

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.

Depuis 2006, l'Agence produit annuellement une évaluation d'indicateur résultats.

L'étude réalisée en 2016 concerne les résultats de greffes rénales à partir de donneur vivant :

- à 1 an sur la cohorte des **malades greffés entre 2007 et 2014**.
- à 5 ans sur la cohorte des **malades greffés entre 2007 et 2010**.

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 observée 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, cette année, les échecs survenus 1 an ou 5 ans après la greffe rénale.

II Méthode

Cette évaluation a concerné les greffes de rein à partir de donneur vivant.

II.1 Population étudiée

Un échantillon a été constitué en incluant les **greffes rénales à partir des donneurs vivants réalisées entre 2007 et 2014** pour le taux d'échec à 1 an **et entre 2007 et 2010** pour taux d'échec à 5 ans.

Ont été exclues de l'étude :

- les greffes considérées comme résidu opératoire,
- les greffes dont le dossier d'inscription du donneur était manquant dans CRISTAL,
- les greffes réalisées pour des receveurs pédiatriques (<18ans),
- les greffes effectuées par des équipes présentant 25% ou plus de perdus de vue.

Ont été incluses dans l'analyse de la fonction de risque mais exclues du résultat final (Funnel plot) :

- les greffes réalisées dans des équipes ayant effectué 10 greffes ou moins pendant la période considérée,
- les greffes effectuées par des équipes présentant 10% à 24% de perdus de vue.

Un malade sans déclaration d'échec de greffe est considéré comme perdu de vue quand son délai de suivi est inférieur à

- soit 335 jours après la greffe (1 an – 1 mois),
- soit 1674 jours après la greffe (5 ans – 5 mois).

En effet, pour les équipes ayant effectué 10 greffes ou moins pendant la période étudiée, les résultats 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. De même, pour les équipes présentant un pourcentage de malades perdus de vue ou sans nouvelle, les estimations des taux d'échec attendus s'avèrent trop peu fiables pour permettre une comparaison de cette équipe à la moyenne nationale. On notera cependant que les greffes réalisées par des équipes ouvertes ou fermées pendant la période considérée mais remplissant toutes les autres conditions ont été incluses à la fois dans l'analyse de la fonction de risque mais aussi dans le résultat final (Funnel plot).

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 1 an ou 5 ans. Les échecs survenus après ce délai de 1 ou 5 ans selon le critère de jugement et les malades déclarés vivants sans échec de la greffe après ce délai sont considérés comme vivants avec greffon fonctionnel à 1 ou 5 ans selon les greffons. Les malades sans échec pour lesquels le suivi est inférieur à 1 an 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 dans le cas du rein
- la date de décès du malade
- la date de dernier suivi vivant déclaré dans CRISTAL censurée à 1 ou 5 ans.

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.

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.

Les variables d'ajustement ayant trop de données manquantes (plus de 20%) 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 ou la médiane (selon la distribution de la variable) calculée sur l'échantillon est attribuée aux valeurs manquantes. Si ces variables sont par la suite converties en variables catégorielles pour l'analyse, l'imputation des données manquantes par la moyenne/médiane est conservée avant la définition des classes.

Les arbres de décision (Figures 1 et 2) présentent les règles de décision concernant la gestion des données manquantes c'est-à-dire le choix ou non d'intégrer la variable dans l'analyse et les éventuels regroupements à envisager selon les cas.

Dans le cas où une autre solution aurait été retenue celle-ci est décrite dans les rapports spécifiques aux organes.

Les **caractéristiques du receveur** sont : les caractéristiques sociodémographiques, morphologiques, le groupe sanguin, l'indication de la greffe, la retransplantation, l'immunisation HLA, la durée d'attente et la dialyse, ainsi que les antécédents médicaux notables.

Les **caractéristiques du donneur** sont : les caractéristiques sociodémographiques et morphologiques, le bilan de fonction rénale avant le prélèvement.

Les **caractéristiques de la greffe** sont : la durée d'ischémie froide, l'appariement donneur-receveur (sérologies, sexe, indice de masse corporelle, HLA, âge...), le type de greffon.

II.4 La méthode statistique

Le principe de l'analyse consiste à **comparer le nombre d'échecs de 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 inférieur ou égal à 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. Toutes les variables ayant un seuil de signification inférieur ou égal à 0,20 en multivariée sont retenues dans le modèle final. 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 - Collett D., 2003 – Neuberger J., 2010).

Le test statistique est construit comme suit :

- Le taux d'échec ajusté dans une équipe. Il 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 ».

La construction d'un intervalle de confiance à 99% autour de la fréquence des échecs observés au niveau national selon le nombre de greffes. Cet intervalle de confiance permet d'assurer un risque d'erreur de 5% du fait de la répétition des tests statistiques répétés (par équipe). L'approximation normale de la loi binomiale est utilisée pour calculer les bornes de l'intervalle de confiance. Les bornes sont les racines de l'équation (1) en t .

$$(1) (\hat{t} - t)^2 = z_{\alpha/2}^2 \{t(1-t)/n\}$$

avec \hat{t} le taux national non ajusté et n le nombre de greffes.

Les bornes de l'intervalle de confiance de Wilson sont données par la formule (2).

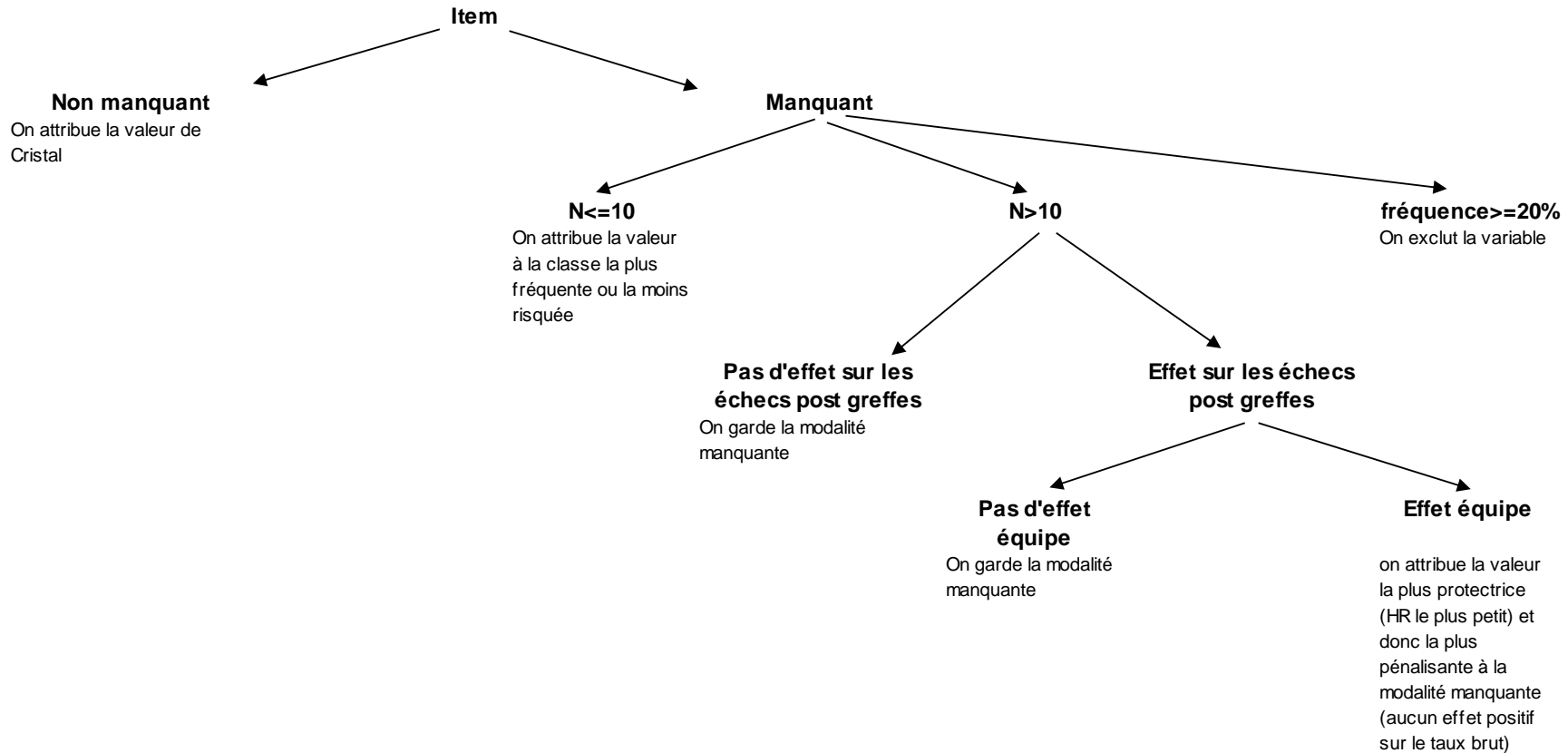
$$(2) t = \frac{2\hat{t} + z_{\alpha/2}^2/n \pm \sqrt{(2\hat{t} + z_{\alpha/2}^2/n)^2 - 4(1 + z_{\alpha/2}^2/n)\hat{t}^2}}{2(1 + z_{\alpha/2}^2/n)}$$

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%.

La construction d'un intervalle de confiance à 95% qui est donné à titre indicatif. Il ne permet cependant pas d'assurer un risque d'erreur de 5% du fait du nombre répétés de tests statistiques effectués. Il permet néanmoins d'envisager un niveau d'alerte lorsque le taux ajusté d'une équipe se trouve en dehors de l'intervalle de confiance à 95% mais à l'intérieur de l'intervalle de confiance à 99%.

Figure 1 – Arbre de décision pour la gestion des données manquantes des variables receveurs

Items catégoriels du Receveur



NB : pour les items de croisements entre donneur et receveur appliquer les choix faits coté donneur et coté receveur avant de tester

Figure 2 – Arbre de décision pour la gestion des données manquantes des variables donneurs

Items catégoriels du Donneur

