

Résumé du rapport d'audit de la base Cristal

Audit réalisé en 2006 par la société Euraxi Pharma dans les équipes de greffe

I. Résumé :

L'objectif de cet audit est (1) évaluer la qualité des données de la base Cristal par une vérification sur site par Euraxi Pharma, (2) contrôler l'état des malades et des greffons à 1 an et (3) donner aux personnels de santé des informations pour améliorer la qualité des données saisies dans la base Cristal.

L'analyse des discordances est réalisée par organe (cœur, poumon, foie et rein) à 2 niveaux : au niveau national et au niveau équipe de greffe. Le nombre total de dossiers, le nombre de données manquantes Cristal, le nombre de données manquantes issues de l'audit, le nombre d'incohérences, le pourcentage d'incohérences et l'intervalle de confiance exact sont donnés en ne considérant pas les données manquantes collectées par Euraxi Pharma comme discordantes. Le degré d'accord entre les données Cristal et issues de l'audit est apprécié par la valeur du Kappa pour les variables qualitatives et des tests t sont réalisés pour comparer les données saisies sous Cristal aux données relevées par Euraxi Pharma.

Le taux moyen d'incohérence est de $9,7 \pm 2$ (n=288) pour les greffes cardiaques, $7,1 \pm 1,7$ (n=120) pour les greffes pulmonaires, $6,2 \pm 1,6$ (n=268) pour les greffes hépatiques et $5,1 \pm 1,7$ (n=505) pour les greffes rénales. Comme décrit dans notre constat, un nombre de discordances plus élevé pour certaines équipes a été observé.

II. Les équipes de greffe, les dossiers et les variables audités

1. Inclusion :

Toutes les greffes de cœur, poumon, foie et rein réalisées dans les équipes en activité entre 1998-2002.

2. Exclusion :

a) Les équipes qui ont :

- réalisé moins de 15 greffes (avec un suivi à 1 an) sur la période (3 équipes pulmonaires et une équipe cardiaque)
- arrêté leur activité au cours de la période d'évaluation : 1 équipe cardiaque et 1 équipe rénale
- une situation géographique trop éloignée (la Réunion)

b) Les patients :

- sans nouvelle à 1 an
- greffés à partir de donneurs vivants

c) Les variables qui ont plus de 20% de données manquantes.

d) Les données manquantes dans Cristal

3. Tirage au sort

Un tirage au sort des 40 équipes (13 cardiaques, 4 pulmonaires, 12 hépatiques et 21 rénales) parmi 102 a été réalisé, stratifié sur l'organe et la taille de l'équipe.

Dans un second temps, sur les équipes de l'échantillon obtenu, un deuxième tirage au sort a été réalisé afin d'obtenir 30 dossiers par équipe.

4. Les variables recueillies

Pour cet audit ; les items qui ont été retenus sont ceux qui sont identifiés comme étant des facteurs pronostiques de la survie du greffon. Voir dans les tableaux suivants.

5. La collecte des données par Euraxi Pharma

- Une équipe constituée d'Attachés de Recherche Clinique (ARC) a été impliquée sur le projet.
- Un questionnaire dont les items ont été déterminés par l'Agence de la biomédecine pour chaque type de greffe a été rempli sur site d'après le dossier médical des patients avec l'accord de l'équipe et en présence d'une TEC et d'un médecin de service.

III. L'analyse des données recueillies

Les discordances ont été définies pour chaque item audité :

- les items quantitatifs étaient considérés comme discordants pour une différence de plus de 10%. Certains ont été recodés en variables catégorielles et audités sous leur forme recodées (ex. classe de Child Pugh de la bilirubine..).
- les items catégoriels ont été considérés comme discordants quelle que soit la valeur observée, sauf regroupement des modalités ayant la même valeur pronostique de l'item (ex. grades d'encéphalopathie). Les indications de greffe ont été considérées comme discordantes si aucune des pathologies retrouvées dans le dossier médical ne correspondait à la valeur saisie dans CRISTAL.

L'analyse des discordances est réalisée par organe à 2 niveaux :

- au niveau national
- au niveau équipe de greffe

1. Dossiers non présents pour les greffes cardiaques

11 dossiers non présents le jour de l'audit ou très incomplets ont été exclus de l'analyse. Ces dossiers proviennent de 3 centres.

2. Dossiers non présents pour les greffes pulmonaires

Tous les dossiers audités étaient complets.

3. Dossiers non présents pour les greffes hépatiques

2 dossiers non présents le jour de l'audit ou très incomplets ont été exclus. Ces dossiers proviennent de 2 centres.

4. Dossiers non présents pour les greffes rénales

5 dossiers non présents le jour de l'audit ou très incomplets ont été exclus. Ces dossiers proviennent d'un centre.

IV. Les résultats

Le nombre de dossiers audités, le nombre de données non retrouvées lors de l'audit des dossiers médicaux, le nombre et le pourcentage d'incohérences accompagné de l'intervalle de confiance sont présentés dans un tableau synthétique pour chaque organe greffé.

1. Les greffes cardiaques

Tableau 1 : Nombre et fréquence d'incohérences par variable pour les équipes cardiaques

Variable	Nombre total de dossiers	Nb de données manquantes issues de l'audit	Nb d'incohérences	% d'incohérences	Limite inf. à 95%	Limite sup. à 95%
Etat du greffon à un an	288	12	1	0.362	0.0092	2.002
Maladie initiale à la première inscription	288	5	44	15.548	11.5299	20.305
Age du receveur au moment de la greffe	288	7	4	1.423	0.3892	3.604
Sexe	288	0	0	0	.	.
Groupe ABO du receveur	288	5	3	1.060	0.2191	3.067
Retransplantation	288	7	0	0	.	.
Durée de l'ischémie froide	288	30	10	4.132	1.9991	7.468
Anticorps anti-CMV avant la greffe	288	21	24	9.266	6.0277	13.474
IMC receveur	288	2	58	20.280	15.7745	25.413
Antécédents médicaux et chirurgicaux à l'inscription	288	0	40	14.652	10.6784	19.413
Etat médical à l'inscription	288	1	33	12.692	8.9003	17.361
Etat médical à la greffe	288	1	67	24.453	19.4820	29.985
Assistance ventriculaire à l'inscription	288	1	13	4.962	2.6681	8.335
Assistance ventriculaire à la greffe	288	1	21	7.721	4.8425	11.560
Ballon intra-aortique à l'inscription	288	2	8	3.065	1.3324	5.950
Ballon intra-aortique à la greffe	288	2	15	5.535	3.1307	8.965
Ventilation artificielle à l'inscription	288	1	12	4.563	2.3795	7.834
Ventilation artificielle à la greffe	288	1	34	12.500	8.8141	17.027
Drogues inotropes IV à l'inscription	288	1	60	22.989	18.0252	28.576
Drogues inotropes IV à la greffe	288	1	78	28.676	23.3768	34.448

Conclusions

Sans considérer les données manquantes incohérentes le taux moyen d'incohérence est de $9,7 \pm 2$. Aucune donnée prise par oral ne s'est révélée discordante avec la valeur dans Cristal.

Notons que les variables « état du greffon à un an », « sexe », « groupe ABO du receveur » et « retransplantation » montrent un faible pourcentage de discordance et un coefficient de Kappa élevé. Par contre, les variables « Drogues inotropes IV » (à l'inscription et à la greffe), « l'état médical à la greffe » ont les pourcentages de discordance les plus élevés.

Si nous analysons les variables comportant le plus de discordances entre les données Cristal et les données issues de l'audit (seuil de discordance fixé à 10%), nous pouvons émettre quelques hypothèses pour les expliquer :

- Maladie initiale à la 1^{ère} inscription : le codage des maladies initiales n'est pas toujours réalisé par un médecin mais aussi par les TEC ce qui engendre des erreurs de codage.
- IMC : la discordance est due essentiellement au poids. En effet, le poids n'est pas toujours retrouvé dans le dossier patient à l'inscription. Nous pouvons envisager qu'au moment de la

saisie dans Cristal, le poids retranscrit correspond au dernier poids retrouvé dans le dossier et non à celui à l'inscription.

- Antécédents médicaux et chirurgicaux à l'inscription : les discordances proviennent peut-être là aussi d'une erreur de codage, de dossiers sources incomplets ou très mal organisés. En effet sur 40 discordances, 11 ont été saisis « Autres » dans Cristal et ont pu être identifiés lors de l'audit, 11 ont été saisis « aucun ATCD » et ont finalement 1 ATCD dans le dossier, 14 ont été saisis « Chirurgie cardiaque » dont 12 étaient notés manquants à l'audit.
- Etat médical : il est possible que l'état médical pris en compte lors de la saisie soit dû à l'hospitalisation après la greffe ou à l'hospitalisation du receveur en vue d'être greffé (le jour de la greffe).
- Ventilation artificielle à la greffe, drogues inotropes : ces 2 variables ne sont en général pas retrouvées dans les dossiers ce qui implique une absence de ventilation ou de drogues au vue du dossier.

2. Les greffes pulmonaires

Tableau 2 : Nombre et fréquence d'incohérences par variable pour les équipes pulmonaires

Variable	Nombre total de dossiers	Nb de données manquantes issues de l'audit	Nb d'incohérences	% d'incohérences	Limite inf. à 95%	Limite sup. à 95%
Etat du greffon à un an	120	4	0	0	.	.
Age du receveur	120	0	1	0.840	0.0213	4.593
Sexe	120	0	0	0	.	.
Groupe ABO du receveur	120	1	3	2.521	0.5229	7.191
Retransplantation	120	1	0	0	.	.
IMC receveur	120	13	7	6.542	2.6705	13.015
Etat médical à la greffe	120	6	14	12.500	7.0054	20.083
Maladie initiale à la première inscription	120	0	4	3.333	0.9156	8.315
Anticorps anti-CMV avant la greffe	120	1	7	5.932	2.4181	11.841
Durée de l'ischémie froide	120	6	21	18.421	11.7796	26.770
Ventilation assistée invasive du receveur au moment de la greffe	120	2	9	7.759	3.6091	14.218
Ventilation assistée non-invasive du receveur au moment de la greffe	120	2	16	13.793	8.0942	21.431
Oxygénothérapie du receveur au moment de la greffe	120	1	20	17.094	10.7654	25.158
Drogues inotropes IV du receveur au moment de la greffe	120	2	12	10.345	5.4607	17.373

Conclusions

Sans considérer les données manquantes incohérentes le taux moyen d'incohérence est de $7,1 \pm 1,7$. En considérant les données prises par oral, le taux d'incohérence est inférieur au taux global d'incohérence (1 discordance sur 16 données prises par oral pour la variable « Ventilation assistée non-invasive du receveur au moment de la greffe » et 1 discordance sur 8 pour la variable « Oxygénothérapie du receveur au moment de la greffe »).

Notons que les variables « état du greffon à un an », « sexe », « groupe ABO du receveur » et « retransplantation » montrent un faible pourcentage de discordance et un coefficient de Kappa élevé. Par contre, les variables « Durée de l'ischémie froide », « Oxygénothérapie du receveur au moment de la greffe », « Drogues inotropes IV du receveur au moment de la greffe » et « l'état médical à la greffe » ont des pourcentages de discordance élevés.

Si nous analysons les variables comportant le plus de discordances entre les données Cristal et les données issues de l'audit (seuil de discordance fixé à 10%), nous pouvons émettre quelques hypothèses pour les expliquer :

- Etat médical : il est possible que l'état médical pris en compte lors de la saisie soit dû à l'hospitalisation après la greffe ou à l'hospitalisation du receveur en vue d'être greffé (le jour de la greffe). 9 sur 14 ont été recueillis à DOM lors de l'audit versus HOP ou USI dans Cristal.
- Durée de l'ischémie froide : le temps demandé est le plus élevé, celui du poumon ou lobe greffé en dernier. Il est fort probable que cette variable soit mal saisie (temps le plus court retranscrit) car 18 valeurs recueillies à l'audit sur 21 ont des temps inférieurs dans Cristal.
- Ventilation assistée non-invasive : 10 des 16 discordances ont été recueillies « oui » lors de l'audit versus « non » dans Cristal. Comme pour le cœur, cette variable est mal renseignée dans les dossiers.
- Oxygénothérapie : 14 des 20 discordances ont été recueillies « oui » lors de l'audit versus « non » dans Cristal. Il pourrait s'agir d'un problème de retranscription par les TEC de l'équipe de greffe ou par les ARCs de l'audit.
- Drogues inotropes : cette variable est mal renseignée dans les dossiers ce qui implique une absence de drogues au vue du dossier (11 discordances sur 12 répondues non lors de l'audit).

3. Les greffes hépatiques

Tableau 3 : Nombre et fréquence d'incohérences par variable pour les équipes hépatiques

Variable	Nombre total de dossiers	Nb de données manquantes issues de l'audit	Nb d'incohérences	% d'incohérences	Limite inf. à 95%	Limite sup. à 95%
Etat du greffon à un an	268	18	1	0.400	0.0101	2.208
Dialyse rénale à l'inscription	268	7	1	0.870	0.0220	4.750
Sexe du receveur	268	0	2	0.746	0.0905	2.670
Age au moment de la greffe	268	1	2	0.749	0.0908	2.680
Poids du receveur	268	16	10	3.984	1.9268	7.205
Taille du receveur	268	13	0	0	.	.
Nombre de greffes antérieures de foie	268	0	3	1.119	0.2314	3.236
ATCD de chirurgie abdominale	268	8	35	15.419	10.9806	20.786
Maladie à l'origine de l'indication de la greffe en cours	268	1	6	2.247	0.8290	4.827
Encéphalopathie au moment de l'inscription	268	11	19	7.631	4.6564	11.660
Ascite au moment de l'inscription	268	6	0	0	.	.
Temps de Quick au moment de l'inscription	268	4	27	10.630	7.1230	15.088
Bilirubine au moment de l'inscription	268	7	30	11.905	8.1780	16.557
Albumine au moment de l'inscription	268	12	49	20.763	15.7729	26.503
Etat médical du malade au moment de la greffe	268	5	41	16.270	11.9356	21.418
Dernière sérologie CMV réalisée avant la greffe	268	32	20	8.734	5.4164	13.166
Temps d'ischémie froide	268	15	11	4.453	2.2438	7.829

Conclusions

Sans considérer les données manquantes incohérentes le taux moyen d'incohérence est de $6,2 \pm 1,6$. En considérant les données prises par oral, le taux d'incohérence est proche du taux global d'incohérence (2 discordances sur les 22 données prises par oral pour la variable « Encéphalopathie au moment de l'inscription » et 1 discordance sur les 20 données prises à l'oral pour la variable « Etat médical du malade au moment de la greffe »).

Notons que des variables telles que « état du greffon à un an », « sexe », « Nombre de greffes antérieures de foie », « Ascite au moment de l'inscription » et « Temps d'ischémie froide » montrent un faible pourcentage de discordance et un coefficient de Kappa élevé. Le degré d'accord entre les données Cristal et les données collectées par Euraxi Pharma est modéré pour « l'état médical du malade au moment de la greffe » mais tout de même bon pour « l'albumine au moment de l'inscription ».

Si nous analysons les variables comportant le plus de discordances entre les données Cristal et les données issues de l'audit (seuil de discordance fixé à 10%), nous pouvons émettre quelques hypothèses pour les expliquer:

- Antécédents de chirurgie abdominale : 23 sur 35 discordances ont été recueillies « oui » au cours de l'audit ; Il pourrait s'agir d'un problème de dossiers mal structurés. Cette variable a été le plus souvent retrouvée à la relecture des différents courriers.
- Temps de quick, bilirubine et albumine : le bilan utilisé lors de la saisie est-il celui à l'inscription ? Les bilans ne sont pas toujours bien classés dans le dossier. Il est possible que la saisie ait été réalisée à partir d'un bilan de 2 ou 3 mois avant l'inscription.
- Etat médical : il est possible que l'état médical pris en compte lors de la saisie soit dû à l'hospitalisation après la greffe ou à l'hospitalisation du receveur en vue d'être greffé (le jour de la greffe). 32 sur 41 ont été recueillis à DOM lors de l'audit versus HOP ou USI dans Cristal.

4. Les greffes rénales

Tableau 4 : Nombre et fréquence d'incohérences par variable pour les équipes rénales

Variable	Nombre total de dossiers	Nb de données manquantes issues de l'audit	Nb d'incohérences	% d'incohérences	Limite inf. à 95%	Limite sup. à 95%
Etat du greffon à un an	505	22	2	0.414	0.0502	1.488
Sexe du receveur	505	0	3	0.594	0.1227	1.726
Age au moment de la greffe	505	3	0	0	.	.
Incompatibilité HLA A1-A2	505	5	6	1.200	0.4416	2.593
Incompatibilité HLA B1-B2	505	5	5	1.000	0.3255	2.318
Incompatibilité HLA DR1-DR2	505	12	11	2.240	1.1235	3.973
Incompatibilité HLA A1-A2,B1-B2,DR1-DR2	505	12	19	3.870	2.3456	5.977
Nombre de greffes antérieures de rein	505	1	5	0.992	0.3229	2.300
Dialyse à l'inscription	505	3	20	4.040	2.4852	6.171
Maladie initiale	505	1	137	27.183	23.3428	31.292
Taux d'anticorps anti-HLA	505	22	30	6.211	4.2295	8.748
Etat médical du malade au moment de la greffe	505	12	55	11.828	9.0359	15.116
Sérologie CMV avant la greffe	505	5	10	2.058	0.9910	3.751
Durée d'ischémie froide	505	12	45	9.317	6.8770	12.268
Partie de l'organe greffé	505	13	36	7.317	5.1771	9.986
Crossmatch	505	45	13	2.889	1.5470	4.889

Conclusions

Sans considérer les données manquantes incohérentes le taux moyen d'incohérence est de $5,1 \pm 1,7$. En considérant les données prises par oral, le taux d'incohérence de la variable « Etat médical au moment de la greffe » est inférieur au taux global d'incohérence (9 discordances sur 116 données prises par oral). Par contre, sur les 3 incohérences révélées pour la variable composite « Etat du greffe à un an », 2 sont liées à des données prises par oral (une discordance sur 13 données PO pour « l'état du receveur aux dernières nouvelles » et une discordance sur 19 données PO pour « la date des dernières nouvelles »).

Notons que la plupart des variables auditées présentent un faible pourcentage de discordance et un coefficient de Kappa bon ou excellent. Cependant, le degré d'accord entre les données Cristal et les données collectées par Euraxi Pharma est modéré pour la « Dialyse à l'inscription » ainsi que pour le « Taux d'anticorps anti-HLA ». Pour « l'état médical du malade au moment de la greffe » le degré d'accord est mauvais. Notons que le coefficient de Kappa du Crossmatch n'est pas analysable en raison d'une dissymétrie marquée des modalités de réponses (4 ++ vs. 435 --). Dans ce cas, il est préconisé d'analyser le pourcentage de discordance qui est relativement faible (cf. Tableau 17).

Si nous analysons les variables comportant le plus de discordances entre les données Cristal et les données issues de l'audit (seuil de discordance fixé à 10%), nous pouvons émettre quelques hypothèses pour les expliquer:

- Maladie initiale : le codage des maladies initiales n'est pas toujours réalisé par un médecin mais aussi par les TEC ce qui engendre des erreurs de codage. 44 ont été saisies « inconnue » dans cristal dont 39 ont été identifiées au cours de l'audit et 5 codées « autres » ; 31 ont été saisies « autres » dans cristal or 27 ont été identifiées et 4 codées « inconnue ».
- Etat médical : il est possible que l'état médical pris en compte lors de la saisie soit dû à l'hospitalisation après la greffe ou à l'hospitalisation du receveur en vue d'être greffé (le jour de la greffe). 100% des discordances ont été recueillies à DOM lors de l'audit versus HOP ou USI dans Cristal.

5. Résumé

L'analyse détaillée des dossiers discordants a permis de mettre en évidence un certain nombre de difficultés. Plusieurs sources d'erreur ont été identifiées : erreur de saisie dans Cristal, erreur de codage des maladies initiales, bilan biologique ou virologique utilisé pour la saisie dans CRISTAL différent du bilan retrouvé dans le dossier, dossiers sources incomplets, erreur de retranscription des données par les arcs ou erreur dans la variable auditée.

Des actions correctrices seront mises en place en fonction des sources d'erreurs identifiées :

- lorsque les consignes de saisie ou la définition d'une variable n'est pas univoque, l'interprétation des informations issues du dossier médical peut se révéler difficile. Ces définitions seront reprises avec les équipes et les TEC, pour les items présentant des taux de discordances très élevés (ex.).
- La qualité des informations retrouvées dans les dossiers médicaux ne permet pas de valider a posteriori (recul de 4 à 8 ans) les informations saisies dans CRISTAL. Un guide de bonnes pratiques d'archivage ou d'identification des documents sources utilisés pour la saisie dans CRISTAL devrait être défini avec les équipes et les TEC.
- Les discordances identifiées dans l'audit seront validées par les ARC auprès des équipes et corrigées dans CRISTAL, le cas échéant.

Le suivi de ces actions sera réalisé par la mise en place d'audits réalisés chaque année sur un nombre limité d'équipes, de façon que toutes les équipes de greffe aient été auditées au bout de 3 ans.

On note que très peu de discordances ont été retrouvées pour l'item « état du greffon à un an », cette variable est un critère d'étude important, utilisé dans de nombreux travaux épidémiologiques réalisés à partir des données extraites de la base CRISTAL.

L'analyse du type de discordances a montré, que dans la plupart des cas, celles-ci sont distribuées au hasard, il existe rarement des erreurs pouvant constituer un biais systématique d'interprétation.

L'utilisation de ces items dans les analyses statistiques conduit à inclure des erreurs de classifications non systématiques, ayant comme conséquence une mauvaise prise en compte des facteurs d'ajustement et une diminution de la puissance des tests statistiques mais il est peu probable que ces erreurs puissent conduire à des interprétations erronées dans le sens d'une relation statistique.