapse » (taux de grossesses lorsque les nouveaux critères de sélection sont utilisés en comparaison avec les critères conventionnels), nous n'avons pas pu appliquer le système GRADE pour ce volet.

5.3 Les ressources humaines

Formation du personnel

L'avènement des cliniques de PMA dans les CHU de la province de Québec nécessitera la formation d'un grand nombre de spécialistes pour ce type d'intervention. Or, selon la D^{re} Belina Carranza-Mamane et l'embryologiste M^{me} Ann Villeneuve du CHUS, il n'y a pas de programme de formation pour devenir embryologiste. Le transfert des connaissances théoriques et pratiques s'effectue en clinique et n'est pas basé sur un programme standardisé. De surcroît, la quantité de matériel didactique mise à la disposition pour l'enseignement est très limitée. Il est donc pratique courante d'effectuer de la formation lors de l'évaluation des embryons en contexte clinique. Selon la D^{re} Belina Carranza-Mamane, cette situation peut être problématique, car le temps d'exposition des embryons à l'environnement du laboratoire est augmenté.

Afin de produire des données cliniques qui permettront de générer du matériel didactique, il est proposé par la D^{re} Belina Carranza-Mamane et l'embryologiste, M^{me} Ann Villeneuve d'acquérir le système d'imagerie « time-lapse ». Considérant que le CHUS prévoit effectuer 500 cycles de FIV par année, il serait possible de capturer une quantité très élevée d'images lors du développement embryonnaire et ces données pourraient être utilisées à des fins pédagogiques. Ainsi, dans ce cadre de transfert des connaissances, le temps passé à l'extérieur de l'incubateur pour les embryons pourrait être limité aux manipulations indispensables (par exemple, le changement de milieu). Finalement, en augmentant la possibilité de visualiser une grande quantité d'images d'embryons, le personnel aurait la possibilité de raffiner son savoir et de développer une expertise sur l'évaluation des embryons à implanter avant de commencer la pratique sur des cas réels.

Organisation du travail

La culture d'embryons s'effectue selon deux techniques très différentes qui peuvent influencer grandement l'organisation du travail. La première approche consiste à changer le milieu de culture des embryons au 3^e jour dans le but d'adapter les constituants du milieu en fonction du développement embryonnaire. Selon M^{me} Ann Villeneuve, embryologiste au CHUS, l'idée derrière cette approche séquentielle vient du fait que l'environnement utérin change lorsque les embryons cheminent des trompes de Fallope vers l'utérus. Cela dit, cette intervention consistant à changer de milieu pourrait causer des perturbations aux embryons en requérant beaucoup de manipulations de la part de l'embryologiste (Keskintepe 2012). Afin d'éviter les sorties fréquentes des embryons à l'extérieur de l'incubateur, l'observation des embryons selon la méthode conventionnelle est habituellement effectuée lors du changement de milieu. Dans le but de minimiser la manipulation des embryons, il est aussi possible d'utiliser le même milieu tout au long du processus d'incubation. Cependant, comme nous le rapporte M^{me} Ann Villeneuve, embryologiste au CHUS, le risque associé à cette technique provient de l'accumulation des « déchets » produits par les embryons qui ne sont pas éliminés et qui pourraient être nuisibles au développement. Dans ce cas où le milieu n'est pas changé, l'observation selon la méthode conventionnelle implique tout de même de transporter les embryons à l'extérieur de l'incubateur. Néanmoins, puisque le milieu n'a pas à être changé, les embryons retournent plus rapidement dans l'incubateur.

En lien avec ces différentes méthodes, nous pouvons nous questionner si l'acquisition de la technologie « time-lapse » peut améliorer l'organisation du travail. De façon générale, le système « time-lapse » requiert moins de manipulations de la part de l'embryologiste (Nel-Themaat, Nagy 2011). En effet, puisque la capture d'images s'effectue automatiquement, l'embryologiste n'a plus à observer les embryons sous le microscope. La sortie des embryons à l'extérieur de l'incubateur serait ainsi limitée au changement de milieu si l'approche de la culture séquentielle est favorisée. Par ailleurs, étant donné que la prise de photos avec le système « time-lapse » n'est pas restreinte à des temps donnés dans la journée et s'effectue continuellement, l'évaluateur a beaucoup plus de flexibilité dans la consultation des images d'embryons et conséquemment, la gestion de son temps est facilitée (Filho, Noble & Wells 2010). De surcroît, ces images peuvent aussi être consultées par l'évaluateur, lorsque celui-ci est à l'extérieur de l'hôpital (en se connectant directement au réseau informatique de son système « time-lapse »).

L'étape de l'observation permet à l'embryologiste d'évaluer le développement embryonnaire. Le temps requis pour effectuer cette tâche pourrait être diminué dans la mesure où il est possible d'automatiser l'évaluation. À titre d'exemple, dans l'étude de Wong *et al.*, l'imagerie « time-lapse » a été utilisée pour générer un algorithme de détection qui permet de prédire les embryons qui se développeront en blastocystes (Wong *et al.* 2010). Sur 14 embryons testés, l'algorithme de détection a identifié correctement les 8 qui ont atteint le stade avancé de blastocyste.

Lorsque cette procédure d'évaluation est terminée, la prochaine étape consiste à transférer l'embryon dans l'utérus de la femme. La sélection de l'embryon peut s'effectuer à un stade précoce (2-3 jours suivant la fécondation) ou à celui correspondant aux blastocystes (5-6 jours). Comme nous l'avons mentionné précédemment, plusieurs cliniques optent pour l'implantation à un stade avancé étant donné l'imprécision de l'évaluation lorsqu'elle est effectuée tôt dans le développement embryonnaire. Toutefois, dans un souci d'optimisation des procédures et d'éviter qu'un volume important de patients se retrouve sur une liste d'attente, il pourrait être pertinent que le traitement dans son ensemble soit moins long. Dans ce contexte, de nouveaux paramètres de sélection des embryons laissent entrevoir la possibilité de transférer plus efficacement les embryons à un stade précoce, diminuant ainsi la durée de la procédure.

Dans un autre ordre d'idées, il est rapporté dans la revue de littérature de Nel-Themaat et Nagy que la préparation de la culture d'embryons nécessite plus de temps pour le système « time-lapse » en comparaison avec la méthode conventionnelle (Nel-Themaat, Nagy 2011). Selon le Dr Peter Nagy Zsolt, l'incubateur « time-lapse » doit être utilisé avec un flacon spécial contenant des puits beaucoup plus petits (ces orifices sont utilisés pour le dépôt des embryons et du milieu de culture)⁴. Ceci provoque fréquemment l'apparition de bulles, lors de l'ajout du milieu de culture, qui doivent être éliminées manuellement par l'embryologiste. Selon Ann Villeneuve, embryologiste au CHUS, il faut toutefois prendre en considération que l'expérience de l'embryologiste influence grandement le temps requis afin de gérer cette manipulation. La revue de littérature de Freour *et al.* nous indique qu'une transition vers un système « time-lapse » nécessite au départ de consacrer du temps au visionnement des vidéos ainsi qu'à de nouveaux critères de sélection des embryons (Freour *et al.* 2012). À titre d'exemple, certains de ces nouveaux critères sont résumés dans le tableau 3 en annexe. Mentionnons que de nouveaux critères sont susceptibles d'être publiés prochainement, puisque ce domaine de recherche est présentement très actif. Finalement, bien que l'apprentissage technique soit court, l'utilisation d'un « time-lapse » nécessite une formation continue en lien avec les nombreuses données disponibles qui évoluent rapidement.

⁴ Source : Dr Peter Nagy Zsolt, clinique « Reproductive Biology Associates » d'Atlanta, communication personnelle, 1er mai 2012

5.4 Les coûts

Selon l'Institut canadien d'information sur la santé, les dépenses directes en soins de santé liées aux grossesses multiples (incluant les complications prénatales, les problèmes à l'accouchement et les soins additionnels que peuvent nécessiter les nouveau-nés) s'élevaient à 1,1 milliard de dollars en 2004-2005 pour le Canada (Institut canadien d'information sur la santé 2008). En lien avec cette donnée, nous pouvons nous demander si l'aménagement d'une clinique de procréation médicalement assistée engendrerait une augmentation du nombre de grossesses multiples au CHUS et conséquemment, un accroissement des coûts en soins de santé. À cet égard, comme nous l'avons mentionné précédemment, le gouvernement du Québec a instauré une politique d'implantation d'embryon unique afin de réduire les taux de grossesses multiples et conséquemment, de freiner l'augmentation des coûts associés aux grossesses multiples. Cette politique a ainsi permis de réduire de 27,2 % (2009) à 5,2 % (pour les six premiers mois du programme, d'août 2010 à février 2011) le nombre de grossesses multiples. Il est d'ailleurs proposé que les économies réalisées par la réduction du nombre de grossesses multiples permettront de financer le programme de PMA du Québec (Bissonnette 2011). Cependant, on doit considérer que le succès de la procédure en FIV a aussi été affecté. De fait, pour l'année 2009, les taux de grossesses par transfert d'embryon étaient de 42,7 % et, six mois suivant la politique d'implantation unique, ils ont diminué à 31 %.

Bien qu'il soit possible de prédire des économies à l'égard de la diminution du nombre de grossesses multiples, il faut toutefois reconnaître que la baisse de succès de la FIV pourrait nécessiter de répéter plusieurs fois la procédure consistant à transférer un embryon dans l'utérus. De surcroît, lorsqu'il y a épuisement des embryons disponibles pour le transfert, un nouveau cycle de fécondation doit être initié : à ce sujet, le programme québécois en matière de procréation assistée couvre 3 cycles stimulés de FIV ou 6 cycles naturels. Il va de soi que la répétition de ces procédures engendre une augmentation des coûts par patientes (Das, Holzer 2012).

Pour faire face à la situation, le CHUS compte acquérir la technologie « time-lapse » qui a le potentiel d'améliorer le succès de la procédure et conséquemment, réduire les coûts par patiente. Pour ce faire, le CHUS devra investir approximativement 125 000 \$ par instrument pour l'acquisition de cette technologie. À titre de comparaison, un incubateur conventionnel coûte environ 5 000 \$. Cela dit, est-il possible d'établir si l'acquisition de la technologie « time-lapse » permettra de réduire les coûts de la procédure par patiente et que les économies réalisées permettront d'amortir cet investissement?

L'élément majeur susceptible de contribuer à l'amortissement serait la réduction des coûts par patiente en diminuant l'échec d'implantation. Toutefois, puisque l'état des connaissances actuelles ne permet pas de comparer l'efficacité des deux types d'incubateurs, il n'est pas possible d'estimer les économies potentielles liées à l'utilisation de l'incubateur « time-lapse ». Ajoutons aussi que le gain en flexibilité de l'organisation de travail ne se traduira pas en économie et les coûts liés à la mise en place du système de traçabilité des embryons seront très minimes et dans certains cas nuls (Freour *et al.* 2012).

CHAPITRE 6

DISCUSSION

L'évaluation de la technologie « time-lapse » a été effectuée par l'intermédiaire d'une revue systématique de la littérature. En ce qui concerne notre hypothèse de recherche, nous pouvons affirmer que l'acquisition d'incubateurs munis du système d'imagerie numérique « time-lapse » pour la clinique de PMA du CHUS procurera des bénéfices pour l'établissement en terme de ressources humaines. Au sujet de la sécurité, la technologie « time-lapse » serait équivalente au système conventionnel. Pour ce qui est du volet de l'efficacité et des coûts, des bénéfices potentiels pourraient être réalisés. Vous trouverez ci-dessous quelques précisions à l'égard de notre évaluation.

En premier lieu, nous constatons que les enjeux principaux de la technologie « time-lapse » sont la possibilité d'effectuer un meilleur suivi des embryons, de découvrir de nouveaux critères de sélection et de les appliquer en clinique afin d'améliorer le succès de la procédure en PMA. Il faut reconnaître que dans les études recensées, les critères de sélection utilisés pour les embryons incubés dans l'appareil « time-lapse » sont les mêmes que ceux utilisés avec l'incubateur conventionnel. Comme nous avons pu le constater, plusieurs études ont récemment rapporté de nouveaux critères d'évaluation générés par l'imagerie « time-lapse » (un résumé de ceux-ci figure en annexe dans le tableau 3). Toutefois, aucune étude n'a permis de montrer que l'application de ces nouveaux critères de sélection, dont leurs observations sont uniquement possibles par l'imagerie « time-lapse », permet d'améliorer le succès de la procédure (e.g. taux de grossesses). Selon les experts, ces nouveaux critères, basés sur des temps précis séparant certaines étapes du développement des embryons, devraient améliorer leur sélection et conséquemment augmenter le succès de l'implantation. Cette dernière affirmation doit être validée en initiant de larges études randomisées qui compareront les deux méthodes d'évaluation des embryons, dont les critères morphologiques observés ne seront pas les mêmes. Cela impliquera ainsi d'utiliser les deux types d'incubateurs (conventionnel et « time-lapse »), puisque seule la quantité d'images générée par le « time-lapse » permet d'observer les nouveaux critères de sélection établis. Ainsi, du point de vue de la recherche, l'acquisition de l'imagerie « time-lapse » offre un potentiel très large d'application pour les prochaines années. Sans compter qu'aucune clinique canadienne n'apparaît sur la liste des clients de la technologie « time-lapse », créant ainsi un avantage unique de rayonnement pour le CHUS dans la participation à de telles études

Afin d'établir la direction de notre recommandation ainsi que la force, nous avons utilisé le système GRADE tel que décrit dans la section « méthodologie ». Les critères suivants ont été utilisés : la force de la preuve (pour l'estimation de l'effet et globalement), les valeurs et les préférences des individus et les ressources nécessaires pour l'implantation d'une telle technologie. La section de ce rapport portant sur les conclusions et les recommandations présentera une synthèse de ces critères sous forme de balance entre les effets indésirables et désirables : cela permettra de se positionner relativement à la direction de la recommandation (pour ou contre) ainsi que la force.

En premier lieu, notre confiance vis-à-vis l'estimation de l'effet pour la sécurité (aucune différence) est qualifiée de modérée. Afin d'établir la qualité de la preuve globale, c'est-à-dire notre confiance que l'estimation de l'effet est adéquate pour supporter notre recommandation, l'outil GRADE suggère d'utiliser la note la plus faible attribuée aux indicateurs critiques. Dans notre cas, un seul indicateur critique a été

utilisé (taux de grossesses) et son niveau de preuve est qualifié de modérée : cette note correspond ainsi à notre preuve globale. Précisons que la qualité globale de la preuve n'est pas nécessairement liée à la force de la recommandation : d'autres facteurs tels que l'utilisation des ressources ainsi que les valeurs et les préférences des patients sont à considérer.

Les pratiques médicales impliquant directement les embryons sont susceptibles de générer certains questionnements éthiques. De toute évidence, ces enjeux peuvent toucher les valeurs et les préférences des patientes et, conséquemment, celles-ci peuvent être réticentes face à l'utilisation de nouvelles techniques touchant directement leurs produits de fécondation. Notamment, les pratiques médicales qui nécessitent le prélèvement de cellules de l'embryon et leur analyse peuvent susciter des enjeux moraux qui limitent certaines fois les patientes à avoir recours à ces technologies. En revanche, dans le cas qui nous concerne, la technologie « time-lapse » est non invasive. En effet, il est question ici de capturer une plus grande quantité d'images : le principe de base en comparaison avec le système conventionnel couramment utilisé est donc le même. Par conséquent, cela explique l'absence de propos recensés traitant de préférences ou de valeurs allant à l'encontre du « time-lapse ».

Concernant les ressources nécessaires pour l'intégration du « time-lapse », deux volets doivent être considérés : les ressources humaines et monétaires. En ce qui a trait aux coûts, nous avons établi qu'un montant d'environ 125 000 \$ par incubateur « time-lapse » devra être investi. À ce point-ci, le manque de données ne nous permet pas de déterminer si cette technologie générera des économies en lien avec les procédures en PMA. Pour ce qui est des ressources humaines, le contexte de pénurie d'intervenants qualifiés est un élément primordial à considérer. En lien avec l'incubateur « time-lapse », les deux principaux désavantages sont 1) l'adaptation du nouveau mode d'évaluation par l'intermédiaire de vidéos qui peuvent nécessiter du temps au départ et 2) la nécessité d'une formation continue quant aux nouveaux paramètres d'évaluation qui évoluent rapidement. Par contre, trois arguments majeurs permettent de croire que le « time-lapse » serait plus avantageux du point de vue des ressources humaines. D'abord, l'étape de l'observation s'effectue automatiquement au courant de la journée : des gains dans la flexibilité et une diminution de la quantité de tâches à accomplir sont ainsi réalisés. S'ajoute aussi la possibilité d'automatiser la procédure d'évaluation qui pourrait réduire le temps passé à évaluer les embryons. Pour pallier à la pénurie d'intervenants qualifiés, le « time-lapse » est un outil qui permettrait de générer du matériel didactique et par le fait même d'améliorer la formation du nouveau personnel.

Les prochaines lignes de cette section apporteront certains éclaircissements qui concernent des avenues variées de la technologie « time-lapse ».

Au premier abord, il est reconnu que les conditions de laboratoire dans lesquelles la FIV est effectuée sont loin d'être identiques à l'environnement que procure le système naturel de la mère (Gilligan 2010). Tenter de reproduire ce contexte en laboratoire est limité dû au manque de connaissances en embryologie humaine : il en résulte ainsi de faibles taux de succès en procréation médicalement assistée (Reijo Pera 2011). Dans un contexte *in vitro*, seuls 50 à 70 % des embryons se développeront en blastocystes (Wong *et al.* 2010). De plus, 31 % des embryons implantés engendreront une grossesse positive (moyenne québécoise pour les 6 premiers mois du programme québécois de financement de la PMA) (Bissonnette 2011). Il est documenté que la température et le mélange gazeux en contact avec l'embryon sont des variables importantes à considérer afin de créer un environnement optimal pour leur développement (Gilligan 2010). Cependant, en tenant compte des évaluations routinières des embryons associées à la technique conventionnelle, ces paramètres ne peuvent pas être totalement maintenus (Gilligan 2010, Montag, Liebenthron & Köster 2011). D'une part, comme l'expliquent les auteurs,

l'observation sous microscope, à l'extérieur de l'incubateur, modifie la température des embryons. D'autre part, l'ouverture fréquente de l'incubateur pour évaluer certains embryons perturbe la température des autres embryons retrouvés à l'intérieur de l'appareil (dans le cas où les compartiments d'incubation ne sont pas individuels). Précisons que pour le système « time-lapse » « Embryoscope » de la compagnie « Unisense Fertilittech », il n'y a pas de compartiment individuel. Puisque l'ouverture des portes est moins fréquente, l'environnement à l'intérieur de cet incubateur serait moins perturbé. Notons aussi que la présence de très faibles doses de polluants dans l'air ambiant des laboratoires d'embryologie pourrait aussi influencer négativement le développement embryonnaire (Gilligan 2010). À cet égard, les résultats d'une étude rétrospective nous rapportent qu'une période caractérisée par des taux élevés de composés organiques volatils potentiellement nuisibles dans l'air ambiant était associée à une diminution significative de 3 fois du taux de grossesse, et ce, comparativement à la période qui précède cet épisode ($p < 0,01$) (Cohen *et al.* 1997). Montag *et al.* mentionnent qu'en général, l'évaluation des embryons à l'extérieur de l'incubateur pourrait compromettre leur développement en modifiant les concentrations de CO₂ et O₂ (Montag, Liebenthron & Köster 2011). En contrepartie, l'utilisation de la technologie « time-lapse » pourrait limiter l'exposition à des conditions sous-optimales de l'environnement extérieur de l'incubateur (Nakahara *et al.* 2010, Nel-Themaat, Nagy 2011). De surcroît, étant donné le petit volume de l'espace d'incubation de l'appareil « time-lapse », les conditions optimales gazeuses sont rapidement retrouvées suite à l'ouverture des portes (Freour *et al.* 2012).

Ce qui distingue la nouvelle technologie « time-lapse » de l'incubateur conventionnel, c'est l'ajout d'un microscope et d'un système de capture d'images à l'intérieur de l'appareil. Comme il a été mentionné dans la section traitant de la sécurité, la lumière qui est émise fréquemment pour la capture d'images est une particularité de cet incubateur. Toutefois, non seulement cette lumière serait bien souvent d'une longueur d'onde moins dommageable comparativement aux microscopes utilisés en dehors de l'incubateur, mais aussi le temps d'exposition totale est plus faible. D'autres caractéristiques propres à l'incubateur « time-lapse » le distinguent de la technologie conventionnelle. Tout d'abord, le déplacement du microscope ou des embryons à l'intérieur de l'incubateur implique nécessairement une friction entre les pièces lors du mouvement, ce qui pourrait générer de la chaleur (Kirkegaard, Agerholm & Ingerslev 2012) et ainsi augmenter la température à l'intérieur de l'incubateur. De plus, selon ces derniers auteurs, la lubrification qui permet de limiter cette friction pourrait être problématique dans la mesure où les embryons en développement seraient exposés aux émanations provenant de ce composé. Finalement, la présence continue du champ électromagnétique provenant du système d'imagerie pourrait aussi affecter les embryons (Kirkegaard, Agerholm & Ingerslev 2012). Néanmoins, en isolant toutes ces composantes de l'environnement d'incubation, leurs effets pourraient être atténués. Tout cela considéré, les données de la littérature confirment que le développement embryonnaire n'est pas significativement affecté en présence de cet environnement d'incubation différent de celui retrouvé dans un incubateur conventionnel.

L'implantation des embryons peut s'effectuer à un stade précoce (2-3 jours suivant la fécondation) ou avancé (5-6 jours) du développement. La pratique clinique en lien avec la sélection des embryons à un stade plutôt qu'un autre ne fait pas l'unanimité, puisque plusieurs données se confrontent à ce sujet. Tout d'abord, deux revues systématiques ont démontré que l'implantation de blastocystes (stade avancé) était associée à des taux supérieurs de grossesses et de naissances (Blake, Farquhar & Johnson 2007, Papanikolaou *et al.* 2008). Deux raisons principales sont rapportées afin d'expliquer ces résultats. Premièrement, en contexte naturel, l'embryon atteint l'utérus à un stade correspondant au 4e jour du développement *in vitro* : l'utérus pourrait ainsi ne pas offrir l'environnement adéquat lorsque l'embryon est implanté au 2-3e jour (Croxatto *et al.* 1972, Gardner *et al.* 1996). D'un autre côté, au stade précoce, le peu d'information qu'il est possible d'obtenir pour l'évaluation pourrait limiter la sélection du bon candidat,

réduisant ainsi le succès de la procréation médicalement assistée (Hashimoto *et al.* 2012, Blake, Farquhar & Johnson 2007). Or, comme nous l'avons décrit plus haut dans la section traitant de l'efficacité, plusieurs études ont permis de définir de nouveaux paramètres de sélection d'embryons. Notamment, tôt dans leur développement, les embryons dont le temps de division cellulaire se situe dans un intervalle de temps précis ont significativement plus de probabilité d'atteindre le stade de blastocyte (Wong *et al.* 2010). Ainsi, dans un article rédigé par Kiessling, il est proposé que les résultats de cette dernière étude pourraient être utilisés en contexte clinique dans le but de sélectionner un embryon tôt dans son développement (Kiessling 2010). Utiliser la technologie « time-lapse » afin d'implanter un embryon à un stade précoce pourrait à cet égard s'avérer une option intéressante selon certains auteurs. En effet, les travaux de Guerif *et al.* ont montré que l'implantation de blastocystes (5-6 jours suivant la fécondation), comparativement à la sélection d'embryons précoces (2-3 jours), était associée à des taux de naissance inférieurs dans le cas où les embryons avaient été congelés préalablement (Guerif *et al.* 2009). Par ailleurs, dans un contexte de culture prolongée, les patients sont plus souvent confrontés à l'absence d'embryon à implanter ou à une quantité réduite pour la cryopréservation pour une implantation future (Blake, Farquhar & Johnson 2007).

CHAPITRE 7

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

7.1 Conclusions

À la lumière des données recueillies, l'incubateur « time-lapse » est associé aux effets indésirables suivants : formation initiale qui peut prendre du temps au départ et la nécessité d'une formation continue due à l'accroissement du nombre de nouveaux critères de sélection qui sont susceptibles d'être publiés prochainement. Concernant les effets désirables, notons d'abord que le « time-lapse » est aussi sécuritaire que l'alternative (incubateur conventionnel). Bien qu'une augmentation de l'efficacité du « time-lapse » en comparaison avec l'incubateur conventionnel ne soit pas encore démontrée, les données portant sur les nouveaux critères de sélection suggèrent qu'une amélioration des taux de grossesses est envisageable. Ce dernier volet se retrouve ainsi du côté des effets désirables. Précisons toutefois qu'il ne contribue pas fortement à la balance vers les effets désirables étant donné la faible preuve scientifique appuyant l'efficacité. Les principaux effets désirables du « time-lapse » sont associés à une meilleure gestion des ressources humaines. En effet, le « time-lapse » offre une plus grande flexibilité dans l'accomplissement des tâches, il peut contribuer à la formation du personnel et permet d'automatiser la sélection des embryons.

7.2 Recommandations

Les recommandations émises dans ce rapport touchent trois quadrants du modèle de performance du CHUS. Notre principale recommandation répond directement à la question décisionnelle qui est : dans le cadre de l'aménagement d'une clinique de procréation médicalement assistée (PMA), le CHUS devrait-il acquérir des incubateurs à embryons humains munis du système d'imagerie numérique « time-lapse »?

Recommandation principale (quadrant ressources)

- Considérant que la balance favorise les effets désirables, nous recommandons l'acquisition de la technologie « time-lapse ». Toutefois, nous présentons certaines conditions énumérées ici-bas qui ont trait à son utilisation :

Quadrant processus

- Il sera primordial d'instaurer un programme de recherche et de développement en vue d'optimiser l'évaluation des embryons. En ce sens, il est recommandé d'initier des études randomisées afin de valider que l'utilisation de la technologie « time-lapse » permette d'améliorer les taux de grossesses en comparaison avec le système conventionnel. Dans cette

optique, afin de permettre une comparaison, il sera essentiel d'acquérir des incubateurs conventionnels.

Quadrant pratique

- Il est recommandé de mettre à contribution les images générées avec l'imagerie « time-lapse » pour la formation du nouveau personnel.

Quadrant ressources

- Les images générées par la technique d'observation « time-lapse » devront s'intégrer au système informatique du CHUS afin de faciliter leur gestion.

ANNEXE

Tableau 3. Résumé des nouveaux critères de sélection des embryons établis par l'intermédiaire de la technologie « time-lapse ». Tableau traduit intégralement de (Kirkegaard, Agerholm & Ingerslev 2012).

Critères	Auteurs	Moment auquel est associé le critère	Nombre d'embryons analysé	Association significative
Extrusion rapide du second globule polaire	(Payne <i>et al.</i> 1997)	Qualité au 3 ^e jour	30	Oui
Synchronisme de formation du noyau mâle et femelle (avant leur fusion)	(Payne <i>et al.</i> 1997)	Qualité au 3 ^e jour	30	Oui
Élargissement rapide des noyaux mâles et femelles (avant leur fusion)	(Payne <i>et al.</i> 1997)	Qualité au 3 ^e jour	30	Oui
Disparition hâtive des noyaux mâles et femelles	(Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008)	Nombre d'embryons au 2 ^e jour	102	Oui
Durée de la première division : 1 à 2 cellules	(Wong <i>et al.</i> 2010)	Développement jusqu'au stade de blastocyste	100	Oui
Temps requis pour initier la 1 ^{ère} division cellulaire/temps requis pour atteindre le stade embryonnaire de 2 cellules	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	247	Oui
	(Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008)	Nombre d'embryons au 2 ^e jour	102	Oui
		Grossesse	102	Non
Réapparition rapide des noyaux chez l'embryon à 2 cellules	(Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008)	Nombre d'embryons au 2 ^e jour	29	Oui
		Grossesse	19	Oui
Réapparition synchronisée des noyaux après la 1 ^e division cellulaire	(Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008)	Nombre d'embryons au 2 ^e jour	102	Non
		Grossesse	10	Oui
Seconde division cellulaire rapide/Temps requis pour atteindre le stade embryonnaire de 3 cellules	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	246	Oui
	(Wong <i>et al.</i> 2010)	Développement jusqu'au stade de blastocyste	100	Oui
Durée du stade embryonnaire à 2 cellules	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	246	Oui
Intervalle entre la 2 ^e et 3 ^e division cellulaire/durée de stade embryonnaire à 3 cellules	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	243	Oui
	(Wong <i>et al.</i> 2010)	Développement jusqu'au stade de blastocyste	100	Oui
	(Lemmen, Agerholm & Ziebe 2008)	Nombre d'embryons au 2 ^e jour	102	Non
		Grossesse	17	Non ^a
Temps requis pour	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	243	Oui

atteindre le stade embryonnaire de 4 cellules				
Temps requis pour atteindre le stade embryonnaire de 5 cellules	(Meseguer <i>et al.</i> 2011)	Grossesse	228	Oui

^aBien que ce critère ne soit pas statistiquement significatif, une tendance est toutefois observée.

RÉFÉRENCES

- Baczkowski, T., Kurzawa, R. & Glabowski, W. 2004, "Methods of embryo scoring in in vitro fertilization", *Reproductive biology*, vol. 4, no. 1, pp. 5-22.
- Balshem, H., Helfand, M., Schunemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S. & Guyatt, G.H. 2011, "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence", *Journal of clinical epidemiology*, vol. 64, no. 4, pp. 401-406.
- Bissonnette, F. 2011, "Les premiers 6 mois du programme québécois de PMA", *Rapport de la Société Québécoise de Fertilité et d'Andrologie*, .
- Blake, D., Farquhar, C. & Johnson, N. 2007, "Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 4.
- Boyer, P. & Boyer, M. 2009, "Évaluation non invasive de l'embryon : morphologie embryonnaire préimplantatoire", *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 37, no. 11-12, pp. 908-916.
- Bushnik, T., Cook, J.L., Yuzpe, A.A., Tough, S. & Collins, J. 2012, "Estimating the prevalence of infertility in Canada", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 27, no. 3, pp. 738-746.
- Cohen, J., Gilligan, A., Esposito, W., Schimmel, T. & Dale, B. 1997, "Ambient air and its potential effects on conception in vitro", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 12, no. 8, pp. 1742-1749.
- Croxatto, H.B., Fuentealba, B., Diaz, S., Pastene, L. & Tatum, H.J. 1972, "A simple nonsurgical technique to obtain unimplanted eggs from human uteri", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 112, no. 5, pp. 662-668.
- Cruz, M., Gadea, B., Garrido, N., Pedersen, K.S., Martinez, M., Perez-Cano, I., Munoz, M. & Meseguer, M. 2011, "Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging", *Journal of assisted reproduction and genetics*, vol. 28, no. 7, pp. 569-573.
- Das, M. & Holzer, H.E. 2012, "Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors", *Fertility and sterility*, .
- Filho, E.S., Noble, J.A. & Wells, D. 2010, "A review on automatic analysis of human embryo microscope images", *The open biomedical engineering journal*, vol. 4, pp. 170-177.
- Freour, T., Lammers, J., Splingart, C., Jean, M. & Barriere, P. 2012, "Time lapse (Embryoscope((R))) as a routine technique in the IVF laboratory: A useful tool for better embryo selection?", *Gynecologie, obstétrique & fertilité*, .
- Gardner, D.K., Lane, M., Calderon, I. & Leeton, J. 1996, "Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells", *Fertility and sterility*, vol. 65, no. 2, pp. 349-353.
- Gilligan, A.V. 2010, *Establishing the IVF Laboratory: A Systems View*, Springer New York.
- Guerif, F., Lemseffer, M., Bidault, R., Gasnier, O., Saussereau, M.H., Cadoret, V., Jamet, C. & Royere, D. 2009, "Single Day 2 embryo versus blastocyst-stage transfer: a prospective study integrating fresh and frozen embryo transfers", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 24, no. 5, pp. 1051-1058.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G.E., Liberati, A., Schunemann, H.J. & GRADE Working Group 2008a, "Going from evidence to recommendations", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 336, no. 7652, pp. 1049-1051.

- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schunemann, H.J. & GRADE Working Group 2008b, "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations", *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 336, no. 7650, pp. 924-926.
- Hashimoto, S., Kato, N., Saeki, K. & Morimoto, Y. 2012, "Selection of high-potential embryos by culture in poly(dimethylsiloxane) microwells and time-lapse imaging", *Fertility and sterility*, vol. 97, no. 2, pp. 332-337.
- Herrero, L., Martinez, M. & Garcia-Velasco, J.A. 2011, "Current status of human oocyte and embryo cryopreservation", *Current opinion in obstetrics & gynecology*, vol. 23, no. 4, pp. 245-250.
- Institut canadien d'information sur la santé 2008, "Coûts des séjours en soins de courte durée selon l'affection au Canada, 2004-2005, Ottawa", *ICIS*, .
- Keskintepe, L. 2012, "Human Embryo Culture Dilemma Continues: "Back to Nature" or "Let the Embryo Choose""", *J Fertiliz In Vitro*, vol. 2, no. 2.
- Kiessling, A.A. 2010, "Timing is everything in the human embryo", *Nature biotechnology*, vol. 28, no. 10, pp. 1025-1026.
- Kirkegaard, K., Agerholm, I.E. & Ingerslev, H.J. 2012, "Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment", *Human reproduction (Oxford, England)*, .
- Kirkegaard, K., Hindkjaer, J.J., Grondahl, M.L., Kesmodel, U.S. & Ingerslev, H.J. 2012, "A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator", *Journal of assisted reproduction and genetics*, .
- Lemmen, J.G., Agerholm, I. & Ziebe, S. 2008, "Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes", *Reproductive biomedicine online*, vol. 17, no. 3, pp. 385-391.
- Meseguer, M., Herrero, J., Tejera, A., Hilligsøe, K.M., Ramsing, N.B. & Remohi, J. 2011, "The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 26, no. 10, pp. 2658-2671.
- Meseguer, M., Hilligsøe, K.M., Pedersen, K.S., Herrero, J., Tejera, A. & Garrido, N. 2010, *Pregnancy rates after incubation in new time-lapse incubator (embryoscope) providing detailed information about embryo development compared to incubation in a standard incubator*, Elsevier for the American Society for Reproductive Medicine.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2010, "Procréation assistée", *MSSS 2010*, .
- Montag, M., Liebenthron, J. & Köster, M. 2011, "Which morphological scoring system is relevant in human embryo development?", *Placenta*, vol. 32, Supplement 3, no. 0, pp. S252-S256.
- Nakagawa, Koji, Shirai, Asako, Nishi, Yayoi, Sugiyama, Rie, Kuribayashi, Yasushi, Sugiyama, Rikikazu & Inoue, Masato 2010, "A study of the effect of an extremely low oxygen concentration on the development of human embryos in assisted reproductive technology", *Reproductive Medicine and Biology*, , no. 3, pp. 163-168.
- Nakahara, T., Iwase, A., Goto, M., Harata, T., Suzuki, M., Ienaga, M., Kobayashi, H., Takikawa, S., Manabe, S., Kikkawa, F. & Ando, H. 2010, "Evaluation of the safety of time-lapse observations for human embryos", *Journal of assisted reproduction and genetics*, vol. 27, no. 2-3, pp. 93-96.
- Nel-Themaat, L. & Nagy, Z.P. 2011, "A review of the promises and pitfalls of oocyte and embryo metabolomics", *Placenta*, vol. 32 Suppl 3, pp. S257-63.
- Ottosen, L.D., Hindkjaer, J. & Ingerslev, J. 2007, "Light exposure of the ovum and preimplantation embryo during ART procedures", *Journal of assisted reproduction and genetics*, vol. 24, no. 2-3, pp. 99-103.
- Papanikolaou, E.G., Kolibianakis, E.M., Tournaye, H., Venetis, C.A., Fatemi, H., Tarlatzis, B. & Devroey, P. 2008, "Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 23, no. 1, pp. 91-99.

- Payne, D., Flaherty, S.P., Barry, M.F. & Matthews, C.D. 1997, "Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography", *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 12, no. 3, pp. 532-541.
- Pribenszky, C., Matyas, S., Kovacs, P., Losonczi, E., Zadori, J. & Vajta, G. 2010, "Pregnancy achieved by transfer of a single blastocyst selected by time-lapse monitoring", *Reproductive biomedicine online*, vol. 21, no. 4, pp. 533-536.
- Quinn, P. & Cooke, S. 2004, "Equivalency of culture media for human in vitro fertilization formulated to have the same pH under an atmosphere containing 5% or 6% carbon dioxide", *Fertility and sterility*, vol. 81, no. 6, pp. 1502-1506.
- Reijo Pera, R.A. 2011, "Non-invasive imaging of human embryos to predict developmental competence", *Placenta*, vol. 32 Suppl 3, pp. S264-7.
- Speksnijder, J., van, d.W., de Jong, S.M., Dons, A.J.A.M., Laven, J.S.E. & Baart, E.B. 2011, "Improved embryo development in a time-lapse incubator system evaluated by randomized comparison of surplus embryo development to the blastocyst stage", *Human Reproduction*, vol. 26, pp. i39-i41.
- Steptoe, P.C. & Edwards, R.G. 1978, "Birth after the reimplantation of a human embryo", *Lancet*, vol. 2, no. 8085, pp. 366.
- Vanderzwalmen, P., Zech, N., Greindl, A.-., Ectors, F. & Lejeune, B. 2006, "Cryopréservation des embryons humains par vitrification", *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 34, no. 9, pp. 760-769.
- Wennerholm, U.-., Söderström-Anttila, V., Bergh, C., Aittomäki, K., Hazekamp, J., Nygren, K.-., Selbing, A. & Loft, A. 2009, "Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data", *Human Reproduction*, vol. 24, no. 9, pp. 2158-2172.
- Wimalasundera, R.C., Trew, G. & Fisk, N.M. 2003, "Reducing the incidence of twins and triplets", *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, vol. 17, no. 2, pp. 309-329.
- Wong, C.C., Loewke, K.E., Bossert, N.L., Behr, B., De Jonge, C.J., Baer, T.M. & Reijo Pera, R.A. 2010, "Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage", *Nature biotechnology*, vol. 28, no. 10, pp. 1115-1121.



ÉQUIPE DE L'UETMIS

Christian Bellemare, M.Sc.
Coordonnateur de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUS

Jean-François Fiset, Ph.D.
Conseiller en évaluation des technologies

Suzanne K. Bédard, B.A.
Conseillère en évaluation des technologies

Thomas Poder, Ph.D.
Cadre-conseil en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative classe 1

COMMUNIQUER AVEC L'UETMIS

Pour déposer une demande d'évaluation, pour commander un rapport d'évaluation déjà paru ou pour tout renseignement sur les activités de l'Unité, communiquez avec :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier universitaire
de Sherbrooke – Hôtel-Dieu
580, rue Bowen Sud
Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : 819.346.1110 poste 11879
Courriel : uniteetmis.chus@ssss.gouv.qc.ca



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ