



Suivre et évaluer l'activité d'AMP

L'évaluation des activités et des résultats d'AMP est une tâche confiée à l'Agence de la biomédecine, tout comme le dispositif de vigilance (surveillance des incidents). La comparaison des centres entre eux est complexe et nécessite des méthodes appropriées.

Activité nationale et régionale : quelques repères chiffrés

Françoise Merlet
Médecin référent en AMP, pôle stratégie PEGH, chargée de mission, Agence de la biomédecine

L'évaluation des activités et des résultats en AMP est une des missions de l'Agence de la biomédecine

L'évaluation des activités et des résultats est un pré-requis pour l'amélioration des pratiques et de la prise en charge des couples dans de bonnes conditions de qualité et de sécurité. Cette tâche a été confiée à l'Agence de la biomédecine, qui doit en développer l'expertise.

Quels outils sont disponibles ?

Pour être en mesure d'évaluer les pratiques, l'agence a prévu différents dispositifs de recueil des données. Elle s'est nourrie de la réflexion des professionnels, des représentants de sociétés savantes et d'épidémiologistes, ainsi que des ressources disponibles en bio-statistiques au sein même de l'agence.

Le Registre national des fécondations *in vitro* est une priorité pour l'agence et un outil puissant en devenir

Disposer de données individuelles pour chaque tentative permet de prendre en compte les multiples facteurs qui conduisent au succès. S'appuyant sur le registre Fivnat

mis en place par les professionnels de l'AMP dans les années 1980, l'agence a développé son propre registre en faisant évoluer les items, les modes de recueil et de transmission des données.

Pour l'agence, le registre national des FIV est un axe prioritaire.

Le dispositif prévoit un recueil continu et exhaustif des données concernant le couple, le déroulement de la tentative de FIV, le suivi de la grossesse et de l'accouchement jusqu'à l'état de santé des enfants à la naissance.

Un outil informatique performant, GAIA, interne à l'agence, permet aux établissements dotés d'un logiciel AMP de transmettre les fichiers par voie électronique, ou, pour les centres dépourvus d'un logiciel spécifique, de saisir directement en ligne via un portail sécurisé. L'ensemble du projet a été déclaré à la Cnil.

À la différence des données agrégées par centre, le registre va permettre de prendre en compte les spécificités liées aux couples et aux stratégies médicales des centres. Des informations nominatives sont recueillies après accord des couples dûment informés de l'intérêt et des modalités de cette transmission. Il sera ainsi

possible de relier différentes tentatives d'un même couple et de décrire les parcours suivis en AMP, d'analyser les déplacements des couples et ainsi de contribuer à une bonne couverture des besoins.

Par le registre dont elle fait une de ses priorités, l'agence place l'évaluation au service même de la qualité des soins pour les patients.

L'agence doit dresser la liste des établissements qui pratiquent une ou plusieurs activités d'AMP

C'est un exercice difficile, l'agence ne disposant pas en temps réel des informations relatives aux autorisations accordées, mais aussi parce que les activités pratiquées dans les centres autorisés changent fréquemment. Cependant, grâce aux personnes responsables et aux coordinateurs des activités, identifiés dans la majorité des établissements, et aux échanges renforcés avec les ARS, l'agence va pouvoir améliorer la justesse des informations délivrées sur son site internet.

Les établissements doivent rendre un rapport annuel des activités d'AMP

Selon la réglementation en vigueur, les établissements autorisés doivent produire un rapport d'activité au 31 décembre de chaque année sur l'ensemble de leurs activités d'AMP. Les données comportent des informations sur les résultats des tentatives et notamment sur les naissances obtenues ; elles sont donc transmises à l'agence avec une année de décalage. Ces rapports d'activité permettent à l'agence de produire une synthèse de l'activité nationale chaque année depuis 2005. Ainsi, en 2011, l'agence décrira dans son rapport d'activité un panorama exhaustif des activités d'AMP de l'année 2009 [3].

L'activité française figure au registre européen de l'AMP

La France participe au registre EIM (European In Vitro Fertilisation Monitoring), qui collecte les données de 32 pays, transmises sous forme agrégée, par les professionnels de l'AMP ou par les autorités compétentes nationales lorsqu'elles existent (Grande-Bretagne et France). L'activité rapportée n'est pas exhaustive, mais elle est de plus en plus représentative, année après année. Les données de l'année 2006 ont été publiées en 2010 [41].

Quelques données essentielles

L'activité est globalement stable

Le volume d'activité traduit l'importance de la demande dans la population générale où l'infertilité est fréquente. Un certain équilibre semble exister entre l'offre et la demande dans la mesure où, au moins pour les AMP les plus fréquemment proposées, aucun long délai d'attente n'a été déploré. De plus, en France, l'accès à l'AMP est possible quelles que soient les ressources des couples, grâce à la bonne couverture sociale des traitements de l'infertilité.

Au total, le nombre de tentatives d'AMP réalisées au cours de l'année 2009 est de 131 716, réunissant les cycles d'insémination, de fécondations *in vitro* classiques, avec ICSI et de transferts d'embryons congelés.

Si l'activité apparaissait assez stable entre 2004 et 2008, il semble en 2009 se dessiner une augmentation du nombre global de tentatives, qu'il faut toutefois pondérer au regard du défaut d'exhaustivité constaté les années précédentes.

En 2009, les 21 759 enfants conçus par AMP représentent 2,6 %, des enfants nés dans la population générale cette année-là, estimés par l'Insee à 824 641 enfants.

À chaque technique, ses indications et ses résultats

Chaque situation de couple est particulière. Elle doit être analysée soigneusement avant la proposition d'une stratégie de prise en charge, tenant compte des données médicales des deux membres du couple et du diagnostic de l'infertilité.

Il n'y a pas de « meilleure » technique en termes de chances de succès, de risques ou même du coût ; il y a la technique la plus appropriée à la situation médicale du couple.

Pour 95 % des tentatives, les spermatozoïdes et les ovocytes du couple sont utilisés. Dans 5 % des cas, du fait d'un défaut de qualité ou de nombre de gamètes, les techniques font appel à un tiers donneur qui aura donné auparavant, anonymement, ses spermatozoïdes, ses ovocytes ou ses embryons.

Les différentes techniques d'AMP se répartissent ainsi : l'insémination artificielle occupe une large place (43 %) au sein des différentes techniques d'AMP ; les fécondations *in vitro*, FIV classique ou ICSI, représentent également 43 % et sont réalisées pour 62 % en ICSI ; les transferts d'embryons congelés représentent 13 % des tentatives réalisées en 2009.

Les chances de grossesse ne varient pas de façon significative ces dernières années. Comme le montre la figure 1, les meilleurs taux de grossesse sont obtenus après don de gamètes quelle que soit la technique d'AMP réalisée, ce qui s'explique aisément par la bonne qualité des gamètes prélevés chez les donneurs fertiles.

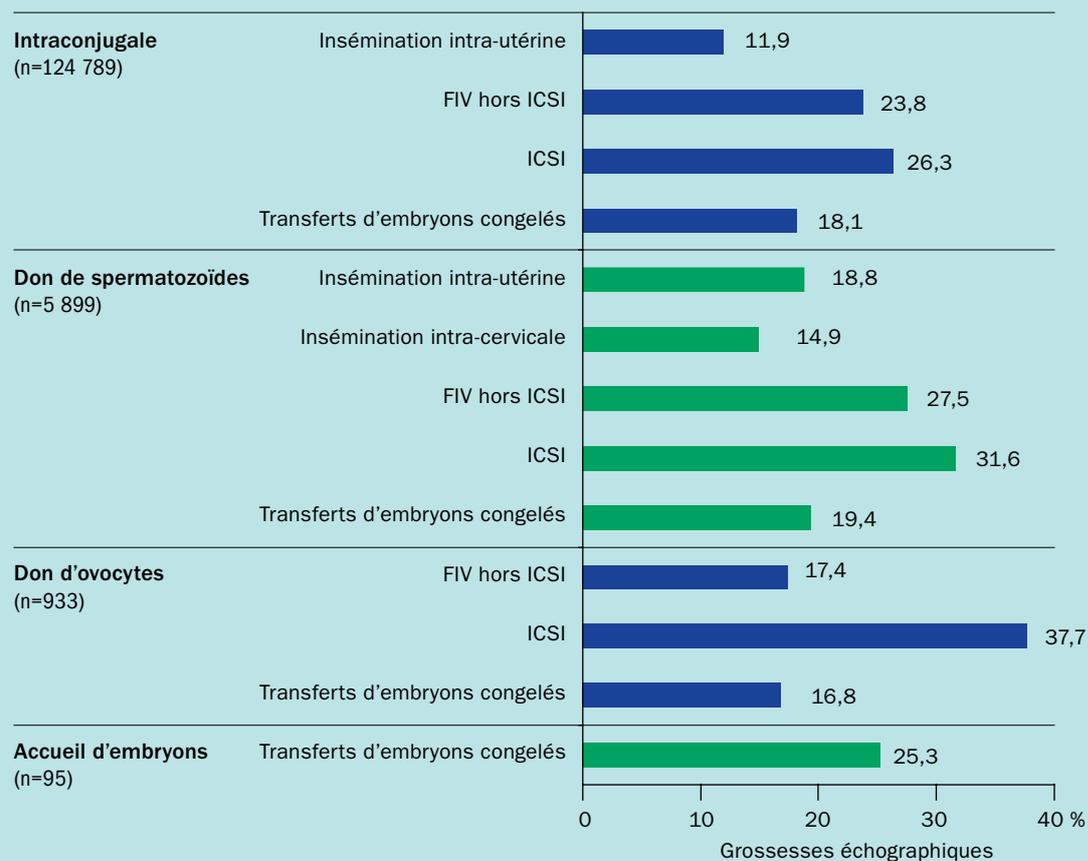
Les chances de grossesse après fécondation *in vitro* intraconjugale sont en moyenne de 25 % par tentative. Les taux de fausses couches spontanées sont comparables après FIV à ceux des grossesses obtenues naturellement. Les taux de naissances sont en moyenne de 19 % par tentative. Des chances de succès supplémentaires sont offertes aux couples pour qui il a été possible de congeler des embryons ; les transferts d'embryons congelés, sans pour autant imposer à nouveau une hyperstimulation ovarienne et un prélèvement ovocytaire, conduisent en effet à 18 % de chances de grossesse à chaque transfert.

La figure 2 montre la répartition des enfants selon la technique d'AMP et l'origine des gamètes ayant conduit à leur conception. Près de 1 300 enfants ont été conçus en 2009 grâce à un don de gamètes, soit près de 6 %



figure 1

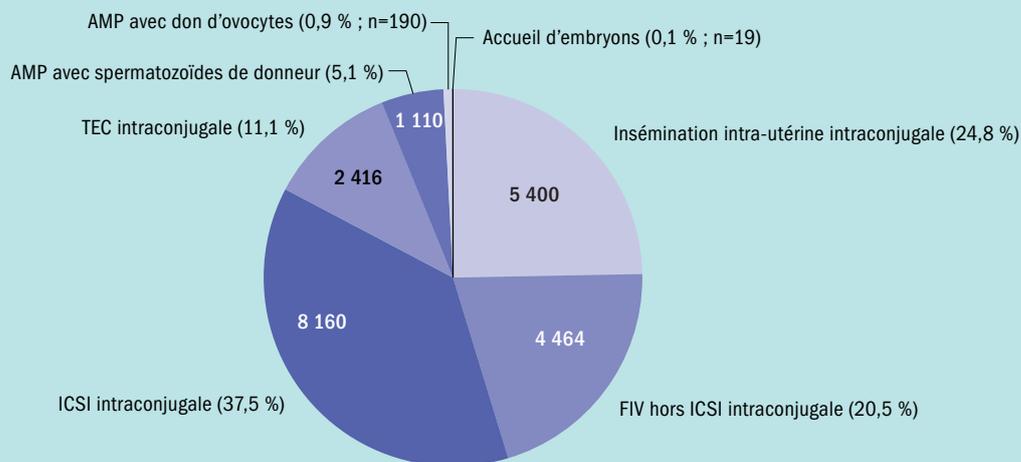
Taux de grossesse selon les différentes techniques d'AMP et l'origine des gamètes en 2009



Tentative : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC); ponction d'ovocytes (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés

figure 2

Part des enfants nés en 2009 selon les différentes techniques d'AMP et l'origine des gamètes



des enfants conçus par AMP. Les transferts d'embryons congelés ont permis la naissance de 2518 enfants, soit près de 12 % des enfants conçus par AMP

La conservation des embryons

Fin 2009, on dénombrait 165 591 embryons conservés dans les centres d'AMP. Ce nombre est à mettre en regard du nombre 10 fois plus élevé des embryons obtenus, transférés, congelés et décongelés dans les centres d'AMP au cours des cinq dernières années. En outre, 70 % de ces embryons sont destinés à être décongelés et transférés à court ou moyen terme pour les 30 000 couples qui poursuivent leur parcours en AMP

L'organisation des établissements en France et en Europe

En 2009, 106 centres clinico-biologiques et 94 laboratoires ont eu une activité d'AMP

La figure 3 montre leur répartition sur le territoire, résultant d'une planification régionale destinée à assurer un bon équilibre entre l'offre et la demande, tenant compte notamment de la population des femmes en âge de procréer. À la demande des ARS qui doivent prochainement réviser les Sros, l'agence transmet des informations chiffrées sur l'activité régionale et peut s'associer à la réflexion sur les évolutions nécessaires.

La figure 4 montre cependant une certaine hétérogénéité du nombre des inséminations et des fécondations *in vitro* une fois rapporté à la population des femmes en âge de procréer de chaque région.

Le registre européen EIM [41] répertorie 1 160 centres d'AMP dont 102 sont français ; ils sont plus nombreux

en Allemagne (122), Italie (202) et Espagne (182). Toutefois, l'activité déclarée est plus importante en France en absolu, mais rapportée à la démographie, l'activité française reste inférieure à celle de nombreux autres pays.

Les différences de pratiques d'AMP au sein de l'Europe sont directement liées aux contextes législatifs et réglementaires très hétérogènes encadrant les systèmes de soins et plus particulièrement les activités d'AMP.

Des différences importantes sont observées sur les données chiffrées d'activité d'AMP (volume global des activités, répartition des techniques, part des enfants conçus par AMP). Citons notamment l'activité d'AMP avec don d'ovocytes, qui est très variable d'un pays à l'autre ; elle représente 14 % de l'activité totale en Espagne et moins de 1 % en France.

Quelques notions spécifiques

L'AMP peut être proposée dans des contextes particuliers, qu'il s'agisse d'une infertilité nécessitant un don de gamètes, ou d'une AMP pour des couples dont l'un des membres est infecté par le VIH, ou encore de préservation de la fertilité. L'agence est attentive aux difficultés de ces activités qui ne sont pas toujours développées à hauteur des besoins.

Le don d'ovocytes, une activité en souffrance

La situation du don d'ovocytes en France est préoccupante. Le don d'ovocytes n'est pas suffisamment développé. Les couples infertiles confrontés à de longs délais d'attente en France sont amenés à se déplacer à l'étranger, où les soins ne répondent pas nécessairement aux exigences de qualité et d'équité qui prévalent sur le sol français.

figure 3

Répartition des établissements pratiquant une ou plusieurs activités d'AMP en 2009

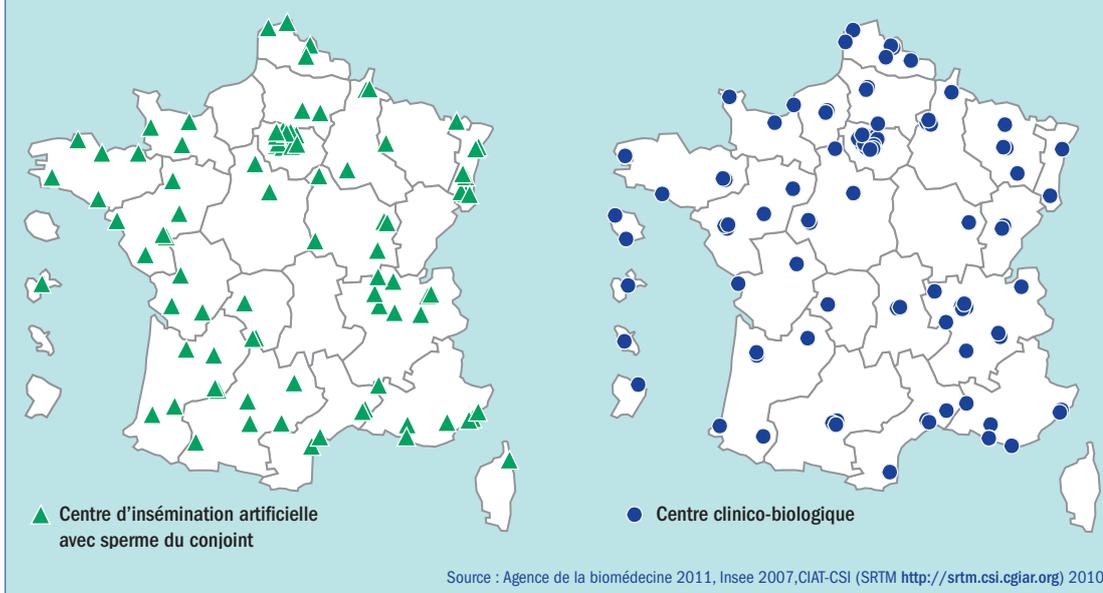
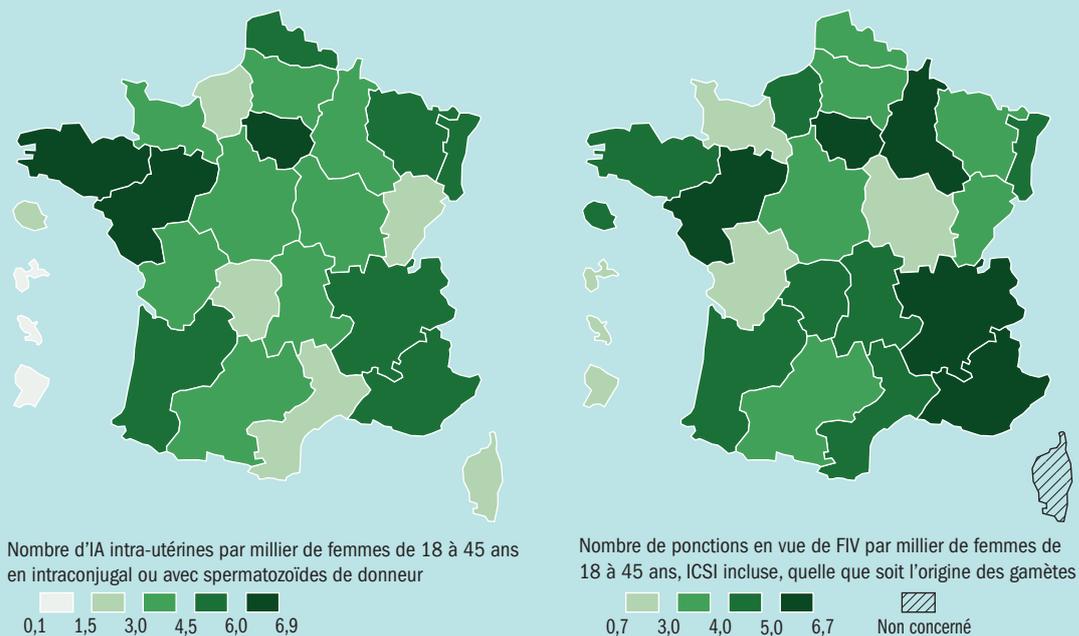




figure 4

Activité d'insémination artificielle et de fécondation *in vitro* en 2009 en fonction de la population des femmes de 18 à 45 ans



Source : Agence de la biomédecine 2011, Insee 2007, CIAT-CSI (SRTM <http://srtm.csi.cgjar.org>) 2010.

En 2009, 328 donneuses ont été prélevées et ont permis 641 tentatives de fécondations *in vitro* pour des couples receveurs. 292 transferts d'embryons congelés issus de don d'ovocytes sont venus s'ajouter aux tentatives de fécondation *in vitro* de la même année. Au total, 190 enfants ont été conçus en 2009 grâce à un don d'ovocytes. Malgré une augmentation progressive de l'activité depuis plusieurs années, elle reste encore très inférieure à la demande. Près de 1 700 couples restent inscrits sur les listes d'attente des centres français.

L'Igas s'est vu confier récemment la mission d'analyser les causes de la pénurie du don d'ovocytes et d'élaborer des pistes d'amélioration. Le rapport *État des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France* [22] fait des recommandations en termes de communication auprès du public et des professionnels, diversification du recrutement des donneuses, remise à plat des systèmes de financement et réorganisation générale de l'activité au niveau national. L'agence a à cœur d'améliorer la situation des couples dont l'infertilité relève du don d'ovocytes et réfléchit à la mise en œuvre des recommandations qui la concernent.

La préservation de la fertilité, élément de qualité de vie de l'après-cancer

Les évolutions marquées en oncologie, et notamment l'efficacité accrue des traitements, conduisent à s'intéresser à la qualité de la vie des patients à distance

du cancer. La fertilité des patients guéris fait partie intégrante de cette qualité de vie. L'accès aux différentes possibilités de préservation de la fertilité doit être mieux connu des oncologues.

En 2009, une autoconservation de spermatozoïdes a été réalisée pour 5 523 patients et concernant les tissus ovariens, pour 224 patientes. Cette activité en augmentation progressive depuis quelques années reste vraisemblablement insuffisante au regard de l'incidence des cancers chez le jeune adulte ou l'enfant.

L'agence et l'Institut national du cancer mènent, avec les professionnels des différents domaines, une réflexion en vue d'améliorer l'accès aux techniques de préservation de la fertilité.

L'AMP en contexte VIH, un défi depuis 2004

Avec environ 1 000 tentatives réalisées en 2009 et 131 enfants nés, l'activité d'AMP pour les patients infectés par le VIH est stable depuis 2004, confirmant l'équilibre entre l'offre et la demande. Il persiste toutefois une mauvaise répartition sur le territoire de l'activité, imposant des déplacements importants à certains couples, plus particulièrement lorsque la femme est elle-même porteuse du VIH.

En conclusion

Une évaluation rigoureuse des activités d'AMP est indispensable pour améliorer les pratiques au bénéfice des

couples. Avec le Registre national des FIV, l'Agence de la biomédecine développe un outil performant et spécifique ouvrant des perspectives intéressantes. Le projet mobilise fortement les professionnels qui œuvrent pour transmettre des données exhaustives et de bonne qualité, malgré les nombreuses difficultés de terrain. Long processus nécessitant la collaboration de tous les acteurs, le registre devrait être pleinement opérationnel en 2012.

L'Agence de la biomédecine réfléchit aux modalités possibles de suivi de l'état de santé des enfants, des couples qui ont eu recours à l'AMP et des donneuses d'ovocytes, comme la loi le prévoit. La faisabilité de croiser les données du registre avec différentes bases de données médicales est en cours d'étude.

À ce jour, l'agence utilise les données d'activité fournies par les établissements pour délivrer des informations en toute transparence au gouvernement, au Parlement, aux ARS, aux professionnels, aux médias et enfin au public. Elle s'efforce de communiquer de façon compréhensible et juste. Enfin, elle met en œuvre des stratégies d'information des couples entrant dans une démarche d'AMP garantissant la bonne compréhension des soins qui leur sont délivrés.

Avec toutes ces actions, l'agence se place au service des patients afin qu'ils puissent recevoir des soins les plus efficaces, dans les meilleures conditions possibles de prise en charge. 

Peut-on comparer les centres d'AMP entre eux ? Les pays entre eux ?

De plus en plus fréquemment, les résultats de FIV sont publiés par centre ou par région, soit par les centres eux-mêmes, soit par des agences gouvernementales, qui proposent d'ailleurs parfois en même temps un « classement » des centres de FIV, réalisé à partir des taux de succès obtenus dans chaque centre. C'est la marque d'une demande à la fois des autorités de santé, pour leur besoin d'agrément des centres, et du public pour orienter ses choix. D'une certaine façon, ce constat répond à la question posée : les résultats des centres sont, de fait, comparés. Le problème est cependant de savoir ce que représentent les différences constatées : correspondent-elles à des écarts réels ou à des fluctuations statistiques ? À des qualités différentes de prise en charge des couples ? À des recrutements différents ?

Bien qu'il s'agisse d'un aspect important de la question, nous laisserons de côté ici le choix de l'indicateur de résultat considéré pour comparer les centres : grossesses ou naissances vivantes ? Rapportées à une tentative, à une tentative et aux transferts d'embryons congelés associés ou aux tentatives successives d'un couple ? Cet article est consacré à deux questions communes à tous les indicateurs : comment tenir compte de l'incertitude liée au nombre de tentatives ? Comment tenir compte des recrutements différents des centres ?

Prise en compte du nombre de tentatives

La valeur observée (ou estimée) d'un taux de succès dans un centre d'AMP donné dépend, d'une part, de ce qu'on peut appeler son taux « réel » de succès et, d'autre part, de fluctuations dues au hasard. Hasard de ce que telle ou telle tentative a été comptabilisée

parce que le couple s'est présenté cette année et pas l'année précédente ou l'année suivante, hasard qu'une tentative donnée a conduit à un succès alors que, réalisée identiquement, elle aurait pu donner lieu à un échec. Les statistiques permettent de tenir compte de cette part de hasard en donnant, non pas un taux unique de succès, mais un intervalle (l'intervalle de confiance) qui a de très bonnes chances de contenir le taux réel. Cet intervalle est d'autant plus étroit que le nombre de tentatives est plus grand. Ainsi, 10 succès sur 50 tentatives ou 200 sur 1 000 représentent tous les deux 20 % de succès, mais les intervalles de confiance correspondants sont très différents, respectivement [10 % ; 34 %] et [18 % ; 23 %]. C'est ce qui est fait en Grande-Bretagne avec la publication des résultats de l'AMP sous forme de « League tables » (figure 1) [19]. Dans ce graphique, les traits verticaux représentent les intervalles de confiance. Cela veut dire, par exemple, que le taux de succès du centre 43, estimé à 12 %, doit être considéré comme compris quelque part entre 3 % et 25 %. Cela veut dire aussi qu'il faut se garder d'interpréter des écarts entre des centres dont les intervalles de confiance ont une zone de recouvrement importante. Par exemple, il n'y a aucune évidence qu'il y ait une réelle différence entre les centres 1 et 17, malgré des taux de succès estimés à 38 % et 18 %.

Toujours dans la figure 1, les traits horizontaux correspondent au taux de succès moyen (sur l'ensemble des centres) et à son intervalle de confiance. Ce dernier est bien sûr beaucoup plus étroit que les intervalles de confiance par centre car calculé sur plus de tentatives, mais sa fonction est la même que précédemment : il n'y a aucune évidence que les centres dont l'intervalle

Jean Bouyer

Directeur de recherche, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations Inserm, Ined, université Paris-Sud

Penélope Troude

Assistante hospitalo-universitaire, Service de santé publique et économie de la santé, hôpital Lariboisière, université Denis Diderot