

Protocole d'étude

Evaluation des résultats des centres de FIV

-Activité 2012-

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. En attendant que le niveau d'exhaustivité du registre national des FIV autorise son utilisation pour l'évaluation des résultats, celle-ci sera réalisée à partir des données des rapports annuels d'activité.

Ce rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des tentatives de FIV intraconjugales hors DPI avec ou sans ICSI de l'année 2012 dans les centres d'AMP en France, en tenant compte des caractéristiques de leur patientèle disponibles dans leur rapport d'activité 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 en 2012 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

Population d'étude

Critères d'inclusion

- Les tentatives (ponctions ou décongélations) destinées à la **FIV intraconjugale** (avec ou sans ICSI, hors DPI), effectuées en 2012

Critères d'exclusion

- Les tentatives de FIV avec don de gamètes (d'ovocyte ou de sperme)
- Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions ou moins de 30 décongélations dans l'année selon l'indicateur étudié

Sources d'information – Variables étudiées

Les données sont issues des rapports d'activité agrégés 2012 dont la base a été figée en juin 2014.

Processus étudié

- Nombre de ponctions en vue de transfert d'embryons frais
- Nombre de décongélations en vue de transfert d'embryons congelés

Résultat des FIV

- Nombre d'accouchements (enfant ≥ 22 SA ou ≥ 500 g), quel que soit le statut vital des enfants à la naissance
- Nombre d'accouchements multiples (naissance de 2 enfants ou plus)

Variables d'ajustement

Les variables d'ajustement des résultats ne peuvent concerner que les caractéristiques de la patientèle des centres. Les différentes techniques et types de prise en charge des couples, connus pour améliorer les résultats, ne doivent pas être utilisés dans les modèles d'ajustement dans la mesure où ils sont partie intégrante des stratégies mises en place par l'équipe. Les variables d'ajustement retenues sont :

- Répartition de l'âge des femmes : les classes d'âge utilisées sont celles qui sont recueillies dans le rapport annuel d'activité des centres
- Nombre moyen d'ovocytes recueillis : nombre total d'ovocytes recueillis / nombre de ponctions

Le nombre moyen d'embryons obtenus n'a pas été pris en compte dans l'analyse car cette variable est très fortement autocorrélée au nombre d'ovocytes recueillis. Entre ces deux variables, le nombre d'ovocytes recueillis a été choisi par le groupe de travail car il est plus représentatif des caractéristiques des femmes et moins dépendant des pratiques des centres que le nombre d'embryons obtenus.

La répartition du nombre d'embryons transférés n'a pas été étudiée car cette variable varie à la fois en fonction des caractéristiques de la patientèle et des pratiques des centres qui souhaitent limiter les risques de grossesse multiples. De plus, les années précédentes, cette variable n'a jamais été significativement associée au taux d'accouchement.

Validation des données

Une validation de la cohérence interne des déclarations des rapports d'activité annuelle a été réalisée et les corrections apportées par les centres ont été prises en compte.

Analyse statistique

Indicateurs de résultat

4 indicateurs de résultats ont été étudiés :

- **Indicateur 1** : taux d'accouchement, issu d'embryons frais, rapporté au nombre de ponctions. Il s'agit du nombre d'accouchements, issu des transferts d'embryons frais, réalisés en 2012 rapporté au nombre de ponctions réalisées en 2012 quelle que soit l'issue de la ponction.
- **Indicateur 2** : taux d'accouchement, issu d'embryons frais ou congelés, rapporté au nombre de ponctions. Il s'agit du nombre d'accouchements survenant après 22 semaines d'aménorrhée, issus des transferts d'embryons frais ou congelés, réalisés en 2012 quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, rapporté au nombre de ponctions réalisées en 2012 quelle que soit l'issue de la ponction.
- **Indicateur 3** : taux d'accouchement, issu d'embryons congelés, rapporté au nombre de décongélations. Il s'agit du nombre d'accouchements survenant après 22 semaines d'aménorrhée, issus des transferts d'embryons congelés réalisés en 2012 quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, rapporté au nombre de décongélations réalisées en 2012 quelle que soit son issue.
- **Indicateur 4** : fréquence des accouchements multiples. Il s'agit du nombre d'accouchements de 2 enfants ou plus parmi l'ensemble des accouchements, issus de transfert d'embryons frais.

Modèles d'analyse

L'analyse des facteurs prédictifs a été réalisée avec la méthode de régression logistique pour données agrégées. Cette méthode permet de modéliser la relation entre les indicateurs de résultat et les variables d'ajustement. Une pondération normalisée de la régression logistique a été utilisée pour tenir compte de la taille des centres (nombre de ponctions) dans l'identification des facteurs prédictifs.

- Concernant l'analyse des taux 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 la p value était inférieure 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.
- Pour les taux d'accouchement (issus d'embryons frais et issus d'embryons frais ou congelés) rapportés au nombre de ponctions, les centres ayant effectué moins de 50 ponctions en FIV intraconjugal (FIV hors ICSI ou ICSI) ont été exclus. Pour le taux d'accouchement rapporté au nombre de décongélations, les centres ayant effectué moins de 30 décongélations ont été exclus.
- 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. Pour cet indicateur, les centres ayant effectué moins de 50 ponctions en FIV intraconjugal (FIV hors ICSI ou ICSI) ont été exclus.

- Le taux d'accouchement, issu d'embryons frais ou congelés, rapporté au nombre de ponctions de l'année, est destiné à estimer le taux d'accouchement « cumulé » issu d'une ponction. Il repose sur l'hypothèse que l'activité de transfert d'embryons congelés (TEC) des centres est stable dans le temps, et que l'activité observée l'année N est un bon indicateur de celle qui sera observée l'année N+1. Les centres pour lesquels cette hypothèse de stabilité ne serait pas vérifiée pourraient être soit favorisés (tendance à la diminution), soit défavorisés (tendance à l'augmentation). L'hypothèse de stabilité des activités de TEC dans les centres a été testée sur les activités 2011-2012, par un test de type « Standardized Mortality Ratio » (SMR) avec le modèle de Poisson. La variation des taux de TEC n'est pas présentée pour les centres ayant un taux de décongélation en 2011 ou en 2012 manquant ou nul.

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.

La relation entre les indicateurs de résultat et les facteurs prédictifs est quantifiée sous forme d'Odds Ratio (OR). Ils mesurent la variation du taux d'accouchement pour chaque unité supplémentaire du facteur étudié : par exemple, un OR de 1,04 pour le nombre moyen d'ovocytes obtenus indique que le taux d'accouchement augmente de 1,04 pour chaque augmentation d'une unité de la moyenne du nombre d'ovocytes obtenus (de 3 à 4 par exemple).

Les facteurs retenus ne concernent que les caractéristiques de la patientèle des centres, les autres facteurs prédictifs d'accouchement connus et disponibles dans les rapports annuels d'activité sont plus directement corrélés aux pratiques particulières des centres et ne sont pas pris en compte dans ce modèle qui ne vise à standardiser que sur la patientèle.

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 attendu d'accouchement dans le centre au regard des caractéristiques de sa patientèle.

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 estimé en appliquant à la patientèle du centre les pondérations prédictives observées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées. Ces pondérations sont issues du modèle de régression logistique d'analyse multivariée.

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 :

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

Un exemple de calcul est présenté en annexe I.

Test statistique d'écart à la moyenne nationale

La méthode du « **funnel plot** » (Spiegelhalter, DJ. 2005)¹ permet de comparer le taux standardisé d'accouchements de chaque centre à l'intervalle de confiance de la moyenne nationale 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 d'erreur différents de conclure à tort à une différence d'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 au-delà de cette limite.

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 1 : 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. Il est estimé en appliquant à la patientèle du centre les pondérations prédictives observées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées. Ces 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 :

$$FP = \alpha + \beta_1 * (\% \llcorner 30-34 \text{ ans} \llcorner) + \beta_2 * (\% \llcorner 35-37 \text{ ans} \llcorner) + \beta_3 * (\% \llcorner 38-39 \text{ ans} \llcorner) + \beta_4 * (\% \llcorner 40-42 \text{ ans} \llcorner) + \beta_5 * (\% \llcorner \geq 43 \text{ ans} \llcorner) + \beta_6 * (\text{nombre moyen d'ovocytes obtenus})$$

- Taux attendu = $\frac{e^{FP}}{1 + e^{FP}}$

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

Considérons le taux d'accouchement issu du transfert d'embryons frais par ponction estimé sur l'activité 2012. Les pondérations prédictives du modèle de régression logistique multivariée sont présentées dans le tableau suivant :

Variabiles	Modalité	β	Valeur des β	Odds Ratio (exp(β))
Intercept		α	-1,1290	-
Age des femmes	% [30-34 ans]	β_1	-0,00549	0,995
	% [35-37 ans]	β_2	0,0153	1,015
	% [38-39 ans]	β_3	-0,0207	0,980
	% [40-42 ans]	β_4	-0,00848	0,992
	% ≥ 43 ans	β_5	-0,0609	0,941
Nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction	[8-9[β_6	-0,0193	1,010
	[9-10[β_7	0,0691	1,103
	≥ 10	β_8	-0,0210	1,008

Prenons comme exemple un centre ayant :

- 34,6% de femmes de 30-34 ans
- 20,0% de femmes de 35-37 ans
- 14,0% de femmes de 38-39 ans
- 12,2% de femmes de 40-42 ans
- 1,2% de femmes de plus de 43 ans
- 9,1 ovocytes recueillis en moyenne par ponction
- Taux d'accouchement observé : 0,186

L'estimation du taux standardisé pour ce centre est :

- $FP = -1,1290 - 0,00549 * 34,6 + 0,0153 * 20 - 0,0207 * 14 - 0,00848 * 12,2 - 0,0609 * 1,2 + 0,0691 * 1$
 $= -1,41019$
- Taux d'accouchement attendu = $\exp(-1,41019) / (1 + \exp(-1,41019)) = 0,19620$
- Taux d'accouchement standardisé = $(0,186 / 1,19620) * 0,196 = 0,185$

FIV.FR