

## Protocole de l'évaluation d'un indicateur de résultat post greffe des équipes de greffe d'organes

L'évaluation d'un indicateur de résultats post greffe des équipes de greffes d'organe est une des missions de l'Agence de la biomédecine. Dès sa création en 1994, l'Etablissement français des Greffes avait développé un système d'information capable de gérer le recueil et la transmission des informations nécessaires à l'évaluation. Cette base de données CRISTAL a été conçue dans la continuité du système d'information de l'association France-Transplant. Elle a été complétée dans un premier temps par des informations médicales sur l'état des malades à l'inscription et en 1998 par des informations de la période pré et post-greffe.

Les résultats de la première évaluation portant sur la cohorte des malades greffés pour la première fois entre 1991 et 1996 ont été publiés en 1998. En 2005, l'Agence de la biomédecine a mis en place les bases d'une deuxième évaluation des résultats des greffes à 1 an sur la cohorte des malades greffés entre 1998 et 2002 et en 2007 la même analyse a été reprise sur la cohorte des malades greffés entre 2000 et 2004. Enfin en 2008, le travail présenté ici est **le résultat des greffes à 5 ans sur la cohorte des malades greffés de rein entre 1998 et 2002 et le résultat des greffes à 3 ans sur la cohorte des malades greffés de foie, cœur, poumon et pancréas entre 2000 et 2004.**

Les objectifs, la méthode et les résultats sont présentés dans ce rapport. Ils ont été préalablement présentés et discutés avec les médecins transplantateurs lors de groupes de travail de l'Agence.

## I Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer la fréquence des échecs de la greffe dans les équipes de greffe à la fréquence observée au niveau national, en tenant compte des caractéristiques des donneurs, des receveurs et des conditions de la greffe. Il s'agit de détecter les équipes pour lesquelles les résultats des greffes seraient significativement inférieurs ou supérieurs à la moyenne nationale. Ce travail concerne les échecs survenus à 5 ans pour le rein et à 3 ans pour les autres organes.

## II Malades et méthode

Cette évaluation a concerné les greffes de rein, de foie, de cœur, de poumon et de pancréas. Les greffes d'intestin et de cœur-poumons n'ont pas été étudiées. Ces greffes sont trop peu nombreuses par équipe sur la période étudiée pour faire l'objet de ce type d'analyse statistique.

### II.1 Population étudiée

Un échantillon a été constitué en incluant les **greffes réalisées entre 2000 et 2004** pour les greffes de foie, de cœur, de poumon et de pancréas et les greffes réalisées entre 1998 et 2002 pour les greffes de rein. En effet, une période de suivie plus importante est nécessaire en greffe rénale pour observer l'état des malades à 5 ans.

Ont été exclus de l'étude :

- les greffes réalisées à partir de donneurs vivants (y compris les greffes dominos),
- les greffes combinées en greffe rénale (à la demande des équipes),
- les greffes effectuées par des équipes de greffes, dont l'autorisation de greffe a été arrêtée pendant la période analysée.

Les greffes réalisées dans des équipes ayant effectué 10 greffes ou moins pendant cette période ont été incluses dans l'échantillon pour l'analyse de la fonction de risque ; mais les résultats de ces équipes n'ont pas pu être testés par rapport à la moyenne nationale en raison d'un nombre d'événements attendus trop petit pour permettre un test statistique fiable.

### II.2 Critères de l'évaluation

**L'échec de la greffe est défini comme l'arrêt de fonction du greffon et/ou le décès du malade survenant moins de 3 ans, ou 5 ans pour les greffes rénales, après la greffe.**

Les échecs survenus plus de 3 ou 5 ans après la greffe et les malades déclarés vivants sans échec de la greffe après 3 ou 5 ans sont considérés comme vivants avec greffon fonctionnel à 3 ou 5 ans.

Les malades sans échec pour lesquels le suivi est inférieur à 3 ou 5 ans sont censurés vivants dans le modèle de survie.

La durée de suivi des malades après la greffe est égale au délai écoulé depuis la date de la greffe jusqu'à la fin du suivi. La fin du suivi étant défini par :

- la date d'arrêt de fonction du greffon ou la date de reprise de la dialyse pour le rein
- la date de décès du malade
- la date de dernier suivi vivant déclaré dans CRISTAL

### **II.3 Les variables d'ajustement**

Toutes les informations enregistrées dans CRISTAL susceptibles d'être associées au risque d'échec de la greffe ont été étudiées.

Celles ayant plus de 20% de données manquantes n'ont pas été retenues dans l'analyse, sauf indication inverse des groupes de travail.

Les dossiers avec données manquantes ne sont pas éliminés de l'analyse. Pour les variables présentant des données manquantes, une variable indicatrice de donnée manquante (0/1) ou une modalité « données manquantes » est créée. Pour les variables continues, la moyenne calculée sur l'échantillon est attribuée aux valeurs manquantes.

Les variables continues qui ne présentaient pas de relation linéaire avec le risque d'échec ont été étudiées avec une transformation (logarithmique, quadratique...) ou converties en variables catégorielles.

#### **II.3.1 Caractéristiques du donneur**

Les caractéristiques du donneur sont : les caractéristiques sociodémographiques et morphologiques, la causes du décès, les antécédents médicaux notables, les anomalies de la fonction de l'organe greffé, les conditions de la réanimation.

#### **II.3.2 Les caractéristiques du receveur**

Les caractéristiques du receveur sont : les caractéristiques sociodémographiques, morphologiques, le groupe sanguin, l'indication de la greffe, la retransplantation, l'immunisation HLA et la durée de la dialyse pour les greffes rénales, l'état médical des malades au moment de l'inscription et de la greffe (y compris les priorités nationales en urgence et super-urgence pour le foie).

#### **II.3.3 Les conditions de la greffe**

Les caractéristiques de la greffe sont : la durée d'ischémie froide, l'appariement donneur-receveur selon l'organe (sérologies, sexe, indice de masse corporelle, HLA), l'année de greffe, le type de greffon, les greffes combinées, la durée d'attente.

## II.4 La méthode statistique

Le principe de l'analyse consiste à **comparer le nombre d'échecs de la greffe observé au nombre attendu** dans chaque équipe. Sur le principe de la standardisation indirecte, le nombre attendu est estimé en appliquant à chaque malade, selon ses facteurs de risque d'échec, la probabilité d'échec observée au niveau national pour les malades ayant le même niveau de risque.

La fonction de risque est définie en deux étapes :

- L'étude de la relation statistique entre les variables d'ajustement et l'échec de la greffe avec un modèle de survie (modèle de Cox). Toutes les variables ayant un seuil de signification  $< 0.20$  (pour au moins une modalité) ou une modalité dont l'intervalle de confiance du risque ratio ne contient pas la valeur 1 sont retenues dans le modèle d'analyse multivariée. Les variables non significatives mais dont la valeur pronostique a été validée par la littérature internationale ou l'expertise médicale sont également introduites dans le modèle d'analyse multivariée.
- L'analyse multivariée avec un modèle de survie incluant les variables retenues à l'étape précédente. Les variables présentant de fortes corrélations entre elles sont départagées pour participer au modèle sur les résultats des tests d'adéquation. Chaque facteur de risque est pondéré par un coefficient estimant son effet propre sur le risque d'échec, tenant compte des facteurs de confusion et des corrélations multiples.

Le nombre d'échecs attendu : la probabilité d'échec de la greffe est estimée pour chaque malade en tenant compte de ses facteurs de risque. La somme des probabilités des malades d'une équipe est égale au nombre d'échecs attendu. C'est le nombre d'échecs attendu dans les équipes si on leur applique les taux d'échecs observés au niveau national selon les groupes à risque.

Le nombre d'échecs observés dans chaque équipe est calculé à partir du taux d'échec, estimé par la méthode de Kaplan Meier, rapporté au nombre de greffes dans l'équipe.

Le ratio du « nombre d'échecs observé » sur le « nombre d'échecs attendu » quantifie l'écart à la moyenne nationale pour une équipe.

Test statistique d'écart à la moyenne nationale : méthode du « funnel plot » (Spiegelhalter, DJ. 2005).

Le test statistique est construit en deux étapes :

- La construction d'un intervalle de confiance à 99% autour de la fréquence des échecs observés au niveau national selon le nombre de greffes avec la méthode du logit (Collett D., 2003). Cet intervalle de confiance permet d'assurer un risque d'erreur de 5% du fait de la répétition des tests statistiques (par équipe).
- Le taux d'échec ajusté dans une équipe est égal au produit du « ratio d'écart à la moyenne nationale (nombre d'échecs observé/nombre d'échecs attendu) » par la « fréquence des échecs observés au niveau national ».
- **Le taux d'échec ajusté dans une équipe est considéré comme significativement différent de la moyenne nationale s'il se trouve en dehors de l'intervalle de confiance à 99%.**

### 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.