

Protocole d'étude

Evaluation des résultats des centres de FIV

-Activité 2010-

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 également 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 premier rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des tentatives de FIV intraconjugales avec ou sans ICSI de l'année 2010 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 2010 des centres à la moyenne nationale.

L'objectif de l'analyse statistique est de mettre en place 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), effectuées en 2010

Critères d'exclusion

- Les inséminations artificielles, les 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 2010 dont la base a été figée en juin 2012.

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, à l'exclusion des IMG,
- 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
- Nombre moyen d'ovocytes recueillis : nombre total d'ovocytes recueillis / nombre de ponctions
- Nombre moyen d'embryons obtenus : nombre total d'embryons obtenus / nombre de ponctions

En complément, les variations de résultats associées à la fréquence du transfert d'un seul embryon ont été étudiées :

- Répartition du nombre d'embryons transférés : % de transfert d'un seul embryon / % de transfert de 2 embryons / % de transfert de 3 embryons ou plus

Validation des données

Une validation de la cohérence interne des déclarations des rapports d'activité annuelle a été réalisée. Les centres ayant plus de 10% d'issue de transfert ou d'issue de grossesse échographique inconnues ont été recontactés pour validation des déclarations.

Une règle de cohérence des données a été appliquée : un nombre de ponctions manquant ou inférieur au nombre de transferts d'embryon frais prenait pour valeur le nombre de transferts.

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'accouchement, issu des transferts d'embryons frais, réalisés en 2010 rapporté au nombre de ponctions réalisées en 2010 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 2010 quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, à l'exclusion des IMG, rapporté au nombre de ponctions réalisées en 2010 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 2010 quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, à l'exclusion des IMG, rapporté au nombre de décongélations réalisées en 2010 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

La méthode de régression logistique pour données agrégées a été utilisée pour 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 du nombre de ponction de chaque centre sans augmenter l'effectif total.

- Pour les indicateurs 1, 2 et 3 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 indicateurs 1 et 2, les centres ayant effectués

moins de 50 ponctions en FIV intraconjugal (FIV hors ICSI ou ICSI) ont été exclus. Pour l'indicateur 3, les centres ayant effectués moins de 30 décongélations ont été exclus.

- Pour l'indicateur 4, la fréquence d'accouchement multiple n'a pas été ajustée parce que les facteurs d'ajustement de cet indicateur ne sont pas disponibles. La fréquence des accouchements multiples parmi l'ensemble des accouchements est un indicateur de la qualité de prise en charge des couples en AMP, qui vient en complément des trois indicateurs précédents. Pour cet indicateur, les centres ayant effectués 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 transferts 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 la l'augmentation). L'hypothèse de stabilité des activités de TEC dans les centres a été testée sur les activités 2009-2010, par un test de type « Standardized Mortality Ratio » (SMR) avec le modèle de Poisson. Les variations des taux de TEC n'ont pas pu être calculées pour les centres ayant un taux de décongélation en 2009 ou en 2010 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 exprimée 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'embryons obtenus indique que le taux d'accouchement augmente de 4% pour chaque augmentation d'une unité de la moyenne du nombre d'embryons 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

Pour chaque indicateur, la méthode statistique consiste à comparer le taux d'accouchement standardisé de chaque centre à la moyenne nationale.

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

$$\text{taux d'accouchement standardisé} = \frac{\text{nombre d'accouchement observé}}{\text{nombre d'accouchement attendu}} \times \text{taux d'accouchement national}$$

- Le nombre d'accouchement **attendu** par centre a été estimé par l'utilisation des pondérations des facteurs d'ajustement issues du modèle d'analyse multivariée réalisé au niveau national. Il mesure le nombre d'accouchement que l'on attend pour la patientèle du centre, sous l'hypothèse de la moyenne nationale.

Test statistique d'écart à la moyenne nationale

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

- Construction d'un intervalle de confiance à 99% autour de la fréquence des accouchements observés au niveau national selon le nombre de ponctions avec la méthode du logit (Collett D., 2003) : permet d'assurer un risque d'erreur de 5% du fait de la répétition des tests statistiques effectués (par rapport à la moyenne nationale).
- Construction d'un intervalle de confiance à 95% à titre indicatif qui permet d'envisager un niveau d'alerte lorsque le taux standardisé d'un centre se trouve en dehors de l'intervalle de confiance à 95% mais à l'intérieur de l'intervalle de confiance à 99%.

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 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.

Références

- Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. Stat Med. 2005 Apr 30;24(8):1185-202.
- Collett D. Modelling Binary Data, Second edition, 2003.