

Protocole de l'évaluation d'un indicateur de qualité de l'activité des équipes de greffe d'organes

L'évaluation d'un indicateur de qualité de l'activité 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 sur la cohorte des malades greffés entre 1998 et 2002.

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.

Dès 2004, les équipes ont été informées de la nécessité de mettre à jour le suivi des malades greffés de cette cohorte pour limiter le nombre de perdus de vue et de vérifier la validité des informations médicales présentes dans CRISTAL. Pour les malades perdus de vue, un courrier a été adressé à la mairie de naissance des malades, par les techniciens d'étude clinique des équipes, pour identifier les malades décédés.

En 2006, un prestataire extérieur à l'Agence a été chargé de réaliser un audit de la qualité des données utilisées pour cette évaluation. Le rapport de cet audit a été remis à l'Agence en octobre 2006, un résumé des résultats obtenus au niveau national est présenté sur le site de l'Agence.

I Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer la fréquence des échecs de la greffe à un an 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.

II Malades et méthode

Cette évaluation a concerné les greffes de rein, de foie, de cœur et de poumon. Les greffes de pancréas, 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 1998 et 2002**.

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 malades qui n'ont pas été suivis au moins un an après leur première greffe (pas d'échec déclaré ni de suivi vivant au-delà de la première année)
- les greffes effectuées par des équipes de greffes, dont l'autorisation de greffe a été arrêtée pendant la période analysée (en rein : MA4RC, en cœur : PA7CA, en foie : NA2FA).

Les greffes réalisées dans des équipes ayant effectué moins de 10 greffes 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. Cela concerne 3 équipes pulmonaires (LI1LB, PI7XA, TO5LP) et 1 équipe cardiaque (PL7XA).

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 d'un an après la greffe.

Les échecs survenus plus d'un an après la greffe et les malades déclarés vivants sans échec de la greffe au moins un an après la greffe sont considérés comme vivants avec greffon fonctionnel à un an.

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. Une variable indicatrice de donnée manquante (0/1) est créée, quelle que soit la nature de la variable. Pour les variables continues, la valeur de la moyenne de l'échantillon est attribuée aux variables manquantes.

Les variables continues qui ne présentaient pas de relation linéaire avec le risque d'échec ont été étudiées avec une transformation (logarithmique) 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 à 1 an 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 régression logistique. Toutes les variables ayant un seuil de signification < 0.10 (pour au moins une modalité) ou un intervalle de confiance de l'odds ratio ne contenant 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 régression logistique 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 du modèle logistique. 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. L'indice « c », permettant d'estimer l'aire sous la courbe de ROC des prédictions du modèle selon le seuil de détection, est présenté.

Le nombre d'échecs attendu : la probabilité d'échec de la greffe est estimée pour chaque malade, tenant compte des facteurs de risque observés. La somme des probabilités des malades d'une équipe est égale au nombre d'échecs attendu. 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 observée au niveau national selon le nombre de greffes avec la méthode du logit (Collett D., 2003). Un risque d'erreur de 1% de ne pas contenir la vraie valeur a été retenu pour tenir compte 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 par la fréquence des échecs observée 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.