Protocole d'étude

Evaluation des résultats des laboratoires d'insémination

-Activité 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 prévoit que l'Agence publie régulièrement les résultats des activités d'AMP en tenant compte des caractéristiques de leur patientèle et en particulier de l'âge des femmes. Les laboratoires qui assurent la préparation de sperme en vue d'insémination envoient chaque année leurs données d'activité à l'Agence de la biomédecine. Ces données font l'objet d'un plan de contrôle et de validation qui conduit à une demande de clarification dès que des données manquantes ou incohérentes sont identifiées.

Ce rapport présente les résultats de l'analyse statistique portant sur l'évaluation des résultats des inséminations artificielles intra-utérines de l'année 2022 en France, en tenant compte des caractéristiques de la patientèle disponibles dans le registre de données individuelles et du nombre de cycles effectués. 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 inséminations en 2022 des laboratoires 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 par laboratoire au nombre attendu sous l'hypothèse de la moyenne nationale, en tenant compte des caractéristiques des patientèles dans les laboratoires.

Méthodes

Population d'étude

Critères d'inclusion

- Les cycles d'insémination effectués en 2022 en intraconjugal ou avec spermatozoïdes de donneurs.

Critères d'exclusion

- Les laboratoires ayant réalisé moins de 50 inséminations
- Les cycles d'inséminations pour lesquels l'âge des patientes ne peut pas être calculé ou jugé incohérent (femme de moins de 18 ans ou de plus de 50 ans).

Sources d'information – Variables étudiées

Les données d'activité de 2022 sont issues du registre des inséminations dont la base a été figée en septembre 2024.

Processus étudié

- Nombre de cycles en vue d'insémination réalisée en intraconjugal ou avec spermatozoïdes de donneurs

Résultat des inséminations

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

Variables d'ajustement

Les variables d'ajustement des résultats concernent les caractéristiques de la patientèle des laboratoires. Les différentes techniques et 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 partis intégrante des stratégies mises en place par l'équipe. Les variables d'ajustement retenues pour leur effet explicatif sur les variations des résultats sont :

- L'âge des femmes à l'insémination : la variable a été considérée en classes d'âge 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'origine des spermatozoïdes : spermatozoïdes du conjoint (intraconjugal) ou d'un donneur

Analyse statistique

Indicateurs de résultat

Deux indicateurs de résultats ont été étudiés :

- **Indicateur 1** : taux d'accouchement, rapporté au nombre de cycles d'insémination. Il s'agit du nombre d'accouchements survenant après 22 semaines d'aménorrhée quel que soit le statut vital des enfants à la naissance, rapporté au nombre de cycles d'insémination réalisés en 2022.
- **Indicateur 2** : fréquence des accouchements multiples. Il s'agit du nombre d'accouchements de 2 enfants ou plus parmi l'ensemble des accouchements tels que définis ci-dessus.

Modèles d'analyse

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.

- Concernant l'analyse du taux d'accouchement, un modèle logistique a été réalisé afin d'estimer l'effet prédictif des variables d'ajustement sur le taux d'accouchement. Les laboratoires ayant effectués moins de 50 inséminations en 2022 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 de l'indicateur précédent. Pour cet indicateur, les laboratoires ayant effectué moins de 50 inséminations ont été exclus.

Ces pondérations sont estimées au niveau national et sont utilisées pour standardiser les taux d'accouchement des laboratoires 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'Odd's Ratio (OR).

Le taux d'accouchement standardisé

Le taux d'accouchement standardisé d'un laboratoire est le taux que l'on observerait dans ce laboratoire 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 laboratoire au regard des caractéristiques de sa patientèle.

Le taux d'accouchement attendu d'un laboratoire est le taux d'accouchement prédit pour le laboratoire lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle. Il est estimé en appliquant à la patientèle du laboratoire les pondérations prédictives observées au niveau national pour chacune des caractéristiques étudiées. Ces pondérations sont issues du modèle de régression logistique.

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

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

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 laboratoire à l'intervalle de confiance de la moyenne nationale en fonction du volume d'activité du laboratoire (nombre de cycles).

La construction de l'intervalle de confiance de la moyenne nationale en fonction du nombre de cycles 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 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 laboratoire) augmente le risque de conclure à tort

[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

à une différence. L'intervalle de confiance à 95% est présenté à titre indicatif, il constitue un niveau d'alerte pour les laboratoires lorsque leur taux standardisé se trouve au-delà de cette limite.

Si le taux d'accouchement standardisé d'un laboratoire est inférieur à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99%, cela indique que le taux d'accouchement du laboratoire 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 laboratoire est significativement supérieur au taux observé au niveau national.

Annexe 1 : Exemple de calcul du taux d'accouchement standardisé

Le taux d'accouchement standardisé d'un laboratoire est le taux que l'on observerait dans ce laboratoire 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 laboratoire.

Le taux d'accouchement attendu d'un laboratoire est le taux d'accouchement prédit dans le laboratoire lorsqu'on tient compte des caractéristiques de sa patientèle. Il est estimé en appliquant à la patientèle du laboratoire 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 :

  $FP = \alpha + \beta_1(\text{âge de la femme à l'insémination}) + \beta_2\ (\text{origine des spermatozoïdes})$

- $Taux\ attendu\ par\ femme\ = \frac{e^{FP}}{1+e^{FP}}$
- $Taux\ attendu\ dans\ le\ laboratoire = \sum\ Taux\ attendu\ de\ chaque\ femme$
- $Taux\ standardisé\ du\ laboratoire = \frac{taux\ observé\ dans\ le\ laboratoire}{taux\ attendu\ dans\ le\ laboratoire} \times taux\ observé\ national$

Considérons le taux d'accouchement par cycle estimé sur l'activité 2022. Les pondérations prédictives du modèle de régression logistique sont présentées dans le tableau suivant :

Variables	**Modalité**	**β**	**Valeur des β**
Intercept		α	-1.4261
Age des femmes	<25 ans	β_1	0.1622
	25-26 ans	β_1	0.1712
	27-28 ans	β_1	0.0573
	29-30 ans	β_1	0
	31-32 ans	β_1	-0.00925
	33-34 ans	β_1	-0.0631
	35-36 ans	β_1	-0.2462
	37-38 ans	β_1	-0.3614
	39-40 ans	β_1	-0.6836
	41-42 ans	β_1	-1.4922
	>=43 ans	β_1	-2.0063
Origine des spermatozoïdes	Intraconjugale	β_2	-0.4927
	Don de spermatozoïdes	β_2	0

Application :

Un couple femme (27 ans) /homme prise en charge pour une insémination à partir des gamètes du couple a 13,5% de chances d'accoucher d'un enfant après une insémination.

$FP =$ -1,4261 + 0,0573 -0,4927 = -1,8615