

**Evaluation des résultats des allogreffes de CSH par équipe,
1^{er} janvier 2012-31 décembre 2017.
Rapport d'analyse**

**Agence de la biomédecine
Direction du Prélèvement et de la Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques**

**Dr Catherine FAUCHER
Florence MESNIL**

Remerciements

Nous remercions les membres de la SFGM-TC et notamment Nicole Raus, pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apporté dans l'amélioration de la qualité des données utilisées pour cette étude.

Merci également aux Techniciens d'études cliniques et Attachés de recherche clinique des centres d'allogreffe de CSH qui ont complété et corrigé les données dans la base Promise.

Merci à Mahamadou Sinayoko pour son aide sur les méthodes statistiques des risques compétitifs.

Nous remercions enfin le Professeur Jean-Hugues Dalle pour ses conseils médicaux avisés.

SOMMAIRE

1. Introduction	4
2. Objectifs	4
3. Population et Méthode.....	5
3.1. Principe de l'analyse.....	5
3.2. Type d'étude.....	6
3.3. Population étudiée.....	6
3.3.1. Critères d'inclusion.....	6
3.3.2. Critères d'exclusion.....	6
3.3.3. Population finale.....	6
3.4. Critères analysés.....	6
3.5. Modèles et méthodes utilisés.....	6
3.6. Variables d'ajustement.....	7
3.7. Qualité des données.....	8
4. Résultats.....	9
4.1. Analyse adulte.....	9
4.1.1. Description de la cohorte.....	9
4.1.2. Survie globale.....	11
4.1.2.1. Analyse Multivariée.....	11
4.1.2.2. Funnel Plot.....	12
4.1.3. TRM.....	13
4.1.3.1. Analyse Multivariée.....	13
4.1.3.2. Funnel Plot.....	14
4.2. Analyse pédiatrique.....	16
4.2.1. Description de la cohorte.....	16
4.2.2. Survie globale.....	18
4.2.2.1. Analyse Multivariée.....	18
4.1.2.2. Funnel Plot.....	19
4.2.3. TRM.....	20
4.2.3.1. Analyse Multivariée.....	20
4.2.3.2. Funnel Plot.....	21
5. Conclusion, perspectives.....	22
6. Références.....	23
Annexe 1.....	24
Annexe 2.....	25
Annexe 3.....	26
Annexe 4.....	28

1. Introduction

L'évaluation des résultats des greffes par type de greffe et par équipe est une mission de l'Agence de la biomédecine, inscrite dans le Code de la Santé Publique (Art L1418-1.4°). Elle s'insère dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins et elle est conduite en concertation avec les professionnels de la greffe.

Historiquement, une première phase d'évaluation des greffes d'organes et de CSH avait été menée en 1998-1999 par l'Etablissement Français des Greffes grâce à une méthode légèrement différente de celle présentée dans ce rapport.

Une deuxième phase d'évaluation a suivi à partir de 2006 pour les greffes d'organes et à partir de 2008 pour les allogreffes de CSH, par la méthode du « funnel plot » (graphe en entonnoir) proposée par Spiegelhalter (1) et utilisée pour l'évaluation des greffes d'organes au Royaume Uni. Elle a permis d'évaluer la cohorte des patients ayant reçu une première allogreffe de CSH entre 2001 et 2006. Cette étude a été présentée au congrès de la SFGM-TC en 2010 et a fait l'objet d'un poster présenté au congrès de l'EBMT, Paris 2011).

L'Agence de la biomédecine a ensuite décidé de répéter cette analyse sur la cohorte des patients ayant reçu une première allogreffe de CSH entre 2007 et 2011 avec une méthodologie similaire à celle utilisée sur la cohorte 2001-2006, tout en y apportant des améliorations. Cette deuxième étude a été présentée au congrès de la SFGM-TC en 2014, et a fait l'objet d'une publication commune de l'EBMT sur les méthodes d'évaluation des allogreffes de CSH (2).

Ce rapport présente l'analyse, par la même méthode, de la troisième cohorte (allogreffes 2012-2017). Les résultats ont été présentés aux professionnels lors du congrès de la SFGM-TC de novembre 2019.

2. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- de comparer pour chaque équipe, le taux de décès à 1 an après allogreffe de CSH au taux de décès à 1 an national, en tenant compte des caractéristiques des donneurs, des receveurs et des conditions de la greffe ;
- de détecter les équipes ayant des résultats « hors norme », c'est-à-dire présentant un taux de décès à 1 an significativement inférieur ou supérieur au taux de décès à 1 an national (calculé sur l'ensemble de la population de la cohorte).

Le but de cette étude est de mettre en place un indicateur de résultats permettant à chaque équipe de se situer, en termes de taux de décès après allogreffe de CSH, par rapport au taux national. Il ne s'agit pas d'établir un classement des équipes françaises réalisant des allogreffes de CSH, mais plutôt de permettre à toutes les équipes de situer leurs propres résultats et à celles ayant un taux de décès significativement supérieur au taux national de progresser, en les aidant à comprendre les causes de ces résultats et à trouver d'éventuelles actions correctives. De plus, pour tous les centres, cet indicateur est compliant avec les standards JACIE ayant pour objet le suivi pour chaque équipe de la survie post allogreffe (standards JACIE V7 B 4.7.5, mars 2018) avec comparaison aux résultats nationaux.

3. Population et méthode

3.1. Principe de l'analyse

L'analyse se décompose en trois étapes.

- Dans un premier temps, on cherche à détecter, parmi les caractéristiques des patients, des donneurs et les conditions de la greffe, quels sont les facteurs pronostiques qui ont un rôle sur la survie après greffe, à l'échelle nationale. Cette étape consiste à réaliser successivement, grâce à des modèles de survie, une analyse univariée, puis une analyse multivariée.

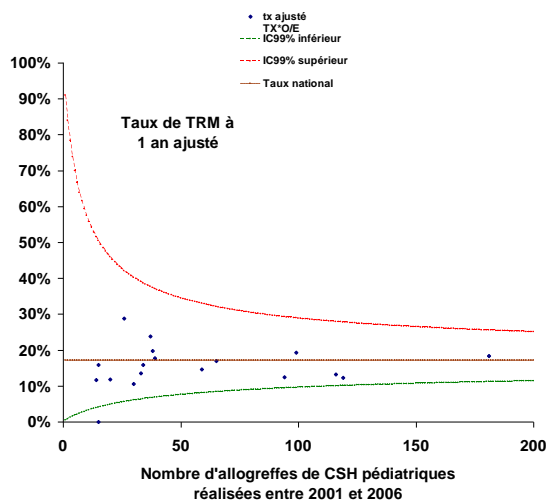
- Dans un deuxième temps, on calcule pour chaque équipe i :

- Le **nombre de décès attendus à 1 an (noté E_i)** sous l'hypothèse qu'il n'y a pas d' « effet équipe », c'est-à-dire sous l'hypothèse que seuls les facteurs pronostiques nationaux ont un rôle sur la survie. Ce nombre est calculé à partir du modèle multivarié obtenu dans la première étape et en fonction des facteurs pronostiques des patients, donneurs et des conditions de greffe de l'équipe i .
- Le **nombre de décès observés à 1 an (noté O_i)**.

- La troisième étape consiste à construire pour chaque équipe un indicateur, **le taux de décès ajusté à 1 an (noté A_i)** permettant de comparer chaque centre à la moyenne nationale :

$$\text{Taux de décès ajusté à 1 an : } A_i = O_i/E_i \times \text{taux de décès national à 1 an}$$

La comparaison de chaque centre à la moyenne nationale se fait grâce à un graphique appelé le « **funnel plot** » (voir ci-dessous) qui représente le taux de décès national à 1 an (ligne horizontale), entouré d'un intervalle de confiance à 99% calculé pour différentes tailles d'équipes (nombre de greffes). Sur ce « funnel plot », on place ensuite le taux de décès à 1 an ajusté A_i de chaque équipe.



Si A_i est situé entre les bornes de l'intervalle de confiance, cela signifie que le centre a un taux de décès à 1 an non significativement différent du taux national.

Si A_i est situé au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de confiance, cela signifie que le centre a un taux de décès à 1 an significativement supérieur au taux national.

Si A_i est situé au-dessous de la borne inférieure de l'intervalle de confiance, cela signifie que le centre a un taux de décès à 1 an significativement inférieur au taux national.

3.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective. Il a été décidé d'effectuer deux analyses séparées : l'une pour les greffes pédiatriques et l'autre pour les greffes faites chez les adultes. En effet, certains facteurs pronostiques potentiels de la greffe sont très différents entre la population adulte et la population pédiatrique (diagnostic, conditionnement, origine des cellules notamment).

3.3. Population étudiée

3.3.1. Critères d'inclusion

Il a été décidé de travailler sur les premières allogreffes de CSH réalisées entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017, qu'elles aient été précédées ou non d'une ou plusieurs autogreffes. Une extraction de la base ProMISe a été effectuée le 23 Août 2019.

3.3.2. Critères d'exclusion

Il a été décidé d'exclure :

- Les patients décédés pendant le conditionnement (21 patients),
- Les greffes syngéniques (28 patients),
- Les greffes apparentées mismatch non haploidentiques (20 patients)
- Les équipes ayant eu pendant la période considérée une faible activité (soit adulte, soit pédiatrique), soit moins de 24 greffes en 6 ans (Annexe 1),
- Une équipe adulte n'ayant pas eu d'activité pendant deux années consécutives sur la période considérée.
- Les diagnostics rares : tumeurs solides et autres diagnostics comptant pour moins de 1% des indications (Annexe 2).

Contrairement à l'analyse de la cohorte précédente (2007-2011), les greffes haploidentiques n'ont pas été exclues, puisqu'elles étaient, sur la période 2012-2017 en nombre non négligeable.

3.3.3. Population finale

La cohorte finale contenait 10 199 allogreffes, 8 685 réalisées chez des adultes et 1 514 réalisées chez des enfants (Annexe 3). Ces greffes se répartissent dans 36 centres (22 évalués seulement pour l'activité adulte, 7 évalués seulement pour l'activité pédiatrique et 7 évalués pour les deux activités).

3.4. Critères analysés

Les critères d'analyse choisis sont d'une part la survie globale à 1 an et d'autre part la TRM (Transplant Related Mortality ou mortalité liée à la greffe) à 1 an. La date de point a été fixée au 31 décembre 2018.

3.5. Modèles et méthodes utilisés

Pour l'analyse univariée et l'analyse multivariée permettant d'aboutir au nombre de décès attendus à 1 an (E_i), nous avons utilisé, pour la survie globale, le modèle de Cox (3) implémenté dans le logiciel SAS

(procédure PROC PHREG) et pour la TRM, le modèle de Fine et Gray (4) implémenté dans le logiciel SAS (Macro PSHREG).

Le nombre de décès observé à 1 an de chaque équipe (O_i) et le taux national de décès à 1 an ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier (5) pour la survie globale (logiciel SAS, PROC LIFETEST) et par la méthode de l'incidence cumulative pour la TRM (logiciel SAS, Proc PHREG).

Le modèle de Fine et Gray et la méthode de l'incidence cumulative permettent, lorsqu'on analyse la TRM, de tenir compte du fait que la TRM est un évènement en compétition avec la rechute : l'évènement qui survient après la greffe est soit la TRM, soit la rechute, mais ces deux évènements s'excluent mutuellement. Une fois que l'un est survenu, l'autre ne peut plus arriver. Ces méthodes dites « des risques compétitifs » sont couramment utilisées dans les analyses de TRM (6).

3.6. Variables d'ajustement

Les variables suivantes ont été testées comme facteurs pronostiques potentiels, dans les analyses univariées et multivariées.

- **La période de greffe** : différents points de coupure ont été testés (ex : avant /après le 31/12/2012, avant /après le 31/12/2013) ainsi que différents codages (effet continu au cours des années, effet changeant d'une année à l'autre...).
- **Le sexe du receveur**
- **Le sexe du donneur**
- **Le « mismatch » du sexe** (donneur/receveur de sexe différent ou non)
- **L' « interaction sexe »** (femme donneur/homme receveur ou non)
- **L'origine des cellules** : moelle, CSP (sang périphérique), SP (sang placentaire)
- **La compatibilité HLA** : les greffes apparentées ont été considérées comme étant génoidentiques. Les greffes non apparentées ont été classées en deux catégories : 10/10 ou <10/10. Pour les greffes non apparentées, les typages HLA détaillés des donneurs et receveurs saisis dans la base ProMISe ont été utilisés. Les typages alléliques ont été utilisés dans la plupart des cas, les typages génériques étant retenus uniquement lorsque le typage allélique n'était pas disponible. Les greffes non apparentées de sang placentaire sont à cet égard particulières puisque les typages se font sur 6 allèles et non 10. **Toutes les greffes de sang placentaire non apparentées ont donc été classées dans la catégorie <10/10.**
- **La sérologie CMV du receveur**
- **La sérologie CMV du donneur** : l'analyse des précédentes cohortes nous avait montré que, dans le cas d'une greffe de sang placentaire, la sérologie CMV du donneur était codée de façon hétérogène dans ProMISe (certains la considérant d'emblée négative, d'autres indiquant la sérologie positive de la mère). **Il a donc été décidé, comme pour l'analyse des précédentes cohortes, de coder toutes les sérologies CMV du donneur comme étant négatives pour les greffes de sang placentaire.**
- **L' « interaction » CMV** : donneur/receveur : -/- ou une autre catégorie : -/+, +/-, +/+.

- **Le type de conditionnement** : atténué ou standard. Cette variable a été utilisée telle qu'elle est saisie par les centres dans la base ProMISe. L'hétérogénéité de saisie du type de conditionnement, importante sur la cohorte 2007-2011, a quasiment disparu grâce aux recommandations des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC de 2014 : la classification publiée par Bacigalupo et al. (7) a été retenue comme référence.
- **L'âge du receveur** : cette variable a été testée soit en variable continue (en années) soit en variable catégorielle à cinq catégories correspondant aux quintiles de la population étudiée.
- **L'âge du donneur** : cette variable n'a pas été testée dans l'analyse comme facteur pronostique potentiel. En effet, pour toutes les greffes de sang placentaire, l'âge du donneur est 0. On ne peut donc pas estimer l'effet de cette variable sur l'ensemble de la cohorte.
- **Le diagnostic** : une classification diagnostique a été établie à partir non seulement du diagnostic codé dans ProMISe mais également de l'état de la maladie à la greffe (cf annexe 4).

3.7. Qualité des données

Tout d'abord, il était important de s'assurer, pour chaque centre, de l'exhaustivité des greffes saisies dans ProMISe. En effet, l'analyse de la 1^{ère} cohorte (allogreffes 2001-2006) avait montré qu'un nombre important de greffes non saisies pouvait fausser les résultats.

Par ailleurs, les critères utilisés pour l'analyse sont la survie globale et la TRM 1 an après la greffe, la TRM étant définie comme le décès du patient en l'absence de rechute. Il est donc nécessaire de connaître les données concernant la survie et la rechute pour chaque patient à un an. Nous avons donc calculé par centre, pour les 1^{ères} allogreffes incluses dans l'analyse, le taux de suivi du patient à un an manquant dans la base ProMISe.

Pendant 6 mois (de février à juillet 2019), les centres ayant un taux de greffes manquantes ou de suivis à un an manquants supérieur à 10% ont été relancés régulièrement par l'Agence de la biomédecine et la SFGM-TC pour la saisie de leurs données manquantes. Ils ont reçu des listes de patients à mettre à jour. De même, les données manquantes à compléter sur les variables d'ajustement ont été transmises aux centres.

Au moment de l'extraction définitive, fin août 2019, chaque centre avait un taux de greffes manquantes et un taux de suivis à 1 an manquants inférieurs à 10%. Les données qui restaient manquantes sur les variables d'ajustement étaient inférieures à 1% et ont été imputées à la valeur la plus fréquente.

4. Résultats

4.1. Analyse adulte

4.1.1. Description de la cohorte

La cohorte adulte se compose de 8685 patients traités dans 29 centres. Ces patients sont à 59% des hommes âgés de 18 ans à 76 ans (âge médian = 54 ans). Ils ont reçu, pour 63% d'entre eux un conditionnement non myéloablatif. La source des cellules est dans 77% des cas le sang périphérique et le diagnostic est, dans 54% des cas, une leucémie aiguë. Les donneurs se répartissent en 33% de donneurs génoïdétiques, 40% de donneurs non apparentés 10/10, 16% de donneurs non apparentés <10/10 (dont les USP) et 11% de donneurs haploïdétiques.

Tableau 2. Description de la cohorte adulte

Variable	effectif total=8685
Année de greffe	
2012	1297
2013	1455
2014	1499
2015	1487
2016	1470
2017	1477
sexe receveur	
femme	3591
homme	5094
sexe donneur	
femme	3277
homme	5408
donneur et receveur de même sexe	
non	3962
oui	4723
femme donneur homme receveur	
oui	1824
non	6861
Conditionnement	
atténué	5501
standard	3184
Age du receveur (ans)	
Médiane	54
Min	18
Max	76

Tableau 2 (suite). Description de la cohorte adulte

Variable	Effectif Total = 8685	Variable	Effectif Total = 8685
origine des cellules		Diagnostic	
sang placentaire	447	LAM RC1	2375
sang périphérique	6662	LAM RC2	577
moelle	1576	LAM RC > 2 ou non RC	772
Type de donneur		LAL RC1	668
10/10	3490	LAL RC2	208
<10/10	1376	LAL RC > 2 ou non RC	99
haploidentique	934	LMC PC1	77
génénoïdentique	2885	LMC autre	94
CMV receveur		LNH RC	539
positif	4675	LNH gravité 2	178
négatif	4010	LNH gravité 3	137
CMV donneur		MDS RC	287
positif	3537	MDS gravité 2	61
négatif	5148	MDS gravité 3	835
CMV Rec / Don		Hodgkin RC	215
- / -	3046	Hodgkin gravité 2	64
+ / +	2573	Hodgkin gravité 3	59
- / +	964	Myélome	476
+ / -	2102	LLC	220
		SMP	555
		Aplasia acquise	189

4.1.2. Survie globale

4.1.2.1. analyse multivariée

Tableau 3. Résultats de l'analyse multivariée de la survie globale chez les adultes

Variable	Risque relatif de décès (RR)	P-value (degré de signification)
période > 31/12/2014 (par rapport à < ou =)	0.924	0.0276
Type de donneur		
10/10	1.211	< 0.0001
<10/10	1.357	< 0.0001
haploidentique	1.41	< 0.0001
généoidentique	-	
CMV receveur		
positif	1.158	< 0.0001
négatif	-	
Age receveur continu (RR pour une année de plus)	1.015	< 0.0001
Sexe receveur		
femme	0.9	0.0023
homme	-	
Diagnostic		
LAM RC1	-	
LAM RC2	-	
LAL RC1	-	
LNH RC	-	
Hodgkin	-	
LMC PC1	-	
LMC autre	-	
Aplasie acquise	-	
LAM RC > 2 ou non RC	2.442	< 0.0001
LAL RC2	2.108	< 0.0001
LAL RC > 2 ou non RC	2.461	< 0.0001
LNH gravité 2	1.447	0.0018
LNH gravité 3	1.559	0.0003
MDS RC	1.278	0.0073
MDS gravité 2	1.568	0.0150
MDS gravité 3	1.280	< 0.0001
SMP	1.500	< 0.0001
Myélome	1.253	0.0019
LLC	0.718	0.0087

NB la classe de référence est notée -

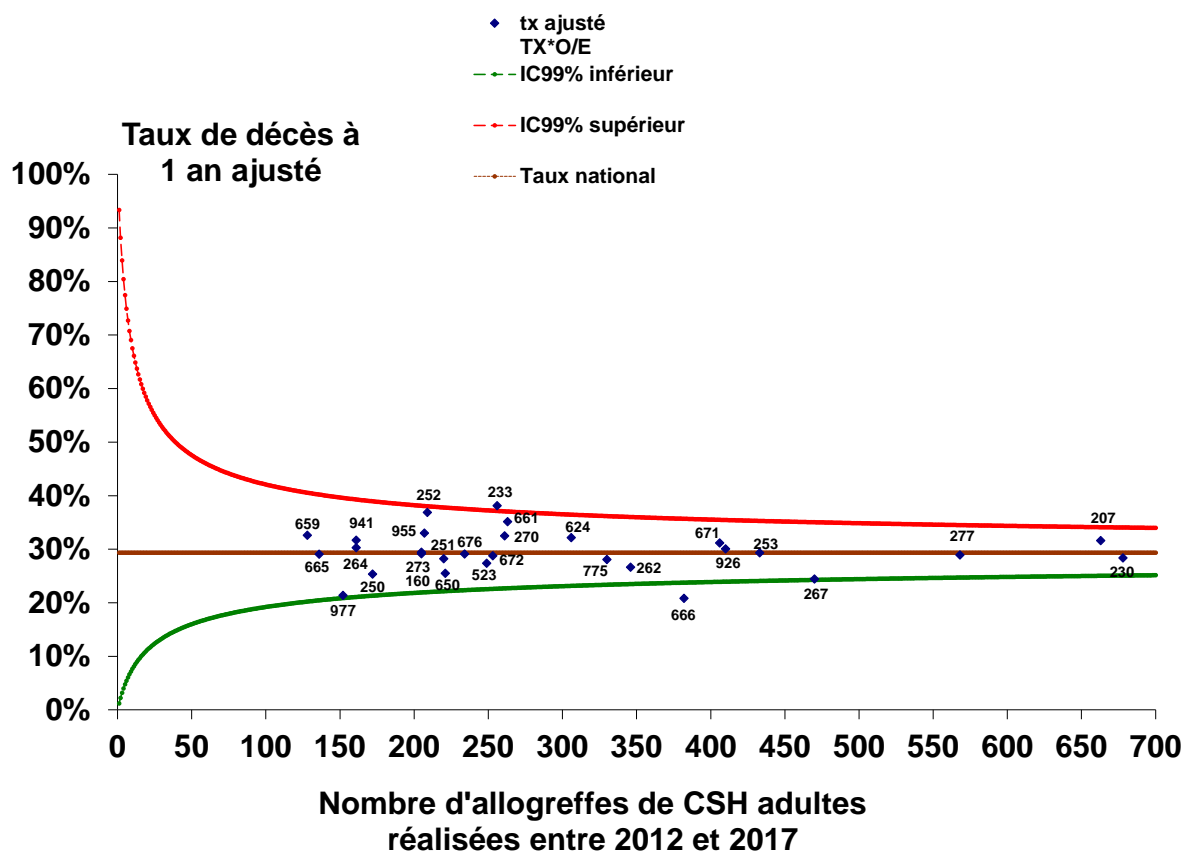
Dans le tableau 3, les facteurs associés à un risque de décès significativement plus élevé sont ceux dont le risque relatif est supérieur à 1 et les facteurs associés à un risque de décès significativement moins élevé sont ceux dont le risque relatif est inférieur à 1.

Les greffes à partir de donneurs 10/10, <10/10 ou haploidentiques présentent un risque significativement plus élevé que les greffes à partir de donneurs génoidentiques. L'âge et le CMV positif du receveur augmentent significativement le risque de décès.

Les greffes réalisées après 2014 et pour lesquelles le receveur est une femme sont associées à un risque de décès significativement moins élevé.

Pour le diagnostic, au départ, tous les diagnostics ont été comparés à la catégorie de référence LAM RC1, comme dans l'analyse de la cohorte précédente, et du fait que cette population est majoritaire. Puis le modèle final issu de l'analyse multivariée nous indique que les LAM RC2, les LAL RC1, les LNH en RC, les Maladies de Hodgkin quel que soit le stade, les LMC, les aplasies acquises ne présentent pas un risque significativement différent de la LAM RC1. En revanche, les lymphomes qui ne sont pas en RC, par exemple, sont associés à un risque de décès significativement plus élevé que les maladies précédentes.

4.1.2.2. Funnel Plot



Le « funnel plot » réalisé chez les adultes en survie globale montre que le taux de décès national à 1 an sur la période 2012-2017 est de 29,4% (contre 32% sur la période 2007-2011 et 34,4% sur la période 2001-2006). Deux centres sortent de l'intervalle de confiance autour du taux de décès à 1 an national. L'un d'eux a un taux de décès ajusté à 1 an significativement supérieur au taux national et l'autre a un taux de décès ajusté à 1 an significativement inférieur.

Merci de vous reporter à votre fichier de résultats individuels pour voir quel point correspond à votre équipe.

4.1.3. TRM

4.1.3.1. analyse multivariée

Tableau 4. Résultats de l'analyse multivariée de la TRM chez les adultes

Variable	Risque relatif de décès (RR)	p-value (degré de signification)
période > 31/12/2015 (par rapport à < ou =)	0.902	0.0435
Type de donneur		
10/10	1.566	< 0,0001
<10/10	1.989	< 0,0001
haploidentique	1.878	< 0,0001
généoidentique	-	
CMV receveur		
positif	1.202	0.0001
négatif	-	
Age receveur continu (RR pour une année de plus)	1.019	< 0.0001
Femme donneur / Homme receveur		
Oui	1.251	< 0.0001
Non	-	
Conditionnement		
Standard	1.149	0.0116
Atténué	-	
Diagnostic		
LAM RC1	-	
LAM RC2	-	
LAL RC1	-	
Hodgkin RC ou gravité 2	-	
LNH gravité 2	-	
LMC	-	
MDS RC	-	
LLC	-	
Myélome	-	
LAM RC > 2 ou non RC	1.851	< 0.0001
LAL RC2	1.722	0,0003
LAL RC > 2 ou non RC	1.585	0,0414
LNH RC	1.282	0.0116
LNH gravité 3	1.731	0.0008
Hodgkin gravité 3	2.028	0.0143
SMP	2.086	< 0.0001
MDS gravité 2	1.698	0.0308
MDS gravité 3	1.629	< 0,0001
Aplasie acquise	1.658	0.0045

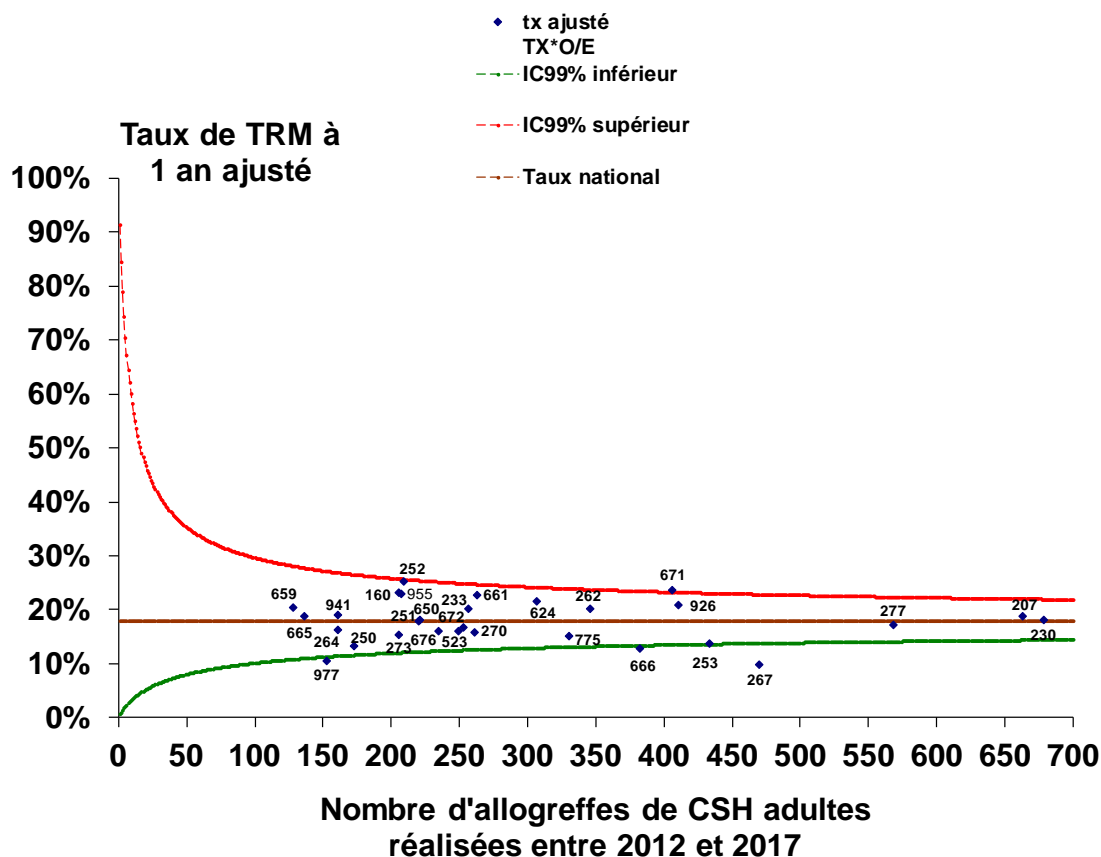
NB la classe de référence est notée -

Dans le tableau 4, les facteurs associés à un risque de TRM significativement plus élevé sont ceux dont le risque relatif est supérieur à 1 et les facteurs associés à un risque de TRM significativement moins élevé sont ceux dont le risque relatif est inférieur à 1.

Les greffes réalisées après 2015 sont associées à un risque de TRM significativement moins élevé. Comme pour la survie globale, l'âge, le CMV positif du receveur et tous les types de donneurs autres que génoidentique sont des facteurs augmentant significativement le risque de TRM. De même pour le conditionnement de type standard et le donneur féminin pour un receveur masculin, alors que ces facteurs n'avaient pas d'effet sur le risque de décès global.

Au niveau des diagnostics, quelques petites variantes sont observées par rapport à la survie globale, mais globalement, on retrouve un risque accru de TRM pour les maladies de stade avancé.

4.1.3.2. funnel plot



Le « funnel plot » réalisé chez les adultes en TRM un taux de TRM à 1 an à 17,7% (contre 19% sur la période 2007-2011 et 21,5% sur la période 2001-2006). Trois centres présentent un taux de TRM ajusté à 1 an significativement inférieur au taux national (dont 2 centres juste en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de confiance). Un centre montre un taux de TRM ajusté à 1 an significativement supérieur au taux national, là aussi très proche de l'intervalle de confiance.

Merci de vous reporter à votre fichier de résultats individuels pour voir quel point correspond à votre équipe.

4.2. Analyse pédiatrique

4.2.1. Description de la cohorte

La cohorte pédiatrique se compose de 1 415 patients traités dans 14 centres. Ces patients sont à 62% des garçons âgés de 1 mois à 18 ans moins 1 jour (âge médian = 7,5 ans). Ils ont reçu, pour 88% d'entre eux, un conditionnement myéloablatif. La source des cellules est dans 71% des cas la moelle osseuse. Le diagnostic est, dans 47% des cas, une leucémie aiguë. Ces caractéristiques sont très similaires à celles de la cohorte 2007-2011. Le type de donneur se répartit en 36% de donneurs génoidentiques, 27% de donneurs non apparentés 10/10, 31% de donneurs non apparentés <10/10 et 6% de donneurs haploidentiques.

Le tableau 5 donne pour chaque variable les effectifs correspondants aux différentes catégories. Pour le diagnostic sont indiqués les effectifs de chaque maladie, puis les effectifs de chaque classe diagnostique après regroupement. En effet, compte tenu des faibles effectifs de certaines maladies, il a fallu faire des regroupements pour avoir des estimations statistiques de l'effet diagnostic satisfaisantes. Nous avons utilisé le même regroupement que dans l'analyse précédente (2007-2011).

Tableau 5. Description de la cohorte pédiatrique

Variable	effectif Total = 1514	Variable	Effectif Total = 1514
Année de greffe		Age du receveur (quintiles)	
2012	250	< 2 ans	303
2013	226	2 – 6 ans	304
2014	257	6 – 9 ans	303
2015	264	9 – 13 ans	302
2016	268	13 – 18 ans	302
2017	249	CMV receveur	
sexe receveur		positif	637
femme	576	négatif	877
homme	938	CMV donneur	
sexe donneur		positif	508
femme	634	négatif	1006
homme	880	CMV Rec / Don	
donneur et receveur de même sexe		- / -	679
non	409	+ / +	310
oui	1105	- / +	198
femme donneur homme receveur		+ / -	327
oui	760	Type de donneur	
non	754	10/10	407
origine des cellules		<10/10	469
sang placentaire	340	haploidentique	91
sang périphérique	102	génoidentique	547
moelle	1072	Conditionnement	
		atténué	176
		standard	1338

Tableau 5 (suite). Description de la cohorte pédiatrique

Variable	Effectif Total = 1514
Diagnostic	
LAM RC1	191
LAM RC2	78
LAM RC > 2 ou non RC	28
LAL RC1	171
LAL RC2	205
LAL RC > 2 ou non RC	33
LMC	16
LNH	21
Hodgkin	12
MDS	79
Aplasies acquises	138
Aplasies constitutionnelles	86
Déficit immunitaire	277
Histiocytoses	39
Hémoglobinopathie	140

Variable	Effectif Total = 1514
Diagnostic (après regroupement)	
Leucémies de bon pronostic (LAM RC1 LAL RC1 ou RC2)	567
Leucémies de mauvais pronostic (LAM ou LAL >RC2 ou non RC, LAM RC2, MDS)	218
Autres hémopathies (LNH MDH LMC Histiocytose)	88
Aplasie acquise	138
Aplasie constitutionnelle	86
Déficit immunitaire	277
Hémoglobinopathies	140

4.2.2. Survie globale

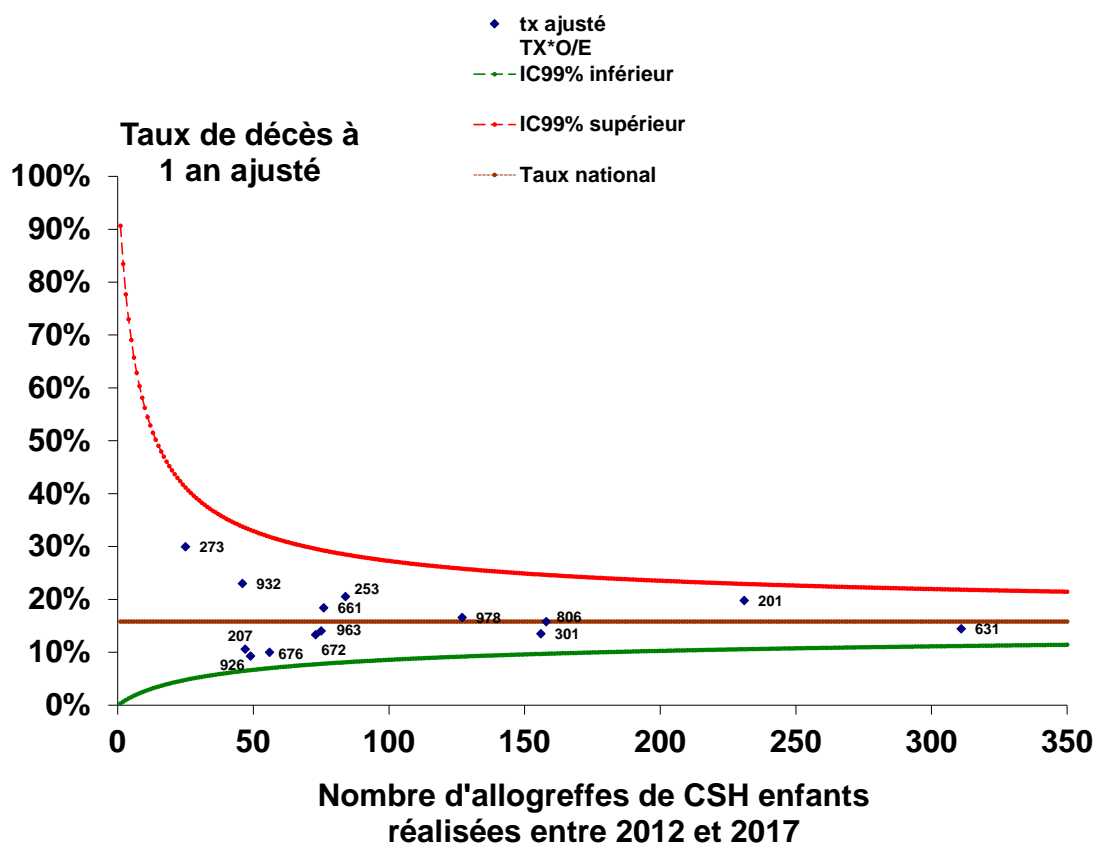
4.2.2.1. analyse multivariée

Tableau 6. Résultats de l'analyse multivariée de la survie globale chez les enfants

Variable	Risque relatif de décès (RR)	p-value (degré de signification)
Type de donneur		
10/10	1.413	0.0444
<10/10	2.365	< 0.0001
haploidentique	2.42	0.0003
génénoïdentique	-	
Conditionnement		
Standard	0.453	0.0004
Atténué	-	
CMV receveur		
positif	1.600	<0.0001
négatif	-	
Diagnostic		
LAM RC1 LAL RC1 ou RC2	-	
LAM ou LAL >RC2 ou non RC, LAM RC2, MDS	-	
LNH MDH LMC Histiocytose	-	
Aplasie acquise	0.220	<0.0001
Aplasie constitutionnelle	0.302	0.0006
Déficit immunitaire	0.578	0.0011
Hémoglobinopathies	0.061	<0.0001
NB la classe de référence est notée	-	

Les types de donneurs autres que génénoïdentiques sont associées à un risque plus élevé de décès ainsi que le CMV positif du receveur augmente également le risque. En ce qui concerne les diagnostics, les aplasies, les déficits immunitaires et les hémoglobinopathies sont associés à un risque moindre que les trois autres catégories diagnostiques : leucémies de bon ou mauvais pronostic et autres hémopathies.

4.2.2.2. Funnel Plot



Le « funnel plot » réalisé chez les enfants en survie globale montre un taux national de décès à 1 an de 15,8% (contre 20,4% pour la période 2007-2011 et 25,1% pour la période 2001-2006). Les résultats des centres pédiatriques sont très homogènes puisque aucun centre n'a de taux de décès ajusté à 1 an significativement différent du taux national.

Merci de vous reporter à votre fichier de résultats individuels pour voir quel point correspond à votre équipe.

4.2.3. TRM

4.2.3.1. analyse multivariée

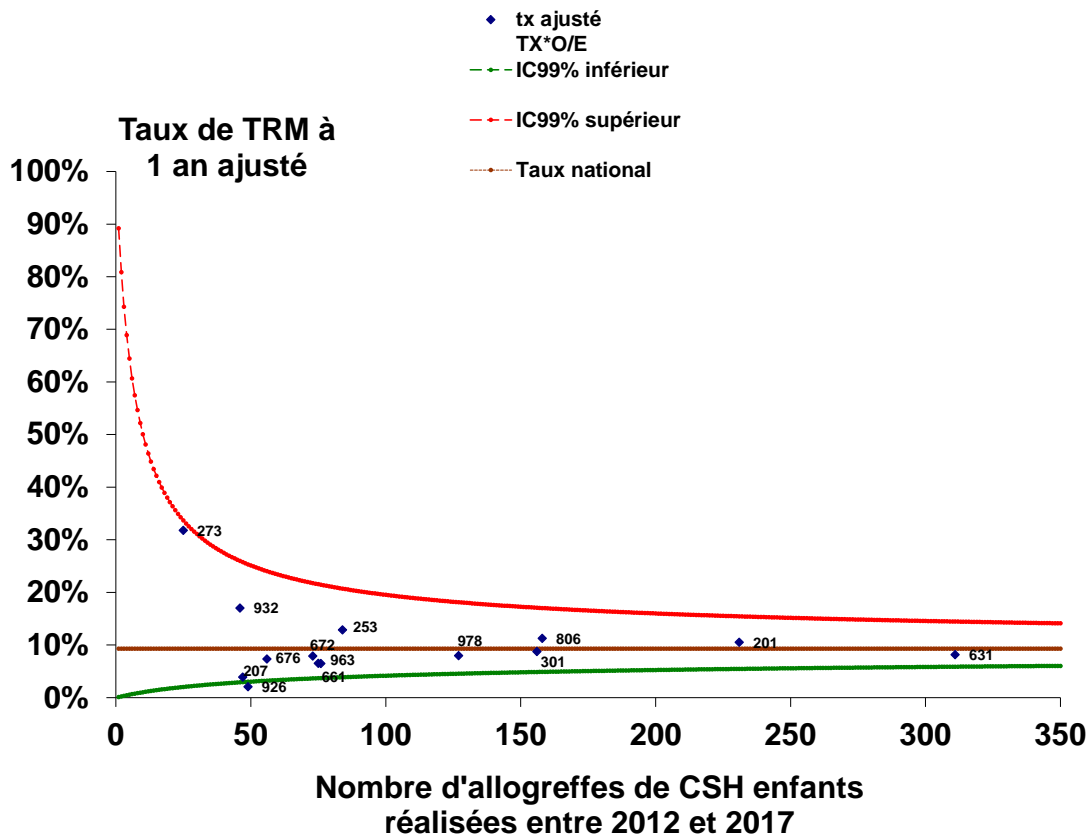
Tableau 7. Résultats de l'analyse multivariée de la TRM chez les enfants

Variable	Risque relatif de décès (RR)	p-value (degré de signification)
Type de donneur		
10/10	2,862	< 0,0001
<10/10 (dont USP)	4,344	< 0,0001
haploidentiques	5,129	< 0,0001
géoïdentique	-	
Age		
13-18 ans	1,838	0,0018
<13 ans	-	
Période		
>2014	0,576	0,0007
2012-2014	-	
Type de conditionnement		
myéloablatif	0,596	0,023
atténué	-	
CMV patient		
positif	1,774	0,0004
négatif	-	
Diagnostic		
LAM RC1 - LAL RC1 ou RC2	-	
Aplasie acquise	-	
Aplasie constitutionnelle	-	
Hémoglobinopathies	-	
LAM ou LAL non RC ou RC>2 - LAM RC2 - MDS	1,668	0,0384
LNH MDH LMC Histiocytose	2,07	0,0131
Déficit immunitaire	2,256	< 0,0001

NB la classe de référence est notée -

En plus des types de donneurs 10/10, <10/10, haploidentiques et du CMV du patient positif, qui ressortent, comme en survie globale, comme facteurs de mauvais pronostic, nous trouvons également un risque plus élevé de TRM pour la classe d'âge 13-18 ans. Le conditionnement myéloablatif et la période de greffe 2015-2017 sont des facteurs protecteurs pour la TRM. En ce qui concerne le diagnostic, les leucémies de mauvais pronostic, les autres hémopathies et les déficits immunitaires augmentent le risque de TRM.

4.2.3.2. Funnel Plot



Le « funnel plot » réalisé chez les enfants en TRM montre un taux national de TRM à 1 an de 9,3% (contre 12,6% pour la période 2007-2011 et 18,2% pour la période 2001-2006). On observe une assez grande homogénéité du taux de TRM ajusté à 1 an, parmi les centres. Cependant, un centre présente un taux ajusté de TRM à 1 an significativement inférieur au taux national (centre ayant réalisé 49 greffes et ayant un taux de TRM ajusté à 1 an de 2,1%).

Merci de vous reporter à votre fichier de résultats individuels pour voir quel point correspond à votre équipe.

5. Conclusion, perspectives

La méthode utilisée dans cette étude permet de calculer, pour chaque centre de greffe, un taux ajusté de décès ou de TRM à 1 an. Ce taux ajusté tient compte de la « gravité » des patients traités par le centre et permet de s'affranchir du fait que les centres ne reçoivent pas tous les mêmes types de patients. La « gravité » des patients d'un centre s'évalue en fonction des facteurs pronostiques de chaque patient, facteurs qui sont déterminés sur l'ensemble de la cohorte par des modèles de survie multivariés.

Les facteurs pronostiques de la survie globale et de la TRM qui ont été mis en évidence dans cette analyse sont globalement les mêmes que ceux qui sont connus dans la littérature, notamment une période de greffe plus récente et un statut de RC de la maladie à la greffe sont des facteurs influençant positivement la survie à un an.

Dans le cas des greffes pédiatriques, après avis des professionnels, la spécificité des greffes réalisées pour des maladies non malignes (presque inexistantes chez l'adulte), nous conduira à réaliser une analyse séparée des greffes pour maladies malignes et non malignes. Ces résultats seront présentés aux professionnels lors du prochain congrès de la SFGM TC, après validation par le groupe pédiatrie.

Cette étude montre une grande homogénéité des résultats des équipes d'allogreffe de CSH, quelle que soit la « taille » de l'équipe, c'est-à-dire le nombre de greffes réalisées sur la période 2012-2017.

Cependant, quelques points incitent à poursuivre l'analyse. En effet, en survie globale, un centre adulte présente un taux de décès ajusté à 1 an significativement supérieur au taux national, tandis qu'un centre adulte et un centre pour l'activité pédiatrique ont un taux de décès ajusté à 1 an significativement inférieur au taux national. En TRM, un centre pour l'activité adulte présente un taux de TRM ajusté à 1 an significativement supérieur au taux national, tandis que trois centres chez les adultes et un centre pour l'activité pédiatrique ont un taux de TRM ajusté à 1 an significativement inférieur au taux national. De plus, un centre pédiatrique ayant réalisé 25 allogreffes sur la période, présente un taux de TRM ajusté à 1 an à 31,8%, à la limite de l'intervalle de confiance, bien que non significativement différent du taux national.

Des analyses spécifiques seront conduites dans ces centres, après vérification des données, afin de déterminer les facteurs de tous types, y compris organisationnels, ayant pu contribuer aux résultats significativement différents de la moyenne nationale. Ces analyses seront conduites en concertation avec les centres de greffe, et sous l'égide du groupe de travail « Stratégie prélèvements, greffe de CSH et immunogénétique » de l'Agence.

L'évaluation des résultats des allogreffes de CSH par centre est une mission de l'Agence de la biomédecine et sera donc reconduite régulièrement dans les années à venir.

6. Références

1. Spiegelhalter DJ (2005) Funnel plots for comparing institutional performance. *Statistics in Medicine* 24: 1185-1202.
2. Snowden J.A., Saccardi R., Orchard K. et al. Benchmarking of survival outcomes following haematopoietic stem cell transplantation: A review of existing processes and the introduction of an international system from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplantation*. 2019 Oct 21. [Epub ahead of print]
3. Cox DR (1972) Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B* 34: 187-202.
4. Fine JP and Gray RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 94:496-509.
5. Kaplan EL and Meier P (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53:457-481.
6. Iacobelli S (2013) Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*.48: S1-S37.
7. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M (2009) Defining intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 15(12):1628-1633.

Annexe 1

Centres exclus pour l'analyse pédiatrique ou l'analyse adulte, en raison d'un trop faible nombre de greffes sur la période considérée

Centre pédiatriques ayant une très faible activité adulte exclus de l'analyse adulte	Nombre de greffes adultes 2012-2017
Lille Hôpital Jeanne de Flandre	2
Lyon Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique	8
Marseille Hôpital de la Timone service hématologie pédiatrique	5
Paris Hôpital Necker unité hémato-immunologie pédiatrique	1
Rouen Hôpital Charles Nicolle	2
Total	18

Centres adultes ayant une très faible activité pédiatrique exclus de l'analyse pédiatrique	Nombre de greffes pédiatriques 2012-2017
Amiens Hôpital Sud	2
Besançon Hôpital Jean Minjot	5
Bordeaux Pessac Hôpital Haut Lévêque	2
Brest Hôpital Augustin Morvan	3
Caen Chu hématologie	2
Clamart Hôpital d'instruction des armées	2
Créteil Hôpital Henri Mondor	1
Grenoble CHU	23
Lille CHU Claude Huriez	3
Limoges Centre Hospitalier Dupuytren	1
Lyon Centre Hospitalier Lyon Sud 1G	1
Nice Hôpital de l'Archet 1	3
Paris Hôpital Saint Antoine	4
Poitiers Hôpital Jean Bernard	3
Rouen Centre Henri Becquerel	1
Toulouse Oncopôle service d'hématologie adulte	5
Total	61

Annexe 2

Liste des diagnostics exclus (représentant chacun moins de 1% des indications)

Diagnostics exclus pour l'analyse adulte	nombre de patients
tumeurs solides	1
inborn errors	26
histiocytoses	5
hémoglobinopathies	21
Maladie autoimmune	3
leucémie aiguë non codée	39
leucémie chronique non codée	51
Waldenström	7
MDS/SMP non codée	10
aplasie constitutionnelle	13
Diagnostic non codé	1
Total	177

Diagnostics exclus pour l'analyse pédiatrique	nombre de patients
tumeurs solides	4
LLC	1
maladie autoimmune	7
Leucémie chronique non codée	1
leucémie aiguë non codée	10
Total	23

Annexe 3
Nombre de greffes par centre
Cohorte adulte – cohorte pédiatrique

Centres cohorte adulte	Nombre d'allogreffes
Amiens Hôpital Sud	207
Angers Chu service des maladies du sang	221
Besançon Hôpital Jean Minjoz	256
Bordeaux Pessac Hôpital Haut Lévêque	470
Brest Hôpital Augustin Morvan	128
Caen Chu hématologie	220
Clamart Hôpital d'instruction des armées	136
Clermont Ferrand	205
Créteil Hôpital Henri Mondor	209
Grenoble CHU	261
Lille CHU Claude Huriez	568
Limoges Centre Hospitalier Dupuytren	152
Lyon Centre Hospitalier Lyon Sud 1G	406
Marseille Institut Paoli Calmettes	678
Montpellier	410
Nancy Hôpital d'Enfants	234
Nantes Hôtel Dieu	433
Nice Hôpital de l'Archet 1	249
Paris Hôpital Necker service hématologie adulte	205
Paris Hôpital Saint-Antoine	330
Paris Hôpital Saint-Louis Hématologie Greffe de Moelle	663
Paris La Pitié Salpêtrière	346
Poitiers Hôpital Jean Bernard	161
Rennes CHU	263
Rouen Centre Henri Becquerel	161
Saint-Etienne Institut de Cancérologie de la Loire	172
Strasbourg Hôpital de HautePierre	253
Toulouse Oncopôle service d'hématologie adulte	306
Villejuif IGR hématologie adulte	382
Total	8685

Centres cohorte pédiatrique	Nombre d'allogreffes
Bordeaux Groupe Hospitalier Pellegrin	127
Clermont Ferrand	25
Lille Hôpital Jeanne de Flandre	75
Lyon Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique	158
Marseille Hôpital de la Timone service hématologie pédiatrique	156
Montpellier	49
Nancy Hôpital d'Enfants	56
Nantes Hôtel Dieu	84
Paris Hôpital Necker unité hémato-immunologie pédiatrique	231
Paris Hôpital Robert Debré	311
Paris Hôpital Saint-Louis Hématologie Greffe de Moelle	47
Rennes CHU	76
Rouen Hôpital Charles Nicolle	46
Strasbourg Hôpital de Hautepierre	73
Total	1514

<p style="text-align: center;">Annexe 4</p> <p style="text-align: center;">Classification diagnostique</p> <p style="text-align: center;">Cohorte adulte – cohorte pédiatrique</p>

Pour la cohorte adulte, les diagnostics ont été répartis de la façon suivante :

- Pour la LAM :
 - ➔ LAM en RC1
 - ➔ LAM en RC2
 - ➔ LAM non en RC ou bien en RC>2
- Pour la LAL :
 - ➔ LAL en RC1
 - ➔ LAL en RC2
 - ➔ LAL en RC>2 ou non en RC
- Pour la LMC :
 - ➔ PC1
 - ➔ Autre
- Lymphomes ou maladie de Hodgkin :
 - ➔ RC
 - ➔ Gravité 2 : Partial remission (PR), PR1, very good PR, never CR, stable disease
 - ➔ Gravité 3: Primary refractory, relapse, progression, not in CR, other, unknown, not evaluated
- MDS:
 - ➔ RC
 - ➔ Gravité 2: Partial remission (PR), PR1, very good PR, never CR, stable disease
Chronic phase, treatment not aimed at remission,
 - ➔ Gravité 3: Primary refractory, relapse, progression, not in CR, other, unknown, not evaluated, untreated
- Myélomes
- SMP
- LLC
- aplasies acquises

Pour la cohorte pédiatrique, les diagnostics ont été plus regroupés, de façon à avoir des effectifs suffisants pour permettre une bonne estimation des paramètres correspondants dans les modèles univariés et multivariés.

- Hémopathies de bon pronostic:
 - LAM RC1
 - LAL RC1
 - LAL RC2

- Hémopathies de mauvais pronostic:
 - LAM RC2
 - LAM RC>2 ou non RC
 - LAL RC>2 ou non RC
 - MDS

- Autres hémopathies:
 - Maladie de Hodgkin
 - Lymphome non Hodgkinien
 - LMC
 - Histiocytoses

- Aplasies acquises

- Aplasies constitutionnelles

- Inborn errors

- Hémoglobinopathies