

Protocole d'étude

Evaluation des résultats des centres de FIV

-Activité 2016-2017-

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 2016, l'évaluation des résultats des activités est réalisée à partir des données individuelles du registre national des FIV (activités 2013 à 2017).

Ce rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des tentatives de FIV des années 2016-2017 dans les centres d'AMP en France, en tenant compte des caractéristiques disponibles de leur patientèle 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.

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 tentatives réalisées en 2017 et 2016, dont la base a été figée en juillet 2019. Les tentatives ont été exportées avec la version 2 du registre. Cette version prévoit une amélioration de la qualité des informations, elle permet, entre autre, d'identifier les ponctions sans transfert avec congélation de toute la cohorte ovocytaire.

Variables étudiées

Les tentatives

- Ponctions d'ovocytes réalisées en 2016 et toutes les décongélations (2016-2017) d'embryons issus de ces ponctions, ainsi que toutes les décongélations (2016-2017) d'ovocytes issus des ponctions 2016.
- Ponctions d'ovocytes réalisées en 2017 en vue de transfert d'embryons frais

Résultats des FIV

- Accouchement : le nombre d'accouchement 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.
- Accouchement multiple : le nombre d'accouchements multiples est défini par la naissance de 2 enfants ou plus.

Indicateurs de résultat

2 indicateurs de résultats ont été étudiés :

- **Indicateur 1** : le taux d'accouchement cumulé 2016, issu de transferts d'embryons frais ou congelés obtenus des ponctions de 2016, rapporté aux nombre de ponctions de 2016. Il s'agit de la fréquence des ponctions réalisées en 2016 ayant conduit à au moins un accouchement soit à l'issue de transferts d'embryons frais, soit après transfert d'embryons congelés en 2016 ou 2017 ou après transfert d'embryons frais obtenus à partir d'ovocytes décongelés en 2016 ou 2017.

Population d'étude : les ponctions réalisées en 2016, destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, les transferts d'embryons congelés issus de ces ponctions et réalisés en 2016 et 2017, et les transferts d'embryons frais obtenus à partir d'ovocytes décongelés en 2016 et 2017 et issus des ponctions 2016.

Critères d'exclusion :

- Les tentatives de FIV avec don d'ovocytes ou accueil d'embryons

- Les ponctions sans transfert avec congélation d'au moins un ovocyte (« freeze all » ovocytaire). Cette exclusion est motivée par des problèmes d'exhaustivité et de chainage avec les tentatives suivantes issues de ces ponctions.
- Les tentatives avec DPI
- Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions dans l'année

- **Indicateur 2** : la fréquence des accouchements multiples de 2017. 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 2017.

Population d'étude : les accouchements issus de ponctions destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, effectuées en 2017

Critères d'exclusion :

- Les tentatives de FIV avec don d'ovocytes ou accueil d'embryons
- Les tentatives avec 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 le modèle 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 : 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.

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 ponctions et TEC a été effectuée. Les corrections apportées par les centres avant le gel de la base (juillet 2019) 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 quatre indicateurs précédents. Seuls les centres ayant effectué plus de 50 ponctions en FIV (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 de 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 :

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

Où α est l'intercepte du modèle, β sont les estimateurs de chaque modalité des variables d'ajustement et ε l'erreur de modélisation

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

Application : Considérons par exemple une femme de 34 ans, chez qui ont été recueillis 8 ovocytes, qui n'a pas (ni son conjoint) d'infection virale, qui débute un parcours d'AMP (tentative de rang 1).

- Estimation du taux attendu d'accouchement cumulé issu de transfert d'embryons frais et congelés par ponction :

Les estimateurs issus du modèle de régression logistique multivariée sont donnés dans le tableau 3. Pour cette femme la fonction prédictive s'écrit alors : $FP3 \approx -0.2657 - 0.1139 - 0.3073 = -0.6869$

Et le taux attendu d'accouchement cumulé $\approx \frac{\exp(FP3)}{1 + \exp(FP3)} \approx 33,5\%$

Tableau 1 : Facteurs prédictifs du taux d'accouchement cumulé 2016, issu de transfert d'embryons frais et congelés, par ponction au niveau national. Analyse multivariée

Variables	Modalités	Pondération β
Intercepte		-0.2657
Age des femmes	<= 25 ans	-
	26 ans	0.0889
	27 ans	0.0841
	28 ans	0.1620
	29 ans	0.0690
	30 ans	0.0460
	31 ans	0.0733
	32 ans	0.000428
	33 ans	-0.0415
	34 ans	-0.1139
	35 ans	-0.1999
	36 ans	-0.2445
	37 ans	-0.3241
	38 ans	-0.4715
	39 ans	-0.6836
	40 ans	-0.9092
	41 ans	-1.3571
	42 ans	-1.6973
	>=43 ans	-2.8324
	Manquant	-13.9250
Contexte Viral	Sans contexte viral	-
	Femme ou couple VIH	-0.6111
	Femme VHB ou VHC	-0.1956
	Homme VIH ou VHB ou	-0.2924
Nombre d'ovocytes recueillis par ponction	0	-14.6167
]0-5]	-1.0590
] 5-10]	-0.3073
] 10-15]	-
] 15-20]	0.2029
] 20-25]	0.2052
	>25	0.3466
	Manquant	-14.8397
Rang de la tentative	1	-
	2	-0.1888
	3	-0.3756
	4	-0.5148
	Manquant	-0.5224