

Protocole d'étude

Evaluation des résultats des centres de FIV

- Activité 2021-2022 -

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 2021 (Article L1418-1) 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.

L'Agence a mis en place le registre national d'AMP 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 d'activité transmis annuellement par les centres. Depuis 2016, l'évaluation des résultats des activités de FIV est réalisée à partir des données individuelles du registre national d'AMP (activités 2013 à 2022).

Ce rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des tentatives de fécondation *in vitro* (FIV) de l'année 2021 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 en 2021.

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 d'activité 2021 et 2022 sont issues du registre national d'AMP, dont la base a été figée en septembre 2024.

Variables étudiées

Les tentatives

- Ponctions d'ovocytes réalisées en 2021 et toutes les décongélations (2021-2022) d'embryons et d'ovocytes issus de ces ponctions.

Le résultat 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 2021, issu de transferts d'embryons frais ou congelés obtenus des ponctions de 2021, rapporté au nombre de ponctions de 2021. Il s'agit de la fréquence des ponctions réalisées en 2021 ayant conduit à au moins un accouchement soit à l'issue de transferts d'embryons frais, soit après transfert d'embryons congelés en 2021 ou 2022 ou après transfert d'embryons frais obtenus à partir d'ovocytes décongelés en 2021 ou 2022.

Population d'étude : les ponctions réalisées en 2021, 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 2021 et 2022, et les transferts d'embryons frais obtenus à partir d'ovocytes décongelés en 2021 et 2022 et issus des ponctions 2021.

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

- Les centres pour lesquels plus de 40 % des décongélation embryonnaires ne peuvent pas être reliées aux fécondations dont sont issus les embryons décongelés

- **Indicateur 2** : la fréquence des accouchements multiples après transfert d'embryons frais de 2021. 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 2021.

Population d'étude : les accouchements issus de ponctions destinées à la FIV intraconjugale ou avec don de sperme, avec ou sans ICSI, effectuées en 2021

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 concernent principalement 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 l'ensemble des 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.
- L'indice de masse corporelle (IMC) de la femme. Cette variable est établie en classe selon les critères définis par l'Organisation mondiale de la Santé.
- 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 et du lien possible entre ponctions et TEC a été effectuée. Les corrections apportées par les centres avant le gel de la base (septembre 2024) 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. La fréquence des accouchements multiples parmi l'ensemble des accouchements est un indicateur qui vient compléter l'interprétation des cinq indicateurs précédents. Seuls les centres ayant effectué un minimum de 50 tentatives (ponctions ou décongélations d'embryons) 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 = $\Sigma (\text{Taux attendus pour chaque femme du centre})$
- Taux standardisé du centre = $\frac{\text{taux observé dans le centre}}{\text{taux attendu dans le centre}} \times \text{taux observé national}$

Application : Considérons par exemple une femme de 34 ans avec un IMC de 22, 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), qui a eu un transfert d'un embryon frais au stade J3 et pour qui des embryons ont été congelés.

- 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 : $FP3 \approx -0,1002 + 0,00846 \cdot 0,3718 \approx -0,464$

Et le taux attendu d'accouchement cumulé $\approx \frac{\exp(FP3)}{1+\exp(FP3)} \approx 38,6\%$

Tableau 1 : Facteurs prédictifs du taux d'accouchement cumulé 2021, issu de transfert d'embryons frais et congelés, par ponction au niveau national. Analyse multivariée

Variables	Modalités	Pondération β
Intercepte		-0.1002
Age des femmes	<= 25 ans	-
	26 ans	0.2120
	27 ans	0.1827
	28 ans	0.1703
	29 ans	0.2353
	30 ans	0.1634
	31 ans	0.1553
	32 ans	0.1873
	33 ans	0.0617
	34 ans	0.00846
	35 ans	-0.0409
	36 ans	-0.1281
	37 ans	-0.2686
	38 ans	-0.4605
	39 ans	-0.5695
Contexte Viral	40 ans	-0.8161
	41 ans	-1.2102
	42 ans	-1.6131
	>=43 ans	-2.7717
	Sans contexte viral	-
Nombre d'ovocytes recueillis	Femme ou couple VIH	-0.7730
	Femme VHB ou VHC	-0.5207
	Homme VIH ou VHB ou VHC	-0.1702
	Manquant	-12.0857
	0	-6.1599
Rang de la tentative]0-5]	-1.1387
] 5-10]	-0.3718
] 10-15]	-
] 15-20]	0.1902
] 20-25]	0.3373
	>25	0.4185
	Manquant	-11.9016
	1	-
IMC des femmes	2	-0.2826
	3	-0.4803
	4	-0.6462
	Manquant	-11.2485
	<18,5	0.0217
	[18,5-25[-
	[25-30[-0.1191
	[30-35[-0.2511

	>35	-0.4758
	Manquant	-0.0939