

## **Protocole d'étude**

### **Evaluation des résultats des centres de FIV**

#### **-Activité 2013-**

#### **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. Cette année, pour la première fois, l'évaluation des résultats des activités 2013 a été réalisée à partir des données individuelles du registre national des FIV.

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 2013 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 en 2013 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), effectuées en 2013

#### Critères d'exclusion

- Les tentatives de FIV avec don de gamètes (d'ovocyte ou de sperme)
- Les tentatives issues de DPI
- Ponctions sans transfert avec congélation d'au moins un embryon (freeze all)
- Les centres ayant réalisé moins de 50 ponctions ou moins de 30 décongélations dans l'année selon l'indicateur étudié

### Sources d'information

Les données sont issues du registre national des FIV 2013 dont la base a été figée le 1<sup>er</sup> juillet 2015.

### Variables étudiées

#### 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  $\geq 22$  SA ou  $\geq 500$ g), quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, hors interruptions médicales de grossesse (IMG) au-delà de 22 semaines d'aménorrhées (sa) non disponibles dans le registre, y compris les IMG sélectives.
- Nombre d'accouchements multiples (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 au nombre de ponctions. Il s'agit du nombre d'accouchements issu des transferts d'embryons frais, réalisés en 2013, rapportés au nombre de ponctions réalisées en 2013.
- **Indicateur 2** : indicateur des résultats cumulés de transfert d'embryons frais et congelés (TEC). L'utilisation des données individuelles pour le calcul de cet indicateur nécessiterait de disposer des TEC réalisées en 2013 et 2014 issus des ponctions de 2013, or les TEC de 2014 ne sont pas encore disponibles. Cet indicateur a alors été évalué comme les années

précédentes à partir des données agrégées et ajusté sur les caractéristiques des centres. Il s'agit donc du nombre d'accouchements survenant après 22 sa, issus des transferts d'embryons frais ou congelés réalisés en 2013, quels que soient l'année de la ponction et le statut vital des enfants à la naissance, rapportés au nombre de ponctions réalisées en 2013.

- **Indicateur 3** : taux d'accouchement, issu de transfert 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 2013, rapporté au nombre de décongélations réalisées en 2013.
- **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.

### 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 sont partie intégrante des stratégies mises en place par l'équipe. Les variables d'ajustement retenues sont :

- L'âge des femmes : selon l'utilisation de données individuelles ou agrégées, il s'agit soit de l'âge de chacune des femmes soit de la répartition par âge des femmes dans les centres.  
Concernant les données individuelles, l'âge des femmes a été considéré en classes de 1 an pour tenir compte de l'aspect non linéaire de la relation avec le taux d'accouchement, avec un regroupement des moins de 25 ans et des plus de 43 ans pour avoir un effectif suffisant.  
Concernant les données agrégées, la répartition par âge dans les centres est la même que celle utilisée les années précédentes.
- Le nombre d'ovocytes recueillis : selon l'utilisation de données individuelles ou agrégées, il s'agit soit du nombre d'ovocytes de chacune des femmes, soit du nombre moyen d'ovocytes par ponction observé dans le centre.  
Concernant les données individuelles, le nombre d'ovocytes a été considéré en classe de 5 ovocytes pour tenir compte de l'aspect non linéaire de la relation avec le taux d'accouchement.  
Concernant le nombre d'ovocytes moyen par ponction dans les centres utilisé dans les données agrégées, les moyennes sont réparties de 8 à 10 par classes de 1.
- Le contexte viral : une étude préliminaire ayant montré que le taux d'accouchement était significativement inférieur lorsque la femme était infectée par le VIH, ce facteur, disponible dans les données individuelles, a été pris en compte dans les modèles d'ajustement.

Toutes les fiches TEC ne peuvent pas être liées à la fiche Cycle de la ponction correspondante, parce que certains TEC sont issus de ponctions anciennes. Les facteurs d'ajustement dépendent donc des données disponibles dans chaque fiche, selon l'indicateur étudié. Ainsi, le nombre d'ovocytes obtenus et le contexte viral n'étant disponibles que dans la fiche Cycle, ces facteurs d'ajustement ne peuvent pas être utilisés pour le taux d'accouchement issu de transfert d'embryons congelés rapporté au nombre de décongélations.

## Validation des données

Une validation de la cohérence interne des données, de l'exhaustivité et de la cohérence entre le registre et les rapports annuels d'activité agrégés a été effectuée. Les corrections apportées par les centres avant le gel de la base (1<sup>er</sup> juillet 2015) ont été prises en compte.

## Analyse statistique

### Modèles d'analyse

Deux modèles d'analyse ont été utilisés selon les indicateurs : un modèle d'analyse pour données individuelles pour les indicateurs 1 et 3 et un modèle d'analyse pour données agrégées pour l'indicateur 2.

- Modèle d'analyse sur données individuelles pour les indicateurs 1 et 3 : 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 qui est quantifiée sous forme d'Odds Ratio (OR). Ils mesurent la variation du taux d'accouchement par rapport au groupe de référence : par 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.
- Modèle d'analyse sur données agrégées pour l'indicateur 2 : 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 agrégées au niveau des centres. 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. La relation entre l'indicateur de résultat et les facteurs prédictifs est quantifiée sous forme d'Odds Ratio (OR) qui mesure 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 données individuelles du registre national des FIV ont été agrégées par centre pour l'analyse de cet indicateur.
- 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 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.
- Pour les taux d'accouchement (issus des transferts d'embryons frais et des transferts 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.

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.

### **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.

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 (pour les indicateurs 1 et 3), 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. Ces pondérations sont issues du modèle de régression logistique d'analyse multivariée.

Lorsque l'analyse se fait à partir de données agrégées (pour l'indicateur 2), le taux d'accouchement attendu est le taux d'accouchement prédit dans le centre lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle. Il est estimé en appliquant les pondérations prédictives, estimées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées, à la patientèle du centre. 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.

### Test statistique d'écart à la moyenne nationale

La méthode du « **funnel plot** » (Spiegelhalter, DJ. 2005)<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>.

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 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.

---

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

<sup>2</sup> 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.

Lorsque l'analyse se fait à partir de données agrégées, le taux d'accouchement attendu est le taux d'accouchement prédit dans le centre lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle. Il est estimé en appliquant les pondérations prédictives, estimées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées, à la patientèle du centre.

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 :

$$FP = \alpha + \beta_1 * (\text{âge}) + \beta_2 * (\text{nombre d'ovocytes recueillis}) + \beta_3 * (\text{contexte viral})$$

- *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	$\beta$
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