

Protocole d'étude

Evaluation des résultats des centres de FIV

-Activité 2014-

Contexte

Depuis 2005, l'Agence de la biomédecine a pour mission de suivre et d'évaluer les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP). La loi de 2011 prévoit que l'Agence publie régulièrement les résultats des activités des centres d'AMP en tenant compte des caractéristiques de leur patientèle et en particulier de l'âge des femmes.

Les centres d'AMP envoient chaque année un rapport faisant le bilan de leur activité à l'Agence de la biomédecine, sous forme de données agrégées. D'autre part, l'Agence a mis en place le registre national des fécondations in vitro (FIV) qui recueille des informations relatives à chaque tentative et auquel les centres sont tenus de participer depuis 2010. Les premières évaluations des résultats des centres (activité 2010, 2011 et 2012) ont été réalisées à partir des données agrégées disponibles dans les rapports annuels d'activité. Depuis 2015, l'évaluation des résultats des activités est réalisée à partir des données individuelles du registre national des FIV (activités 2013 et 2014).

Ce rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des tentatives de FIV de l'année 2014 dans les centres d'AMP en France, en tenant compte des caractéristiques de leur patientèle disponibles dans le registre et du nombre de tentatives effectuées. La méthodologie a été élaborée en collaboration avec un groupe d'experts (cliniciens, biologistes, épidémiologistes) et validée par le groupe de travail « Stratégie AMP » au sein de l'Agence de la biomédecine.

Objectif

L'objectif général de l'étude est de comparer les résultats des tentatives de FIV des centres à la moyenne nationale en 2014.

L'objectif de l'analyse statistique est de réaliser un test qui permet de comparer le nombre d'accouchements observés dans les centres au nombre attendu sous l'hypothèse de la moyenne nationale, en tenant compte des caractéristiques des patientèles dans les centres.

Méthodes

Sources d'information

Les données sont issues du registre national des FIV réalisées en 2014, dont la base a été figée le 12 septembre 2016, et les FIV réalisées en 2013. Les FIV de 2013 ont été exportées avec la version 1 du registre, les FIV 2014 avec la version 2 qui prévoit une amélioration de la qualité des informations. Pour les centres qui ont exporté leurs données de 2014 en version V1, les critères d'inclusion et de résultat étaient un peu dégradés, comme par exemple l'identification des ponctions sans transfert avec congélation de toute la cohorte ovocytaire qui n'a pas pu être réalisée.

Variables étudiées

Les tentatives

- Ponctions d'ovocytes réalisées en 2014 en vue de transfert d'embryons frais
- Décongélations réalisées en 2014 en vue de transfert d'embryons congelés
- Ponctions d'ovocytes réalisées en 2013 et toutes les décongélations d'embryons issus de ces ponctions, en 2013 et 2014.

Résultats des FIV

- **Accouchement** : pour les données reçues au format V2, le nombre d'accouchements est défini par la naissance d'au moins un enfant après 22 semaines d'aménorrhées (SA) ou de plus de 500g, quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, y compris les interruptions médicales de grossesse (IMG) au-delà de 22 sa. Pour les données reçues au format V1, le nombre d'accouchements n'inclut pas les IMG de plus de 22 SA.
- **Accouchement multiple** : le nombre d'accouchements multiples est défini par la naissance de 2 enfants ou plus.

Indicateurs de résultat

4 indicateurs de résultats ont été étudiés :

- **Indicateur 1** : taux d'accouchement, issu de transfert d'embryons frais, rapporté aux ponctions en 2014. Il s'agit de la fréquence des accouchements issus de transfert d'embryons frais parmi les ponctions réalisées en 2014.

Population d'étude : les ponctions destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, effectuées en 2014, quelle que soit l'issue de la ponction.

Critères d'exclusion :

- Les tentatives de FIV avec don d'ovocyte ou accueil d'embryons
- Les tentatives issues de DPI
- Ponctions sans transfert avec congélation d'au moins un embryon (« freeze all » embryonnaires) ou un ovocyte (« freeze all » ovocytaire).

- Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions dans l'année

- **Indicateur 2** : taux d'accouchement cumulé 2013, issu de transferts d'embryons frais ou congelés, rapporté aux ponctions en 2013. Il s'agit de la fréquence des ponctions réalisées en 2013 ayant conduit à au moins un accouchement issu de transferts d'embryons frais ou de transferts d'embryons congelés en 2013 ou 2014, quelle que soit l'issue de la ponction.
Population d'étude : les ponctions réalisées en 2013, destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, et les transferts d'embryons congelés issus de ces ponctions, réalisés en 2013 et 2014.
Critères d'exclusion :
 - Les tentatives de FIV avec don d'ovocyte ou accueil d'embryons
 - Les tentatives issues de DPI
 - Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions dans l'année

- **Indicateur 3** : taux d'accouchement issu de transfert d'embryons congelés rapporté aux décongélations en 2014. Il s'agit de la fréquence des accouchements issus des transferts d'embryons congelés réalisés en 2014 rapportés aux décongélations de 2014, quelle que soit l'issue de la décongélation.
Population d'étude : les décongélations d'embryons effectuées en 2014, destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI.
Critères d'exclusion :
 - Les tentatives de FIV avec don d'ovocyte ou accueil d'embryons
 - Les centres ayant réalisé moins de 30 décongélations dans l'année

- **Indicateur 4** : fréquence des accouchements multiples en 2014. Il s'agit du nombre d'accouchements de 2 enfants ou plus parmi l'ensemble des accouchements, issus des tentatives avec transfert d'embryons frais réalisés en 2014.
Population d'étude : les accouchements issus de ponctions destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, effectuées en 2014
Critères d'exclusion :
 - Les tentatives de FIV avec don d'ovocyte ou accueil d'embryons
 - Les tentatives issues de DPI
 - Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions dans l'année

Variables d'ajustement

Les variables d'ajustement ne concernent que les caractéristiques de la patientèle des centres. Les différentes techniques et les types de prise en charge des couples, connus pour améliorer les

résultats, ne sont pas utilisés dans les modèles d'ajustement dans la mesure où ils font partie des stratégies mises en place par l'équipe pour la prise en charge thérapeutique.

Les variables d'ajustement sont qualitatives, elles ont été testées en analyse univariée :

- L'âge des femmes à la ponction. La variable a été considérée en classes de 1 an pour tenir compte de l'aspect non linéaire de la relation avec le taux d'accouchement, en regroupant les moins de 25 ans et les plus de 43 ans pour avoir un effectif suffisant.
- Le nombre d'ovocytes recueillis. La variable a été considérée en classes de 5 ovocytes, hormis la classe « 0 ovocyte », pour tenir compte de l'aspect non linéaire de la relation avec le taux d'accouchement.
- Le contexte viral : une étude préliminaire a montré que le taux d'accouchement était significativement inférieur lorsque la femme était infectée par le VIH. Cette variable comprend 4 modalités : « absence de contexte viral », « la femme est infectée par le VIH », « la femme est infectée par le VHB ou le VHC », « le conjoint est infecté par le VIH ou le VHC ou le VHB ».
- Le rang de la tentative : le nombre de ponctions pour le projet d'enfant en cours, y compris la ponction étudiée, que ce soit dans le même centre ou dans un autre centre.
- Le don de sperme : l'origine du sperme intraconjugal ou issu de don.

Le modèle d'ajustement du taux d'accouchement, issu de transfert d'embryons congelés, rapporté aux décongelations n'inclut que l'âge de la femme à la ponction. Les autres variables d'ajustement étant associées à la ponction, leur utilisation nécessite de pouvoir faire un lien entre le TEC et sa ponction. Tous les TEC ne peuvent pas être reliés à la ponction dont sont issus les embryons parce que certaines ne sont pas incluses dans le registre.

Validation des données

Une validation de la cohérence interne des données, de l'exhaustivité, de la cohérence entre le registre et les rapports annuels d'activité agrégés et du lien possible entre les fiches Cycles et TEC a été effectuée. Les corrections apportées par les centres avant le gel de la base (12 septembre 2016) ont été prises en compte.

Analyse statistique

Modèle d'analyse

Un modèle d'analyse sur données individuelles a été utilisé, l'analyse des facteurs prédictifs a été réalisée avec la méthode de régression logistique. Cette méthode permet de modéliser la relation entre les indicateurs de résultat et les variables d'ajustement, la valeur prédictive des facteurs d'ajustement est quantifiée par un Odds Ratio (OR). L'OR donne une estimation de la variation du taux d'accouchement du groupe étudié par rapport au groupe de référence, à titre d'exemple un OR de 1,20 signifie que la probabilité d'accouchement du groupe étudié est augmentée de 20% par rapport au groupe de référence. Un OR inférieur à 1 signifie que le facteur étudié diminue la probabilité d'accouchement.

Les facteurs d'ajustement ont d'abord été testés dans un modèle logistique univarié afin d'estimer leur effet prédictif sur le taux d'accouchement. Les facteurs d'ajustement dont le seuil de signification (p

value) était inférieur à 0,20 ont été conservés pour l'analyse multivariée. Une analyse multivariée pas à pas descendante a ensuite été effectuée en retenant les variables d'ajustement dont la p value était inférieure à 0,05.

Ces modèles d'analyse multivariée permettent d'estimer pour chacun des facteurs étudiés une pondération qui mesure l'effet prédictif « propre » de chaque facteur, indépendamment des autres facteurs du modèle (par exemple, l'effet du « nombre d'ovocytes obtenus » indépendamment de l'effet de « l'âge des femmes »). Ces pondérations sont estimées au niveau national et sont utilisées pour standardiser les taux d'accouchement des centres de manière à les rendre comparables pour les caractéristiques étudiées. Par exemple, si, au niveau national, la probabilité d'accouchement est diminuée de 50% chez les femmes de 35 ans par rapport aux femmes de 20 ans, cette probabilité est appliquée aux femmes de 35 ans dans chaque centre pour estimer le taux d'accouchement attendu de ces femmes.

Aucun facteur d'ajustement n'a été utilisé pour l'analyse de la fréquence des accouchements multiples parce que ces facteurs ne sont pas disponibles. La fréquence des accouchements multiples parmi l'ensemble des accouchements est un indicateur qui vient compléter l'interprétation des trois indicateurs précédents. Seuls les centres ayant effectué plus de 50 ponctions en FIV intraconjugal (FIV hors ICSI ou ICSI) ont été inclus pour l'évaluation de cet indicateur.

Le taux d'accouchement standardisé

Le taux d'accouchement standardisé d'un centre est le taux que l'on observerait dans ce centre s'il avait la même patientèle que celle observée au niveau national. La standardisation a pour objectif de permettre une comparaison avec la moyenne nationale. Le calcul du taux standardisé est déduit du taux d'accouchement attendu dans le centre au regard des caractéristiques de sa patientèle.

Pour chaque centre, le taux d'accouchement observé est rapporté au taux d'accouchement attendu pour mesurer l'écart du centre à la moyenne nationale. Le taux standardisé est estimé par le produit de ce rapport avec le taux d'accouchement national observé :

$$\text{Taux standardisé du centre} = \frac{\text{taux observé dans le centre}}{\text{taux attendu dans le centre}} \times \text{taux observé national}$$

Le taux d'accouchement attendu d'un centre est le taux d'accouchement prédit dans le centre lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle. Il est déduit de la somme des accouchements attendus des femmes de sa patientèle, estimés en appliquant à chaque tentative la probabilité d'accouchement observée au niveau national pour les caractéristiques étudiées. Ces probabilités sont issues du modèle de régression logistique d'analyse multivariée.

Un exemple de calcul est présenté en annexe.

Test statistique d'écart à la moyenne nationale

La méthode du « **funnel plot** » (Spiegelhalter, DJ. 2005)¹ permet de comparer le taux standardisé d'accouchement de chaque centre à la moyenne nationale par l'utilisation son intervalle de confiance en fonction du volume d'activité du centre (nombre de ponctions).

La construction de l'intervalle de confiance de la moyenne nationale en fonction du nombre de ponctions est réalisée avec la méthode du logit (Collett D., 2003)².

Deux intervalles de confiance de la moyenne nationale sont présentés dans les funnel plots : à 95% (pointillés) et à 99% (trait plein). Ces deux intervalles de confiance correspondent à des risques différents de conclure à tort à une différence avec la moyenne nationale. L'intervalle de confiance à 99% est utilisé pour tenir compte du fait que la répétition des tests statistiques par rapport à la moyenne nationale (un test statistique pour chaque centre) augmente le risque de conclure à tort à une différence. L'intervalle de confiance à 95% est présenté à titre indicatif, il constitue un niveau d'alerte pour les centres lorsque leur taux standardisé se trouve entre les deux limites.

Si le taux d'accouchement standardisé d'un centre est inférieur à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99%, cela indique que le taux d'accouchement du centre est considéré comme significativement inférieur au taux d'accouchement observé au niveau national ; inversement lorsqu'il est supérieur à la borne supérieure, le taux d'accouchement du centre est significativement supérieur au taux observé au niveau national.

¹ Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. Stat Med. 2005 Apr 30;24(8):1185-202.

² Collett D. Modelling Binary Data, Second edition, 2003

Annexe : Exemple de calcul du taux d'accouchement standardisé

Le *taux d'accouchement standardisé* d'un centre est le taux que l'on observerait dans ce centre s'il avait la même patientèle que celle observée au niveau national. La standardisation a pour objectif de permettre une comparaison avec la moyenne nationale. Le calcul du taux standardisé est déduit du taux attendu d'accouchement dans le centre.

Le *taux d'accouchement attendu* d'un centre est le taux d'accouchement prédit dans le centre lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle.

Lorsque l'analyse se fait à partir de données individuelles, le taux d'accouchement attendu d'un centre est déduit de la somme des accouchements attendus des femmes de sa patientèle, qui sont estimés en appliquant à chaque tentative les pondérations prédictives observées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées. Dans tous les cas, les pondérations sont issues du modèle de régression logistique d'analyse multivariée. On nommera cette fonction de pondération la fonction prédictive (FP).

Equation de la fonction prédictive (FP) issue du modèle de régression logistique multivarié :

$$FP = \alpha + \beta_{\text{âge}} + \beta_{\text{classe d'ovocytes recueillis}} + \beta_{\text{contexte viral}}$$

- *Taux attendu par femme* = $\frac{e^{FP}}{1 + e^{FP}}$
- *Taux attendu dans le centre* = $\Sigma(\text{Taux attendus pour chaque femme du centre})$
- *Taux standardisé du centre* = $\frac{\text{taux observé dans le centre}}{\text{taux attendu dans le centre}} \times \text{taux observé national}$

Considérons par exemple une femme de 34 ans, chez qui ont été recueillis 8 ovocytes et qui n'a pas (ni son conjoint) d'infection virale.

Les estimateurs issus du modèle de régression logistique multivariée sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Sa fonction prédictive s'écrit alors :

$$FP1 = -1,5222 - 0,2007 + 0,5200 + 0 = -1,2029$$

$$\text{Taux d'accouchement attendu de cette femme} = 0,2309$$

Tableau 1 : Facteurs prédictifs du taux d'accouchement, issu de transfert d'embryons frais, par ponction au niveau national. Analyse multivariée

Variables	Modalités	Pondération β
Intercept		-1.5222
Age des femmes	<= 25 ans	-
	26 ans	-0.00295
	27 ans	0.00312
	28 ans	0.0570
	29 ans	-0.0166
	30 ans	-0.0362
	31 ans	-0.0747
	32 ans	-0.0784
	33 ans	-0.1441
	34 ans	-0.2007
	35 ans	-0.2921
	36 ans	-0.3146
	37 ans	-0.4085
	38 ans	-0.6411
	39 ans	-0.8877
	40 ans	-0.9471
	41 ans	-1.3646
	42 ans	-1.6851
	>=43 ans	-1.8806
Manquant	-14.3392	
Contexte Viral	Sans contexte viral	-
	Femme ou couple VIH	-1.4791
	Femme VHB ou VHC	-0.1993
	Homme VIH ou VHB ou	-0.0981
Nombre d'ovocytes recueillis par ponction	0	-13.7103
]0-5]	-
]5-10]	0.5200
]10-15]	0.6953
]15-20]	0.7435
]20-25]	0.7846
	>25	0.7045
	Manquant	-13.9143