



HAL
open science

Le parcours de soin des greffés cardiaques en France : détermination des facteurs associés à leur accès à la greffe

Christelle Cantrelle

► **To cite this version:**

Christelle Cantrelle. Le parcours de soin des greffés cardiaques en France : détermination des facteurs associés à leur accès à la greffe. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS063 . tel-01762119

HAL Id: tel-01762119

<https://theses.hal.science/tel-01762119>

Submitted on 9 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de doctorat

De l'école doctorale n° 570

École doctorale de Santé Publique

Spécialité du doctorat : Santé Publique – Épidémiologie

Soutenue par Mme **Christelle Cantrelle**

Dirigée par le **Pr Olivier Bastien** et le **Dr Philippe Tuppin**

**Le parcours de soin des greffés cardiaques en France :
Détermination des facteurs associés
à leur accès à la greffe**

Thèse présentée et soutenue à Saint Denis La Plaine le 19 mars 2017

Composition du jury de thèse : président du jury : Dr Jean Bouyer

Pr Yves Juillière	CHU et Faculté de médecine de Nancy-Brabois	Rapporteur
Pr René Ecochard	UMR CNRS 5558 – Lyon	Rapporteur
Dr Jacqueline Smits	Eurotransplant Netherlands Leiden	Examinatrice
Dr Jean Bouyer	Paris Saclay	Examinateur
Pr Olivier Bastien	Agence de la biomédecine détaché de Lyon 1	
	Directeur de thèse	
Dr Philippe Tuppin	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés	
	Directeur de thèse	

Titre : Le parcours de soin des greffés cardiaques en France : détermination des facteurs associés à leur accès à la greffe

L'insuffisance cardiaque représente un enjeu de santé publique important avec une incidence et une prévalence élevée dans le monde. Le pronostic vital des malades en insuffisance terminale est fortement détérioré avec une mortalité importante. A ce stade et quand le malade est réfractaire aux autres traitements, la greffe devient le traitement de choix. Cependant, l'offre en greffon cardiaque étant faible, l'accès à la greffe cardiaque demeure un enjeu éthique et sociétal. Alors que des avancées ont été observées au cours des dernières décennies dans le traitement pharmacologique et électrique de l'insuffisance cardiaque ainsi que dans l'assistance circulatoire mécanique, il apparaissait nécessaire de considérer la place donnée à la greffe cardiaque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée que ce soit du point de vue de la révision des règles d'allocation des greffons cardiaques que de la détermination des parcours de soins des candidats à une greffe cardiaque.

L'objectif principal de cette thèse, grâce à des méthodes originales et de nouvelles sources de données, était d'analyser les déterminants d'accès à la greffe cardiaque liés aux candidats et aux équipes de greffe en France sur une période récente et d'apporter des éléments nouveaux sur le parcours de soin de ces malades avant leur inscription en liste d'attente cardiaque.

L'analyse du devenir des candidats à une greffe cardiaque inscrits entre 2010 et 2013 en intégrant la notion de risques concurrents pour dissocier le risque médical du risque induit par le système d'allocation actuel a permis de mettre en évidence les facteurs du candidat associés à un risque de mortalité élevé. Nous avons ainsi trouvé 7 facteurs dont 4 associés à une sévérité de l'insuffisance cardiaque (malade hospitalisé à l'inscription, niveau élevé de peptides natriurétiques, haute pression artérielle pulmonaire et dysfonction rénale mesurée par un faible débit de filtration glomérulaire) et 3 non spécifiques de l'insuffisance cardiaque mais associés à un faible accès à la greffe (le groupe sanguin O, l'âge pédiatrique ou supérieur à 55 ans, l'indice de masse corporel élevé).

La prise en compte de l'effet centre sur les inscrits entre 2010 et 2014 grâce à un modèle mixte de survie a permis d'expliquer une grande partie des différences observées entre les équipes et de déterminer les facteurs équipe associés (le taux de prélèvement de cœur dans la région de l'équipe, le taux de refus de greffons des équipes et leur proportion de candidats sous priorité nationale). Parmi les 23 équipes de greffe en France, l'ajustement sur les facteurs candidat et équipe, permettait d'observer que 5 équipes avaient des résultats différents des autres dont 3 avec un accès défavorisé.

La mise en évidence de disparités médicales mais aussi géographiques et structurelles, révélatrices de failles dans le système actuel d'allocation des greffons cardiaques, a permis d'étayer la discussion sur la mise en place d'un nouveau score d'attribution des greffons cardiaques en France. L'attribution au patient plutôt qu'à l'équipe de greffe devrait être plus pertinente. Les méthodologies utilisées permettront d'évaluer précisément ces répercussions.

Enfin, l'étude du parcours des greffés (2010- 2015) avant leur séjour de greffe grâce à l'utilisation des données du PMSI ouvre la voie de la caractérisation de ces malades qui permettra de déterminer des profils, indispensable étape pour estimer les besoins en greffe cardiaque.

Ce travail sera poursuivi par une étude approfondie de la consommation de soins de ces malades particuliers grâce aux données du SNDS.

Titre : Le parcours de soin des greffés cardiaques en France : détermination des facteurs associés à leur accès à la greffe

Mots clés : Insuffisance cardiaque – Accès à la greffe cardiaque - Analyse de survie – Risques concurrents – Modèle mixte – Parcours de soin

Résumé court :

Le stade terminal de l'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'inscription en liste d'attente pour une greffe cardiaque. L'offre en greffon étant faible, l'accès à cette thérapeutique est priorisé pour les malades les plus graves dans le système d'allocation actuel, faisant de l'équité un enjeu éthique et sociétal important.

L'objectif de cette thèse, grâce à des méthodes originales et de nouvelles sources de données, était d'analyser les déterminants d'accès à la greffe cardiaque liés aux candidats et aux équipes de greffe en France sur une période récente et d'apporter des éléments nouveaux sur le parcours de soin de ces malades.

L'analyse du devenir des candidats à une greffe cardiaque inscrits entre 2010 et 2013 en intégrant la méthode de risques concurrents a permis de dissocier le risque médical du risque induit par le système d'allocation actuel. Nous avons ainsi trouvé 7 facteurs relatifs au candidat associés à un risque de mortalité élevé dont 4 reliés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque et 3 non spécifiques de l'insuffisance cardiaque mais associés à un faible accès à la greffe.

La prise en compte de l'effet centre sur les inscrits entre 2010 et 2014 grâce à un modèle mixte de survie a permis de déterminer les facteurs équipe associés à l'accès à la greffe. Parmi les 23 équipes de greffe en France, l'ajustement sur les facteurs candidat et équipe, permettait d'observer que 5 équipes avaient des résultats différents des autres dont 3 avec un accès défavorisé.

La mise en évidence de disparités médicales, géographiques et structurelles, révélatrices de failles dans le système actuel d'allocation des greffons cardiaques, nous a permis d'étayer la discussion sur la mise en place d'un nouveau système d'attribution en France. L'attribution au patient plutôt qu'à l'équipe de greffe devrait être plus pertinente. Les méthodologies utilisées permettront d'évaluer précisément ces répercussions.

Enfin, l'étude du parcours hospitalier un an avant greffe (2010-2015) à l'aide des données du PMSI a permis de constater un nombre élevé d'hospitalisations pré-inscription majoritairement liées à leur défaillance cardiaque et de longue durée, confirmant le caractère réfractaire de ces insuffisants cardiaques.

Ce travail sera poursuivi par une étude approfondie de la consommation de soins de ces malades grâce aux données du SNDS, indispensable étape pour évaluer la prise en charge et estimer les besoins en greffe cardiaque.

Title : Analysis of care pathways in heart transplantation in France: Factors associated with access to transplantation

Keywords : Heart failure – Access to heart transplantation – Survival analysis – Competing risks – Frailty model – Care pathways

Abstract :

Heart transplantation (HTx) is the preferred option for medically refractory advanced heart failure. Due to the small number of available grafts, current allocation policy in France, as in many other countries, is based on the severity of the candidate's heart disease.

This Ph. D thesis was designed to determine candidate and center factors associated with access to heart transplantation in France and in-hospital care pathways one year before heart transplantation using appropriate methodologies and the national hospital database.

We first analyzed 1-year mortality in patients listed for HTx in France from 2010 to 2013 using competing risk models in order to distinguish patient-related predictors and the influence of allocation policy.

We then distinguished the proportions explained by candidate characteristics and center factors with the persistent between-center variability on 1-year access to transplantation (2010-2014). These disparities are mediated by the severity of the candidate's heart disease, the allocation system and listing practices rather than by transplant activity.

These findings provide a new contribution to improve the heart transplant allocation scoring system in France.

The study based on the nationwide administrative database overcomes a major limitation of the national transplantation registry by shedding light on the healthcare pathway of heart transplanted recipients (2010-2015) during the year prior to transplantation.

These findings will be useful to assess the medical benefits and criteria for registration on the heart transplant waiting list. This study will be continued by a detailed analysis of the healthcare consumption of these patients based on French national health insurance (SNDS) data.

Cette thèse a été réalisée à l'**Agence de la biomédecine**. Elle représentait 20% de temps de mon activité professionnelle.

Des remerciements très personnels

La thèse est un travail scientifique approfondi qui suscite de nombreuses joies ou angoisses.

C'est aussi le moment idéal pour remercier ceux qui nous ont fait du bien pendant cette période charnière alors je profite de cette occasion inespérée.

Le jury

Philippe Tuppin est le 1^{er} épidémiologiste que j'ai rencontré en arrivant à l'EfG, il m'a portée et m'inspire depuis le plus grand respect et pour toujours

Jean Bouyer est le 2^{ème} épidémiologiste rencontré au cours de ma formation en épidémiologie, il est un modèle d'intelligence et de gentillesse

Jacqueline Smits, rencontrée en congrès, est toujours très agréable et enthousiaste mais aussi grande spécialiste de la liste d'attente

Olivier Bastien, le grand chef qui allie fermeté, gentillesse et soutien

Les Pr Yves Juillière et Pr René Ecochard qui ont eu la gentillesse d'accepter de rapporter ce travail

Les Pr Pascal Leprince, Pr Luc Hittinger et le Pr Thibaud Damy qui ont failli faire partie de cette relecture

Le centre d'accueil

L'agence de la biomédecine qui me porte depuis tant d'années et plus particulièrement sa directrice Mme Anne Courrèges

Marie Charlotte Paitard et Caroline Orsini du service de formation pour le temps passé sur mon cas

Thomas Van den Heuvel du service juridique pour son aide précieuse

Le service de documentation qui a toujours répondu rapidement et avec gentillesse à mes demandes (Sylviane Pint, Thérèse Munsch et Pascale Herbillon)

Les collègues du pôle évaluation qui ont supporté le temps consacré à ce travail et m'ont beaucoup aidée : Camille Legeai pour son enthousiasme et son adhésion au projet ; Emilie

Savoie et Carine Jasseron pour leurs conseils méthodologiques et leur soutien psychologique ; et Marion pour son soutien

Richard Dorent qui a participé largement à chaque publication en apportant son œil pertinent de clinicien

Cécile Couchoud, Florian Bayer, Benoit Audry, Christian Jacquelinet pour nos discussions

Marie Christine Dourneau puis Isabelle Brennetot pour leur efficacité et leur patience et le pôle qualité des données et plus particulièrement Mirela Duman pour son implication dans les données de CRISTAL

Les professionnels de santé

Le groupe thorax avec tous les professionnels, les technicien(ne)s d'études cliniques qui saisissent les infos dans CRISTAL sans lesquels les analyses seraient impossibles

Aurélien Latouche pour ses conseils avisés sur les modèles de survie

Caroline Le Gall pour son aide sur le PMSI

La famille

La Mère (qui a ressuscité pour la circonstance) et Le Père (dont les blagues me font toujours rire) qui ont toujours réussi à être les meilleurs guides de vie

Martine Cadilhac pour son enthousiasme et sa gentillesse et Guy

Mes frères Didier, Marc et Nicolas qui m'ont toujours protégée

Mickael Bodin, Mon Crabinou qui m'apporte toujours du cœur et des fous rires

Mes amis catalyseurs d'énergie positive : Anna, Anne, Corinne, Morgane et Audrey, Benjamin, Elvire, Patou-Patoch, Valérie, Patoune, Nicolas, Kamel, Patrick...

Mes filleules adorées : Floriane, Eva et Solenn

Sans oublier les copains du « ciel étoilé » qui m'aident à relativiser et à relâcher la pression

Enfin, Eric Cadilhac dont l'Amour et le soutien sans faille permet d'aller toujours plus loin et Visioramadesign pour les magnifiques graphes

Et pour finir, ce travail est réalisé pour les malades qui attendent nos évaluations

Merci !

Table des matières

1	Liste des tableaux et Figures.....	10
2	Productions scientifiques liées à la thèse	12
2.1	Article 1	12
2.2	Article 2.....	12
2.3	Article 3 soumission en janvier 2018	12
2.4	Article 4 en lien avec la thèse.....	12
2.5	Communications orales :.....	13
2.6	Posters :.....	14
2.7	Posters commentés :.....	14
3	Introduction	15
3.1	À propos de l'insuffisance cardiaque	15
3.1.1	Les aspects cliniques et la prise en charge des malades	15
3.1.2	Les aspects épidémiologiques	21
3.1	À propos de la greffe cardiaque.....	24
3.1.1	Les malades.....	24
3.1.2	L'activité de greffe cardiaque.....	25
3.1.3	L'activité de prélèvement de cœur.....	27
3.1.4	Le devenir en liste d'attente.....	28
3.2	L'organisation des activités de prélèvement et de greffe dans la réglementation en France	29
3.2.1	L'Agence et ses missions.....	29
3.2.1	Le prélèvement	30
3.2.2	Les équipes de greffe.....	31
3.2.3	Les règles d'allocation des greffons cardiaques	33
3.3	Les motifs à agir : entre éthique et santé publique	35
3.3.1	Un problème de santé publique.....	35
3.3.1	Les principes de l'allocation d'une ressource rare	35
3.3.2	Les limites du système d'allocation français	36

3.3.3	Les différences d'accès à la greffe cardiaque.....	36
3.3.4	Le manque de connaissance de l'amont de l'inscription.....	37
3.3.5	Les pistes de recherche	38
4	Les objectifs de la thèse.....	39
5	Matériels et méthodes.....	40
5.1	Les sources de données	40
5.1.1	CRISTAL.....	40
5.1.2	Le PMSI	41
5.2	Les populations.....	43
5.3	Les données manquantes	43
5.4	Les logiciels.....	44
5.5	Les analyses de survies	45
5.5.1	Les analyses classiques.....	45
5.5.2	Les analyses avec prise en compte des risques concurrents	50
5.5.3	Les analyses avec des prise en compte de l'effet centre.....	54
5.5.4	Le funnel plot.....	57
5.6	Les cartes	58
5.7	La validité des modèles.....	58
5.8	L'utilisation du PMSI pour effectuer l'analyse du parcours de soin	59
5.8.1	Le processus de détection et de classement des séjours.....	59
5.8.2	Le travail sur les séjours MCO	64
5.8.3	Les méthodes d'analyse.....	66
6	Résultats	67
6.1	La description de la population des candidats à la greffe	67
6.2	La détermination des facteurs associés à l'accès à la greffe des candidats	67
6.3	Le score de risque de décès du candidat : le CRS	71
6.4	La détermination des facteurs associés aux disparités d'accès à la greffe cardiaque 72	
6.5	L'analyse du parcours de soin.....	78

7	Discussion :	83
7.1	Les résultats principaux replacés dans leur contexte	83
7.2	Les limites et les perspectives	85
7.2.1	Les particularités du système Français	85
7.2.1	L'évaluation du système actuel d'allocation des greffons cardiaques	86
7.2.2	L'évaluation du nouveau système d'allocation des greffons cardiaques (score cœur)	87
7.2.3	Les évaluations associées au PMSI	87
7.2.4	L'évaluation des traitements associés et évaluation du besoin de greffe cardiaque en France avec le SNDS	88
7.2.1	Application aux autres organes	89
8	Conclusion	90
9	Annexes	91
9.1	Glossaire	91
9.1	Article 1	92
9.1	Article 2	106
9.1	Article 3	119
9.2	Article en lien avec la thèse	138
9.3	Notification d'autorisation CNIL pour l'utilisation des données SNDS du 12 mai 2016	149
9.4	Convention Agence-CNAMTS pour l'utilisation d'une extraction des données SNDS du 16 décembre 2016	151
9.1	Décret d'obtention permanente des données SNDS (extrait)	154
10	Bibliographie	158

1 Liste des tableaux et Figures

Figure 1. Représentation synthétique du cœur (Société française de cardiologie)

Tableau 1. Table des signes indiquant un risque d'insuffisance cardiaque (Pousset et al, 2003)

Figure 2. Exemple de valeur des peptides natriurétiques qui dépendent de l'âge et des comorbidités (Haute autorité de santé, 2014)

Figure 3. Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique (Haute autorité de santé, 2014)

Figure 4. Évolution du taux standardisé de mortalité et de patients hospitalisés liés à l'insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2000 à 2013 (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques - Santé publique France, 2017)

Figure 5. Taux standardisés régionaux de mortalité et de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, en 2014 (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques - Santé publique France, 2017)

Figure 6. Devenir en liste d'attente

Figure 7. Activité de greffe cardiaque internationale (ISHLT)

Figure 8. Évolution de l'activité de greffe cardiaque en France et du devenir en liste d'attente (Agence de la biomédecine 2016)

Figure 9. Évolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés au moins un greffon en France (Agence de la biomédecine 2016)

Figure 10. Répartition des centres autorisés au prélèvement d'organes et de tissus en France Agence de la biomédecine 2016)

Figure 11. Répartition des équipes de greffe cardiaque en France Agence de la biomédecine 2016)

Figure 12. Activité de greffe cardiaque par équipe de greffe Agence de la biomédecine 2016)

Figure 13. Représentation schématique des règles d'allocation des greffons cardiaques en France

Figure 14. Représentation schématique des relations entre les fonctions utilisées en analyse de survie

Figure 15. Représentation

A. du processus original du risque concurrent avec les causes spécifiques hazards $\alpha_j(t)$, $j=1,2$

B. du processus de subdivision avec le subdivision hazard $\lambda(t)$

Figure 16. Représentation schématique des relations entre les fonctions utilisées en analyse de survie avec prise en compte des risques concurrent avec le modèle de Fine & Gray

Figure 17. Représentation schématique de la prise en compte de l'effet centre

Tableau 2. Synthèse du calcul des dates et délais selon les séjours

Figure 18. Représentation des effets de chacune des variables sur la greffe et le décès en fonction de la méthode utilisée (CsHR = modèle de Cox ; sHR = modèle de Fine & Gray)

Figure 19. Taux relatifs à l'activité de greffe cardiaque selon le lieu de résidence des malades

Figure 20. Disparité d'accès à la greffe selon l'équipe de greffe

A Taux brut

B Modèle de Cox ajusté sur des facteurs receveur

C Modèle Fine & Gray ajusté sur des facteurs receveur

Figure 21. Disparité de taux de décès sur la liste d'attente selon l'équipe de greffe

A Modèle de Cox

B Modèle Fine & Gray

Figure 22. Répartition des greffés cardiaques (2010-2015) selon leur parcours un an avant le séjour de greffe

Tableau 3. Caractéristiques des séjours hospitaliers d'un jour ou plus l'année précédant le séjour de greffe (2 171 malades ont eu un séjour sur les 2 379 greffés) selon l'âge et le sexe

Figure 23. Parcours hospitalier l'année précédant l'entrée en séjour de greffe. Diagramme de Sankey

Tables et figures article 1

[Figure 1](#): Schematic representation of the French heart allocation system

[Table 1](#): Recipient characteristics according to 1-year post registration status (N = 2,053 registered on the cardiac waiting list between 2010 and 2013)

[Table 2](#): Multivariable cause specific and sub-distribution regression models for transplantation and death or removal for worsening medical condition while on the waiting list in the presence of competing risk

[SDC, Table1](#): Univariate cause-specific and sub-distribution regression models for transplantation and death or removal for worsening while on the waiting list in the presence of competing risk

Tables et figures article 2

[Figure 1](#): Schematic representation of the French heart allocation system

[Table 1](#). Characteristics of candidates registered on the waiting list between 2010 and 2014 (N=2,347)

[Table 2](#). Center characteristics (N=23)

[Figure 2](#). Graphical description of centers

A. Distribution of candidate characteristics across centers

B. Center characteristics

C. Donation service area (DSA) characteristics

[Table 3](#). Candidate and center risk factors associated with heart transplantation at 1-year: Univariate and multivariable Cox regression frailty models (N = 2,347 registered on the cardiac waiting list between 2010 and 2014)

[Figure 3](#). Unadjusted and adjusted relative risk of transplantation 1 year after registration on the heart waiting list (2010-2014)

Model 1: Random center effect alone

Model 2: Random center effect adjusted for candidate factors

Model 3: Random center effect adjusted for candidate and specific-center factors

Tables et figures article 3

[Figure 1](#).

1A Trends in the number of heart-transplant recipients, by sex and year

1B Number of heart-transplant recipients, by age and sex (2010-2015)

[Figure 2](#). Flow chart

[Table 1](#) Characteristics of hospitalizations the year before the transplant-related hospital stay according to unit admission or rehabilitation the year before (2171 patients among 2379 heart transplantations were hospitalized for overnight day)

[Table 2](#) Characteristics of transplant-related hospital stay according to unit admission or rehabilitation the year before (2379 heart transplantations 2010-2015)

[Table 3](#). Characteristics of overnight hospitalizations the year before transplant-related hospital stay (2171 patients among 2379 heart transplantations were hospitalized for overnight day during that year) by age and sex

[Figure 3](#). Hospital pathway the year before the transplant-related hospitalization. Sankey diagram

2 Productions scientifiques liées à la thèse

2.1 Article 1

Access to heart transplantation: a proper analysis of the competing risks of death and transplantation is required to optimize graft allocation

C Cantrelle, C Legeai, A Latouche, P Tuppin, C Jasseron, L Sebbag, O Bastien, R Dorent
Transplantation Direct. 3(8):e198, August 2017.

<http://journals.lww.com/transplantationdirect/pages/results.aspx?txtkeywords=cantrelle>

Cet article a été l'objet d'un commentaire dans le même numéro par Maria Frigerio :

Optimal and Equitable Allocation of Donor Hearts: Which Principles Are We Translating Into Practices?

M Frigerio,

<http://journals.lww.com/transplantationdirect/pages/results.aspx?txtkeywords=cantrelle>

2.2 Article 2

Between-center disparities in access to heart transplantation in France: contribution of candidate and center factors — A comprehensive cohort study

C Cantrelle, R Dorent, E Savoye, P Tuppin, G Lebreton, C Legeai, O Bastien
Transplant International 2017 Nov 12. doi: 10.1111/tri.13093. en ligne

2.3 Article 3 soumission en janvier 2018

Assessment of hospitalizations the year before and during cardiac transplantation: A national study describing heart transplant pathway in France

C. Cantrelle, R. Dorent, O. Bastien, T. Damy, C. Legeai, P. Tuppin
Soumission le 25 Janvier 2018 – Archives of Cardiovascular Diseases

2.4 Article 4 en lien avec la thèse

Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score.

C Jasseron, C Legeai, C Jacquelinet, P Leprince, C Cantrelle, B Audry, R Porcher, O Bastien, R Dorent
Transplantation 2017; 101(9):2175-2182.

Cet article a fait l'objet d'une lettre à l'éditeur

« **Cardiac Risk Score – Halfway there** »

T M. Egan

Transplantation 2017 Dec;101(12):e350.

Et une réponse des auteurs :

The authors reply : Cardiac risk score

C Jasseron, C Legeai, C Cantrelle, C Jacquelinet, R Dorent

Transplantation 2017 Dec;101(12):e350-e351.

2.5 Communications orales :

18th congress of The European Society for Organ Transplantation (ESOT) – Barcelone - 2017

Impact of candidate and center-specific factors on geographic inequities in access to heart transplantation: a nationwide study

C Cantrelle, R Dorent, E Savoye, P Tuppin, G Lebreton, C Legeai, O Bastien

30ème journées du Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire de la Pitié – Paris – octobre 2017

Disparité régionale d'accès à la greffe

C Cantrelle présenté par O Bastien

28ème Journées européennes de la société Française de cardiologie - Paris - janvier 2018

Factors contributing to geographic disparities in access to heart transplantation in France

C Cantrelle, R Dorent, E Savoye, P Tuppin, G Lebreton, C Legeai, O Bastien

Journées ADELFF EMOIS 2018 – Montpellier- mars 2018

Le parcours de soin hospitalier un an avant greffe cardiaque en France (2010-2015)

C Cantrelle, R Dorent, C Legeai, T Damy, O Bastien, P Tuppin

2.6 Posters :

Population-based Time-to-event Analyses International Conference – London – septembre 2016

Using competing risks analysis to change organ allocation policies in heart transplantation

C Cantrelle, C Legeai, A Latouche, C Jasseron, P Tuppin, R Dorent, O Bastien

38th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) – Nice – Avril 2018

Center Characteristics Play a Leading Role in Geographic Disparities in Access to Heart Transplantation in France

C Cantrelle, R Dorent, E Savoye, P Tuppin, G Lebreton, C Legeai, OBastien

Hospital Pathways Within One Year Before Cardiac Transplantation: A French Nationwide Study

C. Cantrelle, R. Dorent, O. Bastien, T. Damy, C. Legeai, P. Tuppin

2.7 Posters commentés :

27ème Journées européennes de la société Français de cardiologie - Paris - janvier 2017

Assessment of the French access to heart transplantation considering the competing risk of death to improve organ allocation policy

C Cantrelle, C Legeai, A Latouche, P Tuppin, R Dorent, O Bastien

Les journées françaises de l'insuffisance cardiaque - Montpellier — septembre 2017

“Le parcours de soin hospitalier dans l'année précédant la greffe cardiaque en France (2010-2015) ”

C Cantrelle, R Dorent, O Bastien, C Legeai, P Tuppin

3 Introduction

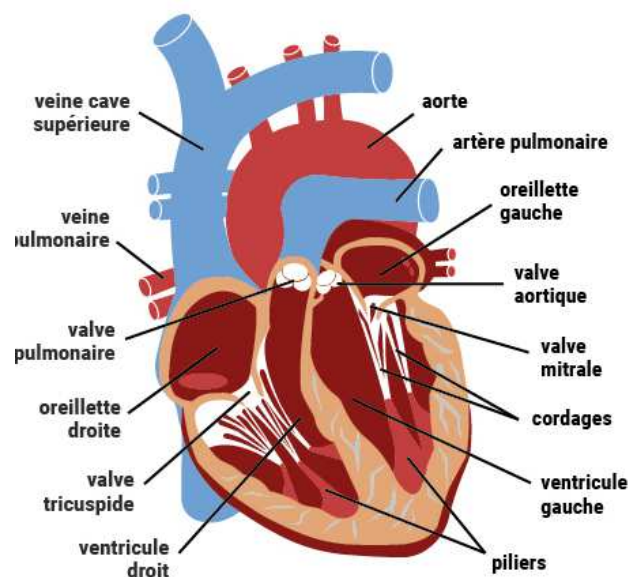
3.1 À propos de l'insuffisance cardiaque

3.1.1 Les aspects cliniques et la prise en charge des malades

L'insuffisance cardiaque est un état pathologique qui atteint le muscle cardiaque qui n'est alors plus capable de maintenir constant le flux sanguin dans l'organisme. Elle est l'issue terminale de nombreuses atteintes cardiaques ayant de multiples origines possibles. Même si elle touche surtout les hommes âgés de plus de 60 ans, elle est aussi détectée chez l'enfant, la femme âgée, peut être chronique ou aigue avec des épisodes de décompensation, mais aussi d'origine génétique ou infectieuse ou liée à des comportements (alimentaire, consommation de tabac et d'alcool).

L'insuffisance cardiaque est difficile à diagnostiquer car elle se caractérise par une association de symptômes induits par une dysfonction de la structure myocardique.

Figure 1. Représentation synthétique du cœur



Source : Fédération Française de cardiologie : <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/le-fonctionnement-du-coeur>

Ces symptômes ne sont pas toujours très spécifiques. Un consensus permet de détacher quelques symptômes qui associés entre eux permettent de poser un diagnostic et d'entamer une prise en charge : Une grande fatigue associée à de l'essoufflement et l'incapacité de

réaliser des activités courantes (Classe de NYHA¹ de III ou IV), une forte et soudaine perte de poids, des signes cliniques de congestion pulmonaire, des œdèmes périphériques (aux chevilles).

Tableau1. Table des signes indiquant un risque d'insuffisance cardiaque (1)

Tableau I. – Critères pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque (Framingham).

1- Critères majeurs

- dyspnée paroxystique nocturne
- turgescence jugulaire
- râles crépitants
- cardiomégalie radiologique
- œdème aigu pulmonaire
- B3
- augmentation de la pression veineuse centrale (> 16 cm d'eau dans l'oreillette droite)
- temps de circulation > 25 s
- reflux hépatojugulaire
- œdème pulmonaire, aspect de congestion viscérale ou cardiomégalie à l'autopsie

2 - Critères mineurs

- œdèmes des chevilles bilatéraux
- dyspnée d'effort pour des efforts de la vie courante
- hépatomégalie
- épanchement pleural
- diminution de la capacité vitale > un tiers par rapport à la valeur maximale enregistrée
- tachycardie > 120/min

3 - Critères mineurs ou majeurs

- perte de poids > 4,5 kg en 5 jours en réponse à un traitement de l'insuffisance cardiaque

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque nécessite la présence de deux critères majeurs ou de un critère majeur et de deux critères mineurs, acceptés à condition qu'ils ne puissent être attribués à une autre pathologie.

L'insuffisance cardiaque gauche est caractérisée par la fraction d'éjection qui correspond au pourcentage d'éjection du sang contenu dans une cavité cardiaque lors d'un battement. Lorsque la fraction d'éjection est diminuée l'insuffisance cardiaque est qualifiée de systolique, lorsqu'elle est préservée elle est qualifiée de diastolique. Ces 2 formes ont des étiologies et des stratégies de prise en charge distinctes. Si la première est caractérisée par un défaut de contractilité du muscle cardiaque, la seconde est consécutive à un épaissement ou une rigidification du muscle cardiaque qui aboutit à une anomalie majeure de la relaxation du myocarde entraînant un flux sanguin réduit. L'insuffisance cardiaque diastolique est le plus souvent liée à une hypertension artérielle ou un rétrécissement de la valve aortique et concernerait au moins 40% de la population des insuffisants cardiaques notamment après 70 ans et plus particulièrement les femmes. La morbi-mortalité associée à cette forme est aussi importante que pour l'insuffisance systolique qui est liée à une atteinte

¹ Classification NYHA (New York Heart Association) : Stade I : patients ayant une cardiopathie asymptomatique – Stade II : patients gênés par de l'essoufflement ou de la fatigue pour des efforts importants et inhabituels – Stade III : Patients gênés pour des efforts de la vie courante – Stade IV : patients gênés dans la vie quotidienne ou une dyspnée de repos

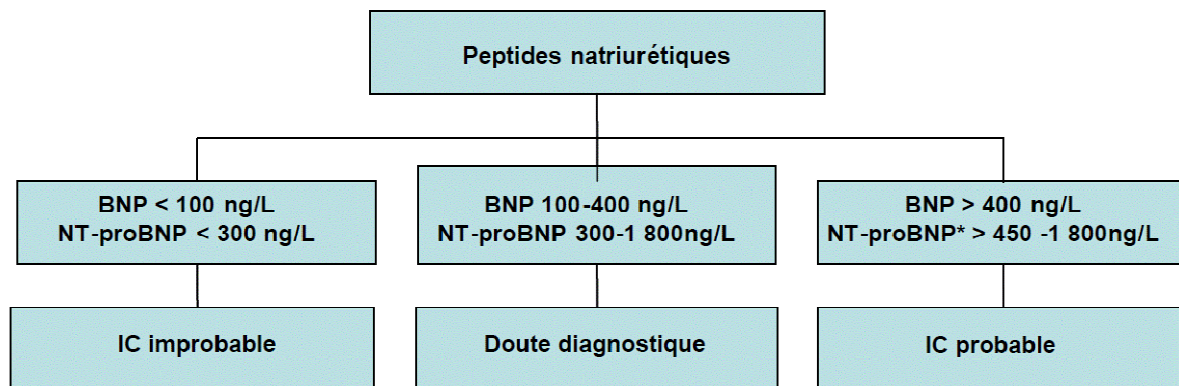
coronaire (ischémique) ou indéterminée (cardiomyopathie dilatée idiopathique). La réalisation d'une échographie doppler permet la distinction entre ces 2 formes, une fraction d'éjection inférieure à 40-50% est en faveur d'une insuffisance cardiaque systolique.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque repose donc sur une analyse précise des signes fonctionnels et des antécédents du malade ainsi que sur un examen clinique et paraclinique complet permettant de confirmer la présence d'insuffisance cardiaque et de l'évaluer en termes de retentissement et de gravité.

Des recommandations internationales sont régulièrement publiées concernant les modalités de diagnostic et de prise en charge de ces malades (2).

En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) reposent sur celles des sociétés savantes Européenne (Société Européenne de Cardiologie) et Française (Société Française de Cardiologie) ainsi que sur des avis d'experts, avec le concours de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) (3). Elles précisent les étapes importantes du diagnostic et de la prise en charge des malades qui débutent, en dehors des phases de décompensation, par la prise en compte des signes non spécifiques de l'insuffisance cardiaque. Des mesures biologiques (peptides natriurétiques, bilan rénal et hépatique) et un électrocardiogramme permettent de décider de poursuivre les examens cliniques et paracliniques chez un cardiologue (échographie-doppler, radiographie thoracique, coronarographie, test à l'effort ou une IRM (imagerie par résonance magnétique)) qui vont préciser le diagnostic et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque (cardiopathies ischémiques, valvulaires, cardiomyopathies, hypertension artérielle, maladies congénitales..). Les causes déclenchant une décompensation seront recherchées et distinguées des causes pulmonaires. Enfin, le malade sera informé du diagnostic, des spécificités de sa prise en charge et de son suivi, ainsi que de la nécessité d'une demande d'affection de longue durée (ALD) qui permettra une prise en charge financière plus importante des soins relatifs à l'insuffisance cardiaque par l'assurance maladie.

Figure 2. Exemple de valeur des peptides natriurétiques qui dépendent de l'âge et des comorbidités (3)



* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1 800 ng/L (> 75 ans)

La maladie coronaire, l'hypertension artérielle et le diabète ainsi que l'obésité et le tabac sont les principales causes ou facteurs de risque d'insuffisance cardiaque dans les pays occidentaux. Certains traitements favorisent aussi l'apparition d'une insuffisance cardiaque par leur toxicité comme certains anticancéreux et des traitements contre le VIH ou les immunosuppresseurs.

Une fois le diagnostic posé, un changement des habitudes alimentaires et comportementales (arrêt de la consommation de tabac et d'alcool, activité physique régulière ;...), une éducation thérapeutique, ainsi que des traitements médicamenteux ou mécaniques peuvent être proposés selon l'étiologie et l'état clinique du malade et la présence de comorbidités. Ils ont pour objectifs de réduire les symptômes en restaurant la fonction ventriculaire gauche ou interrompant la progression de son altération, par une amélioration du débit cardiaque et une réduction de la rétention hydrosodée.

Le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque systolique consiste en l'utilisation selon un schéma progressif d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes de récepteurs de l'angiotensine 2, de bêta-bloquant, de diurétique de l'anse (signes de congestion) ou de digoxine. Une réadaptation cardiaque en centre de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé en pathologies cardio-vasculaires peut aussi être préconisée.

Pour les malades restant symptomatiques après un traitement médical optimal, des dispositifs médicaux implantables électriques de resynchronisation biventriculaire ou des défibrillateurs peuvent être indiqués.

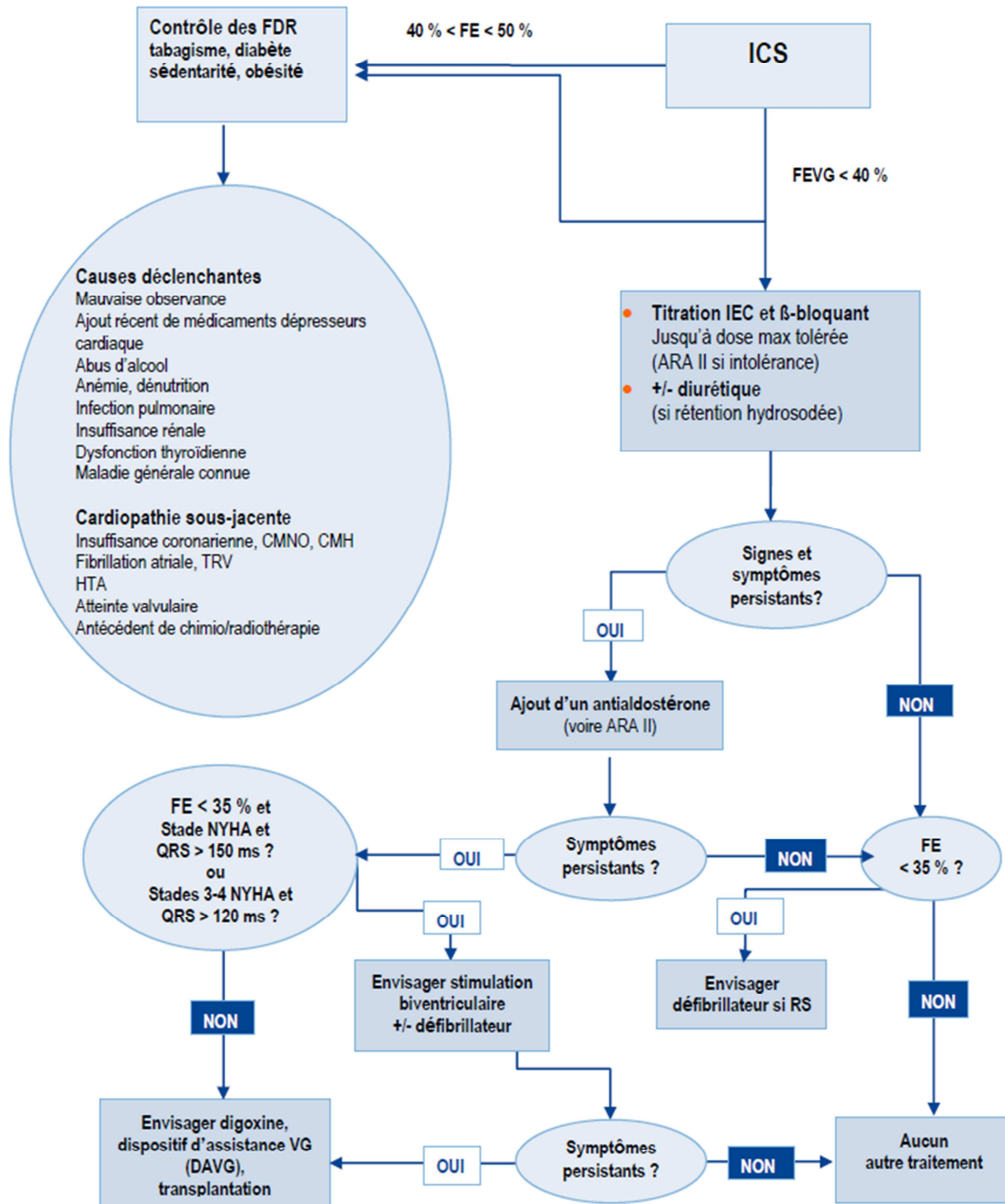
Enfin, un support mécanique de la pompe cardiaque par les machines d'assistance circulatoire de courte durée ou de longue durée peut être utilisé au stade terminal. L'ECMO

(Extracorporeal Membrane Oxygenation) apporte un support circulatoire veino-artériel de courte durée : le sang désaturé en oxygène du cœur droit est drainé vers l'oxygénateur, puis une fois oxygéné, il est réinjecté par une pompe centrifuge dans la circulation artérielle (aorte ou artère fémorale). Elle est facilement implantable mais reste un traitement temporaire avec des risques importants d'infection. Par ailleurs, le but d'une assistance circulatoire mécanique de longue durée est d'assurer, selon les cas, une décharge uni ou biventriculaire, ou de prendre en charge totalement le travail du cœur défaillant. Les ventricules d'assistance alors mis en place assurent d'excellentes performances hémodynamiques et peuvent être utilisés sur des périodes de plusieurs mois, permettant d'attendre un greffon dans les meilleures conditions possibles.

Ces traitements très efficaces pour l'insuffisance cardiaque systolique n'ont pas une efficacité similaire pour l'insuffisance cardiaque diastolique. Dans ce cas, les étiologies associées sont aussi traitées (Hypertension artérielle, maladie coronarienne, diabète).

Lorsque les fonctions cardiaques sont irrécupérables, les assistances mécaniques et la greffe sont devenues au fil des 40 dernières années, des possibilités thérapeutiques pour ces malades en phase terminale. Toutefois la greffe, avec une meilleure espérance et qualité de vie, reste un traitement rare, notamment en raison de la ressource limitée en organe.

Figure 3. Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique (3)



La prise en charge lors de la phase aiguë de certaines pathologies cardiaques s'est améliorée grâce à une prise en charge plus précoce avec des traitements plus efficaces diminuant la mortalité mais cela n'exclut pas une évolution secondaire vers l'insuffisance cardiaque. Les progrès du traitement médical de l'insuffisance cardiaque chronique systolique, plus fréquentes chez les plus jeunes et indication de choix pour la greffe, a aussi amélioré le devenir de ces malades.

3.1.2 Les aspects épidémiologiques

Depuis de nombreuses années, une épidémie d'insuffisance cardiaque est constatée dans les pays occidentaux. En effet, l'augmentation de son incidence accompagnée d'une amélioration de la survie grâce à des traitements efficaces aboutit à une augmentation de la prévalence de la maladie (4).

Celle-ci est aussi en partie liée au vieillissement de la population mondiale qui s'accroît. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit une forte augmentation de la proportion de la population mondiale de plus de 60 ans passant d'environ 11% à 22% entre 2000 et 2050. Le nombre absolu de personnes âgées de 60 ans et plus devrait augmenter pour passer de 605 millions à deux milliards au cours de la même période. Or l'insuffisance cardiaque touche majoritairement cette partie de la population.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 1 à 2% dans les populations des pays développés, dépassant 10% chez les plus de 70 ans.

En France en population générale, la prévalence de l'insuffisance cardiaque a été estimée à 2,3% en 2008-2009 et 148 292 personnes ont été hospitalisées au moins une fois en 2008 avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque (5;6). L'analyse de l'évolution entre 2002 et 2008 a montré que le nombre de patients hospitalisés a augmenté de 14,4%, mais que le taux global pour 100 000 habitants standardisé sur l'âge, a peu évolué.

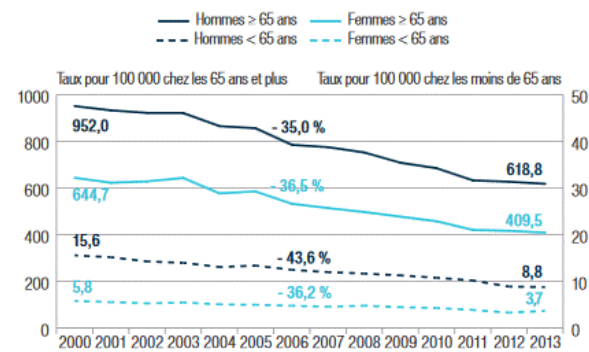
L'insuffisance cardiaque a longtemps représenté la principale cause de décès dans de nombreux pays. En France, depuis quelques années, l'insuffisance cardiaque se situe au deuxième rang des causes de décès, après les cancers, du fait d'une diminution continue du nombre de décès cardio-vasculaires (7). En 2013, 70 213 décès avaient pour cause principale une insuffisance cardiaque dont 95% sur des personnes de plus de 65 ans. Enfin, l'insuffisance cardiaque est aussi à l'origine d'une mortalité prématurée accrue puisqu'elle touche aussi les moins de 65 ans.

Dans l'étude de Pérel et al, une diminution de la mortalité intra-hospitalière à la première hospitalisation a été constatée, passant de 8,9% à 7,5%. Des disparités régionales importantes étaient aussi observées sur les taux pour 100 000 habitants standardisés sur l'âge de patients hospitalisés (selon la population Française), les régions Nord-Pas-de-Calais, la Picardie la Basse-Normandie, et la Guyane et la Réunion étant particulièrement exposées (6).

Ces tendances sont confirmées par des données plus récentes publiées dans le rapport sur l'état de santé de la population par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) du ministère de la santé et Santé Publique France.

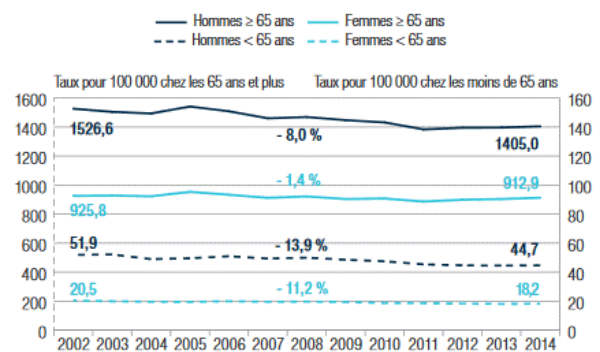
Figure 4. Évolution du taux standardisé de mortalité et de patients hospitalisés liés à l'insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2000 à 2013 (8)

Évolution du taux standardisé* de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2000 à 2013



* Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population européenne de référence (Revision of the European Standard Population, Eurostat 2013).
Champ • France entière (hors Mayotte).
Sources • Certificats de décès (CépiDc); statistiques démographiques (INSEE); exploitation Santé publique France.

Évolution du taux standardisé* de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2002 à 2014

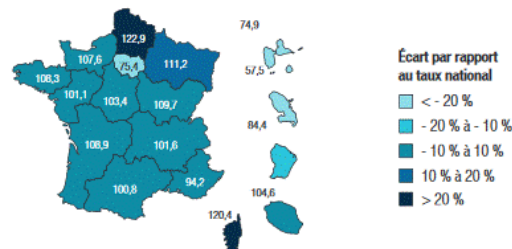


* Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population européenne de référence (Revision of the European Standard Population, Eurostat 2013).
Champ • France entière (hors Mayotte).
Sources • PMSI (ATIH); statistiques démographiques (INSEE); exploitation Santé publique France.

Étant donné la gravité et l'évolution de ces pathologies avec des phases de décompensation qui conduisent fréquemment à des ré-hospitalisations (9), les taux annuels de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque représentent un moyen d'estimer l'incidence ou la prévalence de l'insuffisance cardiaque et leur évolution.

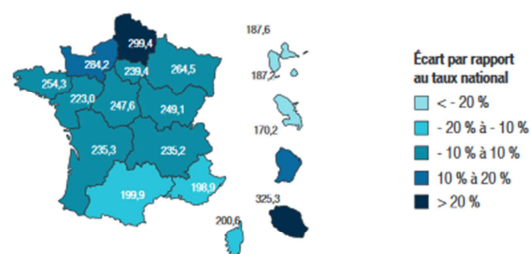
Figure 5. Taux standardisés régionaux de mortalité et de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, en 2014 (8)

Taux standardisés* régionaux de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque, de 2011 à 2013



* Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population européenne de référence (Revision of the European Standard Population, Eurostat 2013).
Champ • France entière (hors Mayotte).
Sources • Certificats de décès (CépiDc); statistiques démographiques (INSEE); exploitation Santé publique France.

Taux standardisés* régionaux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, en 2014



* Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population européenne de référence (Revision of the European Standard Population, Eurostat 2013).
Champ • France entière (hors Mayotte).
Sources • PMSI (ATIH); statistiques démographiques (INSEE); exploitation Santé publique France.

Les données d'hospitalisation issues du *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) montrent que le taux de patients hospitalisés est aussi plus important

chez les plus âgés et chez les hommes et que la survenue des hospitalisations diminue sur les périodes récentes.

Le parcours de soins des insuffisants cardiaques en amont des hospitalisations est peu étudié malgré des implications importantes autant du point de vue médical qu'économique par manque d'études de cohortes importantes et de durée conséquente ou de données en vie réelle à partir d'information médico administrative, chainées ou non. La prise en charge de ces malades représente un cout important qui a été estimé à 1% des dépenses d'assurance maladie en France (10). Or des mesures de prévention primaire et secondaire ainsi qu'une prise en charge précoce pourraient réduire fortement les hospitalisations et décès mais aussi les réhospitalisations fréquentes pour cette pathologie.

En France, deux études récentes ont décrits les caractéristiques, la prise en charge et le devenir de ces malades à l'aide des informations disponibles dans le système national des données de santé (SNDS) (11;12). Elles ont mis en évidence chez des patients avec une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque une fréquence importante de comorbidités cardiaques et de ré-hospitalisations précoces pour insuffisance cardiaque ou autres motifs ainsi qu'une nécessaire amélioration de l'utilisation des traitements médicamenteux recommandés. Le taux de survie était de 89% à un mois, 71% à un an et de 60% à deux ans. Par rapport à la population générale, leur risque relatif de décès à 2 ans, standardisé sur l'âge et le sexe, était de 29 (IC95% : [28-29]) et surtout très élevé chez les plus jeunes : chez les moins de 50 ans de 82 (IC95% : [72-94]) et de 3 (IC95% : [3-3]) chez ceux de 90 ans et plus.

Par ailleurs, il n'existe pas de registre national de la défaillance cardiaque terminale qui faciliterait la connaissance des besoins et des types de prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Cela reste un enjeu de santé publique important, du fait de l'augmentation du nombre de malades, du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie après infarctus du myocarde. Plus spécifiquement, il est difficile d'évaluer la proportion ou le nombre de patients en insuffisance cardiaque terminale susceptibles de bénéficier d'une assistance ventriculaire et/ou d'une greffe afin d'en apprécier les besoins pour la population Française. Il parait donc important de caractériser parmi tous les insuffisants cardiaques lesquels en bénéficiant d'une assistance mécanique ou d'une greffe profiteraient d'un réel gain de survie.

3.1 À propos de la greffe cardiaque

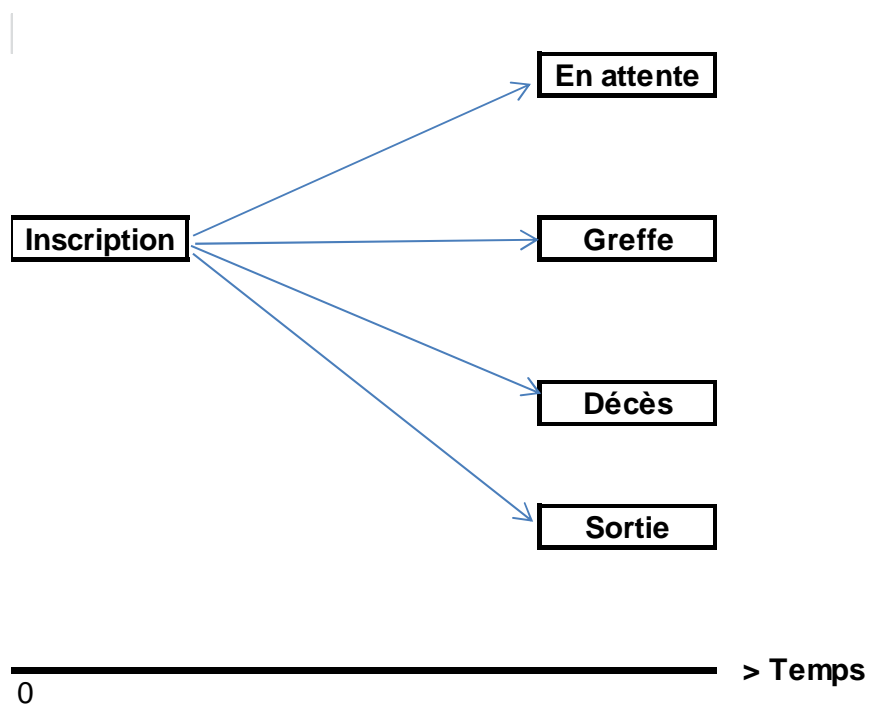
3.1.1 Les malades

Parmi les malades atteints d'insuffisance cardiaque, certains vont évoluer vers une insuffisance réfractaire aux traitements ou terminale mettant en jeu leur pronostic vital et qui pourrait être traitée par une greffe cardiaque au regard des indications et contre-indications. Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance cardiaque systolique (cardiopathie ischémique, cardiomyopathie dilatée) chez des patients relativement jeunes mais certaines maladies diastoliques sont aussi concernées par ce traitement (cardiopathies hypertrophique ou restrictives telles que les amyloses, maladies génétiques ou d'origine inconnue).

Le constat de suspicion de l'insuffisance devrait être réalisé par un médecin traitant qui conduirait le patient à consulter des spécialistes qui affinaient le diagnostic. En fonction de l'état clinique, le cardiologue estimerait la gravité, l'indication et les contre-indications éventuelles à la greffe puis dirigerait son patient vers un centre hospitalier de greffe. Les bilans réalisés permettraient de préciser la nécessité d'une greffe et si le patient répond aux critères d'inscription sur la liste d'attente cardiaque nationale. Ces critères reposent sur les niveaux de gravité de l'insuffisance cardiaque (score NYHA..) ainsi que sur la stabilité émotionnelle rendant possible la compliance aux traitements immunosuppresseurs après greffe qui devront être pris à vie. Les critères d'exclusion sont les infections évolutives, les comorbidités irréversibles comme un cancer non en rémission, l'insuffisance respiratoire chronique, l'hypertension artérielle pulmonaire sévère, et les maladies psychiatriques ou les comportements à risques (consommation excessive d'alcool ou de drogues) qui aboutiraient à un échec rapide de la greffe (2). Il peut arriver qu'au cours d'un épisode de décompensation de l'insuffisance cardiaque ou après la survenue d'un événement cardiaque aigu source d'insuffisance cardiaque, le malade soit directement dirigé en urgence vers un centre hospitalier de greffe.

L'attente de cette greffe peut se dérouler à domicile, en hospitalisation de soins de suite et de réadaptation, ou en centre hospitalier et même en service de réanimation selon l'état clinique du malade qui évolue au cours du temps. Les malades en insuffisance cardiaque de plus de 55 ans présentent un risque de décès élevé de 33% pour les hommes et 29% pour les femmes (13). Leur parcours de soins est méconnu jusqu'à l'inscription en liste d'attente nationale mais mieux renseigné en termes de survie. Le cœur étant un organe vital et la greffe demeurant la dernière alternative, à partir du jour de leur inscription, ils peuvent être greffés à chaque instant ou sortir de la liste d'attente pour aggravation de leur état médical, ou bien décéder. Une petite partie d'entre eux peut sortir de la liste pour amélioration.

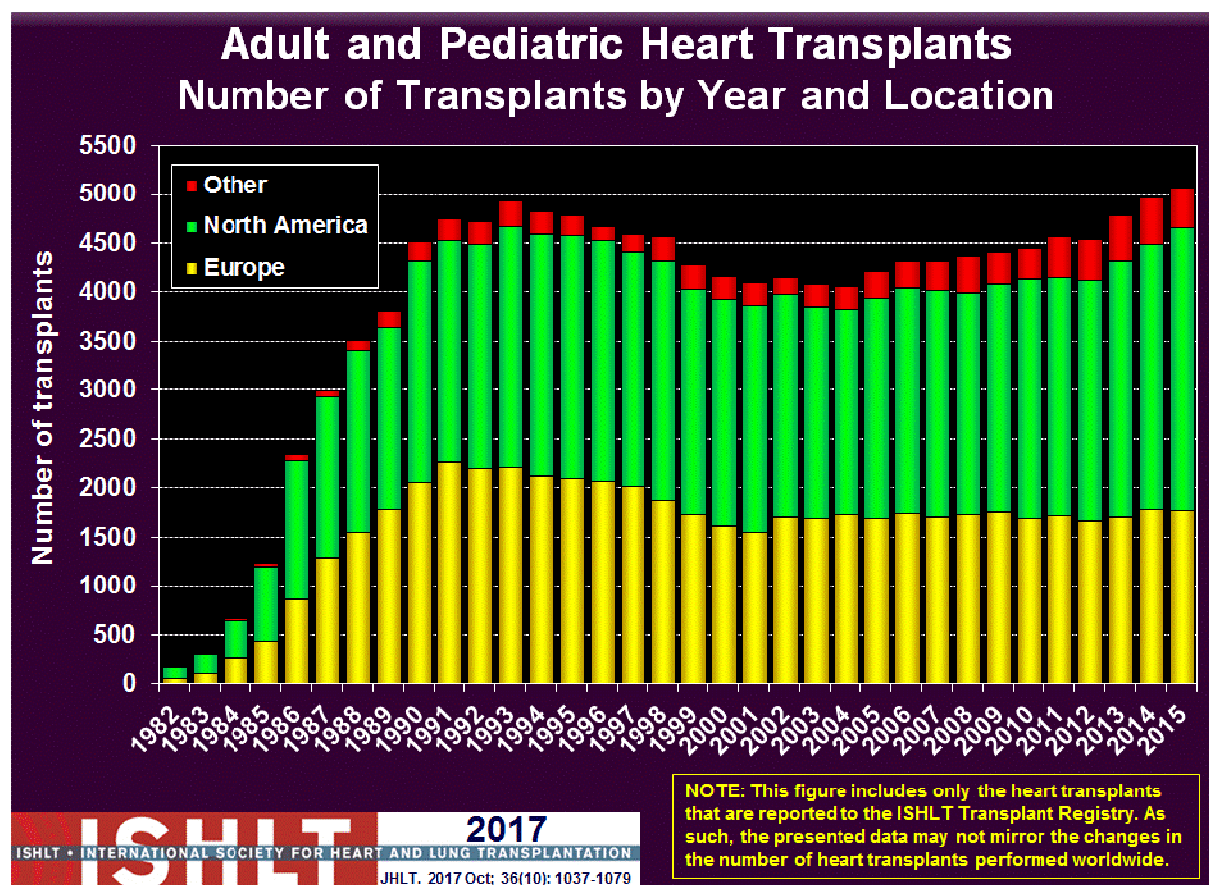
Figure 6. Devenir en liste d'attente



3.1.2 L'activité de greffe cardiaque

La greffe cardiaque est devenue une pratique courante au niveau mondial avec environ 4800 greffes déclarées chaque année dans le registre de l'International society for heart and lung transplantation (ISHLT) sur un total de 135 400 greffes cardiaques réalisées dans les 472 centres des principaux pays occidentaux (14). Cette activité, contrainte par le nombre de donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un cœur dans l'année, est inférieure au nombre de candidats inscrits par année.

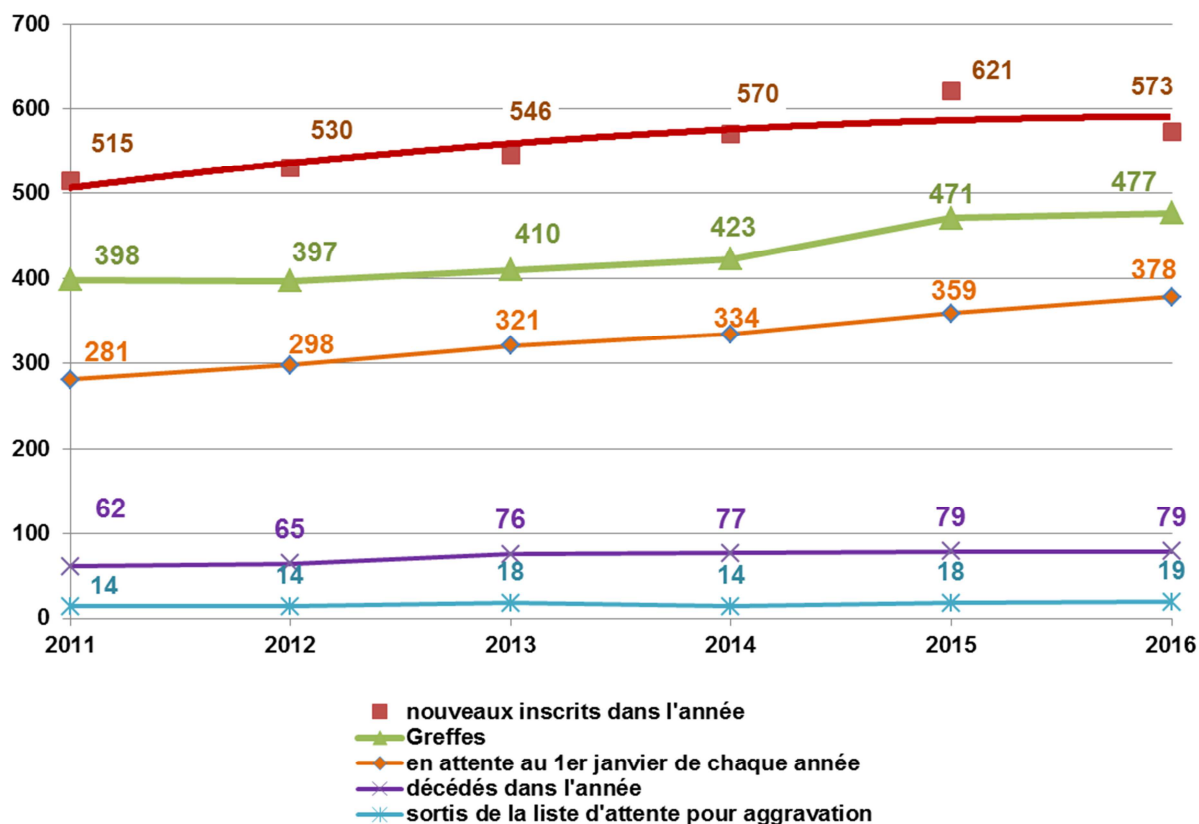
Figure 7. Activité de greffe cardiaque internationale



Source : registre ISHLT. Les pays participants au registre de l'ISHLT sont les États Unis, l'Australie, l'Argentine, le Canada, la France, l'Espagne, l'Italie, Eurotransplant (Allemagne, Pays bas, Belgique, Autriche, Hongrie, Slovénie, Croatie), Scandiatransplant (Danemark, Finlande, Norvège, Suède), le Royaume Uni et l'Irlande.

L'activité de greffe cardiaque en France évolue progressivement depuis de nombreuses années passant de 283 greffes en 2003 à 477 en 2016.

Figure 8. Évolution de l'activité de greffe cardiaque en France et du devenir en liste d'attente (15)



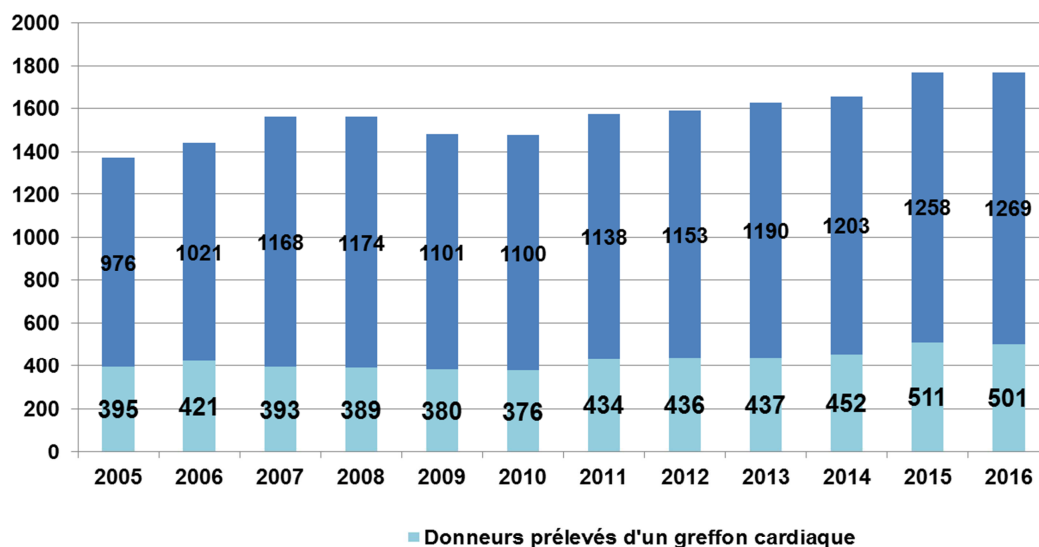
En 2016 en France, 573 nouveaux candidats s'ajoutaient au 378 déjà inscrits sur la liste d'attente au 1er janvier 2016. Ces nouveaux inscrits, de moyenne d'âge 49 ans (déviation standard = 15 ans), majoritairement des hommes (76%), avaient pour étiologie une cardiomyopathie dilatée (44%), une cardiopathie ischémique (32%) ou une cardiopathie valvulaire (4%).

Le nombre d'inscrits est à mettre en relation avec celui des donneurs prélevés d'un cœur qui était de 501 en 2016 sur 1770 donneur prélevés d'au moins un organe.

3.1.3 L'activité de prélèvement de cœur

En 2016, 28,3% des donneurs décédés en état de mort encéphalique en France, prélevés d'au moins un organe, étaient prélevés d'un greffon cardiaque (501 sur 1770). L'analyse des causes de non prélèvement des greffons cardiaques montre que l'âge et les antécédents cardiovasculaires du donneur sont les raisons les plus fréquentes de non prélèvement devant une mauvaise fonction ventriculaire.

Figure 9. Évolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés au moins un greffon en France (15)



SME : Sujets en état de mort encéphalique

3.1.4 Le devenir en liste d'attente

Parmi les 538 malades inscrits en 2013, 44% étaient greffés dans les 3 mois et 65% un an après leur inscription sur la liste d'attente cardiaque. La durée médiane globale d'attente de greffe est de 3,7 mois sur la cohorte 2011-2016. Elle varie selon les caractéristiques des receveurs, leur sévérité et leur compatibilité avec les donneurs disponibles. Par exemple, elle est de 4,7 mois pour le groupe O et 0,3 mois pour les candidats bénéficiant d'une priorité nationale (Super urgence : SU).

La survie globale post greffe sur la cohorte 1993-juin 2015 est de 75% (IC95% : [74,3% - 76,1%]) à 1 an et 67% (IC95% : [65,6% - 67,7%]) à 5 ans. Enfin, le nombre de malades vivants porteurs de greffon cardiaque au 31 décembre 2016 estimé est de 4748.

Le risque de décès en liste d'attente est élevé pour ces malades en phase terminale d'insuffisance cardiaque malgré les règles de répartition qui ont pour but d'éviter les décès sur la liste : 8% des malades nouvellement inscrits en 2013 sont décédés sur la liste à 3 mois et 10% à 1 an. Si l'on ajoute les sortis de la liste pour aggravation ces proportions sont de 9% (IC95% : [7-10]) et 13% (IC95% : [11-15]). Cela représentait 79 décès sur la liste en 2016 et 19 sorties pour aggravation.

Considérant, la forte mortalité en liste d'attente et la dégradation de la qualité de vie, la greffe est aujourd'hui considérée comme le meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire aux autres traitements.

Alors que des avancées ont été observées au cours des dernières décennies dans le traitement pharmacologique et électrique de l'insuffisance cardiaque ainsi que dans l'assistance circulatoire mécanique, il apparaît nécessaire de réévaluer la place donnée à la transplantation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée (16-18).

3.2 L'organisation des activités de prélèvement et de greffe dans la réglementation en France

3.2.1 L'Agence et ses missions

L'Agence de la biomédecine est une agence publique nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004. L'Agence exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine. Elle met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.

Elle est responsable de la gestion de la liste d'attente nationale des différents organes permettant la liaison des donneurs et des receveurs par l'intermédiaire des équipes de coordination et de greffe via un registre informatisé (CRISTAL).

Parmi les missions qui lui sont octroyées², l'Agence est dans l'obligation de suivre, d'évaluer et, le cas échéant, de contrôler les activités médicales et biologiques relevant de sa compétence. Précisant les dispositions de l'article L. 1418-1 4° du code de la santé publique, l'article R. 1418-2 prévoit que l'Agence procède à l'analyse quantitative et qualitative des informations dont elle dispose sur ces activités et sur les techniques utilisées, y compris les alternatives thérapeutiques à la greffe, ainsi que les résultats attendus.

Enfin, ces missions sont inscrites dans un contrat d'objectifs et de performance (COP) sur une période pluriannuelle signé par l'Agence et la Direction générale de la santé. Le dernier COP fixe les orientations stratégiques de l'Agence à l'horizon 2017-2021. L'objectif stratégique premier de ce contrat consiste à « Assurer une offre de soins sécurisée et de qualité aux patients dans le domaine de la greffe d'organes et de tissus et permettre

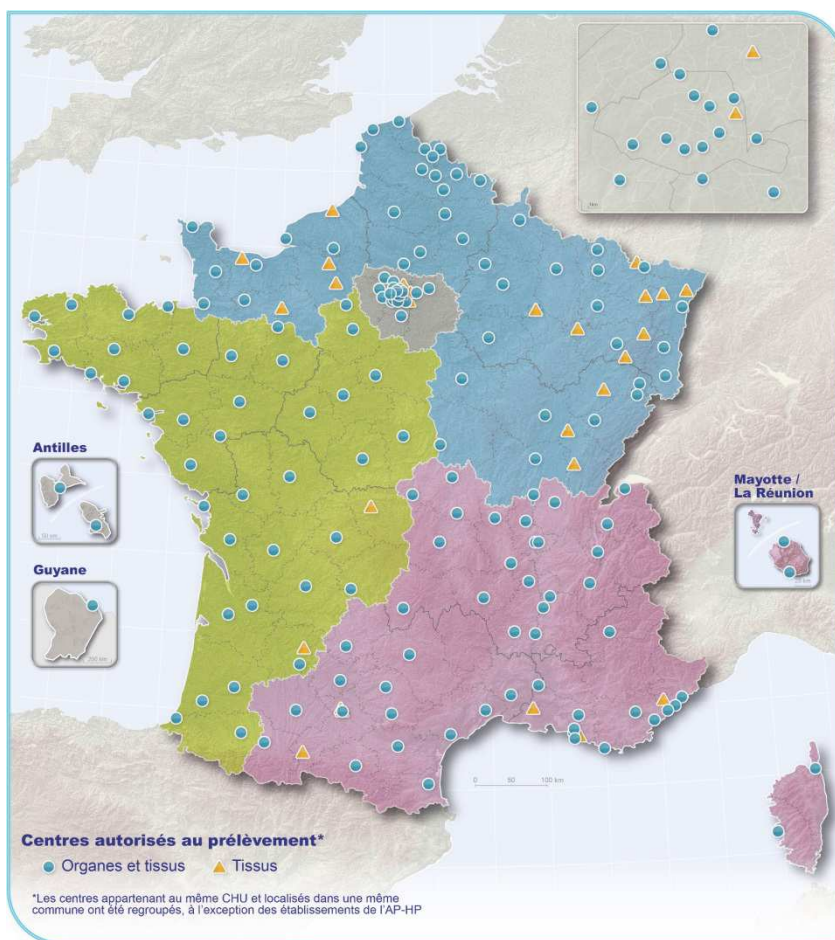
² Article L1418-1 4° du code de la santé publique

d'accroître l'accès à la greffe » et cela, en présentant un ensemble d'actions dont une est d'« Estimer les besoins en greffe pour une meilleure planification de l'offre de soins en utilisant les bases de données SNDS, PMSI et les données du registre REIN en lien avec les ARS et les agences sanitaires (INCa, ANSP). »

3.2.1 Le prélèvement

L'activité de prélèvement est organisée dans les centres hospitaliers sur tout le territoire découpé en 4 services de régulation et d'appui (SRA : Nord Est, Grand Ouest, Sud-Est/Océan indien et Ile-de-France/Centre/Antilles/Guyane) articulés autour d'un pôle national de répartition des greffons. Ce dispositif territorial propre à l'Agence a pour finalité de mieux coordonner cette activité.

Figure 10. Répartition des centres autorisés au prélèvement d'organes et de tissus en France



3.2.2 Les équipes de greffe

En 2016, 25 équipes appartenant toutes au secteur hospitalier public sont autorisées à la greffe et sont réparties sur tout le territoire. Certaines ont une activité pédiatrique.

Figure 11. Répartition des équipes de greffe cardiaque en France

Les équipes de greffe cardiaque au 1er janvier 2016

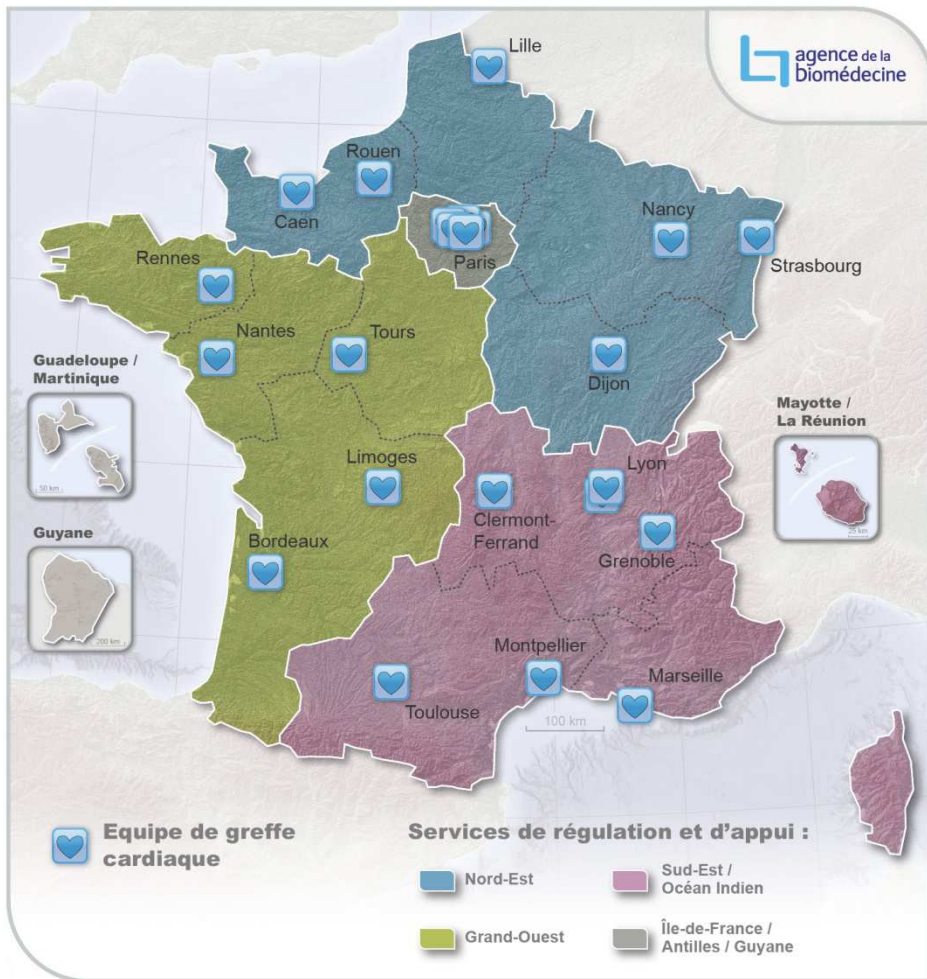
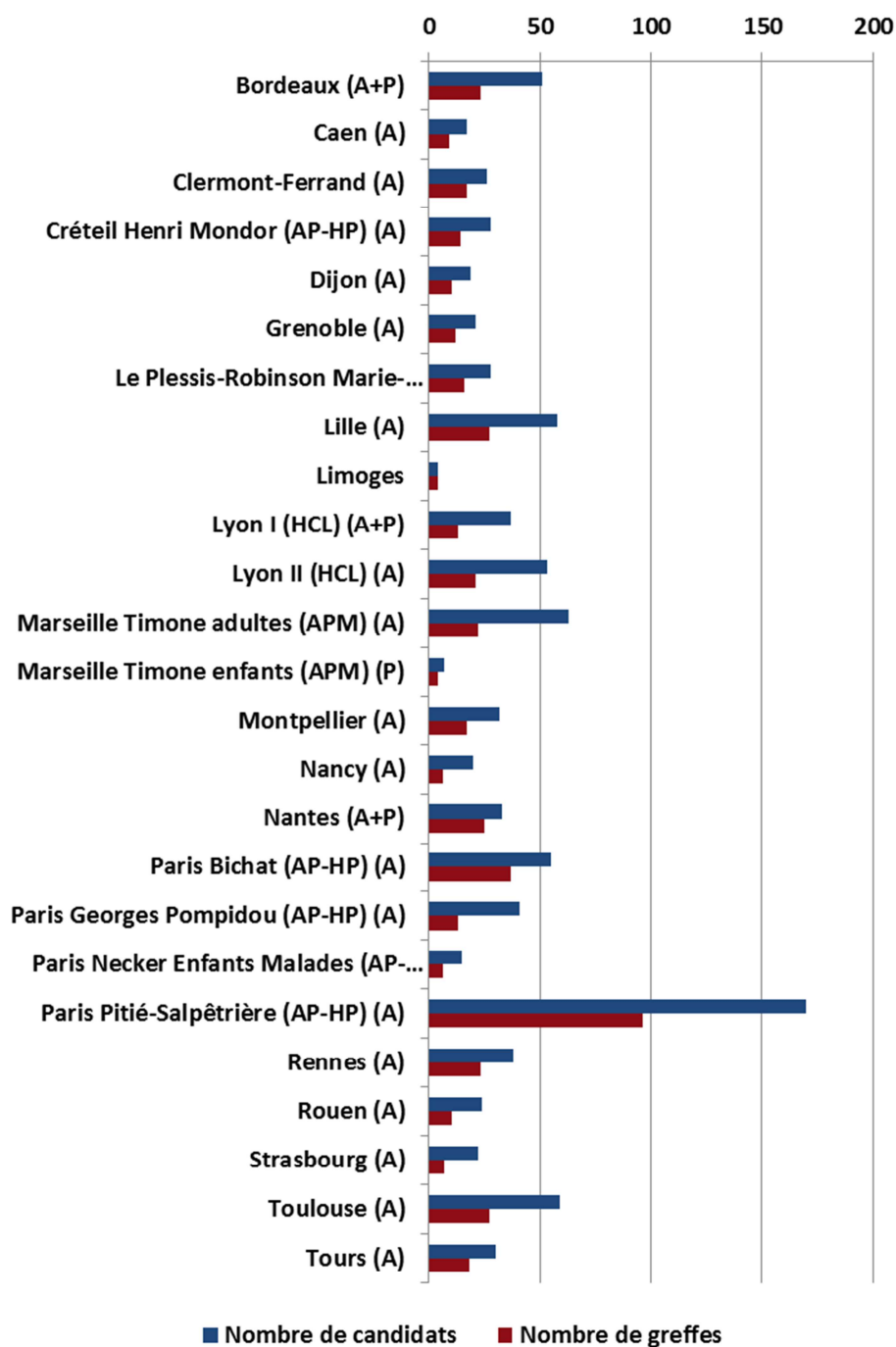


Figure 12. Activité de greffe cardiaque par équipe de greffe en 2016 (15)



A : Adulte P : Pédiatrique

L'activité de greffe cardiaque se répartit sur tout le territoire métropolitain et présente la particularité d'un niveau élevé activité de greffe et d'inscription en région Ile de France.

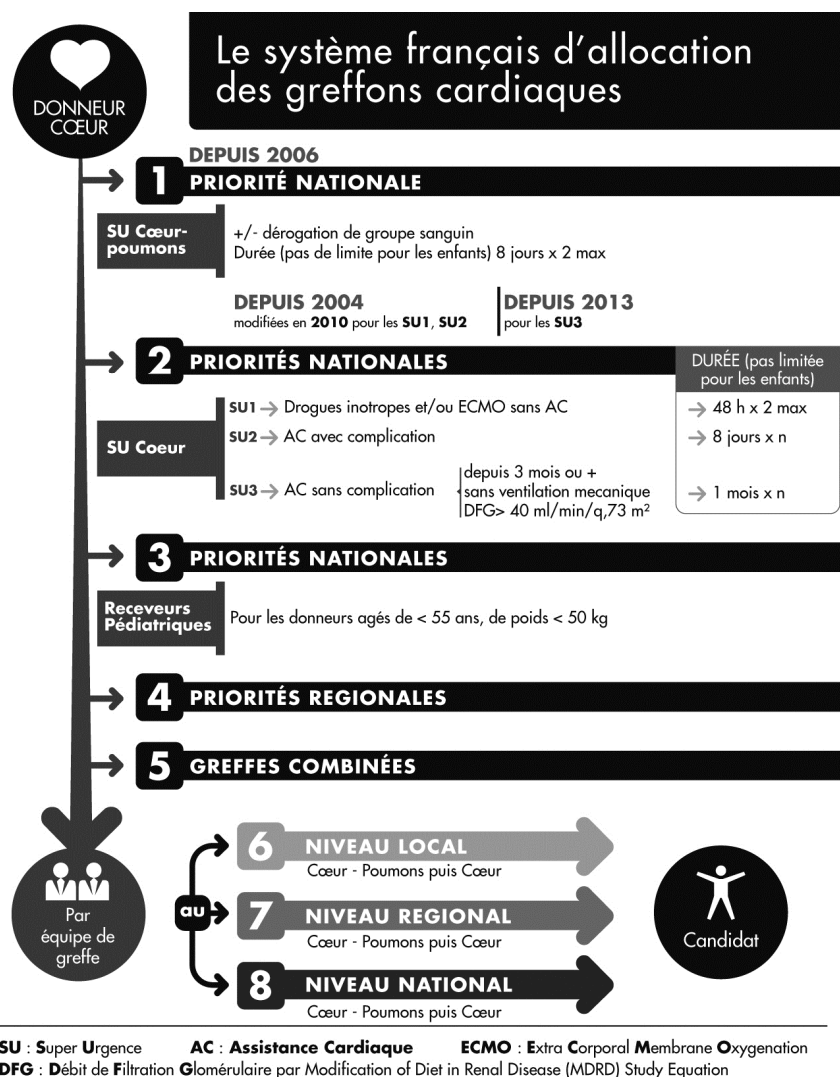
3.2.3 Les règles d'allocation des greffons cardiaques

Chaque pays ou réseau (comme Eurotransplant qui rassemble 8 pays européens) éditent ses propres règles d'allocation basées sur la gravité des malades afin d'assurer une répartition et une attribution équitable et juste des greffons.

Ces règles sont régulièrement révisées pour s'adapter aux évolutions des traitements et de la prise en charge des malades. À la différence des États-Unis qui privilégient l'urgence médicale, les pays européens souhaitent évoluer vers de nouveaux systèmes qui combineront l'urgence et la survie post greffe (18;19).

En France, « *la répartition et l'attribution prioritaire des greffons répond à des conditions d'urgence vitale ou à des difficultés particulières d'accès à la greffe (groupes sanguins rares, morphologie pour les candidats pédiatriques). On distingue ainsi les super-urgences nationales mises en place en juillet 2004 modifiées en 2013, la priorité pédiatrique, les dérogations de groupe sanguin autorisant la greffe en groupe sanguin compatible, et les urgences régionales. Les super-urgences se répartissent en super-urgences de type 1 (SU1), super-urgences de type 2 (SU2), et, super-urgences de type 3 (SU3). Les premières s'adressent aux malades sans assistance circulatoire de longue durée sous perfusion d'inotropes et/ou avec une assistance circulatoire temporaire le plus souvent une assistance circulatoire veino-artérielle (ECMO) dont l'état clinique reste compatible avec une greffe. Depuis juillet 2013, la SU1 est seulement accessible aux malades dont le débit de filtration glomérulaire est supérieur ou égal à 40 ml/min/m². Les SU2 s'adressent aux malades sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou cœur artificiel total qui présentent une complication. Les SU3 concernent les malades sous assistance circulatoire bi-ventriculaire pneumatique ou cœur artificiel total implantés depuis 3 mois ou plus, sans complication ni défaillance d'organe. Les propositions sont faites successivement aux malades inscrits en SU1 puis en SU2 puis en SU3. Des dérogations de groupe sanguin isolées, ou associées aux urgences régionales ou aux super-urgences peuvent être accordées après avis d'experts du collège.* » (15)

Figure 13. Représentation schématique des règles d'allocation des greffons cardiaques en France



Ce système est particulier à la France d'une part par un taux de prélèvement cardiaque élevé et qui se départit de ces homologues internationaux par une préférence de l'ECMO par rapport à la mise sous assistance pour une grande partie de ces patients (SU1). Les autres pays privilégient la mise sous assistance mécanique pour stabiliser l'état des malades avant la greffe (bridge to transplantation).

En 2016, 48% malades greffés avaient bénéficié d'une SU1, 10% d'une SU2.

Il est essentiel de comprendre que les conditions de priorisation des candidats sur la liste d'attente ont des répercussions sur la détection des facteurs de risque de décès sur cette même liste. Les malades les plus graves étant priorisés, ils accèdent plus vite à la greffe ce qui diminue leur risque de décès sur la liste d'attente. Cela induit donc une possibilité d'accès limité pour ceux qui n'en bénéficient pas, risque qu'il faut analyser et maîtriser.

3.3 Les motifs à agir : entre éthique et santé publique

3.3.1 Un problème de santé publique

Comme nous l'avons vu, l'insuffisance cardiaque représente un enjeu majeur de santé publique tant au niveau du nombre de malades concernés, de la mortalité et de la morbidité associées qui aboutissent à une prise en charge coûteuse, que par son augmentation prévisible dans les années à venir compte tenu du vieillissement de la population et de l'amélioration des traitements. De plus, le développement des assistances circulatoires ainsi que la pénurie de greffons cardiaques renforcent les questions éthiques sur les règles d'allocation des greffons.

3.3.1 Les principes de l'allocation d'une ressource rare

La greffe d'organes représente un exemple particulier d'une gestion éthique d'un traitement médical rare. Comment allouer un greffon quand plusieurs candidats dont la survie en dépend sont présents sur la liste d'attente à un moment donné ?

La question peut avoir plusieurs réponses en fonction du point de vue que l'on adopte (20). Traiter les personnes avec égalité présente le désavantage de favoriser les malades dont le pronostic vital n'est pas immédiatement engagé au détriment des plus graves et encourageraient les équipes à inscrire précocement si on choisit le délai d'inscription pour choisir parmi les candidats. Favoriser les plus graves peut aggraver les résultats post greffe si leur état est trop instable. Maximiser le bénéfice (global ou individuel) ou bien maximiser l'utilité pour la société implique de définir précisément ces indicateurs complexes. Aucun système ne peut intégrer toutes les considérations moralement valables et les systèmes d'allocation sont souvent une combinaison de ces principes. Le système choisi doit être transparent et dépend aussi du degré d'urgence et de pénurie qui varient selon l'organe considéré.

La greffe cardiaque étant une greffe vitale, les greffons sont alloués sur le principe de l'urgence. Eurotransplant et de la France engagent une réflexion sur un nouveau système permettant d'intégrer le bénéfice dans lequel les risques de décès pré et post greffes sont considérés ; les États Unis restant sur une logique médicale (individuelle) (18;21).

3.3.2 Les limites du système d'allocation français

Les greffons étant une ressource rare, leur utilisation suit des règles précises inscrites dans la loi. La mise en place des « Super urgences » permet de favoriser les candidats en situation d'urgence vitale dès lors qu'une demande motivée par l'équipe est validée par un collège d'experts constitué de transplantateurs cardiaques. Pour les candidats ne bénéficiant pas de ces priorités, l'attribution des greffons est faite aux équipes en fonction de l'éloignement entre les centres de prélèvement et de greffe (attribution à l'échelon local puis régional et national). Ce système historique montre ses limites lorsque plus de la moitié des malades greffés le sont sous une priorité dérogatoire. En effet, ce système présente plusieurs risques qu'il faut évaluer :

- un excès de discrimination positive d'accès à la greffe en faveur des patients en super-urgence (SU), qui pourrait être inéquitable et défavoriser les malades graves sans SU ;
- un défaut de mise sous priorité dans certaines équipes. Une fonction de risque de décès en liste a permis d'établir que 32% des malades qui étaient dans le quartile de risque le plus élevé n'étaient pas en SU1 indiquant l'exclusion de certains malades de ce système ;
- un défaut d'appréciation du risque de décès des candidats en liste d'attente par le système actuel, fondé seulement sur la prise en charge thérapeutique ;
- une impossibilité d'appariement optimal entre donneurs et receveurs à l'échelon local, le nombre de candidats en liste d'attente, un jour donné, dans un groupe sanguin, étant trop restreint dans la grande majorité des centres.

La réflexion sur un nouveau système d'allocation a donc été lancée.

3.3.3 Les différences d'accès à la greffe cardiaque

La réduction des différences d'accès à un traitement rare est un challenge majeur.

Ces sujets sont très développés dans le cadre de la greffe hépatique (22;23), rénale (24) ou pulmonaire (25) pour évaluer les performances des scores d'allocation. Des différences de durées d'attente sont souvent observées (26) selon les régions de répartition des greffons. Peu d'études ont été réalisées en greffe thoracique ou alors surtout développées dans le champ de la survie post greffe notamment pour évaluer l'effet du volume d'activité des centres (27-29).

En France, les disparités d'accès à la greffe ont été mises en évidence avec des différences de durées d'attente entre les régions (30;31) conduisant à la nécessité d'étudier le volume et les motifs de refus de greffons par les équipes de greffes aux propositions qui leur sont faites.

Afin de mieux prioriser les malades, l'Agence et les professionnels de santé ont besoin d'informations sur les caractéristiques et la prise en charge des malades inscrits sur la liste d'attente, leur gravité, mais aussi sur les facteurs associés à la mortalité sur la liste d'attente. De plus, il est utile d'évaluer si l'accès à la greffe est le même à travers tout le territoire.

3.3.4 Le manque de connaissance de l'amont de l'inscription

Par ailleurs, une meilleure gestion de l'accès à la greffe implique une connaissance du potentiel de malades susceptibles de nécessiter une greffe. Or le processus et les critères de recrutement des candidats par les équipes est mal connu.

L'Agence dispose d'un système d'information (CRISTAL) sur les malades inscrits mais sans information sur la prise en charge en amont et le parcours du malade avant la greffe, en dehors des malades insuffisants rénaux. Le programme du Réseau Épidémiologie Information en Néphrologie (REIN) permet de disposer d'une vision précise de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en traitement de suppléance. En l'absence de registre ou de système d'information exhaustif sur l'épidémiologie des autres défaillances fonctionnelles terminales d'organes (insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire), le besoin de greffe est actuellement évalué par le volume d'inscription en liste nationale d'attente (573 nouveaux inscrits en 2016 et 378 en attente au 1er janvier 2016 pour 477 greffes en 2016) (15).

La base de données de Cristal est complète et de bonne qualité en termes de données et permet de recueillir des informations à l'inscription, lors de l'attente, de la greffe éventuelle et du suivi post-greffe. Les informations recueillies sont riches pour les caractéristiques cliniques des malades mais limitées ou avec un défaut d'exhaustivité pour celles de la consommation de soins (traitements, prise en charge, examens paracliniques) et les comorbidités associées. C'est l'inverse pour le système national des données de santé (le SNDS incluant le PMSI) qui permet de caractériser le parcours et la consommation de soins, la prise en charge et le devenir des malades mais avec peu d'informations cliniques ou de résultats d'examens. De plus, dans ces systèmes, le codage de l'insuffisance cardiaque se base sur la CIM10 dont le code ne permet pas de distinguer l'insuffisance cardiaque diastolique de la systolique.

3.3.5 Les pistes de recherche

3.3.5.1 *L'évaluation des disparités d'accès à la greffe en présence de risques concurrents*

Le devenir des malades peut être représenté en 2 évènements exclusifs : le décès et la greffe. En clair, quand un malade décède sur la liste d'attente il ne pourra plus être greffé (et réciproquement). Or le modèle de Cox, couramment utilisé, ne peut pas prendre en compte cette particularité. Nous verrons comment les modèles intégrant les risques concurrents peuvent répondre à cette condition, quand il faut les appliquer et comment interpréter les résultats obtenus.

3.3.5.2 *L'évaluation des disparités géographiques d'accès à la greffe avec prise en compte de l'effet équipes*

Les malades inscrits dans une même équipe de greffe vont présenter des particularités communes. Les informations au niveau individuel et au niveau centre sont donc corrélées entre elles.

En épidémiologie, la recherche d'une différence entre groupes peut nécessiter de prendre en compte les différences possibles de la composition de ces groupes. De la même façon, les études sur des individus peuvent nécessiter de prendre en compte des différences possibles de propriétés des groupes auxquels les individus appartiennent.

Or le modèle de Cox ne peut pas simplement prendre en compte ces particularités.

Nous verrons comment les modèles mixtes de survie peuvent répondre à ces conditions.

3.3.5.3 *La description des parcours de soin des greffés cardiaques*

Enfin, pour mieux estimer la gravité et la prise en charge des candidats en amont de la greffe et de l'inscription, il est nécessaire de mieux connaître les caractéristiques et le parcours des inscrits. Celui-ci sera approché aux informations cliniques fournies par les équipes pour les inscrits. Plus en amont, il sera aussi nécessaire d'estimer le nombre de candidats potentiels à la greffe à l'aide de leurs caractéristiques et modes de prise en charge.

Nous verrons comment l'utilisation des bases de données nationales administratives médicales peut nous aider dans cette compréhension.

4 Les objectifs de la thèse

L'objectif principal était d'évaluer l'accès à la greffe cardiaque en France et ses problématiques grâce à des méthodes originales et de nouvelles sources de données et de commencer à l'intégrer dans un processus plus large de prise en charge hospitalière avant la greffe.

Cette étude s'est déroulée en 3 phases :

1/ L'analyse du devenir des candidats à une greffe cardiaque inscrits entre 2010 et 2013 en intégrant la notion de risques concurrents pour dissocier le risque per se (médical) et le risque dans les conditions réelles (dans le système d'allocation actuel) afin de déterminer les facteurs de risque de greffe et de décès sur la liste d'attente liés aux candidats.

2/ La mesure de disparité d'accès à la greffe des candidats inscrits entre 2010 et 2014 en considérant l'effet centre et en prenant en compte les facteurs de risque de greffe liés aux candidats et aux équipes de greffe.

3/ La description du parcours de soin hospitalier un an avant leur greffe des malades greffés cardiaques entre 2010 et 2015 en utilisant les bases de données nationales administratives médicales.

5 Matériels et méthodes

5.1 Les sources de données

5.1.1 CRISTAL

L'agence de la biomédecine s'est dotée d'un système d'information complexe pour réaliser ses missions de répartition des organes, de sécurité des produits de santé ainsi que d'évaluation des résultats des greffes.

Ce système pérenne autorisé par la CNIL concerne aussi bien les donneurs potentiels (vivants ou décédés) que les receveurs, les professionnels et établissements de santé.

5.1.1.1 *Création et gouvernance*

CRISTAL a été mis en place en 1996. En ce qui concerne le prélèvement et la greffe, les informations qui étaient à l'origine recueillies par l'association France Transplant ont été reprises par l'Agence aussi bien coté donneur que receveur.

Au fur et à mesure des besoins, de nouveaux items ont été implémentés dans la base.

L'agence de la biomédecine héberge, organise, conserve cette base sécurisée.

Les équipes de greffes saisissent et ont accès aux informations relatives à leurs malades. La mise en place d'un réseau de techniciens d'études cliniques dans les équipes depuis le plan greffe de 2003 permet la collecte et d'assurer la qualité d'information en continue. Un pôle qualité des données de l'Agence a en charge la gestion de la qualité et de l'exhaustivité des données.

5.1.1.2 *Objectifs*

CRISTAL sert, entres autres, à la gestion des listes d'attente de greffe d'organes et à la répartition des greffons. À partir des caractéristiques des donneurs recensés, une recherche est effectuée afin de trouver les candidats inscrits en liste nationale d'attente correspondant aux critères des règles d'allocation en vigueur et décrits plus haut.

En sus de cet aspect opérationnel, les items implémentés dans la base permettent de réaliser des études épidémiologiques et de créer des indicateurs à destination des institutions décisionnelles, des professionnels de santé et du public.

5.1.1.3 *Population et items*

La base CRISTAL Receveur est un registre des malades inscrits en attente de greffe d'organes.

CRISTAL Receveur contient les informations sociodémographiques et médicales de chaque receveur inscrit en liste d'attente d'organes en France (depuis la première inscription).

Ces informations sont recueillies aux moments clés de la vie du malade :

- Lors de son inscription en liste d'attente
- Tous les 6 mois au cours de l'attente si possible
- Lorsqu'un évènement survient au cours de l'attente notamment au moment de sa sortie de la liste (pour aggravation de son état, pour décision personnelle, lorsque survient un décès)
- Au moment de la greffe si elle a lieu
- Chaque année, après la greffe
- Lorsqu'un évènement après greffe survient (arrêt fonctionnel de greffon ou décès du malade)

Afin de réaliser de meilleures évaluations, la base a été enrichie de nouveaux items spécifiques à la greffe cardiaque le 14 décembre 2009. Aujourd'hui la base CRISTAL Receveur contient environ 300 items relatifs à l'attente, la greffe et le suivi cardiaques.

5.1.1.4 *Restitution des informations*

Mis en service en avril 2002, l'Infoservice Prélèvement et Greffe est l'outil de retour d'information destiné aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes qui permet la mise à disposition d'extractions et de tableaux prédéfinis.

Des extractions anonymisées intra-Agence sont produites régulièrement afin de permettre au pôle évaluation de traiter les données pour réaliser des rapports et des études épidémiologiques.

5.1.1.5 *Quelques limites pour nos analyses*

Les informations collectées qui sont volontairement contraintes en volume pour des raisons de faisabilité et de coûts, ne disposent pas de données médico-économiques.

Par ailleurs, les informations concernant les malades en défaillance d'organes sont inconnues à l'exception du registre REIN qui collige les informations sur les malades dialysés. Les malades qui auraient l'état clinique des inscrits en liste d'attente de greffe cardiaque mais qui ne seraient pas inscrits par une équipe médicale échappent à l'évaluation.

5.1.2 Le PMSI

Les bases nationales du *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) contiennent au niveau national des informations de nature médico-économique sur les

patients hospitalisés et leurs différents séjours dans différents types de structure hospitalière, notamment en établissement de courts séjours (et plus particulièrement en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO)) et en soins de suite et de réadaptation (SSR).

5.1.2.1 *Création et gouvernance*

Ce système géré par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), contient, entre autres, des informations sur le séjour et la consommation de soins renseignées et validées par des services internes à chaque hôpital, public ou privé, gérés par des médecins (DIM) et rassemblées au niveau national. En 2013, le rapport Bras recommande l'ouverture de ces informations aux organismes agréés.

5.1.2.2 *Objectifs*

Ces informations et leurs regroupements et traitements permettent la prise en charge par la sécurité sociale des soins prodigués par chaque hôpital, mais aussi de détailler les différents postes de prise en charge et selon les pathologies traitées.

5.1.2.3 *Population et principaux items*

Toutes les hospitalisations en courts séjours en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) ainsi qu'en psychiatrie (PSY) et en hospitalisation à domicile (HAD) ou en soins de suite et réadaptation (SSR) sont incluses dans le PMSI.

Les diagnostics hospitaliers sont codés pour chaque séjour selon la classification internationale des maladies (CIM10). Le diagnostic principal (DP) correspond au problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale et pris en charge pendant le séjour.

Le PMSI contient aussi des informations sur les actes médicotechniques réalisés lors du séjour hospitalier comme la greffe de cœur ou la mise en place d'une assistance circulatoire. Ils sont l'objet d'une nomenclature nationale, la CCAM (classification commune des actes médicaux). Les actes codés sont dits classant ou non selon leur prise en compte ou pas dans la facturation du séjour.

Des logiciels de groupage prenant en compte les diagnostics et les actes permettent d'obtenir une classification en groupes homogènes de malades (GHM).

Les dates de sortie, la durée en jours de chaque séjour ainsi que le délai entre l'entrée dans le séjour et l'acte réalisé sont enregistrées dans la base.

Le mode de sortie du séjour précise le retour au domicile ou dans quelles unités sont transférés les patients.

Quand un patient est hospitalisé dans une unité de réanimation ou en unité de soins intensifs, des items permettent de prendre en compte des suppléments tarifaires et de les repérer.

Un numéro anonyme permet le chaînage des malades pour relier les informations entre elles (par exemple leur âge et sexe et leurs différents séjours).

5.1.2.4 *Restitution des informations*

Les informations sont regroupées dans une plateforme centrale gérée par l'ATIH. Depuis 2016, pour les organismes autorisés et après une demande spécifique, des extractions sont mises à disposition via internet sur un portail sécurisé dont l'accès est possible grâce à un jeton d'accès sécurisé (« token »).

Cependant afin de garantir l'anonymisation des données, les dates sont restreintes au mois et à l'année et donc plus difficiles d'utilisation lors d'analyses temporelles.

5.1.2.5 *Quelques limites pour nos analyses*

De par sa nature, le PMSI ne contient pas les informations de consommation de soins ambulatoires aussi bien en termes de prestations (consultation chez un cardiologue de ville..) qu'en termes de traitements (traitements pharmacologiques de l'insuffisance cardiaque et traitements immunosuppresseurs). Enfin, les décès contenus dans le PMSI ne sont que les décès hospitaliers. Lors de l'hospitalisation, le mode de tarification globale restreint les informations comme les médicaments (hors liste en sus) ou certains actes non classant, non influant sur le coût du séjour, dont la collecte dépend de l'hôpital. Les résultats des actes d'investigation ou d'exploration ne sont pas connus.

5.2 Les populations

Les malades inscrits en liste d'attente nationale de greffe cardiaque par les équipes de greffe entre 2010 et 2013 ont été sélectionnés pour la première étude sur le devenir des candidats. Cette population a été élargie aux candidats entre 2010 et 2014 pour l'étude des disparités.

La population de l'étude du parcours de soin concernait les personnes ayant eu un acte de greffe entre 2010 et 2015 enregistré dans le PMSI MCO.

5.3 Les données manquantes

Les données CRISTAL auditées régulièrement sont de bonne qualité mais il persiste quelques données manquantes.

Les variables contenant plus de 20% de données manquantes ont été exclues des analyses (la date de la cardiopathie initiale, la fréquence cardiaque, le diamètre du ventricule gauche, le facteur V et l'INR). Elles correspondaient à des données biologiques difficiles à recueillir par toutes les équipes de greffe.

Les variables restantes ont été considérées en appliquant une modalité « donnée manquante ».

Une analyse de sensibilité a été réalisée en créant des imputations multiples avec la procédure MI analyze de SAS. On crée ainsi 20 jeux de données complets à partir des observations incomplètes et complètes. On réalise les analyses sur les 20 jeux et on donne les résultats moyennés. Cela permet de mieux estimer les effets des variables sur l'évènement en prenant en compte l'incertitude due aux données manquantes.

L'hypothèse de données au hasard induit que la probabilité d'avoir une observation manquante est constante et ne dépend pas des variables observées. Des écarts raisonnables au strict respect de cette hypothèse donne des résultats assez robustes.

5.4 Les logiciels

Nous avons utilisé SAS guide V7.1 (9.4) qui est utilisé en routine à l'Agence de la biomédecine.

Pour les méthodes plus récentes (risques concurrents et mixte), quelques lignes de programmes sont indiquées en exemple.

R V 3.3.1 a été utilisé pour valider les résultats obtenus dans SAS pour les modèles à risques concurrents et mixte qui n'avaient pas été précédemment utilisés à l'Agence ainsi que pour la réalisation de certains graphes.

5.5 Les analyses de survies

Les modèles de survie sont utilisés pour analyser des variables aléatoires positives. Concrètement, il s'agit d'étudier le temps qui s'écoule entre 2 évènements sur une population d'individus. Nous avons considéré la durée de survie entre l'inscription en liste d'attente et un ou plusieurs évènements qui survien(nen)t aléatoirement au cours du temps. Tous les malades inscrits en liste d'attente cardiaque sont susceptibles d'être greffés. Dans le contexte de pénurie, certains vont décéder sur la liste d'attente avant la survenue de la greffe. Ce risque de décès va être considéré comme un risque concurrent : la greffe ne peut plus survenir si le malade est mort et réciproquement, on ne peut plus décéder sur la liste d'attente quand on est greffé.

Il était important de considérer ces modèles de survie plutôt que des modèles plus simples de régression logistique considérant le devenir comme une variable binaire (être greffe/ou décédé oui ou non) parce que le délai de survenue de l'évènement est une information connue pour chaque candidat importante à prendre en compte.

Nous avons choisi de considérer les évènements (greffe/décès) dans l'année suivant l'inscription en liste d'attente pour plusieurs raisons. Le rapport annuel de l'Agence nous indique que le taux d'incidence de greffe un an après l'inscription est de 68% et celui de décès est de 13% avec une médiane d'attente qui est de 3,7 mois (15). Le délai d'un an a été donc choisi car il est médicalement pertinent ainsi que pour avoir un nombre satisfaisant d'évènements, condition nécessaire pour réaliser les évaluations.

Les évènements considérés sont la greffe et le décès auquel on ajoute les sorties pour aggravation de l'état du malade, les autres devenirs sur la liste d'attente ont été censurés.

5.5.1 Les analyses classiques

5.5.1.1 *Les fonctions*

De nombreuses fonctions permettent d'analyser la survenue d'évènement(s) au cours du temps. Elles sont liées entre elles et sont couramment utilisées en épidémiologie.

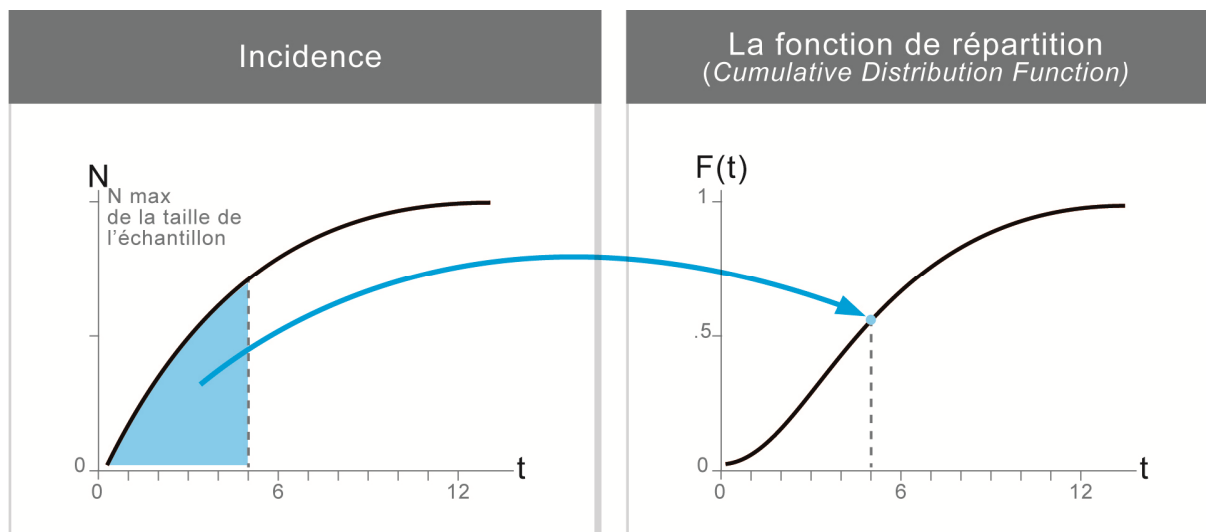
5.5.1.1.1 L'incidence cumulée

Elle représente la survenue de l'évènement au cours du temps.

5.5.1.1.2 La fonction de répartition : $F(t)$

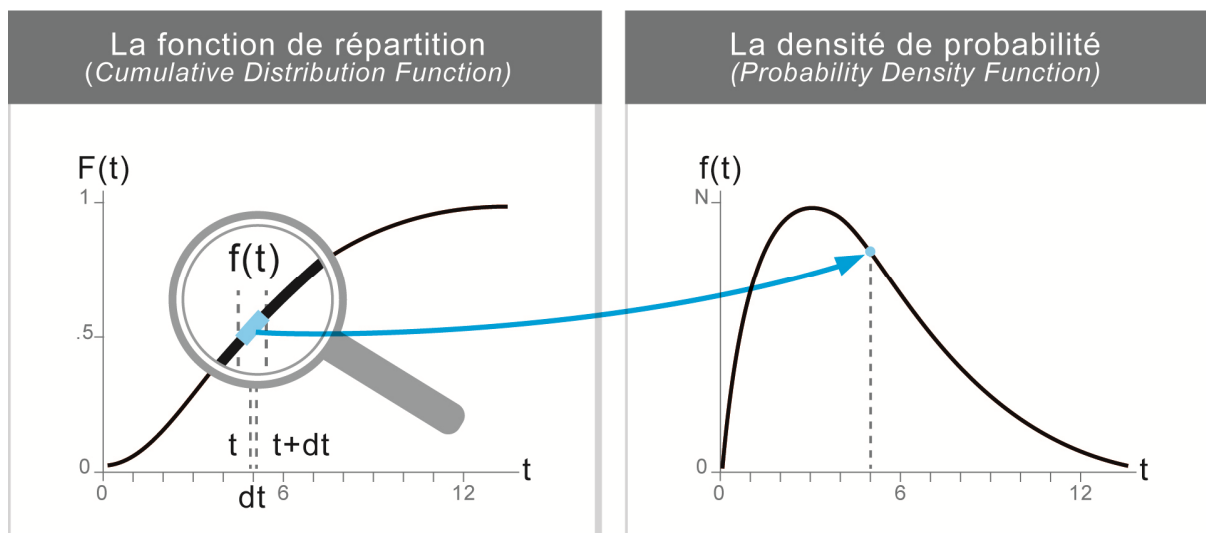
Pour un temps donné t , $F(t)$ donne la probabilité de survenue de l'évènement avant t .

Le risque F est une fonction unidimensionnelle du temps sur $[0, \infty]$.



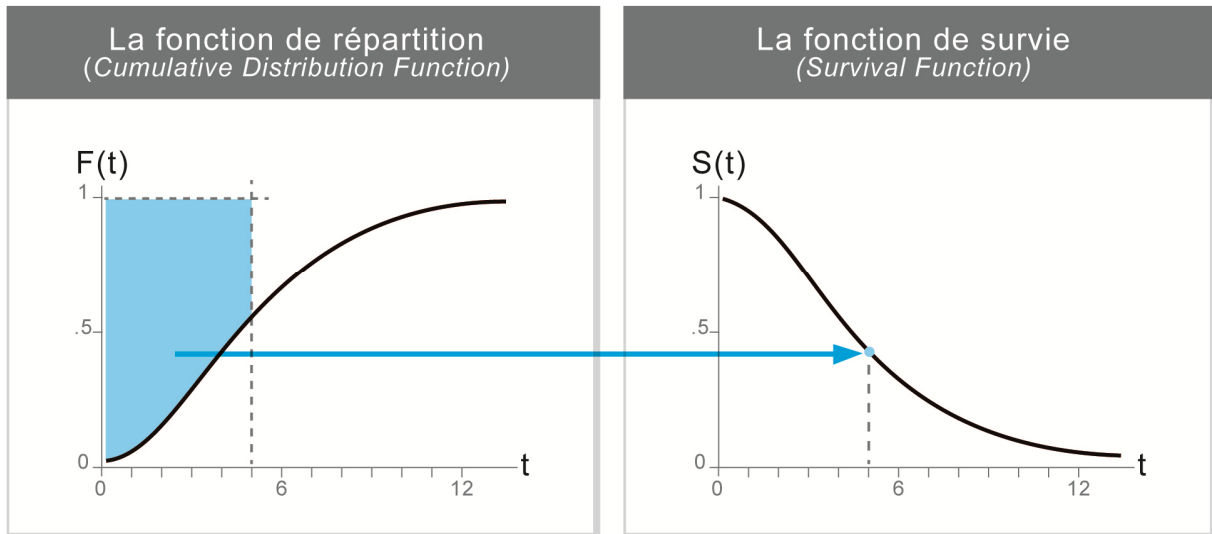
5.5.1.1.3 La densité de probabilité : $f(t)$

Pour un temps donné t , $f(t)dt$ représente la probabilité de survenue de l'évènement dans un petit intervalle de temps $]t ; t + dt[(=u)$ après l'instant t .



5.5.1.1.4 La survie : S(t)

Pour un temps donné t, S(t) représente la probabilité de survivre au-delà de t.



L'estimateur de Kaplan Meier donne une estimation de la fonction de survie.

Il s'écrit :

$$\hat{s}(t) = \prod_{j/t_j \leq t} \left(1 - \frac{m_{j,k}}{n_{j,k} - c_{j,k}}\right)$$

Avec

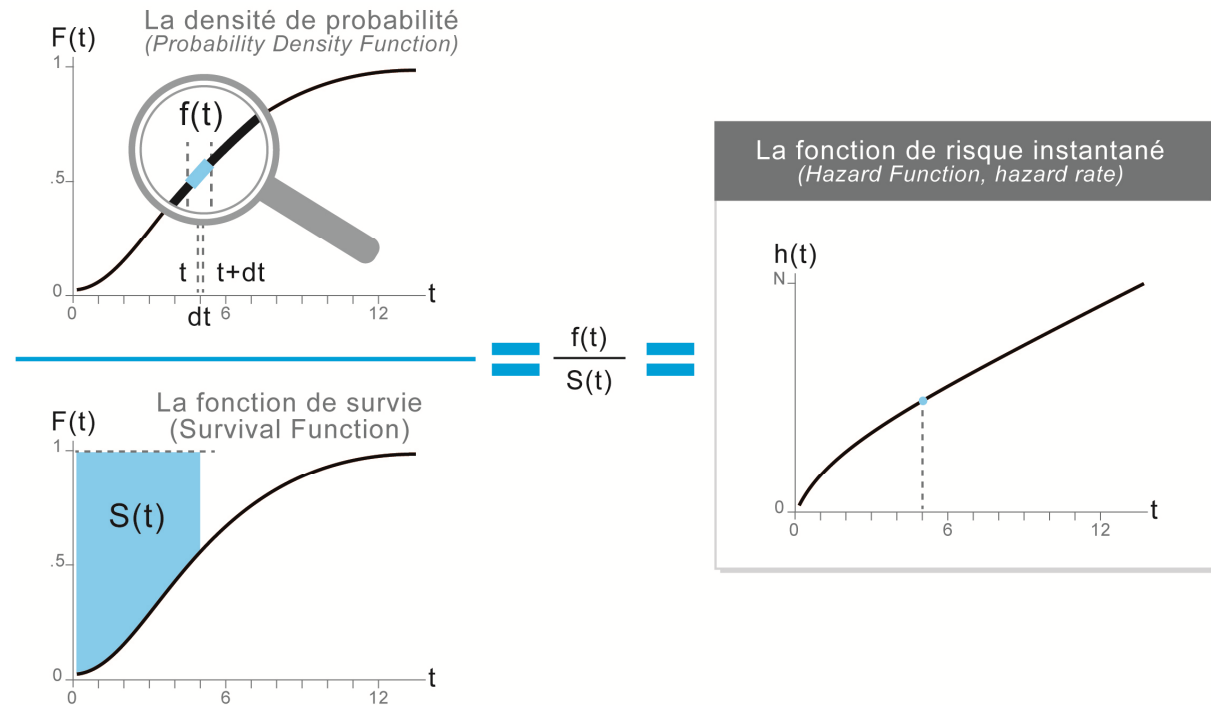
$m_{j,k}$: Le nombre d'évènements survenus dans l'intervalle $]t_{j-1} ; t_j]$

$c_{j,k}$: Le nombre de censures sur cet intervalle

$n_{j,k}$: Le nombre de sujets à risque à la date t_{j-1}

5.5.1.1.5 Le risque instantané : $h(t)$ ou $\lambda(t)$

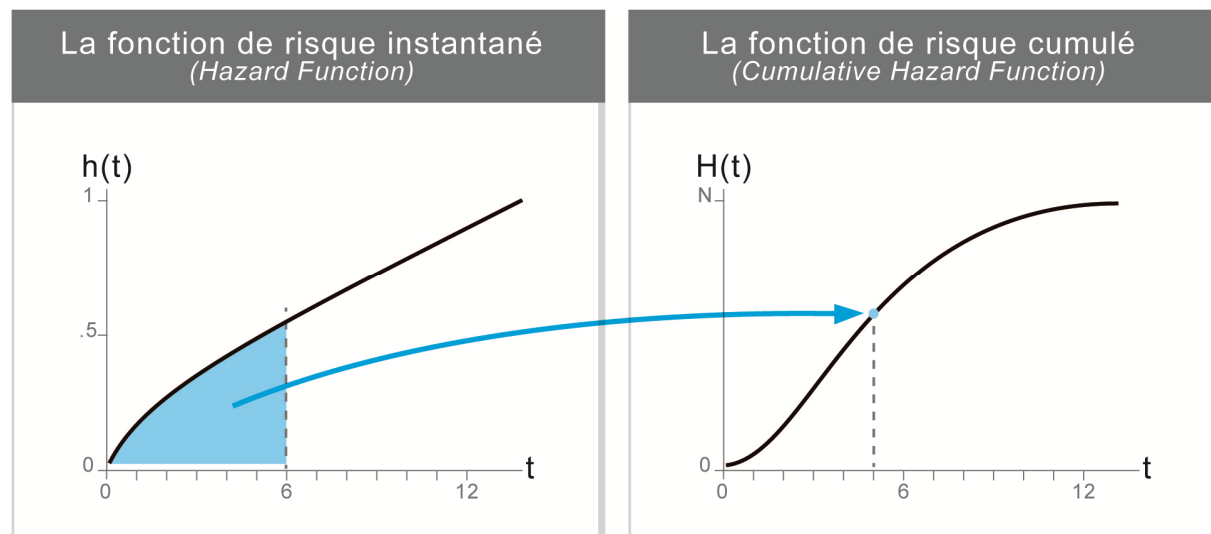
Pour un temps donné t , $h(t)dt$ est la probabilité de survenue de l'évènement dans un petit intervalle de temps $]t ; t + dt[(=u)$ pour un sujet, conditionnellement au fait qu'il ait survécu jusque t . C'est le risque instantané par unité de temps de l'évènement au temps t sachant qu'on était vivant avant t .



5.5.1.1.6 Le risque cumulé : $H(t)$ ou $\Lambda(t)$

Pour un temps donné t , $H(t)$ est le risque de l'évènement sachant qu'on était vivant avant t .

Il peut être calculé par l'estimateur de Nelson-Aalen.



5.5.1.1.7 L'estimation du rapport de risque instantané : le modèle de Cox

C'est un modèle semi paramétrique à risques proportionnels qui permet de modéliser le rapport de risque entre le risque instantané de l'évènement et les covariables.

On définit le Hazard rate ratio ou Cause specific hazard :

$$HR = \frac{h(t)/z_i}{h(t)/z_j}$$

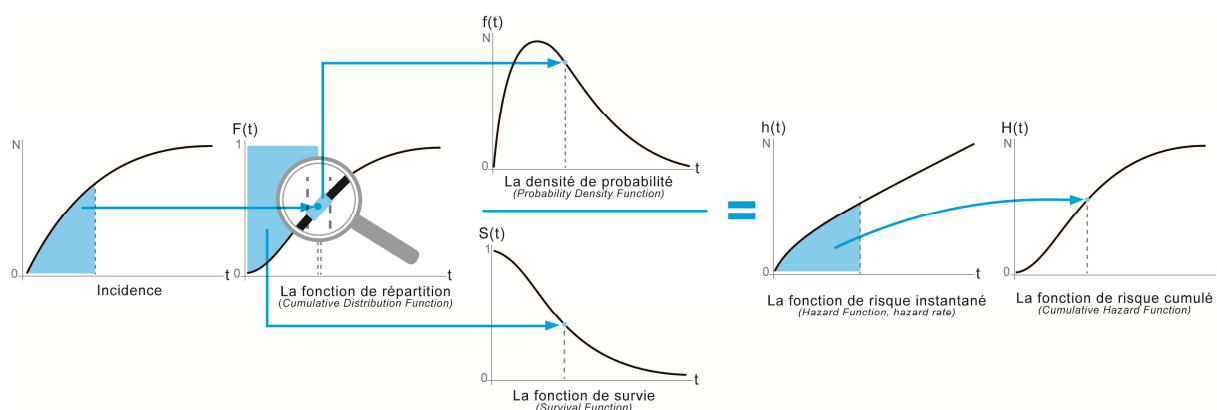
Avec

z_i : Les caractéristiques de l'individu i

z_j : Les caractéristiques de l'individu j

5.5.1.2 Les relations entre les fonctions

Figure 14. Représentation schématique des relations entre les fonctions utilisées en analyse de survie



Nous observons les relations suivantes.

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

$$H(t) = -\ln [S(t)]$$

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

$$F(t) = 1 - e^{-H(t)}$$

$$f(t) = h(t) \exp[-H(t)]$$

5.5.2 Les analyses avec prise en compte des risques concurrents

La présence de risques concurrents peut amener à des estimations erronées comme cela a été démontré par de nombreux auteurs qui ont illustré le concept autour des notions de « risk » et « rate » (32-35).

5.5.2.1 *Le problème de calcul avec les fonctions de l'analyse de survie classiques*

La relation simple entre $S(t)$ et $H(t)$ n'est plus observée

La relation est plus complexe :

$$S(s) = e^{-H_1(s)-H_2(s)}$$

et

$$F_1(t) = \int_0^t S(s)h_1(s)ds$$

L'incidence cumulée (ou fonction de répartition) pour l'évènement 1, $F_1(t)$ et la fonction de risque spécifique pour l'évènement 1, $h_1(t)$ ne dépendent plus simplement de la liaison entre cet évènement et les covariables mais sont aussi dépendants de la relation entre les covariables et l'évènement concurrent (évènement 2).

On a

$$F(t, j) = P(T \leq t, J = j)$$

Avec j variant de 1 à m . Dans notre cas, $j=1$ pour l'évènement 1 (la greffe) et $j=2$ pour l'évènement concurrent 2 (le décès).

Le risque F est une fonction bidimensionnelle du temps $[0, \infty]$ et de l'évènement $(1, 2, \dots, m)$.

5.5.2.2 *La solution : Le modèle de Fine & Gray*

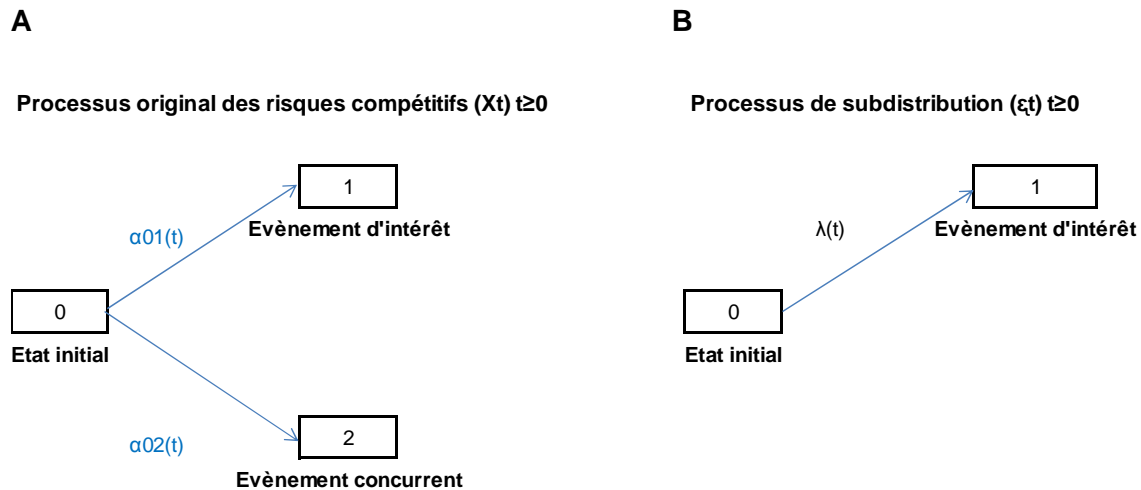
Fine & Gray ont proposé de substituer l'étude du délai de survenue de l'évènement considéré par la cause spécifique hazard (1^{er} évènement survenu 1 ou 2) par l'étude de la survenue de l'évènement 1 seulement (sans survenue de l'évènement 2) (36).

On substitue ainsi l'étude du délai de survenue de l'évènement par l'étude du délai de survenue de l'évènement 1 seulement (sans survenue de l'évènement 2).

Figure 15. Représentation

A. du processus original du risque concurrent avec les causes spécifiques hazards $\alpha_{0j}(t)$, $j=1,2$ (37)

B. du processus de redistribution avec le redistribution hazard $\lambda(t)$



L'estimation de redistribution hazard par Fine & Gray donne la probabilité de survenue d'un évènement donné sachant que l'individu a survécu jusque t sans aucun évènement (1 ou 2) ou a eu l'évènement concurrent 2 avant t .

L'idée de la redistribution (37) est de considérer un temps de redistribution θ jusque la survenue de l'évènement d'intérêt 1. Pour cela, on arrête le processus des risques concurrents juste avant T quand celui-ci aboutit à l'évènement concurrent 2.

Ainsi on définit :

$$\xi_t := 1(X(t) \neq 2).X(t) + 1(X(t) = 2).X(tT^-)$$

et

$$\theta := \inf\{t > 0 \mid \xi_t \neq 0\}$$

$X(t)$ et $\xi(t)$ sont égaux tant que l'évènement concurrent 2 ne survient pas. Ensuite, les individus subissant cet évènement sont maintenus dans l'état initial.

On peut noter que l'état initial ne correspond pas à la même définition dans les 2 schémas : c'est l'état sans évènement (1 ou 2) au temps t dans le 1^{er} cas et le l'état sans survenue de l'évènement 1 au temps t pour le modèle de redistribution.

$$\text{On a donc } \theta = \begin{cases} T, & \text{si } X_T = 1 \\ \infty, & \text{si } X_T = 2 \end{cases}$$

Par conséquent, la fonction de répartition (distribution) du temps de survenue de l'évènement θ est la fonction d'incidence cumulée pour l'évènement 1.

$$P(\theta \leq t) = P(T \leq t, X_T = 1) \text{ pour } t \in (0, \infty) \text{ et } P(\theta = \infty) = P(X_T = 2)$$

On définit le risque lié à θ (hazard « attached to θ »),

$$\lambda(t)dt := P(\theta \in dt / \theta \geq t)$$

On rétablit la relation simple entre subdivision hazard et incidence cumulée.

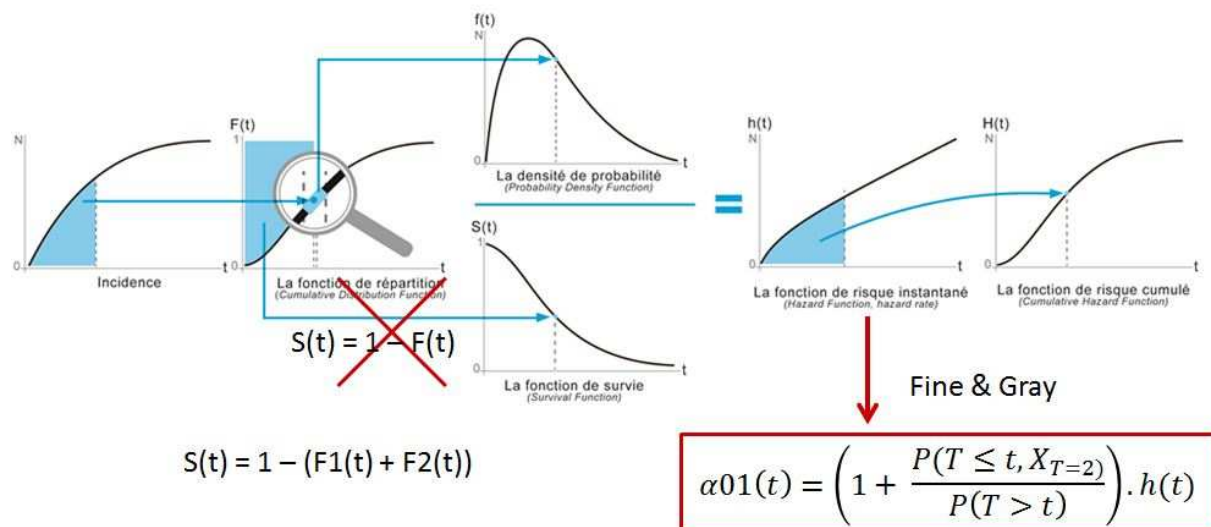
$$1 - \exp(-\lambda(u)du) = \int_0^t \exp(-\int_0^u \alpha_{01}(v) + \alpha_{02}(v) dv) \alpha_{01}(u) du$$

Au final, cela revient à pondérer la fonction de risque instantané de l'évènement 1 par une quantité qui dépend de l'évènement 2 :

$$\alpha_{01}(t) = \left(1 + \frac{P(T \leq t, X_{T=2})}{P(T > t)}\right) \cdot \lambda(t)$$

On note donc que dans le calcul des risques, les malades ayant l'évènement concurrent restent dans le compartiment des malades à risque de l'évènement d'intérêt. (Voir le graphe de Lau et al.)(32).

Figure 16. Représentation schématique des relations entre les fonctions utilisées en analyse de survie avec prise en compte des risques concurrent avec le modèle de Fine & Gray



Il est important de noter qu'il existe d'autres modèles non développés ici.

5.5.2.1 Les logiciels

SAS :

Item Delai : Délai de survie en jours

Item Evt : évènement à 1 an : 0 : en attente, 1=greffé, 2=décédé

Cause spécifique hazard (CshR) de l'évènement greffe :

```
proc phreg data=matable;  
    class var (ref="B") /param=ref ORDER=INTERNAL;  
    model delaij *evt (0,2)= Var/ rl;  
run;
```

subdistribution hazard (shR) l'évènement greffe avec risque concurrent décès:

```
proc phreg data=matable;  
    class var (ref="B") /param=ref ORDER=INTERNAL;  
    model delaij *evt (0)= var /eventcode=1 rl;  
run;
```

R

Voir livres de Pintilie (38) et Beyersmann et al (37)

5.5.3 Les analyses avec des prise en compte de l'effet centre

5.5.3.1 *Le problème de calcul avec les fonctions de l'analyse de survie classiques*

Le modèle de Cox présente une forte hypothèse de proportionnalité des risques et d'indépendance des observations.

Dans le cas d'individus regroupés dans une équipe qui présente des particularités identiques pour chaque malade, ce système est insuffisant car il ne prend pas en compte ces corrélations intra équipes et présente l'inconvénient d'ignorer l'importance du niveau équipe sur les résultats individuels. De la même façon que la recherche d'une différence entre groupes peut nécessiter de prendre en compte les différences possibles de la composition de ces groupes, les études sur des individus peuvent nécessiter de prendre en compte des différences possibles de propriété des groupes auxquels les individus appartiennent.

5.5.3.2 *La solution : le modèle mixte ou de fragilité*

Le modèle mixte permet de dissocier l'effet de variables au niveau individuel (I), de variables au niveau centre (C) et des interactions entre les 2 (39).

L'équation générale pour l'individu i, pour le jème centre est :

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01}C_j + \gamma_{10}I_{ij} + \gamma_{11}C_j I_{ij} + U_{0j} + U_{1j}I_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Avec $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$; $U_{0j} \sim N(0, \pi_{00})$; $U_{1j} \sim N(0, \pi_{11})$; $cov(U_{0j}, U_{1j}) = \pi_{10}$

La partie bleutée correspond à l'intercept c'est-à-dire la valeur moyenne des patients du groupe j après prise en compte des variables explicatives individuelles I.

La partie orangée correspond à la pente, c'est-à-dire le coefficient moyen associé aux variables individuelles I des patients du groupe j.

Les γ indiquent les effets fixes qui ne changent pas entre les groupes et les U indiquent les effets aléatoires.

Tester l'existence d'une variabilité inter centre consiste à tester l'hypothèse $H_0 : \pi_{00} = 0$.

Cela permet de répondre à plusieurs types de questions : L'accès à la greffe est-il différent selon les centres ? Quelles sont les variables qui permettent d'expliquer ces différences au niveau individuel, au niveau équipe ? L'ajustement sur ces variables permet-il d'effacer ces différences ?

En pratique SAS calcule le risque relatif (Hazard rate) de chaque équipe à partir du risque instantané pour l'individu i pour le jème centre défini par :

$$\lambda_{ij}(t) = \lambda_0(t) e^{g_j} e^{\beta Z_{ij}(t)}$$

Avec

$\lambda_0(t)$ une fonction de risque arbitraire dépendante du temps

Z_{ij} le vecteur de covariables (sur les individus et sur les centres comme des effets fixes),

β le vecteur de coefficients de régression,

g_j l'effet aléatoire (random effect) pour le centre j

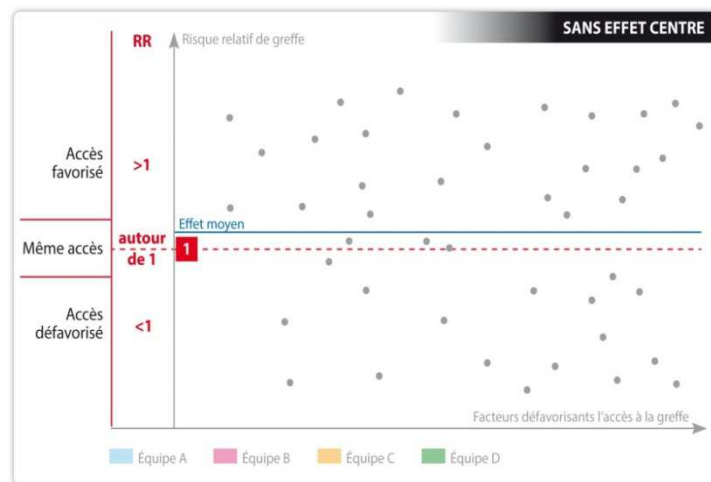
Ainsi, les risques relatifs déduits permettent de détecter l'association entre l'évènement et la covariable analysée qui peut avoir des niveaux différents dans chaque équipe.

Le modèle de Cox permet de déceler si une covariable est associée à un sur (sous) risque de greffe sous l'hypothèse nulle d'un risque similaire (HR est égal à 1).

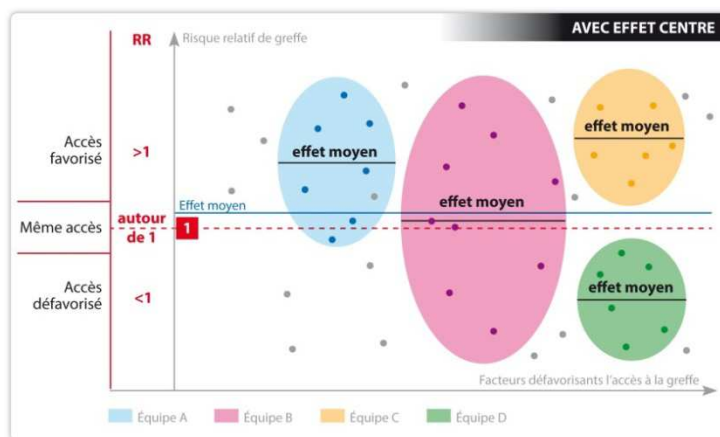
Ainsi un risque relatif supérieur (inférieur) à 1 et une valeur de $p < 0,05$ (p-value) permet de rejeter l'hypothèse nulle, ce qui indique une association de la variable considérée avec un accès à la greffe favorisé (défavorisé).

Figure 17. Représentation schématique de la prise en compte de l'effet centre

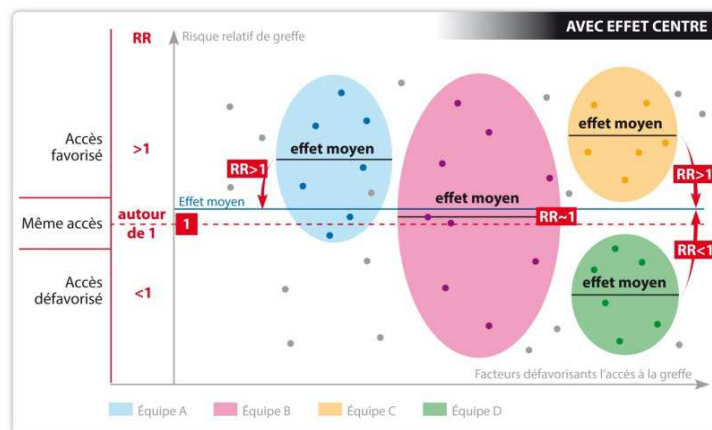
Sans effet centre, on mesure un effet moyen sur tous les individus. Il s'agit de variabilité inter individuelle.



En ajoutant l'effet centre, on mesure l'effet moyen de la variable sur l'évènement d'intérêt pour chaque centre. Il s'agit de variabilité inter centres.



Le risque relatif de chaque centre est comparé à l'effet moyen sans effet centre.



L'ajout successif de chaque covariable permet d'expliquer une part de cet effet centre.

5.5.3.1 Les logiciels

SAS : la phreg inclut l'option random

Item Delai : Délai de survie en jours

Item Evt : évènement à 1 an : 0 : en attente, 1=greffé, 2=décédé

Item equipgrf : équipe de greffe

Item var_ind : variables relatives à l'individu item var_eq : variables relatives à l'équipe

Modèle vide :

```
proc phreg data=baset.matableq;  
  class equipgrf /param=ref ORDER=INTERNAL;  
  model delai *evt(0,2)=;  
random equipgrf /solution method=ml ;  
run;
```

Modèle complet :

```
proc phreg data=baset.matableq;  
  class equipgrf /param=ref ORDER=INTERNAL;  
  model delai *evt(0,2)= var_ind var_eq;  
random equipgrf /solution method=ml ;  
run;
```

R :

Voir livre Therneau et al (40)

Les calculs ont été réalisés avec les 2 logiciels pour effectuer des contrôles.

5.5.4 Le funnel plot

Il s'agit d'une représentation graphique qui, dans notre cas, permet une comparaison de taux de greffe (ou de décès) à 1 an par équipe à la moyenne nationale en tenant compte du nombre de candidats par équipe. L'ajustement permet de tenir compte des caractéristiques des candidats. Cela permet de détecter les équipes pour lesquelles l'accès à la greffe serait significativement inférieur ou supérieur à la moyenne nationale en tenant compte des caractéristiques des candidats (41).

Concrètement, cela revient à comparer pour chaque équipe le nombre de greffes (décès) observé au nombre attendu. 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.

Taux ajusté = (Observé /Attendu) taux 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%.

5.6 Les cartes

Les cartes choroplètes sont découpées en régions administratives avant la réforme territoriale de 2016 et représentent des nombres rapportés à la population de la région considérée ou bien des pourcentages. La discrétisation est par quartiles : le découpage géographique par région varie en intensité de couleur selon les quartiles.

5.7 La validité des modèles

5.7.1.1 *Codage des variables*

Les variables quantitatives ont été considérées en continue et regroupées en catégories. L'évolution du risque au cours du temps a été testée (macro RCS de SAS). Lorsque des écarts majeurs étaient constatés, le codage des variables prises en compte dans les modèles étaient reconsidérées (regroupement..).

5.7.1.2 *Résidus de Schoenfeld*

Sous l'hypothèse des risques proportionnels, les résidus de Schoenfeld suivent une marche aléatoire. Ainsi, si on calcule la courbe de régression des résidus cumulés en fonction du temps, on doit trouver un coefficient de régression non significativement différent de zéro sous l'hypothèse des risques proportionnels. Une représentation graphique permet de visualiser la répartition de ces résidus et d'observer s'ils se répartissent de façon homogène.

Les résultats ont été testés mais non présentés ici. Au final, nous n'avons pas observé d'écarts majeurs à ces hypothèses.

5.7.1.3 *Brier (Expected Brier score)*

Le score de Brier mesure une erreur quadratique qui se décompose en 2 termes mesurant la calibration (proximité entre la prédiction et le vrai) et la discrimination du facteur X.

On souhaite prédire l'évènement $E_{vt}=1$ à partir des variables explicatives X

$$SC = \text{Espérance} [E_{vt} - \text{pred}(X)]^2$$

Plus le score est faible, plus la valeur du score de Brier indique de bonne capacité pronostique.

Les résultats ont été testés et affichés dans l'article.

5.8 L'utilisation du PMSI pour effectuer l'analyse du parcours de soin

5.8.1 Le processus de détection et de classement des séjours

5.8.1.1 *Sélection des malades greffés :*

Les séjours définis par le groupe homogène de malades greffés cardiaques (GHM 27C05%) entre 2010 et 2015 ont été sélectionnés.

L'âge est découpé en classes : <6 ans [6-18 ans] [18-55 ans] > 55 ans.

5.8.1.2 *Sélection des séjours MCO*

5.8.1.2.1 **Codage des séjours avant, pendant, après la greffe**

Les séjours hospitaliers des greffés ont été sélectionnés parmi tous les séjours effectués entre 2008 et 2015 à partir de l'identifiant unique des patients.

Note : Un même numéro de séjour pouvait être utilisé d'une année sur l'autre. En créant un identifiant composé de l'identifiant du séjour et de l'année (ident_annee), cela permet d'obtenir un identifiant unique par séjour.

Les séjours ont été classés selon 4 catégories :

- Avant la greffe : 28 339 séjours
- Pendant la greffe : 2 379 séjours
- Après la greffe : 37 207 séjours
- 1 971 séjours ont été classés en « péri greffe » car le mois et l'année de ces séjours étaient identiques aux mois et années du séjour de greffe.

5.8.1.2.2 **Recodage des séjours dits « péri greffe »**

Compte tenu de cet effectif (1971), nous avons travaillé à partir de l'information apportée par les diagnostics pour identifier les séjours qui seraient post greffe.

Ceux ayant un diagnostic (principal ou associé) codé Z941¹, Z943¹, T863¹, T862¹, Z488¹, Z480¹ et I970¹ indiquant une présence de greffon ont été recodés en séjour « après greffe » et par défaut, les autres séjours dits « péri » ont alors été codés « avant greffe ».³

– ^{3 1} Signification des codes diagnostics : Z941 = Greffe du cœur, Z943 = Greffe de cœur et poumon, T863 = Échec et rejet d'une greffe cœur-poumon, T862 = Échec et rejet d'une greffe de cœur, Z488 = Autres soins de contrôle chirurgicaux précisés, Z480 = Surveillance des sutures et pansements chirurgicaux, I970 = Syndrome post-cardiotomie

À l'issue de cette étape, on obtient la classification suivante :

- Avant la greffe : 28 572 séjours (28 339 + 233)
- Pendant la greffe : 2 379 séjours
- Après la greffe : 38 945 séjours (37 207 +1 738)

5.8.1.2.3 Recherche des greffes antérieures

En utilisant les mêmes codes de diagnostic que précédemment Z941¹, Z943¹, T863¹, T862¹, Z488¹, Z480¹ et I970^{1,4}, on peut identifier les séjours avant greffe qui pourraient témoigner d'une présence de greffe antérieure. Cette approche retrouve 182 greffes pour 52 environ attendus. Dans ces 182 greffes, 22 séjours étaient associés à un code de rejet de greffe. Cette solution ne permet donc toujours pas d'identifier précisément les greffes antérieures et il a donc été décidé de travailler en incluant les greffes et les regreffes (excepté les 8 doubles greffes identifiées durant la période de 2010 à 2015).

5.8.1.2.4 Calcul des dates et délais permettant la sélection des séjours et la description du parcours de soin

Les tables MCO contiennent les dates découpées en mois et année de sortie du séjour ainsi que les durées de séjours en nombre de nuits passées à l'hôpital. Les durées =0 indiquent surtout les hospitalisations de jour.

Le positionnement des séjours avant le séjour de greffe nécessite le calcul de plusieurs délais. Le délai entre la date d'entrée dans le séjour de greffe et la date de la sortie du séjour avant greffe et celui entre l'entrée en greffe et l'entrée dans le séjour avant greffe sont calculés grâce à la date de sortie et à la durée de chaque séjour disponibles dans le PMSI. (Tableau 2)

Pour les séjours en SSR, c'est le même processus mais ce sont les dates d'entrée qui sont disponibles dans le PMSI. Le calcul des délais entre l'entrée ou la sortie du séjour et l'entrée dans le séjour de greffe permet de reconstruire le parcours l'année avant greffe. (Tableau 2)

5.8.1.2.5 Sélections des séjours

La sélection s'effectue sur les séjours comptant au moins une nuit à l'hôpital et la survenue du séjour dans l'année précédant le séjour de greffe.

-
- ^{4 1} Signification des codes diag : Z941 = Greffe du cœur, Z943 = Greffe de cœur et poumon, T863 = Échec et rejet d'une greffe cœur-poumon, T862 = Échec et rejet d'une greffe de cœur, Z488 = Autres soins de contrôle chirurgicaux précisés, Z480 = Surveillance des sutures et pansements chirurgicaux, I970 = Syndrome post-cardiotomie

À partir de la table des séjours contenant la classification des séjours consolidée par les étapes précédentes, 3 nouvelles tables ont été construites :

- La table des séjours 1 an avant la greffe. Seuls les séjours survenus dans les 13 derniers mois sont conservés car on a arbitrairement choisi le 1^{er} de chaque mois comme date repère. Cela induit qu'il peut y avoir un décalage d'un mois si le malade est greffé le 31 du mois. Ce choix permet de couvrir totalement l'année précédant la greffe.
- La table des séjours pendant la greffe

Dans la table des séjours avant la greffe, nous avons identifié des séjours qui chevauchaient la durée du séjour de greffe. La durée du séjour de greffe étant inférieure à 1 an, nous avons considéré que ces séjours avaient dû avoir lieu durant l'année avant la greffe.

Au final, on a donc :

- Une table qui contient 14 409 séjours durant l'année avant la greffe
- Une table qui contient 2 379 séjours de greffe

Tableau 2. Synthèse du calcul des dates et délais selon les séjours

	Séjours avant greffe		Séjour de greffe
	Avant greffe	SSR	Greffe
Date d'entrée	Dat_AVG_entr =	Dat_SSR_entr =	Dat_GRF_entr =
Date de sortie	Dat_AVG_sor - <u>durée du séjour</u>	01/ <u>mois d'entrée /année d'entrée</u>	Dat_GRF_sor - <u>durée du séjour de grf</u>
Durée du séjour	Dat_AVG_sor =	Dat_SSR_sor =	Dat_GRF_sor =
	01/ <u>mois de sortie /année de sortie</u>	Dat_SSR_entr + <u>durée du séjour</u>	01/ <u>mois de sortie /année de sortie</u>
Délai entre l'entrée dans le séjour avant greffe et l'entrée dans le séjour de greffe (mois)	<u>Durée du séjour AVG</u>	<u>Durée de séjour SSR</u>	<u>Durée du séjour GRF</u>
Délai entre la sortie dans le séjour avant greffe et l'entrée dans le séjour de greffe (mois)	Delm_GRFentr_AVGentr = (Dat_GRF_entr - Dat_AVG_entr)/31	Delm_GRFentr_SSRentr = (Dat_GRF_entr - Dat_SSR_entr)/31	
	Delm_GRFentr_AVGsor = (Dat_GRF_entr - Dat_AVG_sor_)/31	Delm_GRFentr_SSRsor = (Dat_GRF_entr - Dat_SSRsor_)/31	

Les données soulignées sont celles disponibles dans les extractions du PMSI

5.8.1.1 *Sélection des séjours en SSR*

Dans le PMSI, les données disponibles pour les séjours SSR commencent en 2009.

Dans un premier temps, nous avons procédé de la même manière que pour les séjours MCO. Ainsi, nous avons obtenu :

- Avant la greffe : 3 290 séjours
- Pendant la greffe : 0 séjour
- Après la greffe : 2 288 séjours

1 615 séjours étaient classés en « péri greffe » car le mois et l'année de ces séjours étaient identiques aux mois et années du séjour de greffe. Nous avons donc essayé de reclasser ces séjours à partir des diagnostics associés. En effet la table qui décrit les séjours utilise un identifiant qui n'est pas celui de la table des diagnostics associés. Il a donc fallu extraire une table supplémentaire pour pouvoir faire le lien entre les séjours SSR et leurs diagnostics associés.

Dès lors, nous avons pu reclasser les séjours dits « péri » et nous avons obtenu :

- Avant la greffe : 4 112 séjours (3 290 + 822)
- Pendant la greffe : 0 séjour
- Après la greffe : 3 081 séjours (2 288 + 793)

Nous procédons de façon similaire aux séjours avant greffe, toutefois, il existe des différences majeures. L'extraction contient une partie « fixe_sej » qui contient les informations nécessaires à nos analyses. Les SSR fonctionnent de façon hebdomadaire. Les dates sont ici des dates d'entrée et non de sortie de séjour.

Par ailleurs, les séjours non terminés dans l'année (n=138) n'ont pas de durée, le calcul des délais entre l'entrée ou la sortie dans le séjour avant greffe et l'entrée en greffe donne donc des valeurs négatives qui ne sont pas considérées pour le parcours de soin entre 1 et 13 mois. Ces séjours sont retrouvés dans l'année suivante donc cela ne pose pas de problème sauf pour les séjours effectués sur la fin de la période (n=15). On renseigne donc la durée jusque décembre 2015 inclus.

Par exemple un séjour de 2 mois réalisé en décembre 2014 sera compté sur l'extraction de 2015 alors que le séjour de même durée en décembre 2015 aura une durée manquante (on n'a pas l'extraction 2016) et sera renseignée jusque fin 2015 soit 1 mois.

5.8.2 Le travail sur les séjours MCO

Pour rappel, tous les résultats ne concernent que les greffes observées entre 2010 et 2015 à l'exclusion des regreffes dans la période.

5.8.2.1 *Calcul du nombre de séjours*

Le calcul du nombre de séjours est réalisé grâce aux identifiants uniques :

Qui identifie le malade greffé : anonyme

Qui identifie le séjour : ident_annee

5.8.2.2 *Calcul des durées de séjour*

Les durées de séjours sont renseignées directement en comptant le nombre de nuitées effectuées à l'hôpital. Les durées égales à 0 représentent les hospitalisations de jour.

5.8.2.3 *Ajout des diagnostics des séjours dans les 2 tables précédentes*

Séjours avant la greffe : 315 séjours n'ont aucun diagnostic associé. 67 781 diagnostics sont présents pour 14 094 séjours.

Séjours pendant la greffe : 41 173 diagnostics sont présents pour 2 379 séjours.

La table des regroupements des codes CIM et la table des actes ont été simplifiées par des cliniciens.

À noter qu'il y a des diagnostics principaux et associés. Seuls les diagnostics principaux ont été considérés. Les séjours n'ont pas tous le même nombre de diagnostics. Il est important de s'assurer qu'un diagnostic pour un séjour n'est pas renseigné plusieurs fois, auquel cas les calculs seraient faussés.

5.8.2.4 *Ajout des actes des séjours dans les 2 tables précédentes*

-Les actes avec acte_activ=1 ont été conservés et la variable acte_nbfois considérée pour pouvoir compter la fréquence des actes. Certains séjours ne présentent aucun acte associé. Une vérification manuelle (de quelques cas) dans les bases de l'ATIH a confirmé l'absence d'acte pour plusieurs séjours.

À noter que la catégorie Chirurgie cardiaque ne concerne pas l'acte de greffe.

De plus, le calcul de fréquence des actes prend en compte la variable acte_nbfois, contrairement au calcul de fréquence des diagnostics qui s'intéressait seulement à la présence ou non du diagnostic.

5.8.2.5 Description des séjours en réanimation et en soins intensifs (SI)

- L'identification d'un passage en réanimation lors d'un séjour se fait à l'aide des variables suppléments supp_si et supp_réa. Si la somme de ces 2 suppléments est non nulle, le patient est passé en réanimation durant le séjour.
- L'identification d'un passage en soins intensifs lors d'un séjour se fait à l'aide de la variable supp_stf. Si elle est non nulle, le patient est passé en soins intensifs durant le séjour.

Le groupe des malades ayant séjourné en réanimation ou SI a été complété par les actes qui ne peuvent être réalisés que dans une unité de réanimation (les assistances ventriculaires, circulatoires, et respiratoires ainsi que les chirurgies cardiaques).

5.8.2.6 Description des séjours pendant la greffe

- Dans le cadre d'un mode d'entrée ou de sortie égal à 8, signifiant domicile, les provenances ou destinations possibles sont Urgence (code 5 ne concerne que l'entrée), Hospitalisation à domicile (code 6), Structure médicosociale (code 7), Soins infirmiers à domicile (code 8). On observe majoritairement une provenance vide pour ce mode d'entrée, elle a donc été classifiée en « Autres ». Cela correspond très probablement au domicile des patients.
- Le score IGS II est renseigné dans les tables mcoXXbd.um avec XX les 2 derniers chiffres de l'année. Il n'est renseigné que pour les patients qui vont en réanimation ou en soins intensifs. On peut observer plusieurs IGS II pour un même patient au cours d'un même séjour. Il a été décidé de conserver le score le plus élevé.
- Le délai entre l'entrée du séjour et l'acte de greffe est renseigné dans les tables mcoXXbd.acte avec XX les 2 derniers chiffres de l'année. Il est nécessaire d'extraire la variable acte_delai. De nouvelles extractions ont été réalisées pour les actes de greffe seulement (DZEA001 DZEA002, DZEA003 et DZFA004) ⁵.

⁵ DZEA001 - Transplantation itérative du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZEA002 - Transplantation orthotopique du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZEA003 - Transplantation hétérotopique du cœur, par thoracotomie avec CEC
DZFA004 - Exérèse d'un greffon de transplantation du cœur avec pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC

On observe des doublons : pour un même séjour et un même acte, plusieurs délais sont observés sur 22 séjours. La moyenne des délais a été choisie.

- Pour 5 séjours qui contenaient 2 actes différents, les greffes (DZEA001) ont été exclues.

5.8.2.7 Suivi des parcours de soin

Les délais entre la date d'entrée dans le séjour de greffe et les dates des séjours avant greffe permettent de repérer la proportion de malades selon leur lieu de séjour chaque mois précédent le séjour de greffe. À noter qu'un mois compte pour 31 jours. Ces délais ne peuvent donc être calculés qu'en mois (par exemple le délai avant greffe d'un séjour intervenant 3 jours avant l'entrée en séjour de greffe sera compté comme intervenant dans le 1 mois précédent la greffe).

Pour réaliser le graphe de Sankey, une table contenant les 2379 malades greffés sur la période a été liée aux séjours avant greffe ainsi qu'aux séjours SSR. Un calcul à partir des délais entre l'entrée en greffe et les séjours permet de déterminer le lieu où se trouve le malade chaque mois. Si un malade a plusieurs séjours dans le même mois, c'est le séjour en USI qui est d'abord retenu puis celui à l'hôpital puis en SSR puis à domicile.

5.8.3 Les méthodes d'analyse

Les moyennes des variables quantitatives ont été calculées avec la déviation standard et la médiane a été entourée du 1^{er} et 3^{ème} quartile (Q1-Q3).

Un graphe de Sankey est réalisé sur une période de 12 mois pour visualiser la proportion de personnes dans chaque compartiment ainsi que la part des malades passant d'un compartiment à l'autre d'un mois sur l'autre.

Un test de Chi_2 de Pearson est utilisé pour comparer les groupes ainsi qu'une analyse de la variance pour les durées. L'hypothèse nulle testée est l'absence de différence.

6 Résultats

Ce travail de thèse s'intègre dans une réflexion générale menée par l'Agence sur les règles d'allocation des greffons cardiaques et les parcours de soin.

6.1 La description de la population des candidats à la greffe

Sur la période 2010-2013, 2053 candidats inscrits en liste d'attente cardiaque ont été considérés pour la première étude et 2347 sur la période 2010-2015 pour la seconde étude.

Les $\frac{3}{4}$ des candidats à la greffe cardiaque étaient des hommes, l'âge moyen est de 51 (déviation standard = 12 ans). Les principales indications de greffe étaient des cardiomyopathies dilatées (46%) suivies des cardiomyopathies ischémiques (32%) et des maladies valvulaires ou congénitales (10%). Sept pourcent d'entre eux étaient des enfants (dont l'âge était inférieur à 18 ans). La moitié des candidats attendaient à leur domicile, les autres attendant à l'hôpital ou en unité de soins intensifs.

Les assistances circulatoires de courte durée étaient présentes pour 13% des malades (ECMO ou ballon de contre pulsion) et 8% avaient une assistance de longue durée (cœur artificiel total ou assistance ventriculaire gauche) au moment de l'inscription.

Les malades présentaient des comorbidités pouvant être une contre-indication relative ou un facteur de risque identifié à la greffe : une insuffisance rénale mesurée par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 50 ml/min par 1,73m² était présente chez 13% des candidats et on observait 6% de dysfonction hépatique mesurée par un niveau de bilirubine supérieur à 50 µmol/l.

6.2 La détermination des facteurs associés à l'accès à la greffe des candidats

La première étude a permis de déterminer les facteurs relatifs aux candidats associés à la survenue des 2 événements concurrents considérés, la greffe et le décès (y compris la sortie de liste pour aggravation de l'état médical).

Pour rappel, dans un contexte de pénurie d'organes et face à une part importante des malades bénéficiant d'une priorité nationale (dépassant les 50% depuis 2014), l'Agence de la biomédecine a initié des études pour construire un nouveau score d'allocation des

greffons cardiaques. L'un des objectifs était de construire un score de gravité des malades reposant sur des facteurs indépendants et non liés aux pratiques médicales.

La particularité de notre étude est la prise en compte des risques concurrents qui sont particulièrement importants en greffe cardiaque. Ainsi, la probabilité d'être greffé est difficilement mesurable quand une part non négligeable de malades décède sur la liste avant d'obtenir un greffon. En effet, un an après leur inscription en liste d'attente 66% des candidats accèdent à la greffe tandis que 13% décèdent ou sortent de la liste pour aggravation. Ainsi quand on étudie la greffe comme évènement principal, l'évènement concurrent (le décès) représente 13%. Ces proportions sont inversées si on étudie le décès sur la liste d'attente : le risque concurrent (la greffe) est alors très important (66%).

Nous avons réalisé une analyse complète de survie en présence des risques concurrents en utilisant le modèle de risques instantanés de Cox (cause spécifique hazard) et celui de subdivision des incidences cumulées de Fine & Gray (subdistribution hazard). Les 2 méthodes appliquées en parallèle permettent de prendre en compte le risque réel de survenue d'un évènement en tenant compte du risque concurrent qui empêche la survenue de cet évènement dans la population des candidats. La comparaison des résultats obtenus permet de dissocier le risque observé de celui prenant en compte le risque concurrent qui dépend fortement des règles d'allocation des greffons.

L'article détermine simultanément les risques de greffe et de décès mais s'appuie plus spécifiquement sur le risque de décès pour conclure sur les failles du système d'allocation des greffons cardiaques actuel et son amélioration possible.

Ainsi nous avons trouvé 7 variables associées à un risque de mortalité élevé dont 4 en faveur d'une sévérité de l'insuffisance cardiaque (malade hospitalisé à l'inscription, niveau élevé de peptides natriurétiques, pression artérielle pulmonaire élevée et dysfonction rénale mesurée par un faible débit de filtration glomérulaire) et 3 non spécifiques de l'insuffisance cardiaque mais associés à un faible accès à la greffe (le groupe sanguin O, l'âge pédiatrique ou supérieur à 55 ans, l'indice de masse corporel élevé).

Figure 18. Représentation des effets de chacune des variables sur la greffe et le décès en fonction de la méthode utilisée (CsHR = modèle de Cox ; sHR = modèle de Fine & Gray)

Les couleurs plus foncées indiquent un risque significatif



L'application de cette méthode apporte un éclairage nouveau dans l'évaluation du système d'allocation : le CsHR représentant le risque observé et le sHR représentant le risque observé dans le système d'allocation.

Pour illustrer, le groupe O représente un facteur de risque d'accès limité à la greffe mais pas un facteur de risque de décès sur la liste d'attente. Les donneurs de groupe O peuvent être attribués à des receveurs O et B. Or les receveurs de groupe O ne peuvent recevoir qu'un donneur de groupe O. Ces malades ont de ce fait un accès au greffon plus compliqué (CsHR de greffe >1). En revanche, les malades de groupe O ne sont pas plus graves que les autres (CsHR de décès proche de 1). Finalement, leur difficulté d'accès couplée à une non priorisation dans le système d'allocation des greffons cardiaques aboutit à un risque plus élevé de décès sur la liste d'attente (sHR de décès >1).

De même, la priorisation des malades les plus graves (csHR de décès élevé) (malades traités par drogues inotropes ou sous ventilation assistée) en augmentant l'accès à la greffe

(sHR de greffe élevé) permet de compenser le haut risque de décès (sHR de décès plus faible que le csHR de décès).

Nous concluons sur la nécessité d'évaluer le système d'allocation grâce à ces méthodes pour prendre en compte non seulement le risque lié à la sévérité de l'insuffisance cardiaque mais aussi celui lié au système d'allocation des greffons dans un contexte de pénurie d'organe donné. Cet outil sera utilisé pour évaluer le nouveau système d'allocation lorsqu'il sera mis en place.

L'article relatif à cette étude a été publié dans Transplantation direct en 2017 et fait l'objet d'un commentaire, inséré en annexe avec l'article.

Ce travail a été présenté au groupe thorax de l'agence de la biomédecine et sous forme de poster à Londres au congrès « Population-based Time-to-event Analyses International Conference » en septembre 2016 et sous forme de poster commenté à Paris en janvier 2017 au 27ème Journées européennes de la société Française de cardiologie.

6.3 Le score de risque de décès du candidat : le CRS

Toujours dans l'idée de modifier les règles d'allocation des greffons cardiaques en profondeur en attribuant les greffons cardiaques au malade plutôt qu'à l'équipe de greffe, cette étude réalisée par Carine Jasseron et à laquelle j'ai participé avait pour objectif de déterminer les facteurs pronostics de décès en liste d'attente permettant d'établir un score de risque applicable à tous les malades inscrits en liste. Ce score de risque sera intégré dans un score plus global permettant de classer les malades sur la liste d'attente en tenant compte des particularités des donneurs, des distances géographiques et de la survie post greffe estimée.

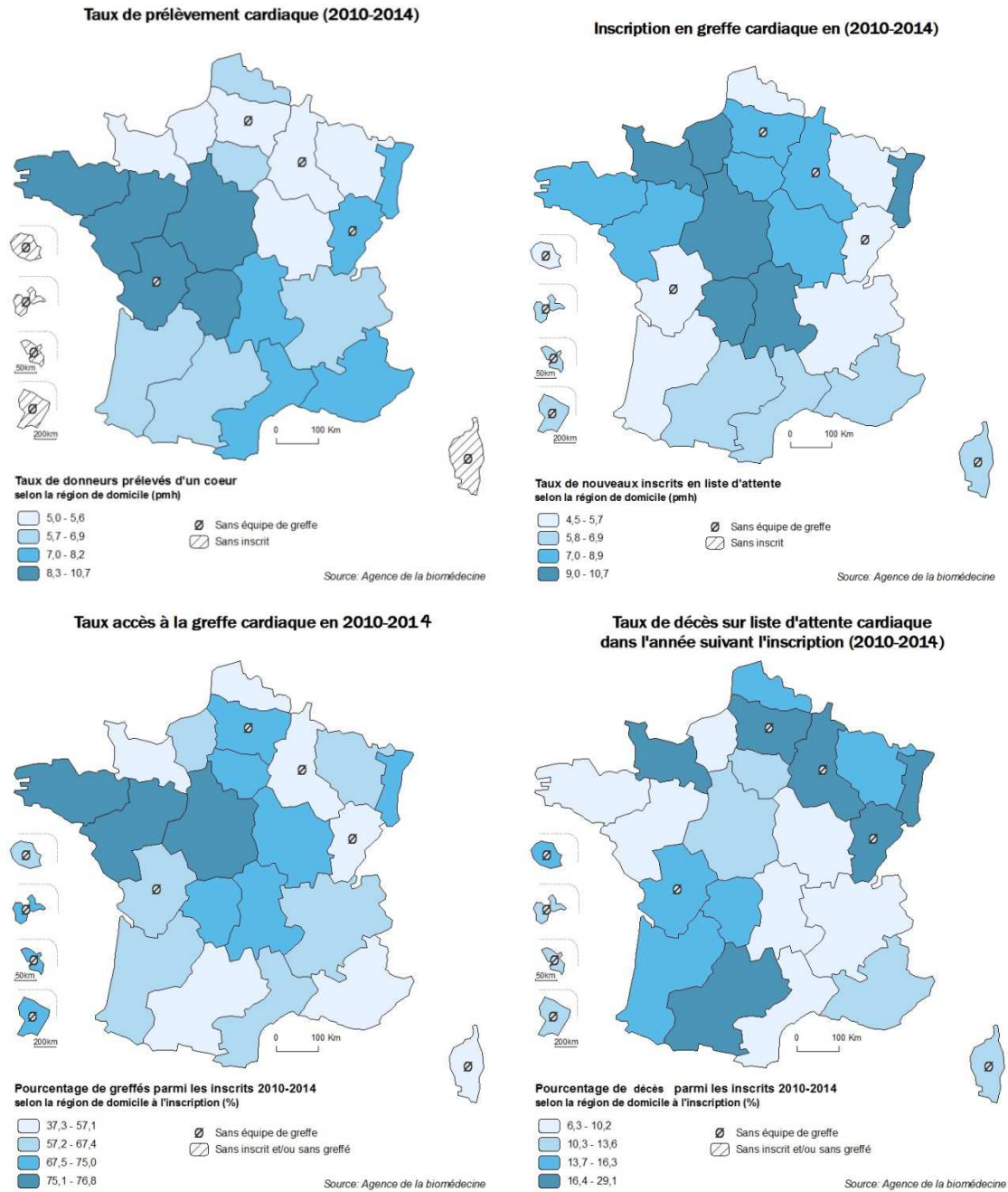
Le choix méthodologique de cette étude repose sur un modèle de Cox car ce sont les variables médicales affectant l'évènement (le décès) qui sont recherchées ici. Ainsi, malgré l'existence du risque concurrent de greffe et comme démontré dans l'étude précédente, la mesure du CsHR répond mieux à l'objectif final de prise en compte de la sévérité des malades mais ici en limitant les facteurs considérés à ceux qui sont facilement mesurables et reproductibles et qui ne relèvent pas d'une décision médicale. En effet, ces facteurs médicaux objectifs ne pourront pas être « détournés » au profit d'une équipe en particulier. La version simplifiée du CRS permet la prédiction de la mort sur la liste d'attente avec seulement 4 facteurs : la présence d'assistance cardiaque de courte durée, le débit de filtration glomérulaire, la bilirubine, et les peptides natriurétiques.

L'article relatif à cette étude a fait l'objet d'un éditorial ainsi qu'une lettre à l'éditeur avec réponse des auteurs, insérés dans les annexes avec l'article.

6.4 La détermination des facteurs associés aux disparités d'accès à la greffe cardiaque

Des différences sur les activités de prélèvement et de greffe étaient constatées avant 2015 selon le lieu de résidence des malades.

Figure 19. Taux relatifs à l'activité de greffe cardiaque selon le lieu de résidence des malades



Parmi les 25 régions antérieures à la réforme territoriale, 9 d'entre elles (4 régions d'outre-mer, Champagne-Ardenne, Corse, Franche-Comté, Picardie et Poitou-Charentes) sont dépourvues d'équipe de greffe cardiaque (Figure 11). Il existe des disparités régionales notables du taux d'inscription en liste d'attente cardiaque sur la période 2010-2014 puisque ce taux est supérieur à 10 pmh pour certaines régions (Auvergne Limousin) et est inférieur à 5 pmh pour d'autres (La Réunion - Aquitaine). Ces disparités existent aussi pour le taux de greffe cardiaque parmi les inscrits sur la période 2010-2014 allant de 37% (Midi-Pyrénées) à 76% (Centre et Pays de la Loire) et le taux de décès en liste d'attente cardiaque passant de 6% (Pays de la Loire) à 29% (Champagne-Ardenne). Les malades inscrits en liste d'attente dans les Antilles ont un bon accès à la greffe cardiaque.

Ces variations observées peuvent s'expliquer par des populations différentes (caractéristiques sociodémographiques, mode de vie et facteurs de risque des populations) ou des taux de prélèvement différents. Les taux d'accès à la greffe élevés sont le plus souvent associés à un fort taux de prélèvement dans la région. Ces variations pourraient aussi s'expliquer par des différences d'offre et d'organisation des soins, des filières et des pratiques d'inscription en liste d'attente. Les règles d'allocation des greffons pourraient aussi privilégier certaines régions.

Les contraintes liées au lieu de résidence et aux flux de malades nous ont conduit à nous focaliser sur le lieu de greffe. L'accès à la greffe des candidats est-il le même dans toutes les équipes en France ? La gestion de la liste d'attente diffère-t-elle selon l'équipe ? Existe-t-il un sur risque de greffe / décès sur liste d'attente pour certaines équipes ?

L'ajustement du taux de greffe à 1 an sur les facteurs associés à des disparités d'accès à la greffe trouvés dans la première étude nous a permis d'expliquer une certaine part des différences observées (Figure 19 A et B). Ainsi, le taux d'accès à la greffe des patients de certaines équipes se rapprochait de la valeur nationale après ajustement.

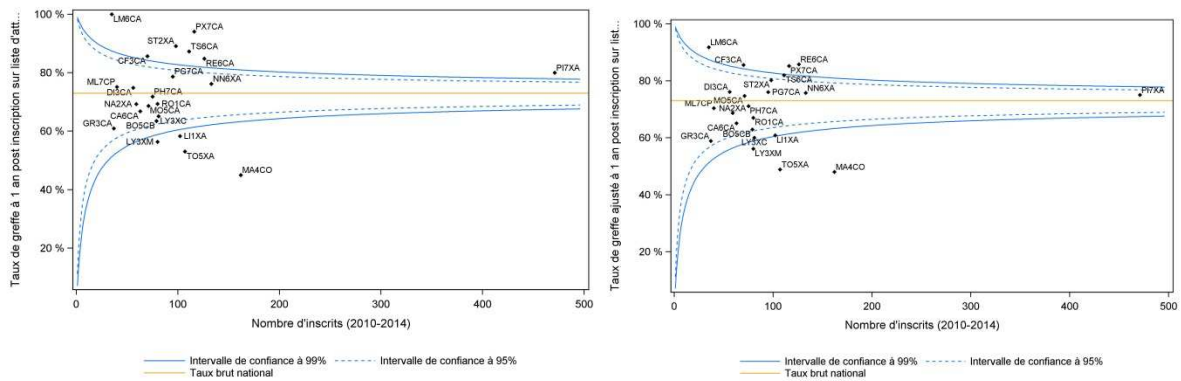
Figure 20. Disparité d'accès à la greffe selon l'équipe de greffe

Les facteurs receveur d'ajustement pris en compte sont : le groupe sanguin, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'immunisation, le NYHA, le lieu de prise en charge, l'assistance cardiaque mécanique, le NBP ou pro PNB, le PAP systolique, la présence de trouble du rythme cardiaque ou de la conduction, le débit de filtration glomérulaire, la bilirubine, le taux de prothrombine.

A Taux brut

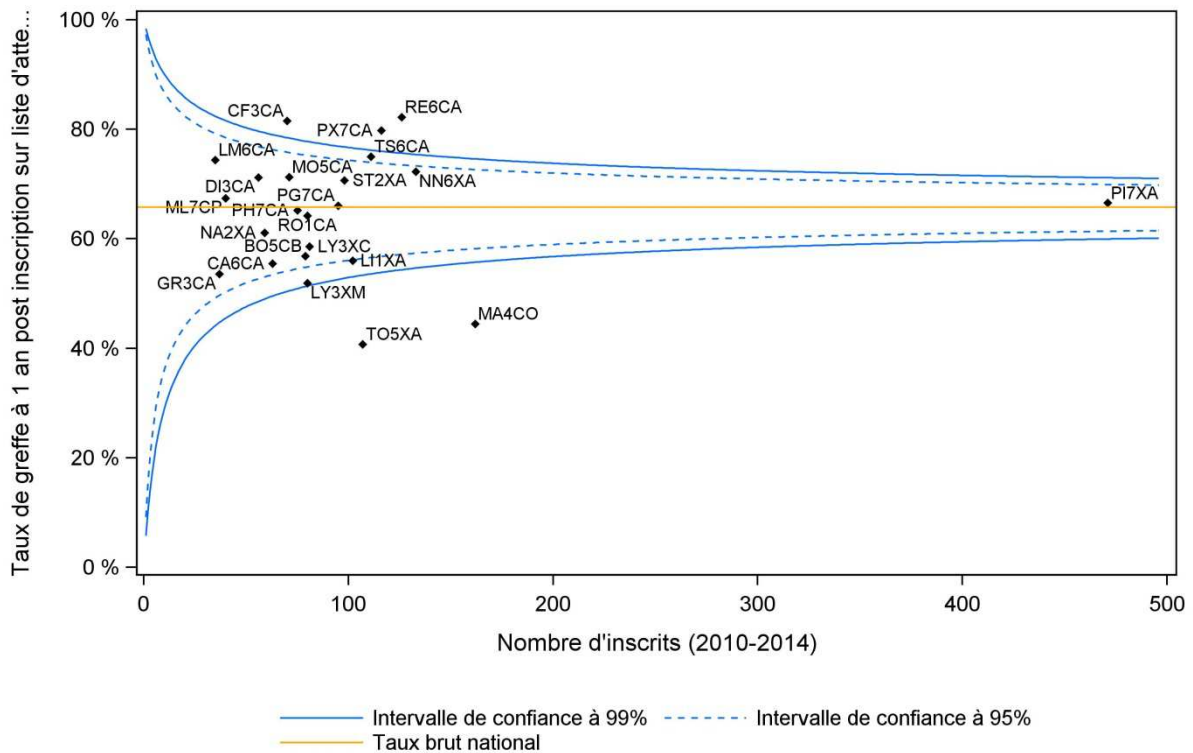
B Modèle de Cox ajusté sur des

facteurs receveur



C Modèle Fine & Gray ajusté sur des facteurs receveur

L'évènement considéré est la greffe ; l'évènement concurrent est le décès



La prise en compte du risque concurrent de décès a aussi permis d'affiner ces résultats (Figure 19 B et C). Cela est d'autant plus visible que le risque concurrent est présent. Ainsi, en considérant le décès comme évènement principal, on constate que les résultats du modèle de Cox sont fortement modifiés par la présence du risque concurrent très fréquent de greffe. Les estimations sont biaisées comme le montre la dispersion des équipes, décalées par rapport à l'intervalle de confiance. Le modèle de Fine & Gray permet de compenser ce déséquilibre (Figure 20 décès A et B).

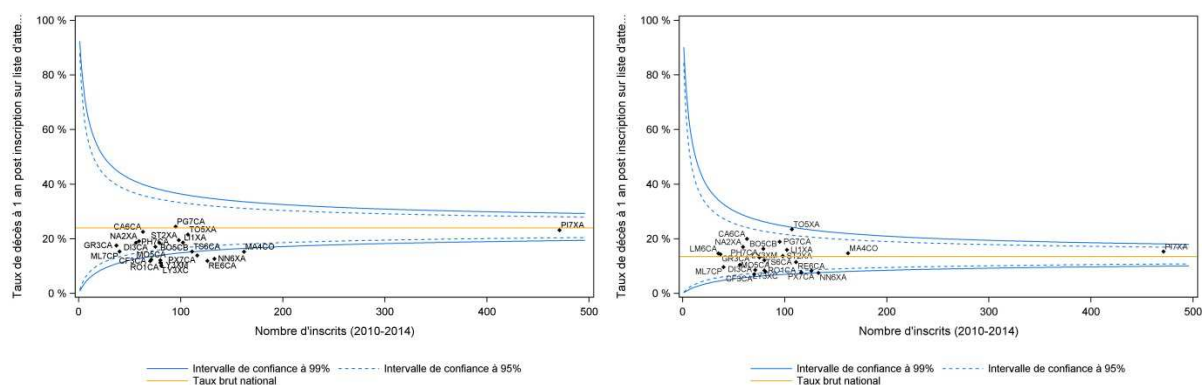
Figure 21. Disparité de taux de décès sur la liste d'attente selon l'équipe de greffe

L'évènement considéré est le décès ; l'évènement concurrent est la greffe

Les facteurs receveur d'ajustement pris en compte sont : le groupe sanguin, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'immunisation, le NYHA, le lieu de prise en charge, l'assistance cardiaque mécanique, le NBP ou pro PNB, le PAP systolique, la présence de trouble du rythme cardiaque ou de la conduction, le débit de filtration glomérulaire, la bilirubine, le taux de prothrombine.

A Modèle de Cox ajusté

B Modèle Fine & Gray ajusté



Cependant, les ajustements sur les caractéristiques des candidats ne permettent pas d'expliquer la totalité des différences entre les équipes puisque certaines équipes se trouvent encore en dehors de l'intervalle de confiance du funnel plot.

Pour expliquer ces différences, outre l'ajustement sur les facteurs individuels des candidats, nous avons souhaité intégrer des facteurs relatifs aux équipes de greffe.

Cette seconde étude a permis de mettre en évidence les disparités d'accès à la greffe cardiaque entre les centres et d'expliquer une partie de ces disparités par des facteurs individuels et des facteurs liés à l'équipe. Nous avons repris les facteurs associés à la greffe identifiés dans la 1^{ère} étude et y avons associé les facteurs relatifs à l'équipe potentiellement liés à la greffe à savoir : le taux de prélèvement de cœur dans la région de l'équipe, le taux

de refus des greffons proposés aux équipes (parmi les greffons finalement acceptés par une équipe) et leur proportion de candidats sous priorité nationale (SU), le nombre de centres dans la région, le nombre de candidats dans l'équipe, la proportion de candidats vivant en dehors de la région ainsi que la proportion de donneurs prélevés en dehors de la région. Seuls les 3 premiers facteurs équipe (à savoir le taux de prélèvement de cœur dans la région de l'équipe, le taux de refus de greffons des équipes et leur proportion de candidats sous priorité nationale) étaient significativement associés à la greffe dans le modèle final.

La prise en compte de l'effet centre nous a permis d'expliquer une grande partie des différences observées entre les équipes : la variabilité inter équipe relative à l'accès à la transplantation augmentait de 5% après ajustement sur les facteurs candidats mais diminuait de 57% après ajustement sur les facteurs équipe retenus.

La prise en compte de l'effet centre nous a permis d'expliquer une grande partie des différences observées entre les équipes : la variabilité inter équipe relative à l'accès à la transplantation augmentait peu après ajustement sur les facteurs candidats mais diminuait beaucoup après ajustement sur les facteurs équipe retenus même si la quantification précise de ces variations reste complexe à interpréter du fait du petit nombre d'équipes.

Parmi les 23 équipes de greffe en France, 7 avaient un meilleur accès à la greffe et 5 un accès défavorisé en prenant uniquement en compte l'effet centre. Après ajustement sur les facteurs candidats, 11 d'entre elles avaient des résultats différents. L'ajustement additionnel sur les facteurs équipe, permettait d'observer que 5 équipes avaient des résultats différents des autres dont 3 avec un accès défavorisé.

Ces résultats ont été présentés au groupe thorax de l'Agence (constitué de représentants des équipes françaises) et des pistes d'amélioration sont actuellement recherchées tant sur les prélèvements que sur les refus des équipes aux propositions qui leur sont faites.

La mise en place du score cœur devrait permettre de lisser ces différences en privilégiant l'accès aux candidats plutôt qu'à l'équipe de greffe.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Transplant International* en 2017 (version publiée en annexe) et a été présenté en congrès :

- communications orales

à Barcelone en septembre 2017 au 18th congress of The European Society for Organ Transplantation (ESOT) ;

à Paris en octobre 2017 au 30ème journées de la Pitié et à Paris en janvier 2018 au 28ème Journées européennes de la société Française de cardiologie.

- poster au 38th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) – Nice – Avril 2018

6.5 L'analyse du parcours de soin

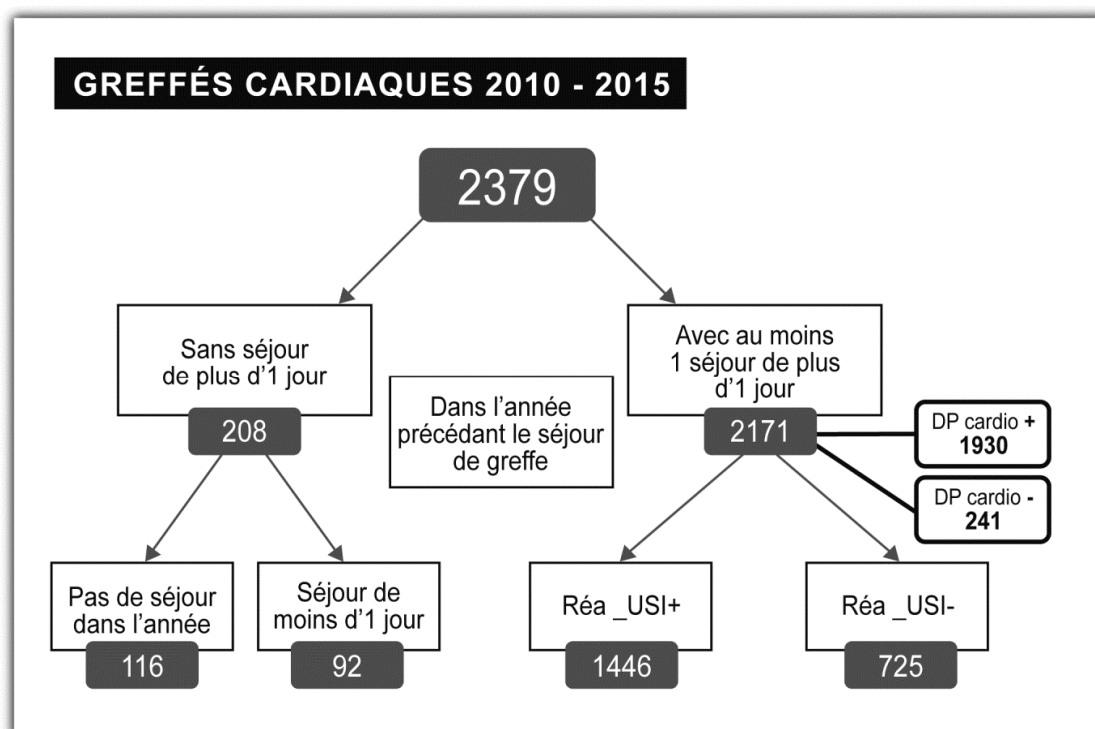
Cette 3^{ème} étude a permis de renforcer les connaissances sur le parcours de soin des greffés cardiaques en considérant les séjours hospitaliers de plus d'un jour réalisés dans l'année précédant le séjour de greffe et d'étudier son impact sur le séjour de greffe.

Les hospitalisations survenues avant la greffe ont pu être analysées grâce aux données extraites du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour les établissements de courts séjours (MCO) et ceux de SSR.

Le chaînage des séjours dans l'année précédant la greffe a permis la description du parcours hospitalier des malades greffés entre 2010 et 2015. Les durées de séjour ont été calculées par séjour et par malade. L'âge, le sexe ainsi que les diagnostics principaux et les actes médicaux ont été considérés.

Des groupes de malades ont été constitués en fonction des sites d'hospitalisation lors des séjours avant greffe (en réanimation/soins intensifs (SI), ou en séjour hors réanimation/SI, en SSR ou non) et comparés avec le groupe de malades sans hospitalisation dans ces types d'établissements l'année avant la greffe.

Figure 22. Répartition des greffés cardiaques (2010-2015) selon leur parcours un an avant le séjour de greffe



DP cardio : diagnostic principal cardiologique - Réa_USI : en réanimation ou en unité de soins intensifs

Les 2 379 greffés sur la période étaient majoritairement des hommes (74%), de moyenne d'âge de 48 ans. La durée moyenne de leur séjour de greffe était de 52 jours avec une mortalité lors du séjour de 18%.

Avant leur séjour de greffe, 1 446 patients (61%) avaient eu au moins un séjour en réanimation ou SI, 725 (30%) un séjour hors réanimation ou SI et 208 (9%) malades n'avaient eu aucun séjour en MCO.

Parmi les 2 171 patients hospitalisés en MCO dans l'année qui précède la greffe, le diagnostic principal d'hospitalisation était une cause cardiovasculaire pour 1 930 patients.

Un total de 9 296 séjours avec une durée médiane de 4 jours par patient a été observé.

Les malades non hospitalisés dans l'année avant le séjour de greffe avaient des séjours de greffe plus longs et une mortalité lors du séjour de greffe plus faible. Les malades ayant séjourné dans les unités de réanimation ou SI avaient des durées d'hospitalisation avant le séjour de greffe plus longues que les autres.

Au total, 91% des patients greffés ont eu une ou plusieurs hospitalisations dans l'année précédant la greffe avec au moins un diagnostic principal lié à une cause cardiovasculaire chez 89% d'entre eux.

Les enfants avaient un profil particulier avec beaucoup de cardiopathies congénitales et peu d'actes liés aux assistances mécaniques cardiaques. Ils avaient des durées de séjour de greffe plus longues mais étaient moins souvent dirigés vers un SSR à la sortie de ce séjour.

Les femmes étaient peu représentées et avaient moins souvent recours aux assistances mécaniques et étaient plus souvent exposées au risque de décéder pendant le séjour de greffe.

Ces résultats confirment que les greffés cardiaques sont de malades souffrant d'insuffisance terminale sévère. Ils ont un recours au soin lourd avec de nombreux séjours, que ce soit à l'hôpital, en unité de soins intensifs ou non ou bien en SSR, qui correspondent à des parcours spécifiques selon la sévérité de l'atteinte cardiaque.

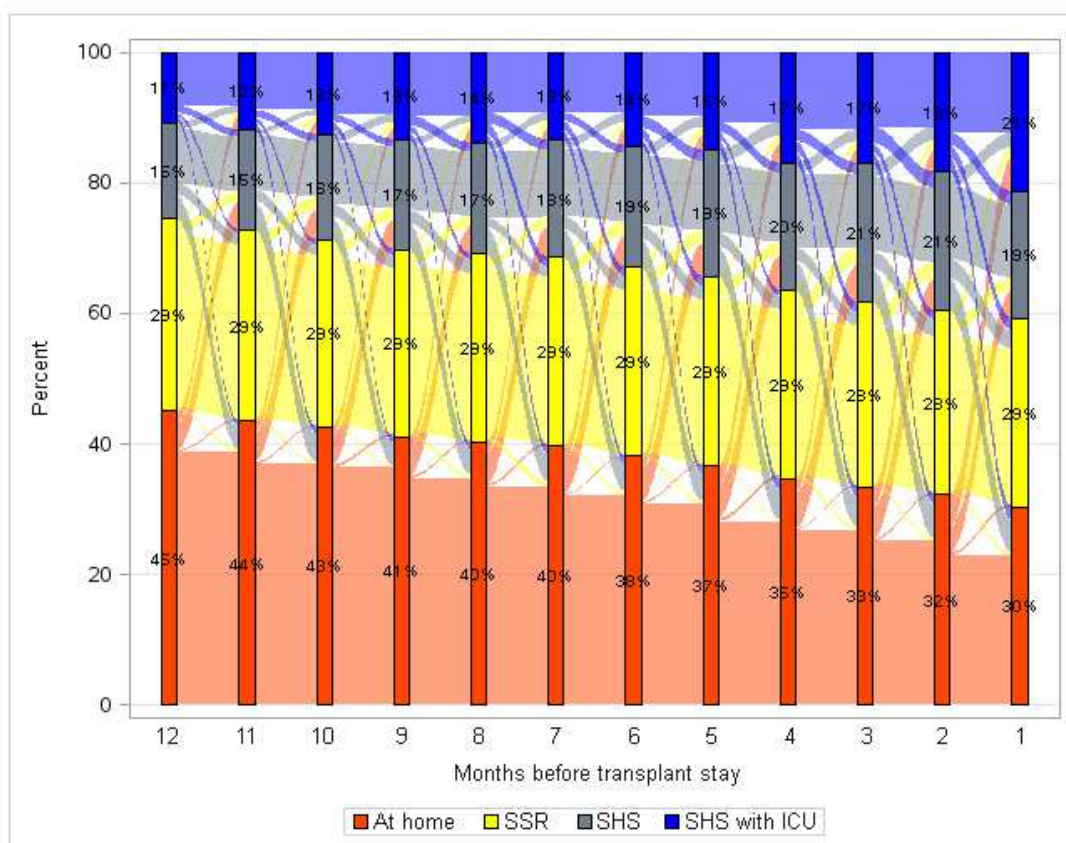
Tableau 3. Caractéristiques des séjours hospitaliers d'un jour ou plus l'année précédant le séjour de greffe (2 171 malades ont eu un séjour sur les 2 379 greffés) selon l'âge et le sexe (%)

	Age à la greffe années				p- value (1)	Genre %		p- value
	0-5 35	6 -17 107	18-54 1 239	>=55 998		Homme 1 763	Femme 616	
Séjours hospitaliers dans l'année précédant le séjour de greffe								
Nombre de séjours à l'hôpital Moyenne (SD)	4.0 (3.2)	4.0 (3.8)	4.1 (3.5)	4.6 (3.1)	<.000 1	4.3 (3.4)	4.2 (3.4)	0.94
Nombre de séjours à l'hôpital avec un diagnostic cardiovasculaire Moyenne (SD)	4.4 (3.2)	4.2 (3.9)	4.3 (3.5)	4.9 (3.1)	<.000 1	4.6 (3.5)	4.6 (3.1)	0.69
Durée en jours des séjours avant greffe (n)					<.000 1			0.002
Moyenne (SD)	9.5 (13.4)	7.3 (10.4)	8.8 (14.8)	10.9 (46.0)		10.1 (37.6)	8.5 (12.9)	
Médiane	4.0	3.0	4.0	5.0		5.0	4.0	
Q1	1.0	2.0	2.0	2.0		2.0	2.0	
Q3	12.0	9.0	9.0	10.0		10.0	10.0	
Au moins un passage en réanimation ou USI	31.4	29.0	61.1	63.2	0.30	61.6	55.8	0.01
Au moins un passage en SSR	2.9	7.5	55.9	60.4	0.33	56.4	50.3	0.009
Au moins un diagnostic principal lors d'un séjour de l'appareil circulatoire	80.0	72.0	80.0	83.6	0.03	81.7	79.5	0.24
Actes d'assistance cardiaque réalisés lors d'un séjour					0.82			<.000 1
Assistance mécanique temporaire	0	3.7	4.7	4.4		5.0	2.8	
Assistance mécanique à long terme	0	0.9	7.7	8.4		8.8	4.2	
Séjour de greffe (2010-2015)								
Délai entre l'entrée du séjour et la date de greffe (en jours)					0.004			0.41
Moyenne (SD)	53.8 (46.7)	24.1 (29.4)	14.3 (26.8)	10.9 (26.8)		14.2 (29.0)	13.1 (24.6)	
Médiane	42	17	6	1		5	2	
Q1	17	1	0	0		0	0	
Q3	90	35	16	13		16	16	
Manquant	0	6	85	87		130	48	
Durée du séjour (en jours)					0.68			0.31
Moyenne (SD)	95.8 (58.1)	56.0 (36.2)	51.0 (42.2)	50.2 (45.0)		52.1 (44.3)	50.0 (42.1)	
Médiane	89.0	49.0	39.0	38.0		40.0	37.0	
Q1	52.0	28.0	26.0	26.0		27.0	25.0	
Q3	123.0	78.0	60.0	61.0		62.0	62.5	
Destination en sortie de séjour					<.000 1			0.0005
Décès lors du séjour	11.4	4.7	14.7	22.9		16.5	20.9	

(1) p-value calculée sur les 2 groupes adultes seulement à cause des effectifs faibles chez les enfants

Enfin, le parcours de soin de ces malades a pu être analysé dans l'année précédant la greffe et les flux entre les compartiments représentés grâce au diagramme de Sankey. Les flux entre ces différents états d'un mois à l'autre renseignent sur le parcours. Au cours des 12 mois précédant le séjour de greffe, la proportion mensuelle de malades à domicile diminuait (45% le 12eme mois avant la greffe et 30% le mois précédant la greffe) au profit de celle des malades séjournant à l'hôpital (15% vs 19%) ou en USI (11% vs 21%). La proportion mensuelle de malades en SSR de 29% était stable. Les flux les plus importants, étaient celui allant du domicile vers l'hôpital et le flux inverse ainsi que le flux du domicile vers l'USI (entre 4 et 5% chacun).

Figure 23. Parcours hospitalier l'année précédant l'entrée en séjour de greffe.
Diagramme de Sankey



At home : à domicile – SSR : Soins de suite et de réadaptation - SHS : à l'hôpital - SHS with ICU : en réanimation ou Unité de soin intensif

La connaissance de ces parcours permettra de mieux comprendre le profil des candidats et leur accès à la greffe cardiaque.

Ce travail a fait l'objet d'un article (soumis en janvier 2018 et en annexe) et de présentations à des congrès :

- communications orales
à Montpellier en mars 2018 aux journées de l'ADELFA EMOIS
- poster commenté à Montpellier aux journées françaises de l'insuffisance cardiaque 2017
- poster au 38th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) – Nice – Avril 2018

7 Discussion :

De par son incidence, sa prévalence et la mortalité qui lui sont associées ainsi que par le grand nombre d'hospitalisations qu'elle représente, l'insuffisance cardiaque demeure un enjeu majeur de santé publique. Elle peut évoluer vers une forme terminale, qui lorsqu'elle est réfractaire aux traitements, peut nécessiter une greffe cardiaque, traitement de choix mais dépendante d'un nombre limité de donneurs.

Alors que des avancées ont été observées au cours des dernières décennies dans le traitement pharmacologique et électrique de l'insuffisance cardiaque ainsi que dans l'assistance circulatoire mécanique, il apparaissait nécessaire de considérer la place donnée à la greffe cardiaque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée et d'évaluer les règles d'allocation des greffons cardiaques (16-18).

La thèse avait pour objectif d'analyser les déterminants d'accès à la greffe cardiaque liés aux candidats et aux équipes de greffe en France sur une période récente et d'apporter des éléments nouveaux sur le parcours de soin de ces malades.

Ces informations étaient peu présentes dans la littérature à un niveau national car elles impliquent un suivi exhaustif de chaque patient au niveau national et des méthodes d'analyses complexes.

7.1 Les résultats principaux replacés dans leur contexte

La dynamique de la liste d'attente est un phénomène complexe faisant intervenir des événements concurrents qu'il est nécessaire de prendre en compte pour analyser la survenue de chacun d'eux. Ainsi, le décès sur la liste d'attente est un événement en concurrence avec le greffe car lorsqu'il survient, la greffe ne peut plus être réalisée. La méthode des risques concurrents grâce au modèle de Fine & Gray nous a permis de comprendre les relations entre ces 2 événements majeurs dans un système d'allocation des greffons qui favorisent l'accès à la greffe de certains malades jugés plus graves qui de ce fait « échappent » au décès sur la liste d'attente. Cela nous a permis de constater que certains facteurs étaient trop favorisés par notre système d'allocation rendant ainsi l'accès de certains autres malades pénalisé.

Cette première étude portait sur les 2 053 candidats inscrits en liste d'attente cardiaque entre 2010 et 2013. Ainsi nous avons trouvé 7 facteurs associés à un risque de mortalité élevé dont 4 associés à une sévérité de l'insuffisance cardiaque (malade hospitalisé à l'inscription, niveau élevé de peptides natriurétiques, haute pression artérielle pulmonaire et dysfonction

rénale mesurée par un faible débit de filtration glomérulaire) et 3 non spécifiques de l'insuffisance cardiaque mais associés à un faible accès à la greffe (le groupe sanguin, l'âge, l'indice de masse corporel élevé).

Ces résultats ont permis de mettre en évidence des failles dans le système actuel d'allocation des greffons cardiaques et d'éclairer les choix méthodologiques de l'étude sur l'élaboration d'un score de prédiction de mortalité en liste d'attente (le CRS), première étape de réalisation d'un nouveau score d'allocation des greffons cardiaques en France.

Nous avons aussi pris en compte une autre particularité importante de la dynamique de la liste d'attente : les individus d'une même équipe se ressemblent plus que les autres et sont soumis aux mêmes facteurs équipe.

Les modèles multiniveaux permettent la séparation des effets de contexte (caractéristiques des groupes) et de composition (caractéristiques des individus). Nous avons ainsi mis en évidence des disparités d'accès à la greffe cardiaque selon les équipes et expliqué une grande partie de ces disparités. En plus des facteurs liés aux receveurs déterminés dans la première étude, nous avons déterminés les facteurs équipe à prendre en compte (le taux de prélèvement dans la région de l'équipe, le taux de SU de l'équipe et le taux de refus de l'équipe) pour mieux ajuster. Au final, parmi les 23 équipes de greffe en France, 2 avaient un meilleur accès à la greffe et 3 un accès défavorisé en prenant en compte l'effet centre ajusté sur les facteurs des receveurs et des équipes ayant un lien avec l'accès à la greffe.

L'existence de ces disparités montre que le système d'allocation en place depuis plusieurs années n'est plus aussi efficace en termes d'équité d'accès.

Les résultats obtenus dans ces études s'intègrent bien dans les données internationales connues avec des particularités françaises et vont plus loin en éclairant le choix méthodologique des études sur lesquelles se base le nouveau score d'allocation des greffons cardiaques.

La description du parcours hospitalier des patients en amont de la transplantation enrichit les données des registres nationaux de transplantation qui précisent les caractéristiques cliniques et biologiques des patients et leur prise en charge médicale au moment de la transplantation.

Les caractéristiques des greffés cardiaques de notre étude comparées à celles publiées dans les autres registres de greffe internationaux principaux montrent des similarités sur l'âge (avec notamment la proportion de plus de 55 ans avoisinant les 40%), ainsi que sur la répartition selon le sexe (avec plus de 70% d'hommes) et les indications de greffe.

Les informations de parcours de soin étant novatrices, nous n'avons pas la possibilité de les comparer à d'autres pays. Cependant l'analyse des nombreuses études de prise en charge de l'insuffisance cardiaque montre que les patients transplantés, qui ont de façon prédominante une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, sont plus jeunes (moyenne \pm SD : 48 ± 15 ans) et plus souvent des hommes (74%) que les insuffisants cardiaques chroniques ambulatoires (93;109;110) ou hospitalisés pour insuffisance cardiaque (100;103;104;106;107;109-114).

Une étude très récente sur les données de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) sur les greffés cardiaques entre 2003 et 2012 dont l'objectif était de produire un score de prédiction des séjours hospitaliers de longue durée, indiquait une médiane durée de séjour de 14 jours (écart inter quartiles 10-20) et une proportion de mortalité durant le séjour de greffe de 5,7% (102). Cette étude mettait en évidence des durées plus longues de séjour de greffe pour les greffés cardiaques avec un débit de filtration glomérulaire faible (≤ 30 ml/min), des antécédents de dialyse, d'assistance mécanique ou d'ECMO avant la greffe et de sévérité avancé (1a status >21 jours).

La différence observée avec notre étude, dont la médiane de la durée jusque la greffe était à 5 jours (0-16) avec une médiane de la durée totale du séjour de greffe de 39 jours (26-62), pouvait s'expliquer par la proportion de patients avec une assistance mécanique, une ECMO ou sous dialyse qui est plus élevée en France. En effet, le système d'allocation des greffons cardiaques favorisait ces patients.

D'autre part, la proportion de décès hospitaliers durant le séjour de greffe plus élevée en France pourrait s'expliquer par le recrutement des malades (notamment les indications et les assistances) ainsi que des pratiques médicales différentes.

7.2 Les limites et les perspectives

7.2.1 Les particularités du système Français

Le système d'allocation des greffons cardiaques évalué ici est unique et très spécifique. La mise en place des priorités nationale (SU1 et SU2) en 2004 a eu lieu au début de la mise en place des assistances cardiaques. Le système permettait de gérer les patients les plus

graves en favorisant ceux sous assistance circulatoire extracorporelle (ECMO) (SU1) et ceux placés sous assistance de longue durée avec des complications ne permettant pas la poursuite de ces traitements (SU2). L'objectif était plutôt d'éviter la mise en place d'assistance à long terme contrairement au système américain dans lequel les patients sous assistance circulatoire (MCS) représentent environ 40% avec une minorité d'ECMO (21). Progressivement la place de l'assistance comme pont vers la greffe a été aussi mise en place en France (SU3 en 2013) mais elle représente une faible proportion. Ce qui oppose principalement les systèmes d'Eurotransplant et de la France au système américain qui repose surtout sur l'état médical des patients, est la prise en compte en Europe des risques de décès sur liste d'attente de greffe et en post greffe dans les nouveaux systèmes d'allocation (17;18;21).

Malgré ces spécificités, les évaluations utilisées dans la thèse, grâce aux méthodes appropriées, sont reproductibles dans n'importe quel autre pays car les problématiques sont proches.

D'autre part, le nombre d'équipes françaises est faible (n=23) ce qui induit une diminution de la variance globale. Cela nous incite à la prudence sur l'interprétation des pourcentages de variance expliquée par les différents ajustements mais ne remet pas en cause l'interprétation de la variabilité inter équipe. Une validation croisée sera utile sur la période 2016-2017 (les données 2017 ne sont pas encore validées) pour vérifier le maintien de 57% de diminution de la variabilité inter-équipes après ajustement sur les facteurs équipes.

Par ailleurs, le contexte social, de précarité voir ethnique ou génétique ne sont pas pris en compte dans nos études alors que les USA essaient de les prendre dans un contexte de prise en charge très différent. De fait, la notion d'ethnie n'est pas collectée en France.

7.2.1 L'évaluation du système actuel d'allocation des greffons cardiaques

Le système d'allocation a toujours été basé sur une allocation aux équipes de greffe, selon un schéma alliant la compatibilité entre le donneur et le receveur (groupe sanguin...) et la distance séparant les équipes de prélèvement et de greffe. Ce système d'allocation a été modifié en 2004 pour prendre en compte des malades dont l'état médical très détérioré nécessitait la pose d'une assistance cardiaque lourde et onéreuse. Cela permettrait d'éviter des complications liées à l'utilisation de ces assistances tout en diminuant le nombre de décès en liste d'attente.

Dans nos analyses et selon le principe d'équité, nous avons postulé que tous les malades devraient avoir le même accès à la greffe et le même risque de décès sur la liste et nous avons mesuré les écarts à ces hypothèses. Selon le principe d'urgence, les difficultés d'accès à la greffe prévisibles ont été contrebalancées par des priorités données aux malades les plus graves, plus exposés au risque de décès. Ceux-ci ont été favorisés par le système pour réduire ce risque. Nos analyses ont permis de mettre en évidence des dysfonctionnements du système d'allocation actuel : certains malades ayant un meilleur (ou moins bon) accès que les autres. Cela a étayé les discussions sur un nouveau système qui permettrait de rééquilibrer ces risques en allouant les greffons aux candidats et non aux équipes de greffe et en intégrant la notion de bénéfice par la mise en place d'un filtre sur la survie post greffe.

7.2.2 L'évaluation du nouveau système d'allocation des greffons cardiaques (score cœur)

L'utilisation des méthodes prenant en compte les risques concurrents a permis une interprétation pratique des risques liés à l'accès à la greffe. Nous avons développé des analyses qui ont permis de mettre en évidence des dysfonctionnements du système d'allocation actuel et qui pourront être réutilisées pour évaluer le nouveau système. Le nouveau score réussira-t-il à diminuer les décès en liste d'attente et plus particulièrement celui des candidats de groupe O dont l'attente prolongée augmentait le risque de décès sur la liste ? Nous serons en capacité de l'évaluer et de comparer les résultats avant-après.

7.2.3 Les évaluations associées au PMSI

L'analyse des données du PMSI a permis de caractériser le parcours hospitalier des greffés cardiaques en amont de la greffe mais aussi après la greffe. Ces derniers résultats non encore diffusés seront approfondis.

L'absence de numéro unique (NIR) ne permet pas de rapprocher les bases entre elles. Cela aurait permis de confronter la base réelle des inscrits en liste d'attente (CRISTAL) avec celle plus large des bénéficiaires de séjours hospitaliers afin de retracer le parcours précis de chaque candidat. Cela aurait aussi aidé à mieux comprendre l'évolution de l'état médical des malades qui deviennent très urgents et qui sont placés sous priorité nationale (SU).

La protection des données individuelles ne permet pas non plus à l'Agence d'avoir les dates précises des séjours. Cela conduit donc à une complexité des analyses et à une imprécision sur les analyses des séjours.

Ces analyses pourront être poursuivies en utilisant le rapprochement entre les deux bases de données de façon indirecte en utilisant les informations relatives à l'établissement de santé siège de la greffe, la date des soins en mois et années ; l'âge du receveur en années, le sexe et le lieu de résidence. Des analyses préliminaires nous encouragent à poursuivre mais en prenant un plan plus large grâce aux données du SNDS.

7.2.4 L'évaluation des traitements associés et évaluation du besoin de greffe cardiaque en France avec le SNDS

Le système national des données de santé (SNDS qui remplace le SNIIRAM (Système d'information inter régimes de l'assurance maladie)) a été créé afin d'améliorer la qualité des soins et de contribuer à une meilleure gestion des dépenses de santé. Le SNDS est le système d'information contenant toutes les informations de remboursement des prestations et des actes réalisés en France comprenant tous les régimes de l'Assurance Maladie ainsi que les données du PMSI. Il offre une perspective d'analyse plus large en permettant de compléter les données cliniques de CRISTAL par des données de consommation de soins ambulatoires et hospitaliers dont la saisie est basée sur le remboursement.

Nous avons obtenus les informations du SNDS mais hors délais imposés par la thèse et n'avons pu analyser les consommations de soins dans leur ensemble et estimer le besoin en greffe cardiaque comme initialement envisagé. Nous avons cependant réalisé toutes les étapes permettant d'obtenir ces informations sur le long terme et pour tous les organes. Le travail sera donc poursuivi pour évaluer les traitements associés ainsi que le parcours plus large des malades (y compris en dehors des soins dispensés à l'hôpital) que ce soit en amont ou aval de la greffe.

En effet, nous disposons d'un acte particulier pour les greffes d'organes qui nous permet de bien cibler nos malades mais cela n'est pas vrai pour les inscrits sur la liste d'attente. Or certains n'arrivent jamais à la greffe. Or nous souhaitons caractériser ces malades pour déterminer parmi tous les assurés ceux qui auraient besoin d'une greffe mais qui ne seraient pas orientés vers une équipe de greffe. Des analyses préliminaires sur les données du PMSI nous encouragent dans cette voie.

L'inscription sur la liste d'attente sera considérée comme le gold-standard et il sera recherché les variables et leurs combinaisons éventuelles dans la base du SNDS permettant le meilleur appariement possible. La qualité de cet appariement pourra être réalisée sur les patients d'une période donnée et testée sur ceux d'une autre période.

Après obtention des meilleurs variables prédictives d'une inscription en liste d'attente, il sera possible d'analyser les consommations de soins qu'elles soient relatives aux traitements médicamenteux ou aux assistances mécaniques et d'analyser les parcours de soins hospitaliers et ambulatoires. Grâce à l'appariement avec CRISTAL ces parcours pourront être affinés avec les données médicales.

Le besoin en greffe cardiaque sera estimé, parmi les assurés présents dans le SNDS. L'évaluation de ce besoin sera modulée et quantifiée, selon les informations disponibles comme les caractéristiques des patients, leurs comorbidités, leur prise en charge.

7.2.1 Application aux autres organes

Grâce au réseau d'insuffisance rénale terminale (REIN), seules des études sur les parcours des insuffisants rénaux ont déjà été largement diffusées.

Toutes les méthodes ou analyses utilisées pourront être appliquées aux autres organes (rein, foie, poumon, pancréas) en fonction de leur pertinence.

Nous envisageons notamment de réaliser l'étude sur le parcours de soin dans le cas de la greffe pulmonaire qui présente aussi un enjeu majeur avec de nouvelles thérapies de support mécanique et pharmacologique et une augmentation de l'âge des malades atteints d'insuffisance respiratoire.

8 Conclusion

Ce travail a permis de caractériser les candidats inscrits en liste d'attente de greffe cardiaque et de déterminer les facteurs associés à des difficultés d'accès à la greffe que ce soit au niveau individuel ou de l'équipe de greffe. Ces recherches ont permis de clarifier les méthodologies dans l'application directe d'une allocation d'un traitement rare à des candidats nombreux.

La mise en évidence de disparités non seulement médicales mais aussi géographiques et structurelles nous a permis d'étayer la discussion sur la mise en place d'un nouveau score d'attribution des greffons cardiaques en France. Ce nouveau système basé sur l'état clinique individuel des candidats tout en modérant le sur-risque de décès post greffe devrait permettre de réduire ces disparités. Il a été mis en place le 2 janvier 2018. L'attribution au patient plutôt qu'à l'équipe de greffe devrait être plus pertinente. Les méthodologies utilisées permettront d'évaluer précisément ces répercussions.

Ces études montrent l'état des lieux avec un modèle dans lequel l'accès à la greffe est basé sur une stratégie du « juste à temps » sans priorisation des patients avec un VAD non compliqué. Le nouveau modèle de répartition des greffons cardiaques en France prend en compte la survie prédite après la transplantation ainsi que la survenue de dysfonctions rénale et hépatique en plus de la survenue de complications liées au dispositif des patients avec un VAD. Ces modifications sont susceptibles de modifier le parcours hospitaliers en amont de la transplantation qu'il faudra évaluer.

Enfin, l'étude plus particulière du parcours des receveurs dans l'année précédant leur séjour de greffe montre la spécificité de ces insuffisants cardiaques en phase terminale. Ce parcours comporte de nombreuses hospitalisations majoritairement liées à leur dysfonction cardiaque dans des services de réanimation ou de soins intensifs ainsi qu'un recours important à des dispositifs médicamenteux ou mécaniques d'assistance cardiaque et des séjours en soins de suite et de réadaptation.

Cette utilisation des données du PMSI ouvre la voie de la caractérisation de ces malades qui se poursuivra par l'analyse des données du SNDS qui permettra de déterminer les parcours de soins non hospitaliers, les traitements associés ainsi que l'élaboration de profils des candidats, indispensable étape pour estimer les besoins en greffe cardiaque.

9 Annexes

9.1 Glossaire

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

MCO : Médecine chirurgie et obstétrique

MCS : Mechanical circulatory support

NYHA : New York Heart Association

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SNDS : système national des données de santé remplace le SNIIRAM : systèmes d'information inter-régime de l'Assurance maladie

SSR : Soins de suite et de réadaptation

Abbreviations article 1:

ALAT: alanine aminotransferase

BMI: body mass index

csHR: cause-specific hazard ratio

ECMO: extra corporeal membrane oxygenation

GFR: glomerular filtration rate

HU: high-urgency status

MCS: mechanical circulatory support

MDRD: modification of the diet in renal disease

sHR: sub-distribution hazard ratio

95%CI: 95% confidence interval

9.1 Article 1

OPEN

Access to Heart Transplantation: A Proper Analysis of the Competing Risks of Death and Transplantation Is Required to Optimize Graft Allocation

Christelle Cantrelle, MS,¹ Camille Legeai, MD, MS,¹ Aurélien Latouche, PhD,² Philippe Tuppin, MD, PhD,³ Carine Jasseron, PhD,¹ Laurent Sebbag, MD,⁴ Olivier Bastien, MD, PhD,¹ and Richard Dorent, MD¹

Background. Heart allocation systems are usually urgency-based, offering grafts to candidates at high risk of waitlist mortality. In the context of a revision of the heart allocation rules, we determined observed predictors of 1-year waitlist mortality in France, considering the competing risk of transplantation, to determine which candidate subgroups are favored or disadvantaged by the current allocation system. **Methods.** Patients registered on the French heart waitlist between 2010 and 2013 were included. Cox cause-specific hazards and Fine and Gray subdistribution hazards were used to determine candidate characteristics associated with waitlist mortality and access to transplantation. **Results.** Of the 2053 candidates, 7 variables were associated with 1-year waitlist mortality by the Fine and Gray method including 4 candidate characteristics related to heart failure severity (hospitalization at listing, serum natriuretic peptide level, systolic pulmonary artery pressure, and glomerular filtration rate) and 3 characteristics not associated with heart failure severity but with lower access to transplantation (blood type, age, and body mass index). Observed waitlist mortality for candidates on mechanical circulatory support was like that of others. **Conclusions.** The heart allocation system strongly modifies the risk of pretransplant mortality related to heart failure severity. An in-depth competing risk analysis is therefore a more appropriate method to evaluate graft allocation systems. This knowledge should help to prioritize candidates in the context of a limited donor pool.

(*Transplantation Direct* 2017;3: e198; doi: 10.1097/TXD.0000000000000711. Published online 18 July, 2017.)

Heart transplantation is the preferred option for medically refractory advanced heart failure,¹⁻⁴ improving survival,⁵ and quality of life.

Aside from rejection and complications of immunosuppressive therapies, the main limitation of transplantation is restricted access due to the low number of available grafts compared with the number of candidates registered on the waitlist.

Current allocation rules based on candidate heart severity are under review in various countries.⁶⁻⁸

In 2004, a new allocation system was implemented in France, allocating hearts primarily based on medical urgency (Figure 1). This high-urgency (HU) based system grants priority status to candidates on intravenous inotropes or temporary mechanical circulatory support (MCS) (HU1-status) and those on long-term MCS with device-related

Received 27 February 2017. Revision requested 11 April 2017.

Accepted 5 May 2017.

¹ Agence de la Biomédecine, Saint Denis, France.

² Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France.

³ Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France.

⁴ Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

The authors declare no conflicts of interest.

C.C. participated in the study concept and design, statistical analysis, interpretation of results, and writing of the article. C.L. participated in the study concept and design, interpretation of results, writing of the article, and critical revision of the article. A.L. participated in the study concept, interpretation of results, and critical revision of the article. P.T. participated in the study concept, interpretation of results, and critical revision of the article. C.J. participated in the critical revision of the article. L.S. participated in the critical revision of the article. O.B. participated in the interpretation of results and critical revision of the article. R.D. participated in

the study concept, interpretation of results, writing of the article, and study supervision.

Correspondence: Christelle Cantrelle, MS, Agence de la Biomédecine, 1 Avenue du Stade de France, 93210 Saint-Denis, France. (christelle.cantrelle@biomedecine.fr).

Supplemental digital content (SDC) is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site (www.transplantationdirect.com).

Copyright © 2017 The Author(s). Transplantation Direct. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

ISSN: 2373-8731

DOI: 10.1097/TXD.0000000000000711

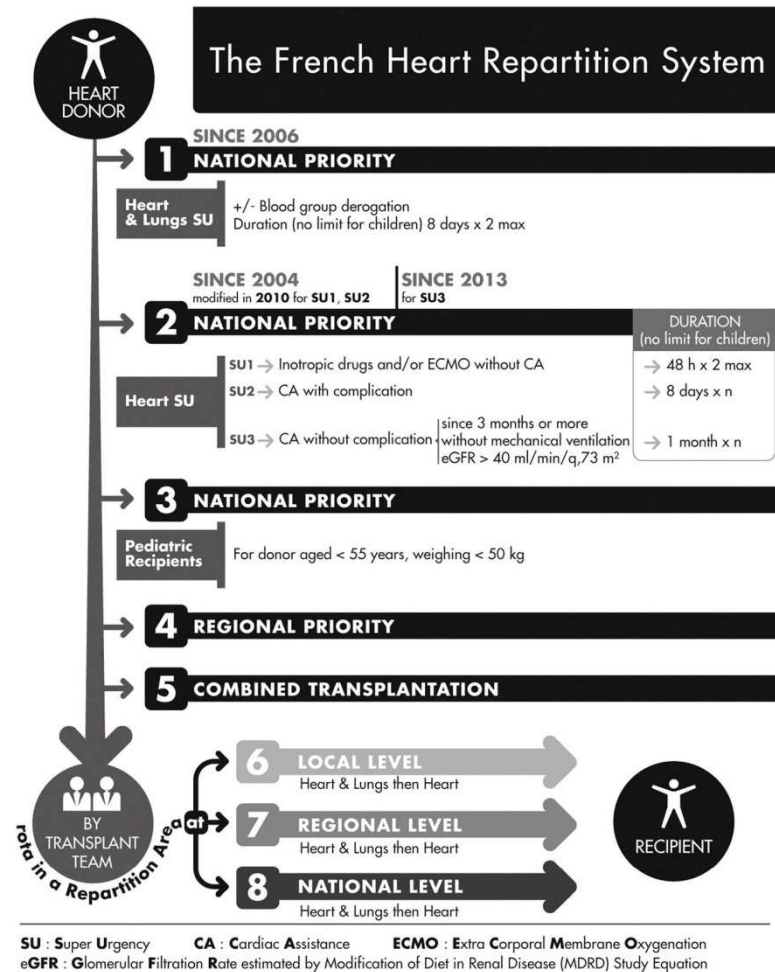


FIGURE 1. Schematic representation of the French heart allocation system. Preference is given to high priority level (SU) patients who are waiting for a heart-lung transplant. Priority access is given to candidates who are on circulatory support (IV inotrope, ECMO), and would be at high risk of needing a ventricular assist device (VAD) or total artificial heart (SU1), or candidates who have had an infection or complication after left ventricular assist device (SU2). Then, children have priority access to transplantation based on their specific characteristics (morphology and morbidity): the organs of a donor younger 55 years and weighing less than 50 kg will preferentially go to a child. In the absence of priorities and the need for a combined transplantation, the order of the propositions is based on a rotation that allows for local variation and practices within a hierarchy from local (same hospital or a network) to regional or national levels.

complications (HU2 status).⁹ In 2015, 56% of candidates who underwent transplantation in France had an HU status at the time of transplantation.

Despite this approach designed to reduce waiting list mortality, the rate of death or delisting due to worsening medical condition was as high as 25.8 per 100 candidate years in 2015.¹⁰ Furthermore, the 1-year cumulative incidence of death on the waitlist, considering access to transplantation as a competing event, was surprisingly higher in elective candidates than in those listed as HU status (10%; 95% confidence interval [CI], 8-11 for HU1; 7%; 95% CI, 4-11 for HU2; and 15%; 95%CI, 14-17 for non-HU candidates¹⁰). These results show that the current allocation system may overprioritize HU candidates relative to the others. Within this context, the French national transplantation agency initiated studies to assess the current allocation system to develop a more effective and equitable allocation system.¹¹ One goal was to develop a waiting list mortality risk score from

commonly available candidate variables not related to medical practice or assessment.¹² Here, we aimed to determine which candidate subgroups are favored or disadvantaged by the current allocation system using competing risk survival analyses.

MATERIALS AND METHODS

Population and Data

We used data collected from the French national database CRISTAL, which is comprised of demographic, clinical, and biological data concerning all patients registered on the waitlist for heart transplantation. Data are collected by the transplant teams at listing, at the time of transplantation, and annually thereafter. Withdrawals from the waiting list and deaths of listed patients are notified prospectively. The quality of the recorded data is set to a high standard as CRISTAL is the primary tool for organ allocation in France.

The study population comprised all patients registered on the national waitlist for heart transplantation between January 2010 and December 2013. Patients were followed up for 1 year after their registration. Baseline clinical characteristics of the patients were those recorded at registration.

Missing values for relevant covariates (items described in Table 1) were substituted with values obtained by multiple imputations per a Markov chain Monte Carlo approach with uninformative prior information (SAS MI procedure). The SAS MIANALYZE procedure was used to combine the results of the analyses throughout the 20 imputed data sets.¹³

Variables with more than 20% missing data were excluded from the analysis (date of primary diagnosis, heart rate, left ventricular end diastolic diameter, factor V, and INR values).

Statistical Analysis

We first categorized the patients per their 1-year waiting list outcome: (1) transplanted patient group, (2) died on the waiting list or delisted for worsening medical condition patient group, (3) event-free patient group, consisting of patients remaining on the waiting list or those who were delisted for reasons other than transplantation or worsening medical condition. Categorization of continuous variables was done per medical relevance, proportional hazards assumption, and graphic analysis of the relationship between continuous variable, modeled as restricted cubic splines, and outcomes. They are finally presented as categorical variables, reported as frequencies (%).

Time-to-event was defined as the time from registration to delisting (transplantation, death and delisting for worsening medical condition, or withdrawal from the waitlist for other reasons) or end of follow-up for patients who remained on the waitlist.

Death on the waiting list and transplantation are competing events because when a patient undergoes a transplantation, he is no longer at risk of dying while on the waiting list. Conversely, someone who dies on the waiting list is no longer eligible for transplantation. A cause-specific hazards ratio (csHR) determined by a Cox model and a subdistribution hazard ratio (sHR) determined by a Fine and Gray model¹⁴ were used to identify factors associated with 1-year waiting list mortality and access to transplantation in univariate and multivariable analyses.¹⁵ The csHR for death gives an estimation of the risk of death independent of the access to transplantation, whereas the sHR for 1-year waiting list mortality gives an estimation of the resulting risk of death considering access to transplantation.

Selection of numerous potential predictors was made in 2 steps: we initially included all factors associated with access to transplantation or death on the waitlist with a *P* value less than 0.20 by univariate analysis, using cause-specific proportional and subdistribution hazard models. Then, we constructed final models for sHR and CsHR, step by step, selecting factors with a significance of *P* less than 0.05.

Results obtained from the 2 sets of models (csHR and sHR) are presented considering, in 1 case, death as the event and transplantation as the competing event, and in the other, transplantation as the event and death as the competing event.¹⁶

Differences between those 2 methods can be interpreted as follows for candidates with more severe disease who have priority. If they are prioritized via the allocation system, their

access to transplantation, independent of their high risk of death, is elevated, and the csHR for transplantation is high. Because they have better access to transplantation than others, the resulting risk of death on the waiting list (estimated by sHR for death) of candidates with more severe disease is lower than their inherent risk of death.

Proportional assumption was verified by the score test and graphical tools based on scaled Schoenfeld residuals.

We used the Expected Brier Score to assess the predictive power of the models obtained.¹⁷

All analyses were performed using SAS Guide V7.1. The validity of the final model was verified using the *cmprsk* and *pec* R packages from R 2.13.1 software.

RESULTS

Patients

Of the 2053 patients registered on the waitlist for heart transplantation between January 2010 and December 2013, 1349 underwent transplantation within 1 year of listing, 233 died, and 41 were delisted for a worsening medical condition. The event-free group included 369 patients remaining on the waitlist and 61 patients delisted for reasons other than a worsening medical condition (50 improved patients, 3 cancellations, and 8 patients who declined transplantation).

Table 1 shows the characteristics of the 2053 candidates: 26% were female, 7% were pediatric cases (<18 years), 40% were older than 55 years, 73% had no history of cardiac surgery, and 43% were not at risk to be sensitized. The primary transplant indication was dilated cardiomyopathy (46%), followed by ischemic cardiomyopathy (32%). Valvular and congenital heart diseases accounted for 10% of the indications. Half of the patients waited for transplantation at home and half at hospital or in an intensive care unit (ICU). Forty-eight percent of candidates had high BNP/NT-proBNP plasma levels (BNP > 400 pg/mL – NT-proBNP > 2000 pg/mL). Among the candidates, 45% were in NYHA class IV, 13% were supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or an intra-aortic balloon pump, and 8% had long-term MCS (total artificial heart or left ventricular assist device). Inotropic infusions were used in 19% of patients and 23% received resynchronization therapy, whereas 59% had a defibrillator. Fourteen percent of candidates had diabetes mellitus and 13% a body mass index (BMI) higher than 30 kg·m⁻². Some patients presented comorbidities such as a glomerular filtration rate (GFR) less than 50 mL/min per 1.73 m² (23%), bilirubin level of 50 µmol/L or greater (6%), or alanine aminotransferase of 71 U/L or greater (15%). Serum sodium at registration was less than 136 mmol/L in 38% of patients and 44% were receiving a vitamin K antagonist. The hematocrit was less than 37% in 41% of patients.

Survival Analysis

Results of the univariate analysis are summarized in Table S1, SDC (<http://links.lww.com/TXD/A50>). Fifteen variables, independently associated with death on the waitlist or access to transplantation, were considered in the final multivariable analysis (Table 2).

The comparison between csHR and sHR risks for transplantation and death, among factors which are associated with mortality on the waitlist, made it possible to identify

TABLE 1.
Candidate characteristics according to 1-year postregistration status (N = 2053 registered on the cardiac waitlist between 2010 and 2013)

	n (%)	Transplanted, N = 1349	Dead or delisted for worsening, N = 274	Remained on the waitlist, ^a N = 430	% Missing value
Candidate characteristics					
Blood type					—
A	909 (44)	20.7	66.8	12.5	
AB	96 (5)	9.4	77.1	13.5	
B	225 (11)	13.3	76.4	10.2	
O	823 (40)	24.7	60.3	15.1	
Age, years					—
0-17	138 (7)	8.0	72.5	19.6	
18-54	1084 (53)	22.0	67.4	10.5	
≥55	831 (40)	21.7	62.3	16.0	
Sex					—
Female	530 (26)	15.5	72.3	12.3	
Male	1523 (74)	22.8	63.4	13.7	
BMI, kg m ⁻²					—
<25	1191 (58)	16.0	71.6	12.3	
25-30	604 (29)	24.8	61.8	13.4	
≥ 30	258 (13)	34.5	47.7	17.8	
Sensitization					
No sensitization	880 (43)	19.8	67.9	12.4	1.2
Sensitization	690 (34)	26.9	60.9	12.2	
At risk for sensitization ^b	458 (22)	14.3	68.9	16.9	
History of cardiac surgery					1.4
No	1490 (73)	20.0	66.9	13.1	
Yes	534 (26)	23.7	62.3	14.0	
Primary diagnosis					—
Dilated cardiomyopathy	948 (46)	20.4	67.4	12.2	
Coronary artery disease	658 (32)	22.2	64.0	13.8	
Valvular cardiomyopathy	112 (5)	23.2	64.3	12.5	
Congenital heart disease	111 (5)	28.8	58.6	12.6	
Others	224 (11)	14.7	67.9	17.4	
Severity of heart disease					
NYHA class IV					2.7
No	1081 (53)	29.5	61.0	9.5	
Yes	917 (45)	10.9	71.2	17.8	
Place of care					1.4
At home	1046 (51)	32.3	60.3	7.4	
Hospital or intensive care unit	990 (48)	9.0	71.4	19.6	
MCS					1.6
No MCS	1593 (78)	23.7	65.4	11.0	
Temporary MCS ^c	260 (13)	6.4	68.4	25.2	
Long-term MCS ^d	168 (8)	17.9	64.9	17.3	
Inotropic infusion					2.5
No	1616 (79)	24.0	63.0	13.1	
Yes	386 (19)	8.6	76.9	14.5	
Left ventricular ejection fraction					5.9
≤ 20%	1059 (52)	19.2	67.1	13.7	
20-40%	599 (29)	24.7	63.4	11.8	
≥40%	205 (10)	22.4	63.9	13.7	
Nonapplicable for technical or medical reasons	69 (3)	8.9	70.6	20.5	
High natriuretic peptides plasma level ^e					14.3
No	344 (17)	34.5	59.8	5.7	
Yes	979 (48)	19.9	67.6	12.4	
Not applicable ^f	437 (21)	11.0	65.9	23.1	
Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg					8.1
<41	569 (28)	25.8	66.0	8.2	
≥41	948 (46)	22.3	63.7	14.0	

Continued next page

TABLE 1. (Continued)

	n (%)	Transplanted, N = 1349	Dead or delisted for worsening, N = 274	Remained on the waitlist, ^a N = 430	% Missing value
Not done ^g	369 (18)	10.2	70.5	19.4	
Pulmonary vascular resistance (Wood units)					10.5
<3	1114 (54)	26.8	62.4	10.8	
≥3	558 (27)	16.5	68.8	14.7	
Not done ^g	381 (19)	10.2	70.9	18.9	
Ascites					8.9
No	1676 (82)	21.9	65.6	12.5	
Yes	194 (9)	12.8	66.8	20.4	
Defibrillator					2.4
No	787 (38)	13.9	69.1	17.1	
Yes	1216 (59)	25.6	63.5	10.9	
Cardiac resynchronisation therapy					9.3
No	1515 (74)	20.3	65.7	14.0	
Yes	537 (26)	22.7	65.7	11.5	
Arrhythmia					6.1
No	1031 (50)	23.4	62.9	13.7	
Yes	897 (44)	18.1	68.9	12.9	
Serum sodium at registration, mmol/L					4.1
<136	780 (38)	15.7	67.4	16.8	
≥136	1189 (58)	24.4	64.6	11.1	
Hematocrit (%)					7.8
<37	834 (41)	14.2	66.6	19.1	
≥37	1059 (52)	26.3	65.0	8.8	
Risk factors					
Diabetes mellitus					2.2
No	1728 (84)	20.7	67.0	12.3	
Yes	280 (14)	22.4	58.0	19.6	
Tabacco use					5.4
No	836 (41)	17.3	68.1	14.6	
Yes	1106 (54)	24.0	63.7	12.3	
Comorbidities					
GFR (MDRD) <50 mL/min per 1.73 m ²					7.8
No	1386 (68)	22.9	65.9	11.2	
Yes	477 (23)	15.9	65.9	18.3	
Dialysis	30 (1)	13.3	53.2	33.5	
Bilirubin level, μmol/L					
<35	1631 (79)	22.7	65.3	12.0	
35-50	161 (8)	15.9	65.3	18.8	
≥50	128 (6)	5.5	71.7	22.8	
ALAT, U/L					6.6
<71	1607 (78)	22.8	64.6	12.6	
≥71	310 (15)	11.6	71.2	17.2	
Prothrombin rate, %					7.5
<50	115 (6)	5.5	70.5	24.1	
50-70	296 (14)	11.2	69.5	19.2	
>70	581 (28)	19.6	66.9	13.4	
Vitamin K antagonist	908 (44)	27.1	63.0	9.9	
Serum protein, g/L					11.5
<55	210 (10)	10.5	67.1	22.4	
55-75	1416 (69)	21.3	64.8	13.9	
>75	427 (21)	24.8	68.1	7.0	

^a Remained on the waitlist or delisted for other reason.^b At risk for sensitization, history of pregnancy, retransplantation, previous transfusion.^c Temporary MCS, balloon, or ECMO.^d Long-term MCS, total artificial heart or ventricular assist devices.^e High natriuretic peptides plasma level = BNP > 400 pg/mL – ProBNP > 2000 pg/mL.^f Not applicable for patients with MCS.^g Not done, for technical reasons catheterization was not done.

TABLE 2.
Multivariable cause specific and subdistribution regression models for transplantation and death or removal for worsening medical condition while on the waitlist in the presence of competing risk

	Transplantation		Death or delisting for worsening		Event, transplantation; competing event, death or delisting for worsening		Event, death or delisting for worsening; competing event, transplantation	
	Adjusted csHR 1	95% CI	Adjusted csHR 2	95% CI	Adjusted sHR 1	95% CI	Adjusted sHR 2	95% CI
Candidate characteristics								
Blood type								
A	0.7	0.63-0.89	1.0	0.65-1.62	0.7	0.62-0.89	1.3	0.84-2.17
AB	1.1	0.86-1.50	1.4	0.68-2.77	1.1	0.79-1.44	1.4	0.67-2.81
B	1		1		1		1	—
O	0.6	0.46-0.66	1.1	0.71-1.75	0.6	0.48-0.70	1.6	1.01-2.61
Age, years								
0-17	0.8	0.65-1.03	1.4	0.83-2.22	0.8	0.59-0.95	1.9	1.18-3.16
18-54	1		1		1		1	—
≥55	1.0	0.87-1.10	1.7	1.32-2.27	0.9	0.78-1.00	1.7	1.27-2.21
Sex								
Female	1.3	1.13-1.49	1.0	0.74-1.41	1.3	1.10-1.45	0.9	0.62-1.20
Male	1		1		1		1	—
BMI, kg.m ⁻²								
<25	1		1		1		1	—
25-30	0.8	0.71-0.92	1.0	0.74-1.33	0.8	0.70-0.92	1.1	0.83-1.52
≥30	0.5	0.42-0.62	1.3	0.90-1.83	0.5	0.43-0.64	2.0	1.38-2.79
Sensitization								
No sensitization	1		1		1		1	—
Sensitization	0.6	0.54-0.70	0.7	0.48-0.89	0.7	0.61-0.80	1.0	0.75-1.37
At risk for sensitization ^a	1.1	0.90-1.23	1.4	1.00-2.02	0.9	0.78-1.10	1.2	0.84-1.65
Severity of heart disease								
NYHA class IV								
No	1		1		1		1	—
Yes	1.3	1.14-1.50	1.4	1.05-1.96	1.2	1.01-1.34	1.2	0.86-1.60
Place of care								
At home	1		1		1		1	—
Hospital or intensive care unit	1.7	1.41-1.96	3.4	2.34-4.99	1.3	1.11-1.54	2.4	1.62-3.43
MCS								
No MCS	1		1		1		1	—
Temporary MCS ^b	1.4	1.06-1.90	1.3	0.73-2.32	1.2	0.86-1.80	0.8	0.49-1.41
Long-term MCS ^c	0.7	0.53-1.04	0.4	0.20-0.75	1.1	0.72-1.60	0.6	0.32-1.14
Inotropic infusion								
No	1		1		1		1	—
Yes	1.5	1.28-1.83	1.1	0.74-1.66	1.5	1.18-1.78	0.7	0.48-1.12
High natriuretic peptides plasma level ^d								
No	1		1		1		1	—
Yes	1.2	0.99-1.37	1.9	1.14-3.06	1.1	0.94-1.29	1.7	1.05-2.82
Not applicable ^e	1.5	1.08-2.05	5.3	2.62-10.5	1.0	0.68-1.45	3.1	1.60-6.02
Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg								
<41	1		1		1		1	—
≥41	0.9	0.81-1.07	1.4	0.96-1.94	0.9	0.81-1.06	1.5	1.03-2.10
Not done ^f	1.2	0.97-1.43	1.2	0.81-1.92	1.1	0.91-1.39	1.2	0.77-1.83
Arrhythmia								
No	1		1		1		1	—
Yes	1.2	1.11-1.40	0.9	0.68-1.17	1.2	1.11-1.41	0.9	0.69-1.17
Comorbidities								
GFR (MDRD) <50 mL/min per 1.73 m ²								
No	1		1		1		1	—
Yes	1.2	1.02-1.35	1.7	1.24-2.25	1.0	0.90-1.21	1.4	1.06-1.92
Dialysis	1.1	0.64-1.76	3.4	1.67-6.85	0.6	0.35-1.18	2.7	1.27-5.60

Continued next page

TABLE 2. (Continued)

	Transplantation		Death or delisting for worsening		Event, transplantation; competing event, death or delisting for worsening		Event, death or delisting for worsening; competing event, transplantation	
	Adjusted csHR 1	95% CI	Adjusted csHR 2	95% CI	Adjusted sHR 1	95% CI	Adjusted sHR 2	95% CI
Bilirubin level, $\mu\text{mol/L}$								
<35	1		1		1		1	—
35-50	1.0	0.80-1.18	1.5	1.04-2.27	0.9	0.73-1.15	1.4	0.90-2.08
≥ 50	1.3	1.02-1.59	2.0	1.34-3.07	1.1	0.82-1.44	1.3	0.81-2.01
Prothrombin rate (%)								
<50	1.6	1.23-2.03	2.6	1.62-4.10	1.1	0.81-1.45	1.6	0.97-2.60
50-70	1.1	0.93-1.32	1.3	0.90-1.93	1.1	0.87-1.28	1.2	0.81-1.76
>70	1		1		1		1	—
Vitamin K antagonist	1.1	0.94-1.25	1.0	0.73-1.45	1.1	0.94-1.25	1.0	0.72-1.43

^a At risk for sensitization = history of pregnancy, retransplantation, previous transfusion.

^b Temporary MCS, balloon or ECMO.

^c Long-term MCS = total artificial heart or ventricular assist devices.

^d High natriuretic peptides plasma level = BNP > 400 pg/mL – ProBNP > 2000 pg/mL.

^e Not applicable for patients with MCS.

^f Not done, for technical reasons catheterization was not done.

ALAT, alanine aminotransferase.

those which are indicators of heart failure severity and those which are associated with poor access to transplantation.

Candidates With a Higher Risk of Death on the Waitlist Due to Lower Access to Transplantation

Blood group O candidates (vs group B) and candidates with a BMI of 25 kg/m^2 or less had lower access to transplantation (csHR1). These factors were not associated with death per se (csHR2). However, an increased risk of death on the waitlist became apparent in these patients when access to transplantation was considered (sHR2).

Similarly, patients younger than 18 years tended to have lower access to transplantation (csHR1), which led to a greater risk of death on the waiting list (sHR2). Of note, pediatric candidates did not have higher 1-year waiting list mortality when access to transplantation was not considered (csHR2).

Candidates With a Higher Risk of Death on the Waitlist Despite Better Access to Transplantation

Candidates hospitalized at listing had a higher risk of 1-year death due to heart failure than those who were cared for at home (csHR2). Similarly, patients with a GFR under $50 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ were at a higher risk of death (csHR2). These patients remained at higher risk of death on the waiting list when transplantation was considered as a competing event (sHR2), despite better access (csHR1),

Candidates With a Higher Risk of Death on the Waiting List Despite the Same Access to Transplantation

Candidates aged 55 years or older were at a higher risk of death before transplantation than those aged between 18 and 54 years (csHR2). However, their access to transplantation did not differ from that of other patients (csHR1) and therefore did not affect their resulting risk of death (sHR2), which was significantly higher than that of younger adults.

The risk of death of candidates with high plasma natriuretic peptide levels and high systolic pulmonary artery pressure was significantly greater when transplantation was

considered as a competing event (sHR2) as their access to transplantation was not significantly different from that of others (csHR1).

Other Candidates Have the Same Resulting Risk of Death on the Waiting List.

Candidates With Better Access to Transplantation Which Offsets Their Increased Risk of Death Due to Heart Failure

Candidates with severe heart failure (NYHA class IV symptoms), high serum bilirubin levels ($\geq 50 \mu\text{mol/L}$), or low prothrombin rates (<50%) had a higher risk of 1-year death on the waitlist (csHR2). They also had better access to transplantation (csHR1), which resulted in the same risk of death on the waitlist when access to transplantation was considered (sHR2).

Candidates With Less Access to Transplantation Which Offset Their Lower Risk of Death Due to Heart Failure

Sensitized candidates or those with long-term MCS had less access to transplantation (csHR1), whereas they had a lower risk of 1-year death on the waitlist due to heart failure (csHR2). Thus, their risk of death on the waitlist within the year after registration was the same as that of other candidates when considering transplantation as a competing event (sHR2).

Candidates With Good Access to Transplantation and the Same Risk of Death Due to Heart Failure

Female candidates and candidates on temporary MCS, as well as those on inotropic support at listing, had better access to transplantation (csHR1) leading to a 1-year waiting list survival rate like that of other patients (sHR2 near 1).

The validity of the model and the proportional hazard assumption were respected.

DISCUSSION

The primary objective of current urgency-based allocation systems is to reduce waiting list mortality. In the context of

graft shortage, we posit that equity for access to transplantation is ensured when all candidates on the waitlist have the same risk of death when considering access to transplantation as a competing event.

Here, we analyzed the determinants of waiting list mortality, including death and removal from the waitlist for worsening medical condition, using a competing risks analysis method that reports both Cox cause-specific hazards and Fine and Gray subdistribution hazards. The reason for using both methods is to distinguish between the effect of the candidates' medical condition and the effect of the allocation system rules.

The assessment of prognosis in heart failure is challenging. Demographics, functional status, filling pressure biomarkers, and renal and liver dysfunction have been associated with mortality in patients hospitalized for heart failure and have been incorporated into several prognostic models for in-hospital patients.¹⁸⁻²¹ Conversely, these variables have not been included in commonly used prognosis scores for ambulatory heart failure patients.^{22,23} The application of outpatient prognostic models to the waiting list heart failure population is likely not appropriate.

The severity of heart failure is per se associated with a high risk of death. The strength of this association is given by the csHR for death, which gives an estimation of the risk of death, independent of the access to transplantation. When patients with more severe disease are prioritized via the allocation system, they have better access to transplantation and their csHR for transplantation is high. The resulting risk of death of these patients while on the waitlist (estimated by sHR for death) is lower than their inherent risk of death because they have higher access to transplantation than others. The combination of both methods captures comprehensive information on the determinants of waitlist mortality.

Using the multivariable Cox cause-specific hazards method, we found 1-year heart failure mortality to be higher in candidates 55 years or older, hospitalized patients, patients with NYHA class IV symptoms, candidates with high natriuretic peptide levels, and candidates with a GFR less than 50 mL/min per 1.73 m², a low prothrombin rate and, a total bilirubin concentration of 50 μmol/L or greater (adjusted csHR2 > 1). We found that long-term MCS was a predictor of lower 1-year mortality on the waiting list (adjusted csHR2, 0.4 [95% CI, 0.20-0.75]). This may be due to recent advances in the management of ventricular assist device patients.²⁴ This finding underlines that prioritization of stable candidates on long-term MCS may not be equitable, at least within the time window of 1 year. The incidence of late complications and their impact on mortality of LVAD recipients with or without heart transplantation is beyond the scope of this study.

In addition, this study identified candidate characteristics associated with higher waiting list mortality when competing risk of transplantation was considered (Table 2 and Table S1, SDC, <http://links.lww.com/TXD/A50>).

Five well-recognized predictors of mortality in heart failure (age, ≥ 55 years, hospitalization, high systolic pulmonary artery pressure, elevated natriuretic peptide levels, and low GFR) were associated with waiting list mortality by the Fine and Gray method (adjusted sHR2, > 1). None of these factors was associated with improved access to transplantation except hospitalization. This finding indicates that the current

allocation system does not properly prioritize specific high-risk patient subcategories. This study suggests that the prioritization of candidates based on candidate characteristics, rather than on medical management, may offer advantages.

Using the Fine and Gray method, we found 3 variables (blood type O; age, < 18 years; BMI, ≥ 30 kg/m²), which are not predictors of mortality in heart failure (adjusted csHR2 near 1), to be predictors of waiting list mortality (adjusted sHR2 > 1). These characteristics were associated with lower access to transplantation. Identical donor and recipient ABO blood type matching is the common rule in France, but ABO-compatible hearts may be allocated to HU candidates, as well as those with low access to transplantation. Consequently, the waiting time of blood type O candidates is significantly longer than for others. This study in agreement with that of Hussey et al²⁴ suggests that blood type O hearts only be allocated to blood type O or B recipients. The current allocation system in France grants priority status to pediatric over adult candidates. Thus, 52% of pediatric candidates were transplanted with a heart from an adult donor. Nevertheless, allocation policies do not address the issue of oversized donor hearts in pediatric candidates. Efforts to improve the pediatric donation process are needed. Apart from posttransplant outcomes, obesity also raises the issue of donor-recipient size matching. The International Society for Heart and Lung Transplantation has stated that a male donor of 70 kg can be safely used for any recipient, irrespective of his weight.²⁵ Utilization of these hearts can be increased without increasing posttransplant mortality.

With the competing risk analysis using the Fine and Gray method, we found that candidates on VA-ECMO and those on inotropic support at listing had a 1-year waiting list survival rate like that of other patients (sHR2 near 1). Their relatively low risk of death on the waiting list can be explained by better access to transplantation (adjusted csHR1 > 1), as the current allocation system in France grants HU status to candidates on VA-ECMO and inotropic support over long-term MCS patients with device-related complications and other candidates. These therapies accurately identify patients with poor outcomes. The improvement in management of these very high-risk patients without transplantation may have had a positive effect on their waiting list mortality, in addition to the positive impact of the current graft allocation algorithm. However, it has been noted that the allocation of grafts based on therapy provides a strong incentive to overuse treatments with well-known complications.²⁶

This study has several limitations. It consisted of the analysis of registry data subject to coding errors and missing values, even if the quality of the recorded data is currently tested. Surprisingly, sensitized candidates, who have less access to grafts, had the same waiting list mortality rate as others (adjusted sHR2= 1). This point should be considered cautiously because the techniques and reporting for HLA antibody screening are heterogeneous in France. Some variables that were not incorporated in the database may have influenced waiting list mortality and affected the study results. Medical data collected at listing are likely to change over waiting time.

Mortality on waiting list is strongly associated to shortage and allocation rules aside from candidate characteristics. Local donor availability and candidate characteristics may modify the risk determinants and their relevance. Thus, a

single universal set of criteria for organ prioritization cannot be defined. Here, we provide a method rather than a specific score or set of variables. This empirical approach must be appreciated in a field that shows much geographical variability and changing scenarios over time.

In conclusion, we calculated unbiased estimates of the mortality risk among heart transplant candidates on the waitlist. Prioritization based on the severity of heart failure had an impact on both transplantation and death. In the presence of these competing events, the simultaneous use of the Cox and Fine and Gray models permits comprehensive assessment of the current allocation system. The Cox proportional hazard allows estimation of the candidates' risk of death due to the severity of heart failure, and the Fine and Gray subdistribution hazards is useful for understanding how differential access to transplantation affects mortality on the waitlist.

This more appropriate method helps to understand which factors have a true impact on the death of heart transplant candidates on the waitlist in the current system and will be used to assess the future French allocation system.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the technicians involved in the clinical studies and those who entered the data into the database, Ms. Mirela Duman (Agence de la Biomédecine) and Ms. Pascale Weber (La Pitié Salpêtrière Paris Hospital) for their participation in the working group on new items for CRISTAL, and Dr. Franck Assogba for his practical knowledge on competing risk.

REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23.
3. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024–1042.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1167.
5. Banner NR, Rogers CA, Bonser RS. Effect of heart transplantation on survival in ambulatory and decompensated heart failure. *Transplantation*. 2008;86:1515–1522.
6. Stehlik J, Mehra MR, Sweet SC, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Registries in the era of big data with global reach. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1225–1232.
7. Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2015;15:44–54.
8. Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:873–880.
9. Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, et al. Heart transplantation in France: current status. *Presse Med*. 2014;43:813–822.
10. Agence de la biomédecine. 2015 Annual Report. <https://www.agence-biomedecine.fr/Tous-nos-rapports-et-etudes>. Published 2015.
11. Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: has the time come to take calculated survival benefit into account? *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1299–1300.
12. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation*. 2017. doi: 10.1097/TP.0000000000001724.
13. Yuan YC. Multiple imputation for missing data: concepts and new development. http://hbanaszak.mjr.uw.edu.pl/TempTxt/Yang_200X_Multiple%20Imputation%20for%20Missing%20Data%20Concepts%20and%20New%20Developments.pdf. Published 2016.
14. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA*. 1999;94:496–509.
15. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J*. 2014;35:2936–2941.
16. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:648–653.
17. Wolbers M, Blanche P, Koller MT, et al. Concordance for prognostic models with competing risks. *Biostatistics*. 2014;15:526–539.
18. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572–580.
19. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581–2587.
20. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:460–466.
21. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:872–878.
22. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660–2667.
23. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424–1433.
24. Hussey JC, Parameshwar J, Banner NR. Influence of blood group on mortality and waiting time before heart transplantation in the United Kingdom: implications for equity of access. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:30–33.
25. Costanzo MR. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–956.
26. Stevenson LW. The urgent priority for transplantation is to trim the waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:861–867.



OPEN

Optimal and Equitable Allocation of Donor Hearts: Which Principles Are We Translating Into Practices?

Maria Frigerio, MD¹

Selection of heart transplantation (HTx) candidates should take into account the need and the probability of success of transplantation. The output of a process that is focused on the careful evaluation of individuals, per international experts' recommendations,¹ is by the end, the building of a group, because each patient that is deemed eligible and deserving of an HTx is added to the others on a transplant waitlist. Conversely, organ allocation criteria are defined within each country, considering ethical principles and societal values besides strictly medical considerations.^{2,3} The output of this process is the assignment of single hearts to single patients. Balancing the best interests of individual with a community's interests may be a difficult task when the gap between demand and supply is wide, as in the case with HTx. Local heart allocation per the "first come, first serve" rule has been progressively abandoned in favor of broader organ sharing and urgency-based prioritization to reduce inequalities and meet the patient needs (Table 1). The increasing proportion of patients undergoing HTx in critical conditions could limit posttransplant survival without reducing the waitlist mortality, ultimately worsening overall patient outcomes.⁴

In this issue, Cantrelle et al⁵ analyzed 1-year mortality in patients listed for HTx in France from 2010 to 2013, with the aim to distinguish patient-related predictors and the influence of allocation policy. Of the 2053 candidates, two thirds underwent HTx within 1 year, and a quarter died while waiting for transplantation, with half of them passing away in the first year. Independent predictors for death

or delisting due to worsening conditions within 1 year were as follows: age, >55 years, New York Heart Association class IV, being hospitalized and/or on inotropes, high levels of natriuretic peptides, pulmonary hypertension, and renal and/or liver dysfunction. These parameters were consistent with those included in a multivariable score obtained by the same authors from 2010 to 2014 candidates, but not identical.⁶ Zero blood type and body mass index greater than 30 were associated with lower access to HTx because donors with these characteristics were used for other candidates in high-urgency status. Considering HTx as a competing event, zero blood type and obesity also emerged as risk factors for dying on the waitlist. Conversely, prioritization of candidates requiring inotropes or temporary mechanical circulatory support (MCS) resulted in similar or even lower than average 1-year waitlist mortality. Lower access to transplantation did not impact 1-year survival of candidates with long-term MCS (mostly left ventricular assist devices [LVAD]), whose proper priority level beyond 1 year was not analyzed. In the authors' opinion, prioritization rules miss the declared scope of minimizing mortality on the waitlist. Moreover, they modify natural risk of death, but do not correct all risk factors in the right proportion to favor equitable access to HTx and may contribute to creating disparities.

The article by Cantrelle et al analyzes a country-specific condition, offering important warnings and a methodological approach rather than ready-made solutions to the ongoing debate about heart allocation.^{2,4-9} Where do we go from there? The main questions can be summarized as follows:

- (1) Should imminent death remain the driver for prioritization?
- (2) Should expected posttransplant outcome be factored into allocation algorithm?
- (3) Would an allocation score work better?

Various scores have been published in the recent years to estimate the risk of death on the waitlist and/or the early probability of survival and life expectancy after transplantation, either excluding or including donor-related parameters.^{8,10-12} The set of variables and endpoints were chosen and analyzed per the intended scope that is to verify and improve the performance of allocation algorithms based on the urgency of need and/or evaluate the accuracy of new models based on the estimate of the net transplant benefit.

Received 23 May 2017. Revision requested 21 June 2017.

Accepted 21 June 2017.

¹ 2nd Section of Cardiology—Heart Failure and Transplantation, De Gasperis CardioCenter, Niguarda Hospital, Milan, Italy.

The author declares no funding or conflicts of interest.

Correspondence: Maria Frigerio, MD, De Gasperis CardioCenter, Niguarda Hospital, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milan, Italy. (maria.frigerio@ospedaleniguarda.it).

Copyright © 2017 The Author(s). Transplantation Direct. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

ISSN: 2373-8731

Transplantation Direct 2017;3: e197; doi: 10.1097/TXD.0000000000000712. Published online 18 July, 2017.

TABLE 1.
Conditions commonly considered for organ allocation and/or prioritization of heart transplant candidates

Categories	Conditions	Details
Blood type	Compatible	Allowed in high urgency/urgency conditions, with or without limitations, with or without priority over other consideration
Therapy	IV inotropes	–Excluding outpatients –Excluding low-dose dopamine –Multiple (vs single) –High (vs low) dosage –May require also hemodynamic monitoring –Not valid for high-urgency everywhere
	Ventilator Temporary MCS	–Excluding noninvasive ventilation –IABP (not accepted everywhere as single criteria) –ECMO –Impella –Other
	LVAD	–High-urgency only if complicated –High-urgency in the absence of major complications for a limited period of time per year
Time	Other long-term MCS (TAH, BVAD) –On urgent/high-urgent status –Limitations	–Always or only if complicated –For priority when level of urgency is equal –Priority for urgency/high-urgency status may be limited to days/week, and may allow or not resubmission
	Placement	Hospital (vs home) Distance from donor's hospital
Other	Pediatric age	–vs adult candidates when competing for the same donor (not valid everywhere)
	Refractory arrhythmias Sensitization	–Requiring hospitalization –With hemodynamic compromise –May allow priority for compatible donors –Not valid everywhere
Exceptions	Other conditions at high-risk per Htx Center	–May require validation by independent experts/board of experts

Although sharing many criteria, final allocation models may be very different.

BVAD, biventricular assist device; ECMO, extracorporeal membrane oxygenator; IABP, intraaortic balloon pump; ICU, intensive care unit; NIV, noninvasive ventilation; TAH, total artificial heart.

Whatever their accuracy in cohorts, multiparametric scores may not be the proper tool for supporting critical decisions in individuals, being influenced by the case-mix and unable to intercept high-risk but rare conditions or different clusters of risk factors.¹³ The US Committee for heart allocation expressed concerns regarding the capability of any score to fit the heterogeneity of HTx candidates and to adapt to changes in risk profile that may derive from innovations, for example, in device therapy. Thus, the committee opted for reviewing the waitlist mortality and posttransplant survival in categories qualifying for high priority and in presumably disadvantaged subgroups (eg, restrictive cardiomyopathies or congenital heart disease, in which available therapies, including MCS, are less useful), to redesign the sequence of allocation per contemporary risk profiles.^{9,14} With the new system, effective in the United States since April, 2017, the areas for organ sharing are wider than with the previous system, and the levels of priority have been detailed and reclassified.¹⁵ The system remains essentially based on the urgency of need, which remains defined qualitatively by ongoing therapies, with possibly unnecessary escalation of supports to reach higher priority status.^{4,16}

In France and in Italy, after a substantial increase in the proportion of urgency or high-urgency transplantations, 1-year post-HTx survival went below 80%.^{17,18} The same did not happen in the United States, possibly due to lower donor age, differences in defining urgency (eg, patients with

uncomplicated LVAD), and higher donor availability, implying better odds to get HTx before dying or deteriorating with significant increase of transplant-related risk. In 2015, the number of HTx per million people (pmp) was 8.8 in the United States, 7.4 in France, and 4.1 in Italy.¹⁹ The perceived relevance of estimated posttransplant survival for allocation may differ per local HTx numbers. Not surprisingly, there is much interest in the Eurotransplant area, where high-urgency HTx exceeded 50% (>80% in Germany), and average number of HTx pmp was 4.5 (3.5 in Germany) in 2015.^{19,20}

The declared goal of HTx is to maximize patient survival gain, or transplant benefit, that is, the difference between survival with and without transplantation. When looking at cohorts with a wide range of estimated survival without transplantation, the differences in expected transplant benefit depend mostly on the risk of dying and the imminence of death on the waitlist. Conversely, expected transplant benefit differs depending mostly on estimated posttransplant survival among patients whose life expectancy, without HTx, is invariably and uniformly—even if not equally—very short (Table 2). Nevertheless, there will be reluctance in denying priority to a patient with the shortest life expectancy (eg, on extracorporeal membrane oxygenator) in favor of a less critical candidate, despite their higher estimated transplant benefit. We need to improve the accuracy of prediction of

TABLE 2.
Urgent heart transplant candidates: 3 scenarios

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex, age (y)	Male, 38	Male, 16	Male, 63
Body surface area (m ²)	1.9	1.7	1.65
Blood type	Zero	A	A
Social status	Manager of a small shop; living with his wife and 2 kids	Student; living with his parents (teachers) and 2 siblings	Retired, formerly metal worker; living with his wife
Adherence to therapy	Excellent	Good	Unknown
Heart failure etiology	Cardiomyopathy	Cardiomyopathy	Ischemic
CV risk factors	None	None	Smoking, diabetes
Comorbidities	None	Becker dystrophy	Type 2 diabetes
Medical history	Severe to refractory HF, LVAD (Intermacs 3 + PH, normalized)	Severe to refractory HF, low-output state	Acute STEMI, delayed access to hospital, shock, failed rescue PCI, IABP + ventilator
Place and status	Hospital ward—fully mobilized—deep LVAD-related infection, mild renal dysfunction	Hospital ward—mostly in bed, continuous IV milrinone, dopamine, furosemide—fluctuating liver function	ICU → ECMO, ventilator, vasopressors, SNP, furosemide—moderate renal dysfunction, mild liver dysfunction
Time on the WL	4 y (on LVAD)	2 months	0 (just listed)
Reason for urgency	LVAD, complicated	Inotrope-dependent	Short-term MCS
Urgency status ^a	Emergency (national priority—mandatory)	Urgency (priority on agreement)	Emergency (national priority—mandatory)
Life expectancy	Weeks	Weeks to months	Days
Alternative/bridge procedures	None	Short-term MCS (no LVAD for RV dysfunction)	None (no LVAD for small LV, wall thinning, mural thrombus)
Probability of early post-HTx success – Same, 4 wk later ^b	Average/less than average Less than average	Average Average	Less than average N/A
Risk factors for early post-HTx complications	LVAD, infection: infection; bleeding	Dystrophy: delayed weaning from ventilator, slow functional recovery	Age, diabetes, smoking, ventilator, renal dysfunction: infection, MOF, other
Probability of long-term post-HTx survival	Average	Average/less than average	Less than average
Risk factors for late complications	None	Adolescent, dystrophy: inadequate adherence, reduced functional recovery	Age, diabetes, smoking, renal dysfunction: cancer, renal failure, CAV

^a In Italy, inotropes do not qualify for high-urgency (=emergency) status, but only for anticipated allocation as per agreement between Centers.

^b In the absence of new complications.

CV, cardiovascular; CAV, cardiac allograft vasculopathy; HF, heart failure; LV, left ventricular; MCS, mechanical circulatory support; MOF, multi organ failure; PCI, percutaneous coronary intervention; PH, pulmonary hypertension; RV, right ventricular; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; VAC, vacuum assisted; WL, waitlist.

posttransplant survival to be confident in making it part of the allocation process. Given the growing proportion of patients awaiting and getting HTx in critical conditions, it is important to discriminate high-risk, but “reasonable,” from “futile” transplantations. To do so, the type and level of therapies should not be entered in the model, although they could be useful to define specific subgroups with distinct prognostic factors.^{5,10,11}

We must realize that no choice could satisfy all the principles we value.^{3,7} For example, in the clinical scenarios summarized in Table 2, we could choose to save the patient that is going to die first (patient 3). Or we may maximize transplant benefit, early by choosing patient 2, or in the long term by choosing patient 1. Or we may decide to follow the “children first” rule (patient 2), as human beings generally feel to do when people needing rescue exceed the number of those that ultimately would be saved.

REFERENCES

- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23.
- Stehlik J, Stevenson LW, Edwards LB, et al. Organ allocation around the world: insights from the ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:975–984.
- Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *Lancet*. 2009;373:423–431.
- Smits JM, Samuel U, Laufer G. Bridging the gap in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22:221–224.
- Cantrelle C, Legeai C, Latouche A, et al. Access to heart transplantation: a proper analysis of the competing risks of death and transplantation is required to optimize graft allocation. 2017. *Transplantation Direct* 2017; 3:e198; doi: 10.1097/TXD.0000000000000711.
- Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation*. 2017.
- Stevenson LW. Crisis awaiting heart transplantation: sinking the lifeboat. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1406–1409.
- Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: has the time come to take calculated survival benefit into account? *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1299–1300.
- Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2015;15:44–54.
- Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg*. 2011;92:914–921.
- Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:873–880.

12. Nilsson J, Ohlsson M, Höglund P, et al. The international heart transplant survival algorithm (IHTSA): a new model to improve organ sharing and survival. *PLoS One*. 2015;10:e0118644.
13. Stevenson LW, Davis RB. Model building as an educational hobby. *Circ Heart Fail*. 2016;9.
14. Kobashigawa JA, Johnson M, Rogers J, et al. Meeting report: report from a Forum on US Heart Allocation Policy. *Am J Transplant*. 2015;15:55–63.
15. OPTN- Organ Procurement and Transplantation Network. Policy 6: allocation of hearts and heart-lungs. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_06. Updated June 1, 2017. Accessed May 20, 2017.
16. Stevenson LW, Kormos RL, Young JB, et al. Major advantages and critical challenge for the proposed United States heart allocation system. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:547–549.
17. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2015. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Greffe cardiaque. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/03-coeur/pdf/coeur.pdf>. Accessed May 20, 2017.
18. Italian Ministry of Health, Centro Nazionale Trapianti. Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di cuore 2000–2014. http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2595_allegato.pdf. Published November 10, 2017. Accessed May 20, 2017.
19. European Directorate for the Quality of Medicines. Newsletter Transplant: international figures on donation and transplantation 2015. https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_volume_21_september_2016.pdf. Published 2016. Accessed May 18, 2017.
20. Nashan B, Hugo C, Strassburg CP, et al. Transplantation in Germany. *Transplantation*. 2017;101:213–218.

9.1 Article 2

ORIGINAL ARTICLE

Between-center disparities in access to heart transplantation in France: contribution of candidate and center factors — A multi-centre cohort study

Christelle Cantrelle¹ , Richard Dorent¹, Emilie Savoye¹, Philippe Tuppin², Guillaume Lebreton³, Camille Legeai¹ & Olivier Bastien¹

1 Agence de la Biomédecine, Saint Denis, France

2 Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France

3 Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Correspondence

Christelle Cantrelle MS, Agence de la Biomédecine, 1 Avenue du Stade de France, 93210 Saint-Denis, France.
Tel.: +33 1 55 93 65 11;
fax: +33 1 55 93 69;
e-mail:
christelle.cantrelle@biomedecine.fr

SUMMARY

Transplantation represents the last option for patients with advanced heart failure. We assessed between-center disparities in access to heart transplantation in France 1 year after registration and evaluated the contribution of factors to these disparities. Adults ($n = 2347$) registered on the French national waiting list between January 1, 2010, and December 31, 2014, in the 23 transplant centers were included. Associations between candidate and transplant center characteristics and access to transplantation were assessed by proportional hazards frailty models. Candidate blood groups O and A, sensitization, and body mass index ≥ 30 kg/m² were independently associated with lower access to transplantation, while female gender, severity of heart failure, and high serum bilirubin levels were independently associated with greater access to transplantation. Center factors significantly associated with access to transplantation were heart donation rate in the donation service area, proportion of high-urgency candidates among listed patients, and donor heart offer decline rate. Between-center variability in access to transplantation increased by 5% after adjustment for candidate factors and decreased by 57% after adjustment for center factors. After adjustment for candidate and center factors, five centers were still outside of normal variability. These findings will be taken into account in the future French heart allocation system.

Transplant International 2017;

Key words

access to transplantation, heart allocation system, heart transplantation, proportional hazards frailty models

Received: 9 August 2017; Revision requested: 20 September 2017; Accepted: 8 November 2017

Introduction

Heart transplantation is considered to be a life-saving procedure for carefully selected patients with advanced heart failure refractory to other treatments [1–3]. However, the limited number of donors together with the increasing donor heart demand result has resulted in restricted access to transplantation in the majority of

countries [4]. In the United States, the new heart allocation system expands the number of allocation statuses, accounts for severity of illness, focuses on patient physiology and the emerging population of ventricular assist device (VAD) patients, and considers geographic variations in heart allocation [5], whereas in Eurotransplant, patients with high urgency are prioritized by waiting time and medical urgency [6,7].

Since 2004, the allocation system in France is based on urgency, offering donor organs to candidates at the highest risk of waitlist mortality, and donation service areas (DSAs). When a donor heart has not been allocated to an urgent patient, it is first offered to a local center, and, if it is declined locally, it is then offered to centers located in the regional DSA, and finally nationwide to centers in other regions (Fig. 1). In 2015, only 471 heart transplantations were performed for 980 candidates (49%). Fifty-six percent of candidates who underwent heart transplantation in France presented high-urgency (HU) status at the time of transplantation, indicating a breaking point of the system. At the same time, a recent study has identified patient categories not well covered by the current allocation system and less likely to receive a transplant, such as blood group O or high body mass index (BMI) candidates [8].

The French allocation rules are currently under review to develop a more effective and more equitable allocation system.

Geographic disparities in access to organ transplantation based on waiting time and deaths on waiting lists have been recognized for a long time in France [9–11] and in other countries [12–19]. Nevertheless, few studies have investigated both individual and center factors more specifically affecting access to heart transplantation [9,11,15].

One hypothesis to explain these disparities could be related to differences in candidate characteristics, center registration rates and practices, center donor heart offer decline rates, and regional variability in organ donation rates. Proportional hazards frailty models were used to measure between-center variability and explain part of the candidate and center variability, taking into account the short transplantation waiting time during the year after registration.

This study was designed to assess the between-center variability in access to transplantation and identify candidate and center factors contributing to these disparities.

Materials and methods

Study population

All patients from metropolitan France over the age of 18 years and registered on the heart transplantation waiting list between January 1, 2010, and December 31, 2014, were included. Patients waiting for a combined transplantation (including heart and lung transplantation) were excluded.

Data source

Data were extracted from CRISTAL, the national database managed by the *Agence de la Biomédecine* (national transplant agency) that prospectively collects demographic and medical information about patients registered on the French waiting list. Candidate data must be entered by transplant teams and validated by the *Agence de la Biomédecine* using a high-quality system, as CRISTAL is primarily used for graft allocation. Withdrawal from the waiting list and candidate deaths must be prospectively notified. This study was conducted in accordance with French law.

Variables

Patient characteristics

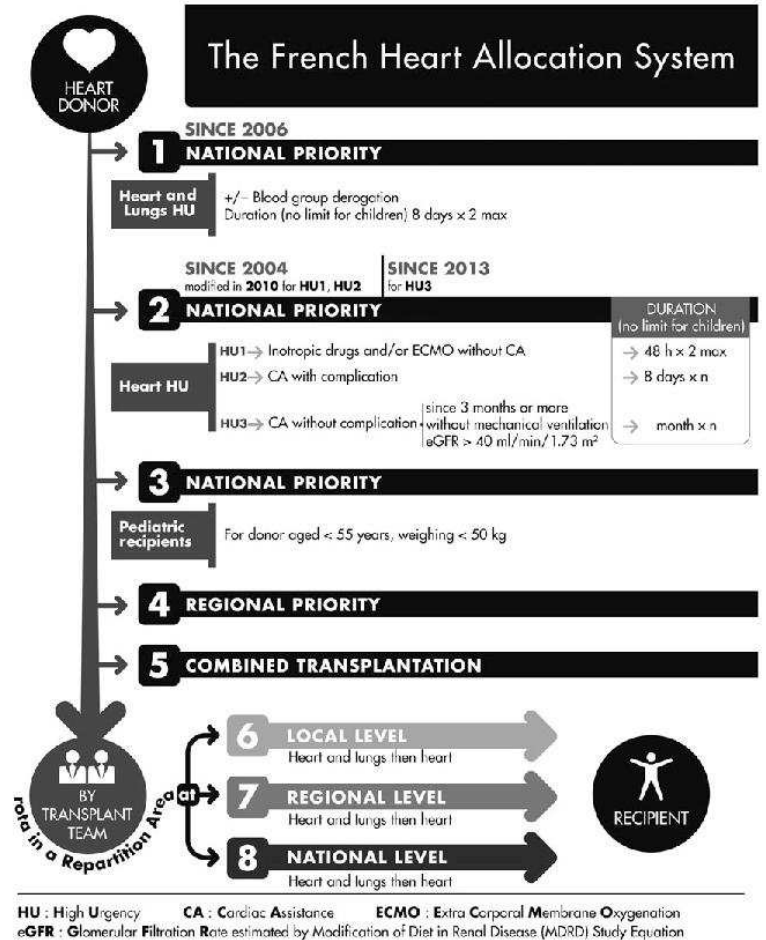
All patient clinical characteristics collected at registration and associated with access to transplantation during the year after registration on the heart waiting list were considered [8].

Missing values for relevant covariates were replaced by values obtained by multiple imputations according to a Markov chain Monte Carlo approach with uninformative prior information (SAS MI procedure) [8]. An analysis keeping missing data as modality was performed and with same results but with wider confidence intervals.

Center characteristics

As grafts that are not allocated to an urgent patient are currently offered to local and regional centers, heart donation rates (reported to the French general population) and number of centers in the donation service area were used to depict center access to heart grafts. The proportion of candidates living in other donation service areas (seven regional DSA in France) among the patients listed in the center was used to reflect the center's drawing power. The center donor heart offer decline rate and the proportion of heart transplants procured from outside of the center's DSA were considered to be markers of the center's graft acceptance policy. The center donor heart offer decline rate was defined as the proportion of hearts declined among the hearts offered to a center, excluding nontransplanted grafts. Center registration practices were described by the number of candidates registered in the center and the proportion of high-urgency candidates among listed patients. Each continuous variable was divided into two

Figure 1 Schematic representation of the French heart allocation system. Preference is given to high-priority (HU) patients waiting for heart–lung transplant. Priority access is given to candidates on circulatory support (IV inotropic support, ECMO), and at high risk of requiring a ventricular assist device (VAD) or total artificial heart (HU1), or candidates who have had an infection or complication after VAD (HU2). Children then have priority access to transplantation based on their specific characteristics (morphology and morbidity): Organs from a donor under the age of 55 years old and weighing less than 50 kg are preferentially allocated to a child. In the absence of priorities and the need for a combined transplantation, the order of organ offers is based on a rotation that allows for local variations and practices within a hierarchy from local (same hospital or network) to regional or national levels.



categories: highest quartile vs. other quartiles. Thereby, the effects of all center variables were standardized by a comparison of the risks of transplantation from observations at the higher quartile and other quartiles for each center variable.

Statistical analysis

Patient characteristics by center as well as center characteristics of each center were represented graphically to depict variability across centers. Three separate shared frailty survival models including transplantation centers as random effect parameters (center effect with residues following normal distribution) were created in order to evaluate the between-center variability in access to transplantation during the year after registration on the waiting list and to assess the contribution of patient and center characteristics to this variability [20,21]. The estimate and the asymptotic standard error of the

common variance parameter of the normal random effect in each model were estimated with the maximum likelihood method. The time period considered was the duration between registration on the heart waiting list and transplantation. Patients who died or who were delisted due to worsening medical condition were censored at the date of the event; event-free patients consisting of those who remained on the waiting list were censored 1 year after registration.

The first model included only transplantation centers as random effect parameters (Model 1). Candidates (Model 2) and center characteristics (Model 3) were then progressively added. The progressive variation in the estimated variability of the center effect was used to quantify the contribution of candidate and center characteristics to the between-center variability. Random effect estimates were represented graphically in order to compare access to transplantation between centers, after adjustment for patient and center characteristics. For

each of three models, the individual prediction of the center effect on access to transplantation is expressed as a hazard ratio (HR): Centers with a HR > 1 (HR < 1) tended to access transplantation at a faster (lower) rate than the expected risk from case mix (without center effect) indicating a disparity among centers.

All analyses were performed using SAS Guide V7.1 (9.4) and R graphical packages from R 3.3.1 software.

Results

Study population

Females represented 23% of the 2347 candidates registered on the waiting list between 2010 and 2014 (Table 1). The mean age of the population was 51 ± 12 years. Most candidates were registered for dilated cardiomyopathy (46%) or coronary artery disease (36%) and presented varying degrees of severity of heart failure: 46% were in NYHA class IV, 20% were on inotropic support, 14% were on temporary mechanical circulatory support (MCS), and 8% were on long-term MCS. Some candidates presented renal or hepatic dysfunction (26% with glomerular filtration rate <50 ml/min/1.73 m² or on dialysis and 6% with bilirubin level ≥ 50 $\mu\text{mol/l}$).

During the 1-year postregistration period, 1525 (65%) candidates were transplanted, 263 (11%) died, 51 (2%) were delisted due to worsening of medical status, and 508 (22%) remained on the waiting list.

Center characteristics

Proportions of sensitized candidates, candidates with arrhythmias, candidates in intensive care unit (ICU) at registration, and class IV status candidates differed markedly from one center to another (Table 2, Fig. 2).

Heart donation rate in the DSA varied from 2.1 to 4.3 pmp. Four DSAs comprised three centers and the other three DSAs comprised two, three, and five centers. Two centers were considered to be attractive, as 45% of their candidates lived in another DSA. The donor heart offer decline rate ranged from 41% to 87%, and the lowest rate (41%) was observed in a center with a large candidate waiting list. The proportion of heart transplants procured from outside of the center's DSA ranged from 43% to 82%. About 20% of candidates were registered in one center, while the other candidates were equally distributed among the other 22 centers. The proportion of high-urgency candidates ranged from 17% to 56% between centers.

Factors contributing to 1-year access to transplantation

Women were transplanted more often than men (HR = 1.35 $P < 0.0001$) (Table 3). Blood group A or O candidates (0.77 and 0.64, respectively, versus group B; P -value <0.0001) and those with higher BMI (HR = 0.75 and 0.50 for BMI between 25 and 30 kg/m² and BMI ≥ 30 kg/m² versus lower BMI; P -value <0.0001) had lower access to transplantation. More severely ill candidates at the time of registration, that is, candidates in NYHA class IV (HR = 2.19 P -value <0.0001), candidates who were hospitalized (2.49 P -value <0.0001), and those treated with inotropic support (2.18 P -value <0.0001) were transplanted more often than other candidates. Temporary MCS was associated with better access to transplantation [HR = 2.50 (2.15–2.90)], in contrast with long-term MCS [HR = 0.93 (0.77–1.13)]. High serum bilirubin was also associated with better access to transplantation (HR = 1.95 P -value <0.0001).

The number of centers in the center's DSA, the proportion of hearts procured from outside of the center's DSA, and the number of candidates living in or outside the DSA were not factors associated with access to transplantation.

Finally, all candidate factors, except for glomerular filtration rate, were significant factors on multivariable analysis. Heart donation rate in the DSA (HR = 1.29; P -value <0.14) and the proportion of high-urgency candidates among listed patients (HR = 1.54; P -value <0.001) were associated with a higher risk of transplantation, whereas donor heart offer decline rate was significantly associated with lower access to transplantation (HR = 0.61; P -value = 0.001).

Between-center disparities

Among the 23 transplantation centers in France, seven had significantly better access and five had significantly lower access to transplantation (Fig. 3 Model 1).

After adjustment for candidate characteristics therefore slightly increased between-center variability by 5% (Fig. 3 Model 2), 11 centers were still situated outside of normal variability: five centers with better access and six centers with lower access, as the access of centers J, O, and R was no longer significantly different, while centers M and B were reclassified in the lower access group.

Additional adjustment for center characteristics decreased the between-center variability observed in Model 1 by 57% (Fig. 3 Model 3), access to transplantation of six centers became similar to that of the other

Table 1. Characteristics of candidates registered on the waiting list between 2010 and 2014 ($N = 2347$).

	Candidates <i>n</i> (%)	Missing data %
Blood group		
A	1037 (44)	–
AB	111 (5)	
B	273 (12)	
O	926 (39)	
Age (years)	51 (12)	–
(mean, standard deviation)		
Age (years)		
[18–54]	1305 (56)	
≥55	1042 (44)	–
Gender		
Male	1802 (77)	
Body mass index (kg/m ²)		
<25	1246 (53)	–
[24–29]	770 (33)	
≥30	331 (14)	
Sensitization		
No sensitization	1012 (43)	1.1
Sensitization	830 (35)	
At risk for sensitization*	505 (22)	
Indication		
Dilated cardiomyopathy	1070 (46)	–
Coronary artery disease	834 (36)	
Valvular cardiomyopathy	121 (5)	
Congenital heart disease	84 (4)	
Others	238 (10)	
NYHA class IV		
Yes	1088 (46)	2.3
Place of care		
At home	1202 (51)	0.7
Hospital or intensive care unit	1145 (49)	
Mechanical circulatory support (MCS)		
No MCS	1829 (78)	1.2
Temporary MCS†	335 (14)	
Long-term MCS‡	183 (8)	
Inotropic support		
Yes	470 (20)	2.1
High serum natriuretic peptide level§		
Yes	1340 (57)	12.3
Not applicable¶	526 (22)	
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)		
<41	705 (30)	7.1
≥41	1221 (52)	
Not done**	421 (18)	
Arrhythmia		
Yes	1141 (49)	
Glomerular filtration rate (MDRD) <50 ml/min/1.73 m ²		
No	1732 (74)	4.6

Transplant International 2017;
© 2017 Steunstichting ESOT

Table 1. Continued.

	Candidates <i>n</i> (%)	Missing data %
Yes	593 (25)	
Dialysis	22 (1)	
Bilirubin level (μmol/l)		
<35	1964 (84)	5.8
[35–50]	235 (10)	
≥50	148 (6)	
Prothrombin time (%)		
<50	124 (5)	6.8
[50–70]	381 (16)	
>70	747 (32)	
Vitamin K antagonist declined	1095 (47)	

MCS, mechanical circulatory support; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MDRD, Modification of the Diet in Renal Disease.

*At risk for sensitization = history of pregnancy, retransplantation, transfusion.

†Temporary MCS = balloon or ECMO.

‡Long-term MCS = total artificial heart or ventricular assist devices.

§High serum natriuretic peptide level = BNP > 400 pg/ml – ProBNP > 2000 pg/ml.

¶Not applicable for patients with MCS.

**Not done = catheterization was not performed for technical reasons.

centers, indicating that center characteristics can explain the differences initially observed in these centers. Differences in access to transplantation remained unexplained for five centers: two still had better access to transplantation and three still had lower access to transplantation.

Discussion

In the present study, we assessed between-center variability in access to heart transplantation in France and identified factors contributing to these disparities.

Although regional differences in terms of waiting time for heart transplantation have been recognized in France and the United States [9,22], previous studies have not clearly identified the factors explaining this regional variability. The strength of this study concerns the use of proportional hazard frailty models to simultaneously take into account the biases induced by the confounding effect generated by the different recipient case mix between centers, related to clustering of patients within centers and time to transplantation during the first year after registration.

Table 2. Center characteristics (N = 23).

	Candidates n (%)	Number of centers
Heart donation rate in the center's DSA (pmp)		
<4	1977 (84)	20
≥4	370 (16)	3
Number of centers in the center's DSA		
≤4	1282 (55)	14
>4	1065 (45)	9
Proportion of candidates living outside the center's DSA among patients registered in the center (%)		
<17	1360 (58)	16
≥17	987 (42)	7
Center's donor heart offer decline rate (%)		
<80	1859 (79)	17
≥80	488 (21)	6
Proportion of hearts procured from outside of the center's DSA among hearts transplanted in the center (%)		
<70	1546 (66)	18
≥70	801 (34)	5
Number of candidates registered in the center		
≤110	1228 (52)	17
>110	1119 (48)	6
Proportion of HU candidates among candidates registered in the center (%)		
<50	1720 (73)	20
≥50	627 (27)	3

DSA, donation service area; HU, high-urgency status; Pmp, per million of population.

The unadjusted relative risk of transplantation within 1 year after registration varied considerably between centers, from 0.50 to 1.92. Several studies have reported geographic variations in access to kidney, liver, and heart transplantation in various countries [9–19]. Factors that could impact regional access to transplantation include differences in the populations requiring transplantation, differences in healthcare infrastructure supply or organization, as well as geographic variations in organ availability. This variability can also be attributed to the organ allocation system. In France, since 2004, heart allocation is primarily based on medical urgency: Donor organs are first offered to candidates at highest risk of waitlist mortality with nationwide organ sharing. Nevertheless, heart transplant allocation to nonpriority patients remains based on geographic criteria. During the study period, from January 2010 to December 2014, 53% of heart transplants were allocated according to the geographic model [23]. As the boundaries of DSA were defined without taking into account waiting list populations and heart donation rates, geography-based organ allocation has contributed to geographic variations in access to transplantation. The new heart allocation

system currently being developed in France will expand nationwide organ sharing to nonpriority candidates.

In line with a previous study from *Agence de la Biomédecine* [8], we identified, in the present study, 14 candidate characteristics predictive of 1-year access to transplantation. Two variables qualifying for priority status (inotropic support, short-term mechanical circulatory support), and seven variables related to heart failure severity and comorbidities (hospitalization, NYHA class IV symptoms, high serum natriuretic peptide level, arrhythmia, glomerular filtration rate, bilirubin level, prothrombin time) were associated with higher access to transplantation, while four variables related to candidate demographics (blood group O and A, age, male gender, increased body mass index) as well as candidate sensitization were associated with lower access to transplantation.

These factors were then analyzed across centers. Although the distribution of some of these factors differed between centers, between-center variability in access to transplantation remained unchanged after adjustment for these candidate characteristics.

The major finding of the study was that between-center variability in access to transplantation was mainly driven by three geographic factors (heart donation rate in the DSA, center heart offer decline rate, and proportion of high-urgency candidates among patients listed in the center), which accounted for 57% of all variability with a similar contribution for each factor.

A 2.4-fold variation in heart donation rates was observed between DSAs, ranging from 1.8 to 4.3 pmp. The current allocation system divides France into seven DSAs, each comprising two to five heart transplant centers. Access to transplantation, after adjustment for other center factors, was 29% higher in the DSA with the highest heart donation rate than in the DSA with the lowest heart donation rate. Of note, on multivariable analysis, the number of transplant centers per DSA and the number of patients newly listed per center did not impact access to heart transplantation.

Increased efficiency of the process could be a potential source of improvement, starting with identification of potential deceased donors and referral to the national transplant agency, particularly in DSAs with low heart donation rates. However, reduction of disparities in donation rates across DSAs will inevitably be limited by differences in population mortality rates. This limitation will be addressed by changing the allocation rules by broadening heart sharing for all candidates: The future score orienting heart to candidates rather than transplant teams could correct those geographic disparities.

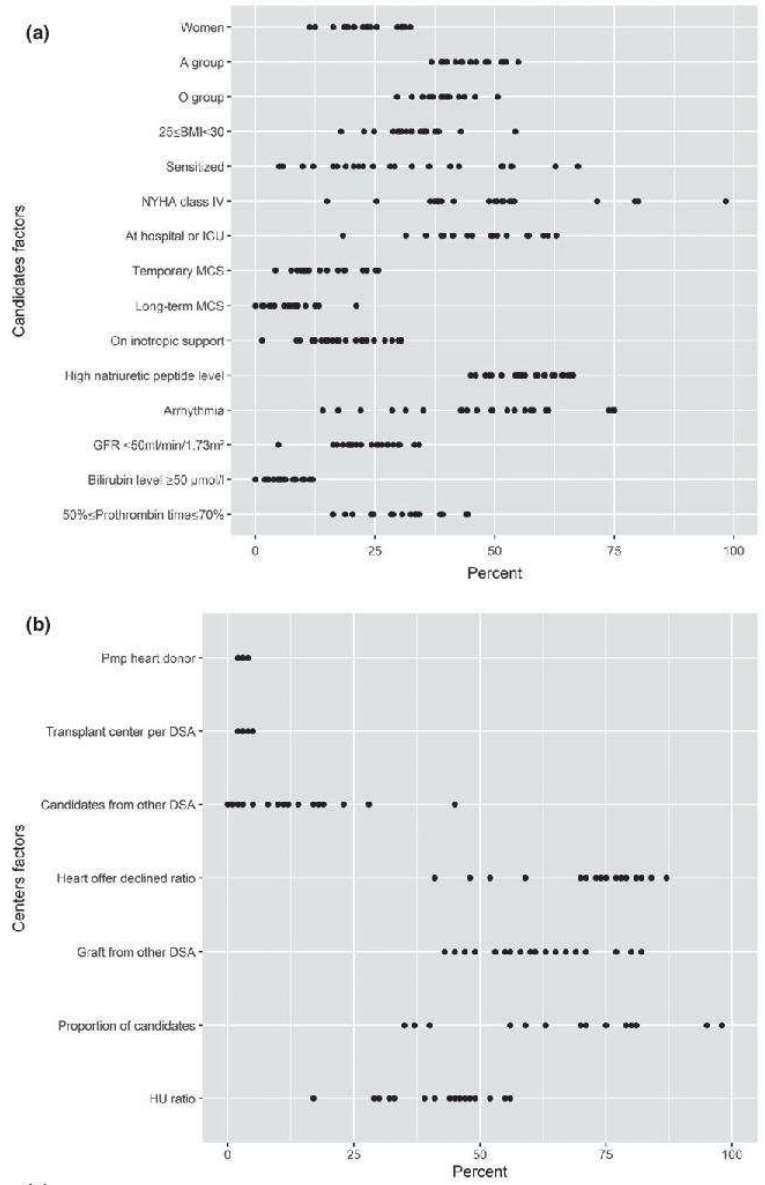


Figure 2 Graphical description of candidate centers. (a) Distribution of candidate characteristics across centers. Each center is represented by one black circle. All *P*-values (chi-square test) were significant (*P* < 0.05) except for women and blood group. (b) Center characteristics. Each center is represented by one black circle. Percentage of candidates was the proportion of candidates in each center over the total number of candidates in France. Other indicators were the proportion in each center. (c) Donation service area (DSA) characteristics. Pmp, per million of population.

DSA	Number of centers in the DSA	Heart donation rate in the DSA (pmp)
1	3	2.9
2	3	3.7
3	4	2.7
4	2	2.1
5	3	1.8
6	3	4.3
7	5	3

Table 3. Candidate and center risk factors associated with heart transplantation at 1 year: Univariate and multivariable Cox regression frailty models ($N = 2347$ registered on the cardiac waiting list between 2010 and 2014).

	Univariate with random effect on center			Multivariable with random effect on center (Model 3)		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Candidate factors						
Blood group						
A	0.77	0.66–0.90	<0.0001	0.75	0.64–0.87	<0.0001
AB	1.24	0.97–1.66		1.30	1.01–1.67	
B	1	–		1	–	
O	0.64	0.54–0.75		0.58	0.50–0.69	
Age (years)	0.99	[0.99–1.00]	<0.0001	1.00	[0.99–1.00]	0.1013
Gender						
Female	1.35	1.20–1.51	<0.0001	1.42	1.25–1.63	<0.0001
Male	1	–		1	–	
Body mass index (kg/m)						
<25	1	–	<0.0001	1	–	<0.0001
[24–29]	0.75	0.67–0.84		0.84	0.74–0.94	
≥30	0.50	0.42–0.59		0.53	0.45–0.63	
Sensitization						
No sensitization	1	–	<0.0001	1	–	<0.0001
Sensitization	0.64	0.57–0.73		0.56	0.49–0.64	
At risk for sensitization*	1.25	1.09–1.42		1.04	0.90–1.21	
NYHA class IV						
No	1	–	<0.0001	1	–	0.0004
Yes	2.19	1.96–2.43		1.28	1.12–1.46	
Place of care						
At home	1	–	<0.0001	1	–	<0.0001
Hospital or intensive care unit	2.49	2.24–2.77		1.59	1.36–1.87	
Mechanical circulatory support (MCS)						
No MCS	1	–	<0.0001	1	–	<0.0001
Temporary MCS†	2.50	2.15–2.90		1.45	1.11–1.90	
Long-term MCS‡	0.93	0.77–1.13		0.82	0.59–1.13	
Inotropic support						
No	1	–	<0.0001	1	–	<0.0001
Yes	2.18	1.93–2.47		1.52	1.28–1.80	
High serum natriuretic peptide level§						
No	1	–	<0.0001	1	–	0.0675
Yes	1.37	1.20–1.57		1.09	0.95–1.26	
Not applicable¶	1.97	1.70–2.31		1.40	1.05–1.86	
Arrhythmia						
No	1	–	0.02	1	–	0.0002
Yes	1.13	1.02–1.26		1.23	1.10–1.38	
Glomerular filtration rate (MDRD) <50 ml/min/1.73 m ²						
No	1	–	0.25	1	–	0.1275
Yes	1.09	0.97–1.23		1.09	0.96–1.23	
Not applicable (dialysis)	0.74	0.35–1.57		0.57	0.27–1.20	
Bilirubin level (μmol/l)						
<35	1	–	<0.0001	1	–	0.0124
[35–50]	1.33	1.13–1.58		0.94	0.79–1.12	
≥50	1.95	1.59–2.38		1.34	1.09–1.65	
Prothrombin time (%)						
<50	1.55	1.22–1.97	<0.0001	1.33	1.05–1.69	0.1222
[50–70]	1.52	1.31–1.77		1.09	0.93–1.27	
>70	1	–		1	–	
Vitamin K antagonist	0.78	0.70–0.88		1.02	0.90–1.16	

Table 3. Continued.

	Univariate with random effect on center			Multivariable with random effect on center (Model 3)		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Center factors						
Heart donation rate in the center's DSA (pmp)						
<4	1	–	0.15	1	–	0.14
≥4	1.39	0.89–2.19		1.29	0.92–1.82	
Number of centers in the center's DSA						
≤4	1	–	0.45			
>4	1.13	0.81–1.58				
Proportion of candidates living outside the center's DSA						
<17	1	–	0.13			
≥17	1.30	0.93–1.82				
Center's donor heart offer decline rate (%)						
<80	1	–	0.0025	1	–	0.0006
≥80	0.61	0.44–0.84		0.61	0.46–0.81	
Proportion of hearts procured from outside of the center's DSA (%)						
<70	1	–	0.19			
≥70	1.29	0.88–1.88				
Number of candidates registered in the center (%)						
≤110	1	–	0.18			
>110	1.27	0.89–1.80				
Proportion of HU candidates (%)						
<50	1	–	0.07	1	–	0.013
≥50	1.51	0.97–2.35		1.54	1.09–2.18	

MCS, mechanical circulatory support; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MDRD, Modification of the Diet in Renal Disease; DSA, donation service area; HU, high urgency; CI, confidence interval.

The proportion of hearts procured from outside of the center's DSA was calculated among hearts transplanted in the center; the proportion of candidates living outside of the center's DSA among patients registered in the center and the proportion of HU candidates was calculated among candidates registered in the center.

The center effect was significant ($P < 0.0001$) after adjustment, as detailed in Fig. 3.

*At risk for sensitization = history of pregnancy, retransplantation, transfusion.

†Temporary MCS = balloon or ECMO.

‡Long-term MCS = total artificial heart or ventricular assist devices.

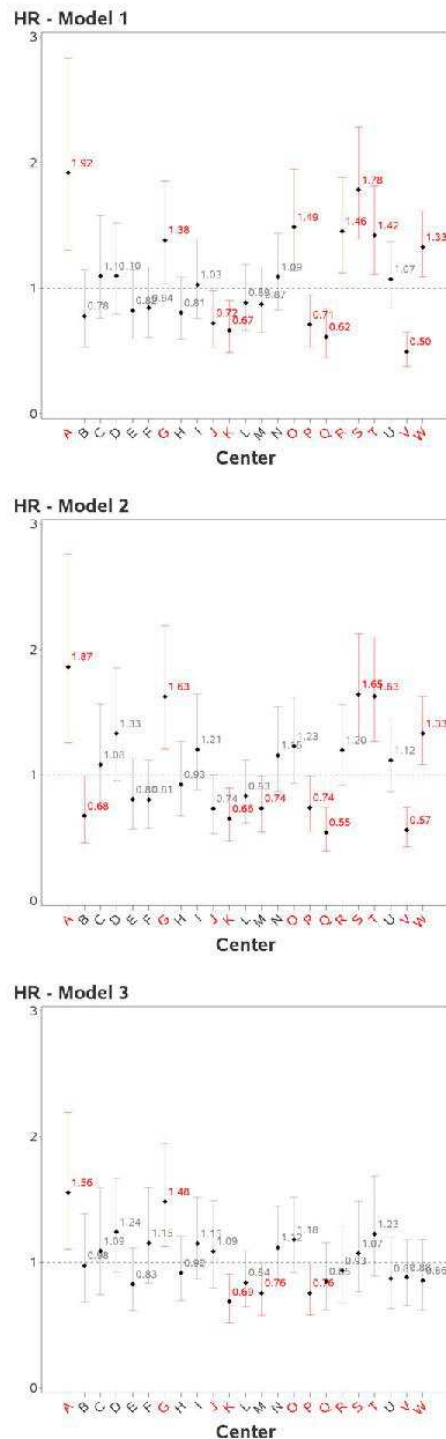
§High serum natriuretic peptide level = BNP > 400 pg/ml – ProBNP > 2000 pg/ml.

¶Not applicable to patients with MCS.

Changing the composition of population in each DSA is impossible but this study could also help the *Agence de la Biomédecine* in the mission of improving organ procurement by promoting the need for donors.

The heart offer decline rate varied among centers from 41% to 87% with a median of 75%. Access to transplantation, after adjustment for other center factors, was 39% higher in centers with the lowest heart offer decline rates than in centers with the highest heart offer decline rates. Apart from HU candidates, the French allocation system is based on rotation by transplant teams to ensure that organ offers are center-independent. Reported donor factors associated with heart decline include older donor age, female gender, cause of

death, abnormal left ventricular ejection fraction, ventricular hypertrophy, abnormal valve function, abnormal coronary angiogram, hypertension, diabetes, cardiac arrest, high serum sodium, compromised donor history, and high catecholamine dose [15,24]. This list contrasts with the paucity of data showing an association between donor characteristics and post-transplant recipient survival. Interestingly, Khush *et al.* [15] reported a geographic variation in donor heart acceptance rates between regions in the United States, while predictors of heart decline were similar across UNOS regions. The authors underscored the need for evidence-based criteria for donor heart evaluation and acceptance for transplantation.



The percentage of high-urgency status patients varied among centers from 17% to 56% with a median of 41%. Access to transplantation, after adjustment for other

Figure 3 Unadjusted and adjusted relative risk of transplantation 1 year after registration on the heart waiting list (2010–2014). For each of three models, the individual prediction of the center effect on access to transplantation is expressed as a hazard ratio (HR): Centers with a HR > 1 (HR < 1) tended to access transplantation at a faster (lower) rate than the expected risk from case mix (without center effect) indicating a disparity among centers. Significant results are highlighted in red. Model 1: Random center effect alone. Center relative risks were unadjusted. Model 2: Random center effect adjusted for candidate factors. Center relative risks were adjusted for candidate factors: Adjustment included variables qualifying for priority status (inotropic support, short-term mechanical circulatory support), variables related to heart failure severity and comorbidities (hospitalization, NYHA class IV symptoms, high serum natriuretic peptide level, arrhythmia, glomerular filtration rate, bilirubin level, prothrombin time), and variables related to candidate demographics (blood group O and A, age, male gender, increased body mass index) as well as candidate sensitization. Model 3: Random center effect adjusted for candidate and specific-center factors. Center relative risks were adjusted for candidate and center factors: (i) Variables qualifying for priority status (inotropic support, short-term mechanical circulatory support), variables related to heart failure severity and comorbidities (hospitalization, NYHA class IV symptoms, high serum natriuretic peptide level, arrhythmia, glomerular filtration rate, bilirubin level, prothrombin time), and variables related to candidate demographics (blood group O and A, age, male gender, increased body mass index) as well as candidate sensitization as candidate factors. (ii) Heart donation rate in the DSA (pmp), rate of HU candidates, and donor heart offer decline rate as center factors.

center factors, was 54% higher in centers with the highest percentage of high-urgency status patients than in centers with the lowest percentage. As the allocation system effectively prioritizes candidates, the criteria for access to priority status should be objective, accurate, and transparent. In France, as in many countries around the world, the organ allocation system is based on medical urgency, primarily defined by medical management. The current allocation system is therefore dependent on the healthcare provider's description of treatment options and is not based on objective data. This system may create between-center disparities in access to transplantation in patients with similar risk of waitlist mortality. In this context, a new heart allocation system is currently being developed in France, based on a candidate risk score including two markers of heart failure severity and two markers of end-organ dysfunction [25].

Although a large proportion of the variability was explained by center factors identified in the CRISTAL database, studies on outliers may help to elucidate the remaining factors responsible for these disparities, for instance, center-specific policies, such as nursing staff.

These findings were discussed with the working group composed by professional (and representatives of the transplant centers) dedicated on the general

evaluation process, which leads to changing heart allocation in France. To go further, the use of hospital database could help to carry out qualitative study on the organization and functioning of these outlier centers replaced on a hospital context (medical staff dedicated to transplantation, technical and logistical organization).

This study presents several limitations. It was based on analysis of data collected in a national registry, comprising missing data and data subject to coding errors. However, the CRISTAL database is a high-quality database comprising repeated quality controls. Variables not available in the database and not taken into account in the analyses may impact the between-center variability in access to transplantation, such as differences in candidate socioeconomic status and institutional resources and practices. Of note, the French healthcare system is a universal system, thereby reducing the consequences of poor social policy in contrast with the United States healthcare system [26].

In addition, our evaluation of the demand for heart transplantation was limited to the number of candidates newly listed without considering the regional incidence of advanced heart failure or the transplant center referral rate.

Finally, the donor offer decline rate is center-dependent, as observed by Khush in the United States [15]. We analyzed heart offers that were refused by one center but finally accepted by another team, reflecting different donor selection criteria between centers. Organ acceptance practices may depend on the center's experience and expertise in managing problems associated with marginal organs. Several studies have reported favorable post-transplant survival using marginal hearts [27,28]. Post-transplant outcomes were not taken into account in this study but are currently assessed by the *Agence de la Biomédecine* using a funnel plot of 1-year post-transplant outcomes per center adjusted for recipient characteristics [29]. The funnel plot results of patients transplanted between 2010 and 2013 can be compared to those of this study. Centers with lower or higher access to transplantation were not those detected as outliers in funnel plot with an increased 1-year adjusted risk of graft failure or death. Organ acceptance practices may also depend on the organization and management of resources, which could be investigated by more detailed quantitative studies.

In conclusion, a multilevel model introducing a center random effect was used to demonstrate whether a significant variation persisted between centers after risk adjustment for both candidate and center factors. The mixed-effect Cox model accounts for survival time to

transplantation and clustering, taking into account correlation between patients in the same center. We were enabled to quantify the among center variability and quantify the amount of variability explained by patient or center variables. As individual characteristics are globally constant across centers despite differences in medical care, the geographic differences detected reflect disparities in access to transplantation [19] induced by the current organ allocation system.

The main center factors were the heart donation rate in the Donation Service Area (DSA) (pmp), the proportion of HU candidates, and the donor heart offer decline rate. These factors are mediated by the clinical severity of candidates, the allocation system, and registration practices rather than by transplant activity [30]. In collaboration with all stakeholders, the French national transplantation agency is currently developing a new organ allocation system to reduce these disparities, by basing allocation on candidate characteristics (severity of heart failure, post-transplant survival) rather than center characteristics.

Authorship

CC: study concept and design, statistical analysis, interpretation of result, writing of the manuscript, study supervision. RD: study concept and design, interpretation of result, writing of the manuscript. ES: critical of the statistical analysis, critical revision of the manuscript. PT: study concept and design, interpretation of results, critical revision of the manuscript. GL: critical revision of the manuscript. CL: study concept and design, critical of the statistical analysis, interpretation of results, writing of the manuscript. OB: critical revision of the manuscript, study supervision.

Funding

The authors have declared no funding.

Conflict of interest

The authors have declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We would like to thank the technicians involved in the clinical studies and those who entered data into the database.

REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; **128**: e240.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; **35**: 1.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; **69**:1167.
4. Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Ronco C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet* 2011; **378**: 632.
5. Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2015; **15**: 44.
6. Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32**: 873.
7. Smits JM. Actual situation in Eurotransplant regarding high urgent heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**: 609.
8. Cantrelle C, Legeai C, Latouche A, et al. Access to heart transplantation: a proper analysis of the competing risks of death and transplantation is required to optimize graft allocation. *Transplant Direct* 2017; **3**: e198.
9. Roudot-Thoraval F, Romano P, Spaak F, Houssin D, Durand-Zaleski I. Geographic disparities in access to organ transplant in France. *Transplantation* 2003; **76**: 1385.
10. Hogan J, Audry B, Harambat J, et al. Are there good reasons for inequalities in access to renal transplantation in children? *Nephrol Dial Transplant* 2015; **30**: 2080.
11. Dunbavand A, Poinard C, Metras D, Cohen S, Chalem Y, Tuppin P. [Geographic variations in access to heart transplantation in France]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; **95**: 1143.
12. Ashby VB, Kalbfleisch JD, Wolfe RA, Lin MJ, Port FK, Leichtman AB. Geographic variability in access to primary kidney transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 2007; **7**: 1412.
13. Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic variation in end-stage renal disease incidence and access to deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010; **10**:1069.
14. Patzer RE, Pastan SO. Kidney transplant access in the Southeast: view from the bottom. *Am J Transplant* 2014; **14**: 1499.
15. Khush KK, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Goldstein BA. National decline in donor heart utilization with regional variability: 1995–2010. *Am J Transplant* 2015; **15**: 642.
16. Axelrod DA, Vagefi PA, Roberts JP. The evolution of organ allocation for liver transplantation: tackling geographic disparity through broader sharing. *Ann Surg* 2015; **262**: 224.
17. Mulligan D. Disparity, liver demand, and access to transplants. *Am J Transplant* 2015; **15**: 1746.
18. Gentry SE, Massie AB, Cheek SW, et al. Addressing geographic disparities in liver transplantation through redistricting. *Am J Transplant* 2013; **13**: 2052.
19. Ladin K, Hanto DW. Are geographic differences in transplantation inherently wrong? *Curr Opin Organ Transplant* 2017; **22**: 174.
20. Hogan J, Savoye E, Macher MA, et al. Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 1973.
21. Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, Ravanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 2009; **88**: 96.
22. Schulze PC, Kitada S, Clerkin K, Jin Z, Mancini DM. Regional differences in recipient waitlist time and pre- and post-transplant mortality after the 2006 United Network for Organ Sharing policy changes in the donor heart allocation algorithm. *JACC Heart Fail* 2014; **2**: 166.
23. Agence de la Biomédecine. Annual report. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>. 2016.
24. Smits JM, De Pauw M, de Vries E, et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**: 387.
25. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation* 2017; **101**: 2175.
26. Ladin K, Zhang G, Hanto DW. Geographic disparities in liver availability: accidents of geography or consequences of poor social policy? *Am J Transplant* 2017; **17**: 2277.
27. Forni A, Luciani GB, Chiominto B, Pizzuti M, Mazzucco A, Faggian G. Results with expanded donor acceptance criteria in heart transplantation. *Transplant Proc* 2011; **43**: 953.
28. Samsky MD, Patel CB, Owen A, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circ Heart Fail* 2013; **6**: 1230.
29. Agence de la Biomédecine. Funnel plot: Outcome post transplantation monitoring, 2017.
30. Frigerio M. Optimal and equitable allocation of donor hearts: which principles are we translating into practices? *Transplant Direct* 2017; **3**: e197.

9.1 Article 3

Soumission en janvier 2018

Assessment of hospitalizations the year before and during cardiac transplantation: A national study describing heart-transplant pathway in France

Abbreviated title: Hospital pathways one year before cardiac transplantation

Abbreviated title: Parcours hospitaliers un an avant une greffe cardiaque

Christelle Cantrelle a,* , Richard Dorent a, Camille Legeai a Thibaud Damy b, Olivier Bastien a, Philippe Tuppin c

a Agence de la biomédecine, Saint Denis, France

b Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

c Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France

***Corresponding author.** Agence de la biomédecine, 1 Avenue du Stade de France, 93210 Saint-Denis, France Phone: +33 1 55 93 65 11 Fax : +33 1 55 93 69
E-mail address: christelle.cantrelle@biomedecine.fr (C. Cantrelle)

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Summary

Background

While heart-transplant recipients' characteristics and follow-up have been extensively analysed, little is known about their hospital pathways.

Aims

This study sought to examine these pathways from 1 year before the transplant-related hospital stay (THS).

Methods

The study included heart-transplant recipients registered in the French hospital discharge database in 2010-2015. The number, length of hospital stays (LOS), diagnoses and any device treatment in the year before transplantation were analysed, together with LOS and in-hospital mortality during THS.

Results

Of the 2379 transplant patients (mean age: 48 years, men: 74%), 91% had on average 4.3 admissions in the preceding year, and 81% at least one admission with a primary diagnosis of cardiovascular disease. The median LOS of the 9296 pretransplant hospitalizations was 4 days (Q1-Q3, 2-10). Most (61%) patients were hospitalized at least once in intensive care and 30% had at least one admission to rehabilitation unit. In-hospital life support used included implantation of durable mechanical circulatory support (12% of patients), mechanical ventilation (15%) and dialysis (6%). Median LOS for the THS was 39 days (Q1-Q3, 26-62), with a 5-day (Q1-Q3, 0-16) median interval between admission and transplantation. In-hospital mortality during THS was 18%. Patients not hospitalized the year before transplantation (9%) had longer LOS (46 days) but lower in-hospital THS mortality (15%).

Conclusion

The year before their THS, heart-transplant recipients had high hospital admission rates, mostly for cardiovascular causes. These findings will be useful for assessing transplant medical benefits and criteria for registration on heart-transplant waiting lists.

KEYWORDS

Advanced heart failure

Heart transplantation

Care pathway

Hospital stay

Mechanical circulatory support

French hospital discharge database (PMSI)

Évaluation des séjours hospitaliers dans l'année précédant une greffe cardiaque : une étude nationale décrivant le parcours de soin des greffés cardiaques en France

Résumé

Introduction

Les parcours de soins hospitaliers et ambulatoires avant et après la greffe cardiaque sont peu connus.

Objectif

Cette étude avait pour objectif d'analyser le parcours hospitalier l'année précédant et lors de la greffe.

Méthodes

Les greffes cardiaques enregistrées dans la base du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) entre 2010 et 2015 ont été incluses. Les durées d'hospitalisation, diagnostics et actes ont été analysés comme la mortalité lors du séjour de greffe.

Résultats

Sur les 2379 greffés (âge moyen de 48 ans, 74% d'hommes), 91% avaient en moyenne 4,3 admissions avant la greffe et 81% avec au moins un diagnostic de maladie cardiovasculaire. Les 9 296 séjours pré-greffes avaient une durée moyenne de 4 jours (Q1-Q3, 2-10). La plupart des malades étaient hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs et 30% avaient été admis en soins de suite et réadaptation.

Un acte d'assistance mécanique circulatoire concernait 12% des malades, d'assistance ventilatoire 15% et de dialyse 6%. La durée moyenne du séjour de greffe était de 39 jours (Q1-Q3, 26-62), avec un délai médian entre l'admission et la greffe de 5-jours (Q1-Q3, 0-16) et la mortalité était de 18%. Enfin, 9% des greffés non hospitalisés l'année avant greffe avaient une moyenne des séjours de greffe plus importante (46 jours) mais une mortalité hospitalière moins élevée (15%).

Conclusion

Cette étude aidera à reconsidérer les critères d'inscription en liste et sera approfondi par le chaînage des informations cliniques et de date d'inscription aux informations du Système national des données de santé.

Mots clés

Insuffisance cardiaque terminale

Greffe cardiaque

Parcours de soin

Séjour hospitalier

Assistance cardiaque

Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

List of abbreviations:

ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Edition

ICU: Intensive Care Unit

LOS: Length Of hospital Stay

MCS: Mechanical Circulatory Support

SAPS II: Simplified Severity Index II Simplified Acute Physiology Score

SD: Standard Deviation

THS: Transplant-related Hospital Stay

Background

The natural history of heart failure (HF) is characterized by episodes of acute HF (9). Acute events contribute to the progression of HF with further decreases in cardiac function after each hospital admission. Nearly 25% of patients hospitalized for HF are readmitted within 30 days in United States (84;85), and 20% in France (11), where all-cause readmission at 2 years reaches 69%, related mostly to comorbidities (86).

Heart transplantation is the gold standard treatment for carefully selected patients with advanced HF refractory to other treatments (2;43;63); it improves survival and quality of life. However, the limited number of donors and the increasing number of candidates restrict access to transplantation in many countries (87). In France, the number of newly registered patients on the waiting list increased from 463 (7.2 pmp) in 2010 to 621 (9 pmp) in 2015, while the number of transplantation patients increased from 356 (5.5 pmp) to 471 (7.1 pmp) (15). Between 2010 and 2013, 68% of newly registered candidates underwent transplantation within one year after registration, and 13% died on the waiting list (65). Cardiac allocation systems worldwide therefore offer grafts primarily to candidates at the highest risk of waitlist mortality (21). This policy promotes 'just-in-time' access to grafts, with transplantation considered as the final treatment in the care pathway for HF.

In view of the advances observed in recent decades in the pharmacological and electric treatment of HF as well as in mechanical circulatory support (MCS), it appears necessary to re-evaluate the place of transplantation in the treatment of advanced HF (16-18).

National registries such as the French CRISTAL registry collect the characteristics of recipients and their follow up. Nonetheless, to our knowledge, little to no information is available about the hospital pathway before heart transplantation nor about the exhaustive use of medical devices.

This observational study analysed the French hospital discharge database with the aim of examining these pathways from 1 year before the transplant-related hospital stay (THS).

Methods

Data sources

The French hospital discharge database (programme de médicalisation des systèmes d'information: PMSI) collects information about all hospital stays in public and private acute hospital and rehabilitation services. Access to these national data by the Agence de la biomédecine is authorized by the French data protection authority (Commission nationale de l'informatique et des libertés: CNIL), under conditions limiting the possibility that the individuals concerned can be identified. Accordingly, exact dates of procedures and hospitalization are not available, but only the month and year. The precision of the duration between hospital stays is therefore limited to the month, but available intervals in the

database, such as length of hospital stay (LOS) and time between admission and transplantation, resolve this limitation.

PMSI hospital diagnoses are coded according to the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10).

This database also contains information about the medical and technical procedures performed during the hospitalization, such as the transplantation itself, other heart surgery, coronary angiography, and the use of life support, such as MCS, inotrope infusions, invasive ventilation or dialysis. These procedures are coded according to a national thesaurus of the medical procedures (Classification commune des actes médicaux: CCAM).

Population

The population of this study included individuals who had one heart transplantation reported in the PMSI database between January 2010 and December 2015. This study excluded combined heart-lung transplantation and cardiac retransplantations during this period.

Data analysis

Only admissions requiring overnight stay were considered.

The THS for each patient was linked, through an anonymous identifier, to their other hospitalizations the preceding year in either hospital or rehabilitation facilities.

The principal diagnosis corresponded to the principal medical reason for the patient's admission to a medical unit and was regrouped into major categories, with greater detail for the cardiovascular causes. The existence of at least one procedure of interest during these hospitalizations was also described according to major categories (circulatory or ventilatory assistance, etc.).

Quantitative variables were reported by their means with their standard deviations (SD) or their medians with their first and third quartiles (Q1 - Q3).

For the THS, a simplified severity index, the SAPS II (88), calculated during the 24 hours following admission, was reported for adults admitted to ICU.

Pearson's chi-2 test was used for these comparisons, and LOS was compared by analysis of variance. A P value < 0.05 defined statistical significance. Because of the small number of subjects for the two paediatric categories (0-6, 7-18 years), these tests were performed only among adults.

A Sankey diagram illustrates patient flow according to existence and types of hospitalizations in the year before the graft. This specific type of flow diagram shows the width of each state and transition proportionally to the quantity of flow. It describes patient distribution for each of the 12 months, according to hospitalization, with or without ICU or rehabilitation admission, and includes the monthly flow between the different states. For patients with several hospitalizations in different types of facilities and for a given month, the state was ICU if at

least one hospitalization included it. If not, standard hospitalization or rehabilitation was considered. Finally, if neither occurred that month, the patient's home was retained.

All analyses were performed with SAS Guide V7.1 (9.4).

Results

The population

The study included 2379 recipients who underwent heart transplantation between 2010 and 2015 (mean age 48 years \pm 15 years, 74% men). The total number of heart transplantations increased regularly each year, from 344 in 2010 to 460 in 2015; they were mainly men (**Figure 1A**). Male predominance was most marked for the group aged 46 to 65 years (78%) (**Figure 1B**). The men's mean age was 49 years \pm 14, and the women's 43 years \pm 17.

Hospital stays the year before transplantation

In the year before the THS, 2171 (91%) patients had 9296 overnight hospital admissions; 1446 (61%) of the total group spent time in an ICU, and 725 (31%) were hospitalized without requiring intensive care. Moreover, 30% of the patients were admitted to rehabilitation. Finally, 61% were hospitalized more than 3 times, and only 208 (9%) patients were not hospitalized at all the year before the transplantation (Figure 2). The mean and median durations of these hospitalizations were respectively 10 days \pm 33 and 4 days (Q1-Q3: 2-10). For 1930 (81%) patients, at least one hospitalization was associated with a cardiovascular diagnosis (Table 1). The heart diseases reported most often were cardiomyopathy (34%) and ischaemic heart disease (13%). The principal cause of hospitalization was HF in 60% of patients and arrhythmia or conduction disorders in 16%. As expected, congenital heart diseases affected especially young children (14% of those aged 0-5 years, 11% of those 6-17 years and fewer than 2% of the others), who also had cardiomyopathy more often than adults (51% versus less than 35%). Their causes of hospitalization were less often than adults HF (51%) or arrhythmia (6%) (Table 3). Women were hospitalized less frequently for chronic ischaemic heart disease, angina pectoris and myocardial infarction than men (8% versus 14%).

In the entire population, 12% of patients had procedures associated with MCS in the year before THS, 8% under long-term MCS and 4% temporary MCS. In those patients younger than 18 years, 1% had long-term ventricular assistance device and 4% a short-term assistance device in the year before the transplantation, none MCS was used for patients under 5 years (Table 3). In all, 22% of patients received inotropic support, 15% had invasive ventilation and 6% dialysis. A defibrillator was implanted in 32% of cases. Patients who had

been in a rehabilitation facility had received a long-term ventricular assist device more often than the others (18% vs 3%).

Patients who had been in ICU had HF, cardiogenic shock and arrhythmia as principal diagnoses more frequently and required MCS, invasive ventilation, inotropic support, or devices for arrhythmia more often. They had more frequent pre-transplantation hospitalizations than patients who had not been in ICU (4.8 average hospitalizations versus 3.3), and these were longer (12 average days \pm 38 versus 6 average days \pm 8). Moreover, they were more often referred to rehabilitation.

The transplant-related hospitalization stay (THS)

During this hospital stay, more than half of adults had a SAPS II greater than 40 (56%) (Table 2). This proportion was highest among patients aged 55 years and older (64%) and lower among women (53%) (Table 3). The mean LOS of the THS was 51.5 days and the median 39 days (Q1-Q3 26-62). It did not differ by age in adults but was higher in children (89 days, Q1-Q3 52-123 for those aged 0 to 5 years and 49 days Q1-Q3 28-78 from 6 to 17 years). The mean interval from admission to the transplantation was 14 days, and the median 5 days, with Q1 the day of admission. This interval decreased with age; for the patients aged 55 years and older; the mean was 11 days and the median 1 day. It was longer for the patients not hospitalized in the year before the graft: a mean of 20 days and a median of 11 days.

In all, 18% of the study population died during the THS. This proportion was higher among those aged 55 years or older (23%) and among women (21% versus 17% for men). The frequency of dying in hospital was significantly lower for the patients not hospitalized during the preceding year (15% versus 18%). Among those discharged alive, 53% were transferred to a rehabilitation facility, 23% to another acute-care department, and 24% went home. Transfer to rehabilitation was more frequent among adults than children (more than 55% versus fewer than 13%), and direct discharge home was most common for children.

Patients who had been admitted in hospital the preceding year had shorter THS than the patients not admitted that year (51 days versus 59 days).

The hospital pathway

The distribution of patients according to whether their hospitalization included ICU admission and rehabilitation facility was calculated for each of the 12 months before the THS (Figure 3). The month immediately before THS, the proportions were respectively 21% of ICU, 19% of hospitalized and 29% of rehabilitation, with 30% of patients' home that month.

The flow between these different states from one month to another provides information about the pathway. During the 12 months before the THS, the proportion of patients at home

monthly fell (from 45% 12 months before transplantation to 30% the month immediately before); the proportion of those in the hospital increased, with (11% vs 21%) or without ICU admission (15% vs 19%). The monthly proportion of patients in rehabilitation was stable, at 29%. The highest flows were from home to hospital and from hospital to home, as well as from home to ICU (between 4 and 5% each). These flows also varied over time. Flows from rehabilitation to hospital and vice versa were both between 2 and 3%.

Discussion

To our knowledge, this study is the first nationwide study describing the hospital care pathway in the year before a heart transplant. It shows that patients receiving heart transplantation are a particular population of patients with HF: their hospitalization rate before transplantation is high, principally for cardiac reasons, and they frequently need life-support treatment.

Patient characteristics

Comparison of the data from the PMSI and the CRISTAL registry shows that 97% of the transplant recipients listed in CRISTAL were identified in the PMSI. The slight difference between the two sources may be due to the different patient inclusion dates (the transplant date in CRISTAL and the date of the THS in PMSI), but also to the PMSI coding.

Furthermore, the age of the patients included in our study is similar to that of transplant patients in the UK (median age (IQR): 49 (36-59)) (89) and in the ISHLT registry (median age (5th-95th percentile: 54 (25-68)) (90). The proportion of patients older than 55 years (42%) is similar to that in the Eurotransplant area (41.5%) , and that of women (26%) similar to that in the ISHLT (25%), US (26%) (91) and UK (28%) registries.

This study confirmed that heart recipients, who very predominantly have HF with reduced ejection fraction (HFrEF), are younger (mean 48 ±15 years) and more often men (74%) than either outpatients with chronic HF (92;93) or those hospitalized for HF (92;93).

Hospitalization characteristics

Incidence and readmission rates

In France in 2014, the crude rate of hospitalizations for HF was 250.1 per 100 000 inhabitants, well balanced between men and women. Among the 165 093 patients hospitalized with a principal diagnosis of HF, only 16 469 (10%) were younger than 65 years (94). The incidence of a first hospitalization for HF in the French population covered by the principal national health insurance fund in 2009 was 0.14%, with incidence slightly higher among men than women (11). The incidence increased with age (0.5% for patients ≥ 55 years; 3.1% for those ≥ 90 years). Among 30-days survivors after a first hospitalization for

HF, all causes 30-days readmission rate was 18% and 5% for patients with HF as principal diagnosis (11). The two-year survival rate without readmission after hospital discharge was 17% and without readmission for HF, 43% (86).

Among the patients included in our study, 91% had had an average of 4.6 hospitalizations the year before their THS; for 81% of all patients, at least one admission had a cardiovascular cause as the principal diagnosis. This finding is much higher than those reported by international studies of patients rehospitalized after first hospitalization for HF. In Europe, the rates of readmission at 1 year for hospitalized patients with acute and chronic HF were 44% and 32% respectively in the ESC-HF Pilot survey (95) and 22% and 11% for readmission for HF in the ESC-HF Long-Term Registry (96). In the USA, 27% of patients hospitalized with HF were rehospitalized within 30 days and 37% of those rehospitalizations were for HF. Half of early readmissions is not associated with HF (97).

Length of Stay (LOS)

The mean LOS for all hospitalizations the year before transplantation in our study was 10 days, similar to that of patients hospitalized for the first time for HF (9.2 days) (11). The median LOS for registry patients admitted for HF ranged from 4 to 15 days in the EFICA study, which included only ICU patients. In the Australian study, patients spent a total of 7.5% of the days in the year before transplantation in hospital (98). In our study, 66.6% of all patients were admitted to ICU at least once before the THS; in the ADHERE registry it was 15.2% (99), among patients hospitalized for the first time for HF in France 22.3% (11), and in the OFICA study 42.9% (100).

Rehabilitation facility

The factors associated with readmission include patient clinical and socioeconomic variables as well as the quality and organization of the health-care system; continuity of care plays a central role during the early period after discharge. Initiatives proposed to reduce rehospitalization rates include all the transitional care interventions and in particular the home-visiting programmes and multidisciplinary HF clinic interventions, which reduce all-cause readmissions, while structured telephone support interventions reduce readmissions for HF (101). In our study, 30% had been transferred to a rehabilitation facility at hospitalization discharge during the year before transplantation.

These findings confirm that the population of candidates for heart transplantation are on refractory HF.

Several national registries report mortality for patients on transplantation waiting lists (65;78;91), but published data about the hospitalization rate the year before transplantation are very rare. A single-centre study in Australia reported a rate of 3.3 admissions per patient-year before transplantation with a median of 13 (IQR: 1-36) in-patient days per patient (98).

Transplant-related hospitalization specificities

The mean and median LOS in THS, including the pre- and postoperative periods, were respectively 51.5 and 39 days, with mean and median intervals of 14 and 5 days, respectively, between admission and transplantation. The data from the United Network for Organ Sharing (UNOS) registry show a median LOS (IQR) after isolated cardiac transplantation in adults discharged alive between 2003 and 2012 of 14 days (10-20) (102). Of the 16 723 patients, 2020 were hospitalized after the transplantation for more than 30 days. Among the 17 independent variables associated with a long duration of hospitalization, odds ratios were highest for recipient glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min, history of dialysis, mechanical ventilation before transplantation, 1a UNOS status >21 days and especially ECMO before transplantation. The higher proportion of patients with mechanical ventilation, dialysis and especially ECMO in our study may explain the difference in the duration of hospitalization between the patients in our study and those in the UNOS registry.

In-hospital mortality during the THS was 18%, and the death rate higher for women than men, even though the women had less often an elevated SAPS II. Mortality during the THS was 5.7% in Crawford's study (102).

Survival at one month after a heart-transplant is currently 95% in the US, 89% in the UK and 88% in France. We note that waiting list mortality at 1 year is 10% in the UK and 10.7 and 21 per 100 patient-years in the US and France, respectively. Differences in candidates' profiles and in therapeutic management contribute to these differences. These mortality figures can be put into perspective with the in-hospital mortality of 3% (103) to 27% (104) among patients with HF treated medically who are included in registries and with the 1-year post discharge mortality, which varies from 17% (95) to 36% (105).

In-hospital life and drug support before transplant-related hospitalization

A low frequency of mechanical support was observed in our study, probably due in part to the rapid access of patients with high emergency priorities in the French system. Specifically, in-hospital life support used during the year before transplantation included MCS for 12% of patients, mechanical ventilation for 15%, and dialysis for 6%. In addition, inotropic support was used for 22% and 32% required a defibrillator. Registries of patients hospitalized for HF report that the percentage of patients with intra-aortic balloon counterpulsation ranged from 0.2 to 4.8%; 3.5 to 16.2% had mechanical ventilation, 1 to 5% dialysis, and 15 to 30% inotropic infusion (106-108). Longitudinal cohort follow-up studies suggest that recourse to inotropic treatment and mechanical ventilation has diminished over time (99). It must be noted that these studies all took place between 2001 and 2009, before the widespread use of

long-term MCS. In 2012, the proportion of patients with a ventricular assist device at transplantation in Australia/New Zealand, the US and Europe ranged from 9% to 40% (21).

Strengths and limitations

This nationwide study included a large number of heart-transplanted recipients over a 6-year period and provides information about their hospital management before their transplantation, based on their hospital healthcare utilization. It may be now possible to enrich these data with information about non-hospital-based healthcare utilization, including medical and paramedical care and the treatments delivered. These could also be linked individually to the national transplantation registry (CRISTAL), which contains especially clinical information at registration on the waiting list and about the transplantation.

One of the strengths of hospital data is its overall completeness for patients and the routinely collected information necessary for financial reasons. That means, however, that its weaknesses include, beyond the standard limitations intrinsic to coding and to data input by a large number of users, the fact that its coding is designed for financial purposes. Accordingly, some procedures (including transplantation) are classificatory and result in a financial valuation that leads to better completeness.

This also explains why we have access only to transplanted patients; we therefore could not analyse the particularities of transplant candidates who died while on the waiting list. We plan to analyse them subsequently by probabilistic record linkage between CRISTAL and the hospitalization database.

Conclusions

This study sheds light on the healthcare pathway of heart-transplant recipients in the year before their transplantation and describes the hospitalization during which it took place. The nationwide administrative hospital database enables us to transcend an important limitation of the national transplantation registry. We were thus able to observe that these heart-transplant recipients have high rates of hospitalization in the year before transplantation, long durations of hospitalization and a high in-hospital mortality rate during the THS. It will be possible to study this information in more depth, complete it with outpatient information using the national health data system (containing treatment information), and link all these data to patients' characteristics available in CRISTAL (containing medical pre and post transplantation information). This would further improve our knowledge of the healthcare pathways of these patients requiring heart-transplants and their management. This information will provide useful knowledge for evaluating medical benefits and needs and for identifying areas for improvement in determining criteria for registration on heart-transplant waiting lists.

Tables

Table 1 Characteristics of hospitalizations the year before the transplant-related hospital stay according to unit admission or rehabilitation the year before (2171 of 2379 heart-transplant recipients were hospitalized at least overnight)

	TOTAL		Hospitalization in ICU before transplantation			Rehabilitation before transplantation		
			Yes	No	N	Yes	No	N
N	2379		1446	725	2171	724	1655	2379
	N	%	%	N	P-value	%	N	p-value
Number of hospital admissions					<.0001			<.0001
0	208	8.7	-	-		2.2	11.6	
1	359	15.1	13.1	23.4		5.4	19.3	
2	359	15.1	12.7	24.1		11.6	16.6	
3-5	885	37.2	42.2	37.9		44.8	33.9	
5 or more	568	23.9	32.0	14.5		36.0	18.5	
mean(+/-SD)	4.3 (3.4)		4.8 (3.6)	3.3 (2.7)		5.1 (2.9)	3.9 (3.5)	
Number of hospital admissions with a cardiovascular diagnosis					<.0001			<.0001
0	449	18.9	6.7	19.9	100.0	23.6	8.1	
1	227	9.5	8.9	13.7	.	12.1	3.7	
2	296	12.4	11.3	18.3	.	14.0	8.8	
3-5	846	35.6	41.4	34.2	.	32.1	43.5	
5 or more	561	23.6	31.8	13.9	.	18.2	35.8	
mean (+/-SD)	4.6 (3.4)		5.0 (3.6)	3.6 (2.8)		5.3 (2.9)	4.2 (3.6)	
Length of stay in days for all hospitalizations the year before transplantation (n)	9296		6888	2408	<.0001	3621	5675	<.0001
mean(+/-SD)	10.3 (33.1)		11.8 (38.0)	6.0 (7.9)	-	14.1 (50.4)	7.8 (12.5)	
Median	4.0		5.0	3.0	-	5.0	4.0	
Q1	2.0		2.0	2.0	-	3.0	2.0	
Q3	10.0		11.0	7.0	-	12.0	9.0	
Rehabilitation								
At least one short stay in a rehabilitation unit	724	30.4	38.0	21.8	<.0001	-	-	-
Number of patients who had a hospitalization before transplantation and had at least one principal diagnosis concerning:								
Circulatory system	1930	81.1	93.3	80.1	<.0001	91.9	76.4	<.0001
<i>Cardiomyopathy *</i>	802	33.7	37.3	36.1	<.0001	36.7	32.4	0.04
<i>Chronic ischaemic heart disease, angina pectoris or myocardial infarction</i>	305	12.8	15.6	10.9	<.0001	22.4	8.6	<.0001
<i>Valvular cardiomyopathy</i>	70	2.9	4.2	1.2	<.0001	4.3	2.4	0.01
<i>Congenital heart disease</i>	47	2.0	1.7	3.0	0.01	1.1	2.4	0.04

	TOTAL		Hospitalization in ICU before transplantation			Rehabilitation before transplantation		
			Yes	No	N	Yes	No	N
N	2379		1446	725	2171	724	1655	2379
	N	%	%	N	P-value	%	N	p-value
<i>Heart graft (including failures)</i>	22	0.9	1.0	1.0	0.87	0.4	1.1	0.09
<i>HF and cardiogenic shock</i>	1434	60.3	73.6	51.0	<.0001	75.0	53.8	<.0001
<i>Arrhythmias and conduction disorders</i>	382	16.1	21.9	9.0	<.0001	20.0	14.3	0.0005
<i>Vascular neurology</i>	45	1.9	2.4	1.5	0.05	2.6	1.6	0.08
<i>Infections</i>	57	2.4	3.2	1.5	0.004	3.7	1.8	0.005
<i>Respiratory system diseases</i>	155	6.5	8.3	4.8	<.0001	8.3	5.7	0.02
<i>Cancer and tumours</i>	34	1.4	1.8	1.1	0.08	2.5	1.0	0.004
<i>Nephrology, urology, dialysis</i>	78	3.3	3.9	2.9	0.009	4.0	3.0	0.19
<i>Gastroenterology</i>	164	6.9	7.8	7.0	0.0002	7.6	6.6	0.37
<i>Factors influencing health status and reasons for utilization of healthcare facilities</i>	684	28.8	27.7	39.2	<.0001	35.9	25.6	<.0001
<i>Factors: cardiologic</i>	142	6.0	6.6	6.3	0.0007	8.3	5.0	0.002
<i>Symptoms, signs and abnormal clinical examination and laboratory results, not classified elsewhere</i>	188	7.9	9.9	6.2	<.0001	10.8	6.6	0.0006
<i>Traumatic injuries, poisoning and some other consequences of external causes</i>	129	5.4	6.9	4.0	<.0001	7.0	4.7	0.02
Procedures performed during a hospital admission								
<i>Intra-aortic balloon pump</i>	126	5.3	8.7	0	-	8.6	3.9	<.0001
<i>Ventricular assistance</i>	181	7.6	12.5	0	-	18.1	3.0	<.0001
<i>Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)</i>	128	5.4	8.9	0	-	10.2	3.3	<.0001
<i>Mechanical circulatory support undetermined</i>	159	6.7	11.0	0	-	15.5	2.8	<.0001
<i>Mechanical ventilation</i>	354	14.9	24.5	0	-	26.4	9.8	<.0001
<i>Inotropic perfusion</i>	532	22.4	35.1	3.4	<.0001	36.3	16.3	<.0001
<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>	751	31.6	40.2	23.3	<.0001	47.0	24.8	<.0001
<i>Rhythm disorder – other procedure</i>	555	23.3	31.2	14.3	<.0001	32.7	19.2	<.0001
<i>Coronary artery bypass grafting</i>	22	0.9	1.5	0	-	1.8	0.5	0.003
<i>Valvular surgery</i>	58	2.4	4.0	0	-	4.8	1.4	<.0001
<i>Other heart surgery</i>	98	4.1	6.8	0	-	8.4	2.2	<.0001
<i>Coronary angiography</i>	651	27.4	35.6	18.8	<.0001	36.2	23.5	<.0001
<i>Percutaneous coronary intervention</i>	195	8.2	13.0	1.0	<.0001	13.5	5.9	<.0001
<i>Vascular procedure</i>	1038	43.6	51.3	40.8	<.0001	58.3	37.2	<.0001
<i>Percutaneous vascular intervention</i>	70	2.9	3.9	1.9	0.02	2.9	3.0	0.94
<i>Other invasive cardiac examinations</i>	2019	84.9	97.1	84.8	<.0001	94.6	80.6	<.0001
<i>Non-invasive cardiac examinations</i>	1329	55.9	61.1	61.4	0.91	70.6	49.4	<.0001
<i>Dialysis</i>	143	6.0	8.8	2.2	<.0001	10.4	4.1	<.0001

* Cardiomyopathy included dilated, restrictive and hypertrophic cardiopathies.

Table 2 Characteristics of transplant-related hospital stay according to admission to intensive care unit, regular hospital unit, or rehabilitation the year before transplantation (2379 - transplants recipients 2010-2015)

	TOTAL		Hospitalization before Transplantation			Rehabilitation before Transplantation			
			In ICU	%		Yes	%		
	No ICU	No hospital Stay		No	N				
N	2379	1446	725	208	724	1655	N		
	N	%	%	N	p-value	%	p-value		
Sex									
Male	1763	74.1	75.9	70.5	74.5	0.03	76.0	73.3	0.17
Age (year)						<.0001			<.0001
0-5	35	1.5	1.0	2.5	1.4		0	2.1	
6-17	107	4.5	2.7	6.3	10.6		0.3	6.3	
18-54	1239	52.1	52.6	49.8	56.3		51.0	52.6	
>=55	998	42.0	43.7	41.4	31.7		48.8	39.0	
mean(+/-SD)	47.8 (15.1)		48.9 (14.0)	46.7 (16.4)	43.5 (17.0)		52.1 (10.4)	45.9 (16.4)	
SAPS_II						0.04			0.23
[0 - 20]	102	4.6	4.5	3.9	7.7		5.1	3.5	
[20 - 40[769	34.4	33.0	36.8	36.6		34.9	33.2	
>=40	1251	55.9	56.6	55.1	53.6		54.8	58.3	
Missing	115	5.1	6.0	4.2	2.2		5.2	5.0	
Time from admission to transplantation (days)						0.006			<.0001
Mean (+/-SD)	14 (28)	-	13.9 (25.4)	12.4 (32.1)	19.7 (28.8)		9.8 (20.4)	15.8 (30.5)	
Median	5	-	6.0	1.0	11.0		1.0	6.0	
Q1	0	-	0.0	0.0	1.0		0.0	0.0	
Q3	16	-	16.0	11.0	25.0		12.0	19.0	
Missing	178	-	111.0	50.0	17.0		121	57	
Length of stay (days)						0.04			0.002
Mean (+/-SD)	51.5 (43.7)	-	50.5 (39.5)	51.6 (50.0)	58.7 (48.0)		47.4 (37.1)	53.4 (46.3)	
Median	39.0	-	40.0	36.0	46.0		37.0	40.0	
Q1	26.0	-	27.0	26.0	27.5		25.0	27.0	
Q3	62.0	-	61.0	61.0	73.5		57.5	65.0	
Post-transplant in-hospital outcome						<.0001			0.0001
In-hospital death	420	17.7	17.6	18.5	14.9		17.5	17.7	
Of those alive at discharge									
Home or other	471	24.0	20.0	30.6	29.4		17.4	26.9	
Acute-care hospital	455	23.2	23.0	24.2	21.5		25.1	22.4	
Rehabilitation	1033	52.7	57.0	45.2	49.2		57.5	50.7	

SAPS II (Simplified Severity Index II Simplified Acute Physiology Score) was reported only for adults

Table 3. Characteristics of overnight hospitalizations the year before transplant-related hospital stay (2171 of 2379 heart-transplant recipients were hospitalized for an overnight stay during that year) by age and sex

	Age at transplantation				P-value (1)	Sex		P-value
	years					Male	Female	
	0-5	6-17	18-54	>=55		%	%	
	%	%	%		%	%		
	35	107	1239	998		1763	616	
Hospitalization in the year before admission for transplantation								
Number of hospital admissions					<.0001			0.94
0	8.6	20.6	9.4	6.6		8.8	8.6	
1	17.1	24.3	17.4	11.2		15.2	14.8	
2	17.1	9.3	16.3	14.1		15.3	14.6	
3-5	37.1	28.0	35.7	40.1		37.3	37.0	
6-10	17.1	13.1	17.8	23.2		19.3	21.3	
10 or more	2.9	4.7	3.5	4.7		4.1	3.7	
mean(+/-SD)	4.0 (3.2)	4.0 (3.8)	4.1 (3.5)	4.6 (3.1)		4.3 (3.4)	4.2 (3.4)	
Number of hospital admissions with a cardiovascular diagnosis					<.0001			0.69
0	20.0	29.0	21.0	15.7		18.6	20.6	
1	5.7	17.8	11.2	7.3		10.2	8.6	
2	17.1	9.3	13.4	11.1		12.4	12.0	
3-5	37.1	27.1	33.7	38.3		35.7	34.4	
6-10	17.1	12.1	17.4	22.8		19.1	20.6	
10 or more	2.9	4.7	3.3	4.7		4.0	3.7	
mean (+/-SD)	4.4 (3.2)	4.2 (3.9)	4.3 (3.5)	4.9 (3.1)		4.6 (3.5)	4.6 (3.1)	
Duration in days of hospitalizations before transplantation (n)					<.0001			0.002
mean (+/-SD)	9.5 (13.4)	7.3 (10.4)	8.8 (14.8)	10.9 (46.0)		10.1 (37.6)	8.5 (12.9)	
Median	4.0	3.0	4.0	5.0		5.0	4.0	
Q1	1.0	2.0	2.0	2.0		2.0	2.0	
Q3	12.0	9.0	9.0	10.0		10.0	10.0	
Transferred at least once to ICU	31.4	29.0	61.1	63.2	0.30	61.6	55.8	0.01
At least one short stay in rehabilitation unit	2.9	7.5	55.9	60.4	0.33	56.4	50.3	0.009
At least one principal diagnosis during one hospitalization								
Circulatory system	80.0	72.0	80.0	83.6	0.03	81.7	79.5	0.24
<i>Cardiomyopathy *</i>	51.4	40.2	34.5	31.5	0.13	32.2	38.1	0.007
<i>Chronic ischaemic heart disease and angina pectoris and myocardial infarction</i>	0	0	9.8	18.3	<.0001	14.4	8.4	0.0002
<i>Valvular cardiomyopathy</i>	.	1.9	2.5	3.7	0.1	3.1	2.6	0.56
<i>Congenital heart disease</i>	14.3	11.2	2.0	0.5	0.002	1.6	3.1	0.02
<i>Heart transplantation (including failure)</i>	0	0	1.0	0.9	0.72	0.7	1.6	0.03
<i>Cardiogenic shock</i>	51.4	38.3	59.2	64.3	0.01	61.0	58.1	0.20

	Age at transplantation					Sex		
	years				P-value (1)	%		P-value
	0-5	6-17	18-54	>=55		Male	Female	
%	%	%			%	%		
	35	107	1239	998		1763	616	
<i>Arrhythmias and conduction disorders</i>	5.7	6.5	15.3	18.3	0.06	16.8	14.0	0.1
<i>Vascular neurology</i>	0	1.9	1.9	2.0	0.80	1.8	2.3	0.42
Cardiac assist procedures during an admission					0.82			<.0001
Temporary mechanical assistance **	0	3.7	4.7	4.4		5.0	2.8	
Long-term mechanical assistance ***	0	0.9	7.7	8.4		8.8	4.2	
Hospitalization including transplantation (2010-2015)								
SAPS_II					<.0001			0.006
[0 - 20]	-	-	5.7	3.1		4.3	5.5	
[20 - 40[-	-	39.6	27.9		33.3	37.8	
>=40	-	-	49.4	64.0		56.9	52.8	
Missing	-	-	5.2	5.0		5.6	3.9	
Time in days from admission to transplantation					0.004			0.41
mean (+/-SD)	53.8 (46.7)	24.1 (29.4)	14.3 (26.8)	10.9 (26.8)		14.2 (29.0)	13.1 (24.6)	
Median	42	17	6	1		5	2	
Q1	17	1	0	0		0	0	
Q3	90	35	16	13		16	16	
Missing	0	6	85	87		130	48	
Length of stay (in days)					0.68			0.31
mean (+/-SD)	95.8 (58.1)	56.0 (36.2)	51.0 (42.2)	50.2 (45.0)		52.1 (44.3)	50.0 (42.1)	
Median	89.0	49.0	39.0	38.0		40.0	37.0	
Q1	52.0	28.0	26.0	26.0		27.0	25.0	
Q3	123.0	78.0	60.0	61.0		62.0	62.5	
Post-transplant in-hospital outcome					<.0001			0.0005
In-hospital death	11.4	4.7	14.7	22.9		16.5	20.9	
Among those alive at discharge								
Home	83.9	68.6	21.2	15.0		20.2	28.3	
Acute-care hospital	9.7	18.6	22.4	25.5		23.8	21.4	
Rehab	6.5	12.7	54.4	57.6		54.1	48.7	
Other	0	0	2.0	2.0		1.9	1.6	

(1) The P value was calculated for the two adult groups only because of the small number of child subjects.

SAPS II (Simplified Severity Index II Simplified Acute Physiology Score) was reported only for adults

*Cardiomyopathy included dilated, restrictive and hypertrophic cardiopathies.

** Temporary mechanical assistance included extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and Intra-aortic balloon pump devices

*** Long-term mechanical assistance included total artificial heart or ventricular assist devices

Figures

Figure1A Trends in the number of heart-transplant recipients, by sex and year

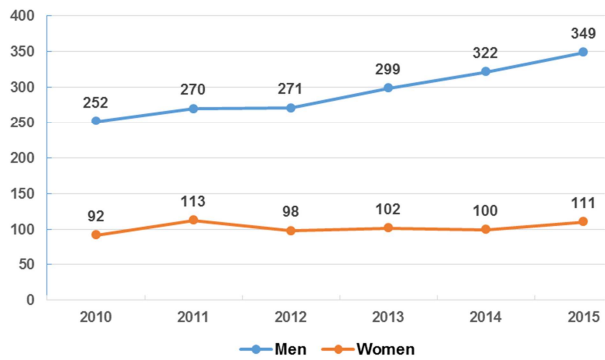


Figure 1B Number of heart-transplant recipients, by age and sex (2010-2015)

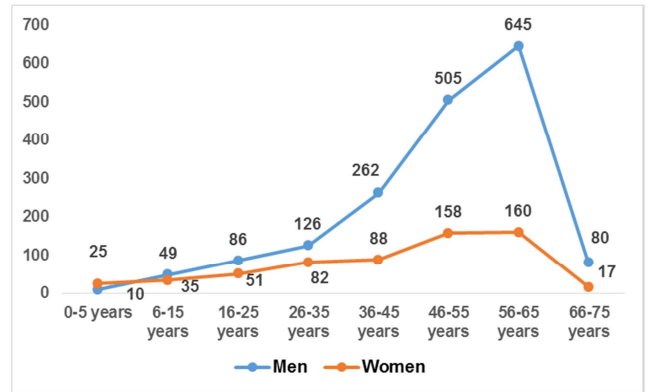
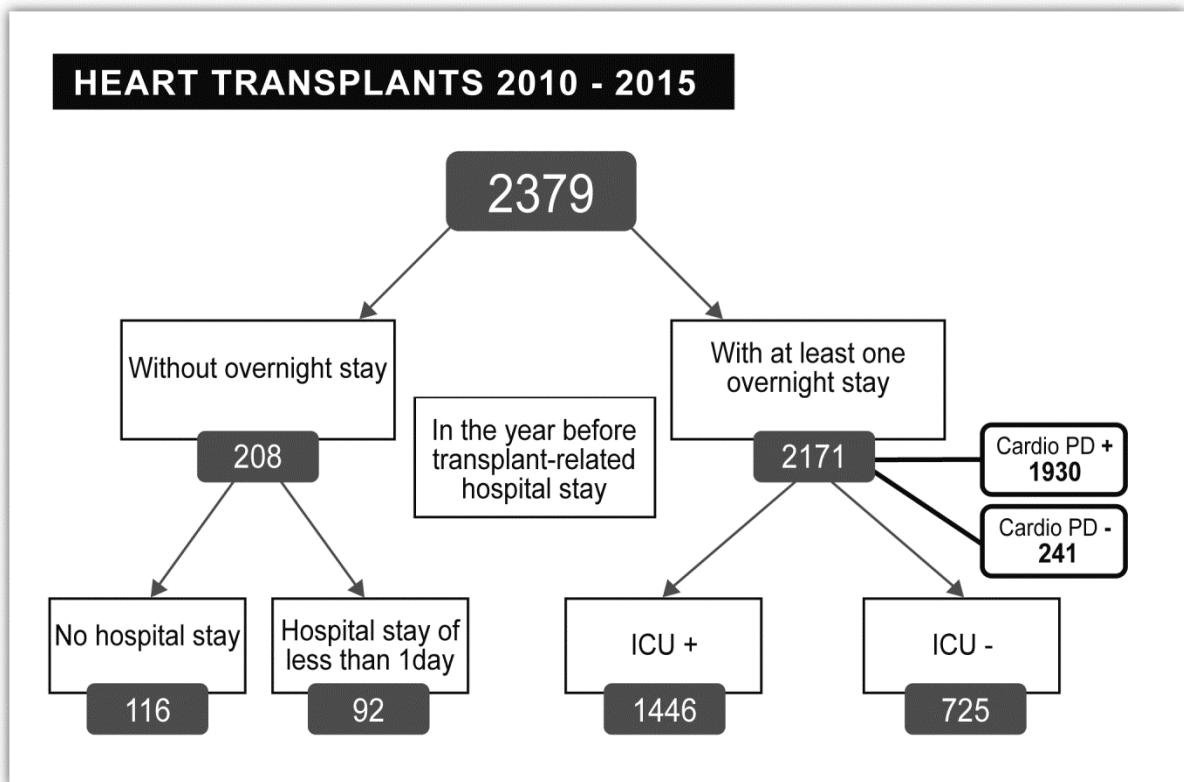
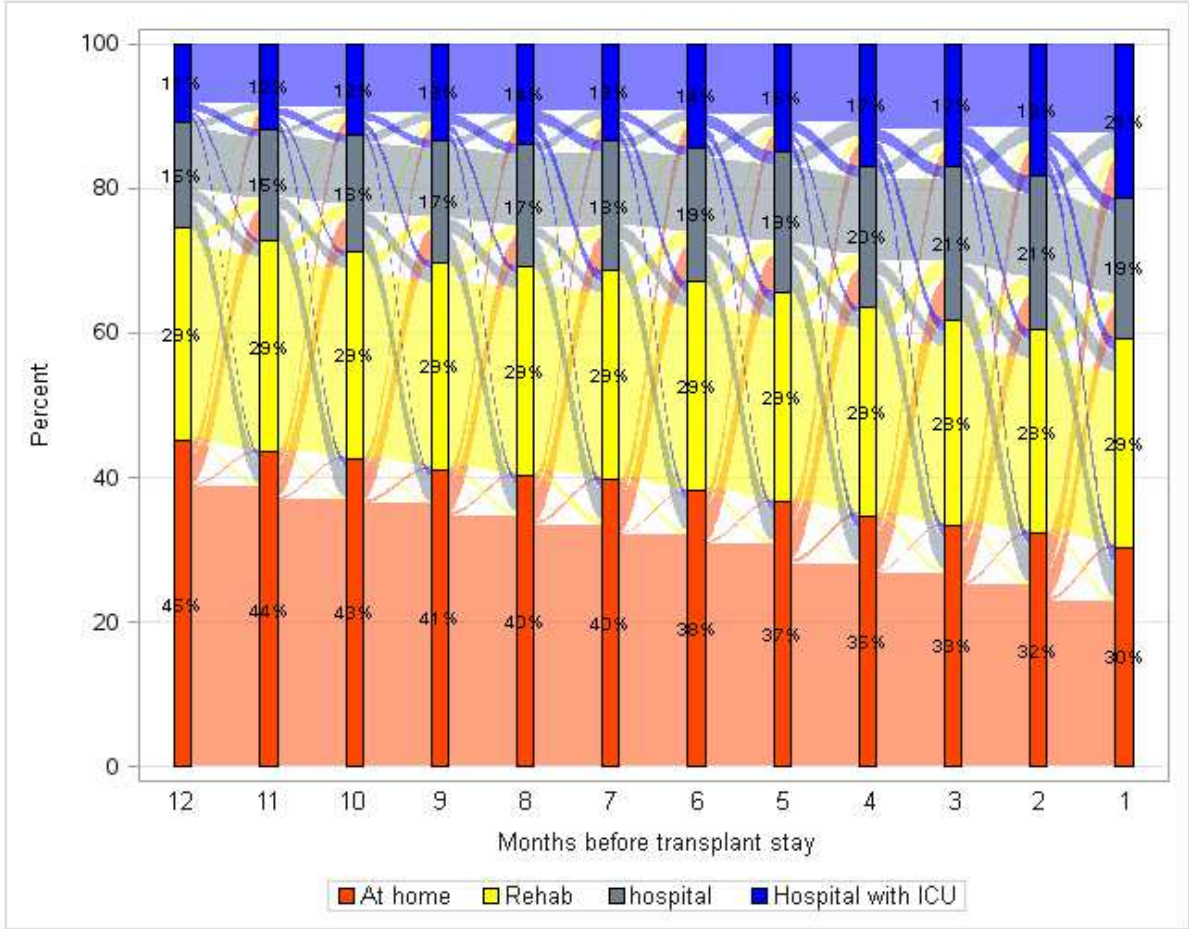


Figure2. Flow chart



Cardio PD +: had at least one cardiology-related principal diagnosis
 Cardio PD -: No cardiology-related principal diagnosis
 ICU+: transferred at least once to resuscitation/intensive care unit
 ICU-: not transferred to resuscitation/intensive care unit

Figure3. Hospital pathway the year before the transplant-related hospitalization. Sankey diagram



The histograms represent the proportion of patients according to their location (in hospital with ICU, in hospital without ICU, in rehabilitation, or at home). The colours between the bars represent the flow of patients from one compartment to another.

9.2 Article en lien avec la thèse



Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score

Carine Jasseron, MS, PhD,¹ Camille Legeai, MD,¹ Christian Jacquelinet, MD,¹ Pascal Leprince, MD,² Christelle Cantrelle, MS,¹ Benoît Audry, MS,¹ Raphael Porcher, PhD,³ Olivier Bastien, MD,¹ and Richard Dorent, MD¹

Background. The cardiac allocation system in France is currently based on urgency and geography. Medical urgency is defined by therapies without considering objective patient mortality risk factors. This study aimed to develop a waitlist mortality risk score from commonly available candidate variables. **Methods.** The study included all patients, aged 16 years or older, registered on the national registry CRISTAL for first single-organ heart transplantation between January 2010 and December 2014. This population was randomly divided in a 2:1 ratio into derivation and validation cohorts. The association of variables at listing with 1-year waitlist death or delisting for worsening medical condition was assessed within the derivation cohort. The predictors were used to generate a candidate risk score (CRS). Validation of the CRS was performed in the validation cohort. Concordance probability estimation (CPE) was used to evaluate the discriminative capacity of the models. **Results.** During the study period, 2333 patients were newly listed. The derivation (n = 1555) and the validation cohorts (n = 778) were similar. Short-term mechanical circulatory support, natriuretic peptide decile, glomerular filtration rate, and total bilirubin level were included in a simplified model and incorporated into the score. The Concordance probability estimation of the CRS was 0.73 in the derivation cohort and 0.71 in the validation cohort. The correlation between observed and expected 1-year waitlist mortality in the validation cohort was 0.87. **Conclusions.** The candidate risk score provides an accurate objective prediction of waitlist mortality. It is currently being used to develop a modified cardiac allocation system in France.

(*Transplantation* 2017;101: 2175–2182)

Heart transplantation is considered as the criterion standard for the treatment of advanced heart failure refractory to medical treatment^{1,2} for carefully selected patients.³ There

is an imbalance between the number of candidates registered on the waiting list and available grafts,^{4,5} and the greatest survival benefit from transplantation is seen in patients at highest risk of death from heart failure.^{6,7} Cardiac allocation systems around the world are thus primarily based on medical urgency, offering grafts to candidates at the highest risk of waitlist mortality.^{8,9}

Many models have been developed to predict mortality in ambulatory and hospitalized patients with heart failure,^{1,2} but none have been validated on a transplant candidate population, including patients on mechanical circulatory support. Therefore, the priority statuses for heart allocation are worldwide based on therapies and not on candidate characteristics. The current French cardiac allocation system grants priority status to patients on inotrope support or short-term mechanical circulatory support (MCS) (high urgency 1 status) and to candidates on long-term MCS with device-related complications (high urgency 2 status).¹⁰ In 2015, 57% of transplant recipients in France had high urgency status at the time of transplantation. These cardiac allocation models may not properly prioritize candidates and may provide incentives to overuse therapies associated with complications, without protecting the system from being gamed.¹¹

With the use of the French national database, this study aimed to generate and validate a candidate risk score that predicts 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition, based on candidate's characteristics.

Received 14 September 2016. Revision received 24 February 2017.

Accepted 26 February 2017.

¹ Agence de la biomédecine, Direction Prélèvement Greffe Organes-Tissus, Saint-Denis La Plaine, France.

² Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de chirurgie cardio-vasculaire, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

³ Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôtel-Dieu, Centre d'Epidémiologie Clinique, Université Paris Descartes, Inserm U1153, Paris, France.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

C. Jasseron participated in the conceptualization and design of the study, statistical analysis, interpretation of results, and writing of the manuscript. C.L. participated in the conceptualization and design of the study, interpretation of results, and critical revision of the manuscript. C. Jacquelinet and P.L. participated in interpretation of results and in critical revision of the manuscript. C.C. participated in the conceptualization and design of the study, interpretation of results, and critical revision of the manuscript. B. A. participated in interpretation of results and in critical revision of the manuscript. R.P. participated in interpretation of results and in critical revision of the manuscript. O.B. participated in the conceptualization and design of the study, interpretation of results, and critical revision of the manuscript. R.D. participated in the conceptualization and design of the study, interpretation of results, and writing of the manuscript; and he supervised the study.

Correspondence: Carine Jasseron, MS, PhD, Agence de la biomédecine, Direction Prélèvement Greffe Organes-Tissus, Pôle Evaluation, 1 avenue du Stade de France, 93212 Saint-Denis La Plaine cedex, France. (carine.jasseron@biomedecine.fr)

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/17/10109-2175

DOI: 10.1097/TP.0000000000001724

MATERIALS AND METHODS

Patients

This study was a cohort analysis using the French national database CRISTAL. All newly registered adult patients (16 years or older) on the French national waiting list for first, single-organ heart transplantation between January 1, 2010 and December 31, 2014, in the 25 active heart transplant centers in France were included. A total of 2623 patients were listed for transplantation during the study period. Candidates younger than 16 years ($n = 153$), as well as those listed for retransplantation ($n = 73$) or combined solid-organ transplantation ($n = 78$) were excluded from the analysis. A total of 2333 patients were finally included in the study. This population was randomly divided into a derivation (67%; $n = 1555$ candidates) and validation cohort (33%; $n = 778$ candidates).

Data Collection and Variables

CRISTAL is a national database initiated in 1996 and administered by the Agence de la biomédecine that prospectively collects data on all organ transplant candidates in France along with their outcomes. Data are entered into the registry by each center. Data collection is mandatory. Withdrawal from the waiting list and patient death are prospectively notified. The study was conducted according to the

French law indicating that research studies based on the national registry CRISTAL are part of the transplant assessment activity and do not require institutional review board approval.

We analyzed variables potentially associated with the outcomes on the waiting list. Data selected included candidate's demographics, primary diagnosis, clinical status, device therapy, and, laboratory parameters at listing. Short-term MCS included venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO), and intra-aortic balloon pump. Long-term MCS comprised left ventricular, right ventricular, or biventricular assist device (VAD) or total artificial heart (TAH). Candidates on long-term MCS together with short-term MCS were considered to be patients on long-term MCS.

Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease formula ($186.3 \times (\text{Creatinine in } \mu\text{mol/L}/88.4)^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$ ($\times 0.742$ if sex female)). Plasma concentrations of natriuretic peptides (NPs) (B type NP or N-Terminal pro-B type natriuretic peptide) were collected and expressed per deciles. We used imputation of the 10th decile in patients on bi-ventricular assist device, TAH, and VA-ECMO, as these therapies are limited to the most severely ill patients while they modify natriuretic peptides synthesis.

Covariates with more than 20% missing data were excluded from the analyses. For relevant covariates with less than 20% missing data, missing values were substituted

TABLE 1A.
Comparison of candidate demographics at listing between derivation and validation cohorts

	All (N = 2333)		Derivation cohort (n = 1555)		Validation cohort (n = 778)		P
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Female	541	23.2	359	23.1	182	23.4	0.9
Male	1979	76.8	1196	76.9	596	76.6	
Blood type							
A	1024	43.9	677	43.5	347	44.6	0.6
AB	108	4.6	69	4.4	39	5.0	
B	274	11.7	178	11.4	96	12.3	
O	927	39.7	631	40.6	296	38.0	
Diagnosis							
Dilated cardiomyopathy	1086	46.5	728	46.8	358	46.0	0.6
Coronary artery disease	825	35.4	555	35.7	270	34.7	
Valvular cardiomyopathy	127	5.4	86	5.5	41	5.3	
Congenital heart disease	86	3.7	51	3.3	35	4.5	
Other	209	9.0	135	8.7	74	9.5	
Age, years							0.07
16-29	208	8.9	129	8.3	79	10.2	
30-55	1187	50.9	819	52.7	368	47.3	
56-64	796	34.1	511	32.9	285	36.6	
>65	142	6.1	96	6.2	46	5.9	
Body mass index, kg/m ²							<0.01
<18.5	98	4.2	62	4.0	36	4.6	
18.5-24.9	1141	48.9	776	49.9	365	46.9	
25.0-29.9	759	32.5	503	32.3	256	32.9	
>30	335	14.4	214	13.8	121	15.6	
Priority status							0.7
High urgency	1138	48.8	763	49.1	375	48.2	
Not high urgency	1195	51.2	792	50.9	403	51.8	
Total	2333	100.0	1345	100.0	995	100.0	

with values obtained by multiple imputations. The SAS MIANALYZE procedure was used to combine the results of the analyses.

Current Allocation System in France

The current French cardiac allocation system grants priority status to patients on inotrope support or short-term MCS (high urgency 1 status) and to candidates on long-term MCS with device-related complications (high urgency 2 status). In the geography-based allocation system, grafts are allocated by the Agence de la biomédecine to centers according to local, regional, and national geographic areas.

Statistical Analysis

We compared candidate characteristics at listing of the derivation and the validation cohorts using a χ^2 test or the 2-sided Fisher exact test for qualitative variables and the Student *t* test or the Wilcoxon rank sum test for quantitative variables.

Competing outcomes analysis was conducted in the derivation cohort. Overall survival was calculated from the day of listing until death or delisting for worsening medical condition with censoring at transplantation, delisting for other reasons, or lost to follow-up.

The main outcome assessed in this study was 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test.

Factors associated with 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition were determined using a Cox proportional hazards model in the derivation cohort.

Multivariable analysis included all variables associated with 1-year death on the waiting list or delisting for worsening medical condition in univariate analysis at a $P < 0.2$. The study focused on creating an objective candidate risk score. Thus, we excluded the following covariates related to medical practice or medical assessment: need for hospitalization, requirement for inotropic infusion, and presence of ascites. The variables of the final model were selected by means of a stepwise backward procedure. Patients supported with long-term MCS were combined with candidates without MCS in the final model because they had similar waitlist mortality risk in the multivariable model (hazard ratio [HR], 1.5 [0.8-2.6]). Four commonly available variables of the 7 variables associated with 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition in multivariable analysis were incorporated into a simplified model. Models strengths were compared with the Akaike Information Criterion. The candidate risk score (CRS) was generated using the parameter estimations of this simplified survival model by summing the products of the factors and their β estimations. Comparison of the CRS distribution between the derivation and validation cohorts was performed using histograms.

Validation of the CRS was performed by calculating the regression coefficient and the HR of the CRS in the validation cohort.¹² In addition, we estimated and compared 1-year survival curves stratified by CRS quartile.

The discriminative capacity of the models from which the score was derived was assessed by the concordance probability estimation (CPE),¹³ and the calibration was tested by calculating the correlation between observed and predicted 1-year

TABLE 1B.

Comparison of clinical and medical characteristics of candidates at listing between derivation and validation cohorts

	All (N = 2333)		Derivation cohort (n = 1555)		Validation cohort (n = 778)		P
	n	%	n	%	n	%	
Place of care ¹							
Home	1182	50.7	790	51.1	392	50.7	0.8
Ward	290	12.4	189	12.2	101	13.1	
Intensive care unit	847	36.3	567	36.7	280	36.2	
NA	14	0.6	9	0.6	5	0.6	
Inotropic infusion							
No	1547	66.3	1027	66.0	520	66.8	0.5
Yes	733	31.4	495	31.8	238	30.6	
NA	53	2.3	33	2.1	20	2.6	
Mechanical ventilation							
No	2057	88.2	1359	87.4	698	89.7	0.02
Yes	223	9.6	164	10.5	59	7.6	
NA	53	2.3	32	2.1	21	2.7	
Mechanical circulatory support							
No assist device	1771	75.9	1160	74.6	611	78.5	0.16
Short-term MCS	322	13.8	225	14.5	97	12.5	
Long-term MCS ²	188	8.1	133	8.6	55	7.1	
NA	52	2.2	37	2.4	15	1.9	
Defibrillator							
No	788	33.8	530	34.1	258	33.2	0.3
Yes	1493	64.0	985	63.3	508	65.3	
NA	52	2.2	40	2.6	12	1.5	
Total	2333	100.0	1555	100.0	778	100.0	

NA, not available.

TABLE 1C.
Comparison of candidate laboratory values at listing between derivation and validation cohorts

	All (N = 2333)					Derivation cohort (n = 1555)				Validation cohort (n = 778)				P
	n	NA n (%)	Median	Min	Max	n	median	Min	Max	n	median	Min	Max	
GFR	2227	106 (4.5%)	66	5	198	1476	65	8	198	751	66	5	186	0.7
Serum sodium	2250	83 (3.6%)	137	104	154	1497	137	104	154	753	137	119	153	0.6
Total bilirubin	2169	164 (7.0%)	17	3	229	1447	18	3	229	722	17	3	183	0.8
ASAT	2198	135 (5.7%)	32	6	4161	1462	32	6	3260	736	32	6	4161	0.8
ALAT	2200	133 (5.7%)	31	5	2988	1466	31	5	2620	734	32	5	2988	0.9
Platelet count	2023	310 (13.3%)	202000	11200	761000	1336	200000	11200	761000	687	206000	15000	650000	0.1
Plasma BNP ^a	735	1606	784	11	14100	488	772	11	14100	247	800	67	12100	0.5
Plasma NT Pro-BNP ^a	868	1475	3258	17	50000	573	3186	17	50000	295	3318	225	46838	0.8
Hematocrit	2176	157 (6.7%)	38	20	53	1450	38	20	53	726	38	20	53	0.7

^aEither the BNP or NT-pro-BNP plasma concentration was recorded. We used deciles to ensure the concordance between the 2 measures. In total, 330 (14.1%) data were not available (not including missing values for patients on biventricular assist device, TAH, and VA-ECMO for whom we used imputation of the 10th decile); ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase; NA: not available.

waitlist mortality by CRS deciles in the validation cohort. Statistical analyses were performed using SAS guide 7.1. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Candidate Population

The characteristics of the 2333 patients included in the study are presented in Tables 1a-c. Their median age was 53.0 years, 6.1% (n = 142) were 65 years or older, and 76.8% were men. The 2 main reasons for listing were dilated cardiomyopathy (46.5%) and coronary artery disease (35.4%). The proportion of candidates on MCS at listing was 21.9% (n = 510), with 12.3% (n = 286) of candidates on VA-ECMO, 1.5% (n = 36) on intra-aortic balloon pump, 7.5% (n = 175) on VAD, and 0.5% (n = 13) on TAH. Other life supports included inotropic infusion (31.4% [n = 733]), mechanical ventilation (9.6% [n = 223]), and dialysis (1.2% [n = 28]). High urgency 1 status¹⁰ was granted to 44.2% of candidates and high urgency 2 status to 4.5%. Comorbidities included diabetes (15.2% [n = 355]), obesity (14.4% [n = 335]), preexisting cancer (7.3% [n = 171]), chronic renal dysfunction (12.1% [n = 283]), pulmonary disease (10.6% [n = 247]), history of stroke (9.7% [n = 227]), peripheral vascular disease (5.5% [n = 129]), active or former tobacco use (58.1% [n = 1355]), and a history of alcohol

abuse (12.1% [n = 283]). A total of 24.5% (n = 571) of candidates had at least 1 previous cardiac surgery.

There was a similar distribution of variables between the derivation and validation cohorts, except for mechanical ventilation, which was more frequent in the derivation cohort, and being overweight, which was more frequent in the validation cohort.

Competing outcomes analysis demonstrated that 65.3% of candidates from the derivation cohort underwent transplantation within 1 year after listing. Death or withdrawal from the list for worsening medical condition occurred in 201 patients (12.9%) within 1 year after listing (Figure 1). The 1-year overall survival rate on the waiting list, estimated using the Kaplan-Meier method, was 76.9% (95% confidence interval [CI], 73.6%-79.8%; Figure 2).

Score Generation

Of the 32 candidate variables included in the univariate analysis, 22 were associated with 1-year mortality on the waiting list or delisting for worsening medical condition at a $P < 0.2$ within the derivation cohort: age older than 55 years, history of cancer, previous stroke, hospitalization, mechanical ventilation, dialysis, short-term MCS, inotropic therapy, defibrillator, anticoagulant therapy, hypertension,

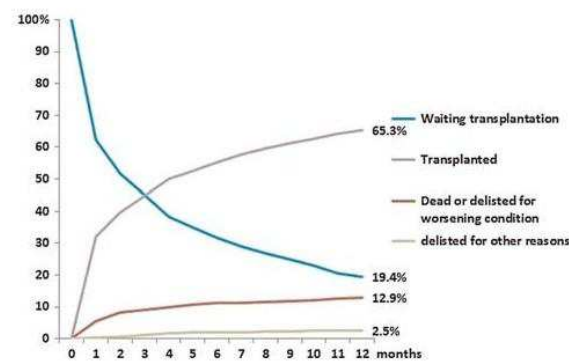
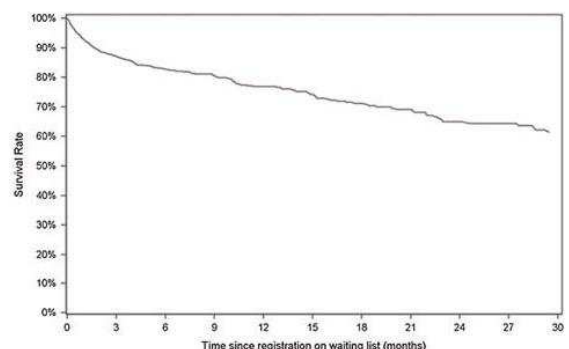


FIGURE 1. Competing outcomes of candidates on the waiting list—derivation cohort, N = 1555.



Period	N	1-month Survival	3-month Survival	1-year Survival
2010-2014	1555	92.9% [91.3% - 94.2%]	87.2% [85.0% - 89.0%]	76.9% [73.6% - 79.8%]
Number of patients at risk*		968	699	300

FIGURE 2. Kaplan-Meier waitlist survival—derivation cohort.

TABLE 2.**Univariate analysis of predictors of 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition—derivation cohort, n = 1555**

	HR	95% CI	P
Age > 55	1.5	1.1-2.0	<0.01
Female	1.0	0.7-1.4	0.9
Blood type O versus AB	1.1	0.4-2.7	0.8
Valvular cardiomyopathy or congenital heart disease	1.0	0.6-1.6	0.8
BMI > 30 kg/m ²	1.2	0.8-1.7	0.4
History of cardiac surgery	0.9	0.6-1.2	0.4
History of cancer	1.6	0.97-2.4	0.07
Previous stroke	1.6	1.1-2.4	0.02
Lower limb peripheral artery disease	0.9	0.5-1.7	0.8
Psychiatric disease	0.8	0.3-2.6	0.8
Smoking (actual or past)	1.0	0.8-1.4	0.8
Alcohol abuse (actual or past)	1.4	1.0-2.1	0.2
Hypertension	1.5	1.0-2.3	0.04
Defibrillator	0.4	0.3-0.6	<0.01
Chronic renal dysfunction	1.9	1.3-2.7	<0.01
Dialysis	4.5	2.4-8.4	<0.01
Diabetes mellitus	1.8	1.3-2.5	<0.01
Thromboembolic disease	1.3	0.7-2.3	0.4
Hospitalization without inotropic infusion	3.4	2.2-5.0	<0.01
Hospitalization with inotropic infusion	7.9	5.7-11.0	<0.01
Mechanical ventilation	7.0	4.7-10.3	<0.01
Long-term MCS	1.2	0.7-1.9	0.6
Short-term MCS	8.3	6.1-11.4	<0.01
Ascites or chronic bilateral lower limb edema	2.1	1.5-2.9	<0.01
Anti-coagulation drug (VKA)	0.4	0.3-0.6	<0.01
GFR	0.99	0.98-0.99	<0.01
Bilirubin	1.03	1.02-1.03	<0.01
Natriuretic peptide (decile)	1.3	1.3-1.4	<0.01
Hematocrit	0.89	0.87-0.91	<0.01
Serum sodium	0.94	0.92-0.97	<0.01
Platelet count	1.0	1.0-1.0	<0.01
ALAT	1.0	1.0-1.0	<0.01
Serum protein	0.93	0.92-0.95	<0.01

BMI, body mass index; MCS, mechanical circulatory support; VKA, Vitamin K antagonist; GFR, glomerular filtration rate; ALAT, alanine aminotransferase.

chronic renal dysfunction, diabetes, ascites, total bilirubin, alanine aminotransferase, GFR, plasma concentrations of NPs, serum sodium, hematocrit, platelet count and serum protein (Table 2). Three variables were not included in the model because they were related to medical practice or medical assessment: need for hospitalization, requirement for inotropic infusion, and presence of ascites.

In the multivariable model (Table 3a), factors associated with 1-year waitlist death or delisting for worsening medical condition were short-term MCS (HR, 2.5; 95% CI, 1.6-3.9), diabetes mellitus (HR, 1.5; 95% CI, 1.1-2.1), logarithmic bilirubin level (HR, 1.8; 95% CI, 1.4-2.3), logarithmic GFR (HR, 0.6; 95% CI, 0.5-0.9), NP decile (HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.2), hematocrit (HR, 0.95; 95% CI, 0.92-0.97), and serum sodium (HR, 0.97; 95% CI, 0.95-1.0). The discriminative capacity of this model was 0.74.

We constructed a simplified model using the 4 variables, which were the most commonly reported as predictors of mortality in end-stage heart failure: short-term MCS (HR,

TABLE 3A.**Multivariable analysis of predictors of 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition—complete model-derivation cohort**

	HR	95% CI	P
Mechanical circulatory support			
No assist device or long-term MCS	1	-	<0.01
Short-term MCS	2.5	1.6-3.9	
Diabetes mellitus			0.02
No	1		
Yes	1.5	1.1-2.1	
Ln (GFR)	0.6	0.5-0.9	<0.01
Ln (bilirubin)	1.8	1.4-2.3	<0.01
Natriuretic peptide (decile)	1.2	1.1-1.2	<0.01
Hematocrit	0.95	0.92-0.97	<0.01
Serum sodium	0.97	0.95-1.0	0.04

TABLE 3B.
Multivariable analysis of predictors of 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition—simplified model—derivation cohort

	β estimation	HR	95% CI	P
Mechanical circulatory support				
No assist device or long-term MCS	-	1	-	
Short-term MCS	1.301335	3.7	2.5-5.5	<0.01
Ln (GFR)	-0.510058	0.6	0.5-0.8	<0.01
Ln (Bilirubin)	0.615711	1.9	1.5-2.3	<0.01
Natriuretic peptide (decile)	0.157691	1.2	1.1-1.3	<0.01

3.7; 95% CI, 2.5-5.5), logarithmic bilirubin level (HR, 1.9; 95% CI, 1.5-2.3), logarithmic GFR (HR, 0.6; 95% CI, 0.5-0.8), and NP decile (HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.3; Table 3b).

We generated a CRS using the regression coefficients from the multivariable analysis as follows: $CRS = 1.301335 \times \text{short-term MCS} + 0.157691 \times \text{NP decile} - 0.510058 \times \ln(\text{GFR}) + 0.615711 \times \ln(\text{bilirubin})$. The scores for the derivation cohort ranged from -1.6 to +4.8 with a median score of 0.66 (Figure 3A).

The CPE of this score was 0.73 for the total derivation cohort, 0.73 in candidates without long-term MCS, and 0.78 in long-term MCS candidates.

Score Validation

The CRS was applied to the validation cohort. The scores in this cohort ranged from -1.6 to +4.4 with a median score of 0.69 (Figure 3B). The CRS slope assessed using the Cox model was not significantly different from 1 (0.92 [0.7-1.1] (Table 4). The CRS HR was similar for the derivation (2.7 [2.4-3.1]) and validation (2.5 [2.1-3.0]) cohorts. The CPE of the CRS was 0.71 in the validation cohort. The correlation between observed and predicted 1-year waitlist mortality was excellent up to the ninth decile, where small sample size probably skewed the relationship ($r = 0.87$) and the slope of the calibration straight line was 0.93 (Figure 4).

For the total cohort, 1-year waitlist survival was 93.4% [89.9%-95.7%] for CRS first quartile, 82.9% [77.9%-86.8%] for the second quartile, 71.7% [65.3%-77.1%] for

TABLE 4.
CRS validation

	Derivation cohort	Validation cohort
N	1555	778
CRS HR [95% CI]	2.7 [2.4-3.1]	2.5 [2.1-3.0]
CRS slope [95% CI]	1 [0.9-1.1]	0.92 [0.7-1.1]
CRS CPE	0.73 ± 0.01	0.71 ± 0.02

the third quartile, and 40.5% [32.8%-48.1%] for the fourth quartile (Figure 5).

DISCUSSION

In the present study, we derived and validated an easily calculable CRS based on candidates' characteristics predicting 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition. By calculating the CRS for each candidate, it would be possible to rank candidates according to their medical urgency. Only a few predictive models of death on the waiting list have been generated and published.^{7,14} These models were derived from studies conducted in the late 1990s and included patients registered on the waiting list before the current advances in MCS technology when pretransplant mortality was higher.

Here, we identified variables that were independent predictors for 1-year waitlist mortality or delisting for worsening medical condition. A CRS was derived from a simplified model including 2 markers of the hemodynamic severity of heart failure (short-term MCS use, plasma concentrations of NPs) and 2 markers of end-organ dysfunction (GFR, total bilirubin level). The model from which the CRS was derived performed well with good discriminative ability (CPE = 0.71) and an adequate estimation of mortality ($r = 0.87$). Existing models for predicting mortality in patients with heart failure seem to have only moderate discriminatory performance, in particular, in listed transplant candidates.^{15,16} Moreover, none of the scores tested by Smits et al,¹⁶ predicted waitlist mortality in patients on VAD. Thus, the use of existing prognostic models in heart transplant candidates may inadequately distinguish patients who will die from those who will not. However, NP levels and renal function have consistently been reported to be strong predictors of death across

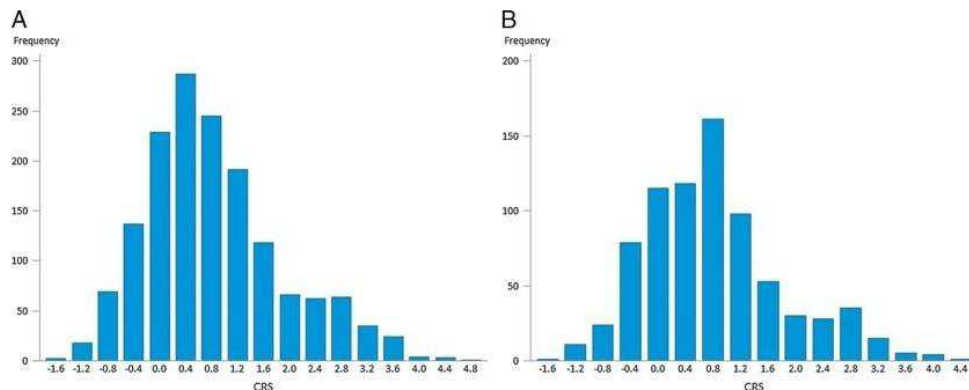


FIGURE 3. A, Candidate risk score histogram for the derivation cohort. B, Candidate risk score histogram for the validation cohort.

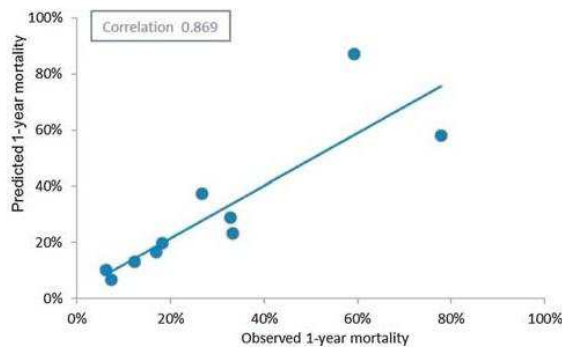


FIGURE 4. Plot of observed versus predicted 1-year waitlist mortality or delisting for medical condition by CRS deciles—validation cohort.

different heart failure populations.¹⁷ Consistent with our findings, Wever-Pinzon et al¹⁸ also reported that patients on short-term MCS had higher waitlist mortality than other candidates, and Smedira et al¹⁹ showed that patients supported to transplant with ECMO had a higher risk of death than those bridged with left ventricular assist device. We recently reported that patients on VA-ECMO at listing showed a poor waitlist outcome compared to other candidates.²⁰ This worse outcome seemed to be due to the poor condition of the patients, as well as to device-related complications. Finally, liver function abnormalities have also been shown to have a prognostic impact on the outcome of patients with advanced heart failure.^{21,22} Serum bilirubin levels, as an individual variable or a component of the Model for End-Stage Liver Disease scoring system, have been shown to be predictor for 1-year death, transplantation, and VAD requirement in ambulatory patients referred for transplant evaluation.²³

The principal finding of our study is that waitlist mortality can be predicted without considering the need for hospitalization and the requirement for inotropic infusion, which depend on medical practices. In addition, we found, as others, that waitlist mortality of patients bridged with long-term MCS, almost exclusively with new-generation continuous-flow left ventricular assist device, was similar to that of patients without MCS.^{18,24} A notable finding of the study is that the CRS exhibited good discriminatory power for candidates supported with long-term MCS (CPE = 0.78).

The CRS seems to be an inappropriate measure of medical urgency in several subcategories of candidates. The study was restricted to candidates 16 years or older, and we are thus unable to ensure that waitlist mortality is accurately assessed using CRS in pediatric candidates. The well-known high risk of mortality in candidates supported with bi-VAD and TAH could not be captured by the CRS because of the small number of candidates in that subgroup. The discriminative capacity of the CRS remains questionable in candidates on VAD with device-related complications, as their cause of death is usually unrelated to heart failure. Finally, the CRS does not take the urgency of patients with life-threatening arrhythmias into account.

In light of these results, the French cardiac transplant community is developing a new graft allocation model based on the CRS. The new allocation system will allocate grafts to patients according to their CRS while considering blood type, morphology, and age donor-recipient matching. Exceptions

to the CRS-based allocation system will be allowed for the subcategories of candidates for whom the CRS seems to be an inappropriate measure of urgency as pediatric candidates, patients on long-term MCS with device-related complications, and patients with contraindication to VAD implantation. Another consideration is that a cardiac allocation system based on the use of short-term MCS and renal and liver dysfunction may negatively affect posttransplant outcomes, as these factors are predictors of mortality after cardiac transplantation.^{25,26} Posttransplant outcomes have to be balanced with waitlist mortality. The creation of a survival benefit-based cardiac allocation score has been proposed,^{16,27} similar to the lung allocation system. A more pragmatic approach would be to preclude graft allocation to candidates with a posttransplant survival estimate below the threshold that defines futile transplantation. In the future French allocation system, access to transplantation will be denied to candidates with an expected 1-year posttransplant survival of 50% or lower. The posttransplant survival will be estimated using a model that has been developed from the French data including recipient and donor factors.²⁸

This study has several limitations. The analysis was based on data collected through a national registry subject to missing data and coding errors. Some variables not incorporated in the database may affect waitlist mortality and skew the study results. The validation cohort in this study was a random subset of the total cohort. External validation in another candidate population would be useful. The key limitation is that waitlist mortality differs from one country to the other. There were 10.7 deaths on the waiting list per 100 waitlist years in the United States in 2012-2013,³ whereas this figure was 23.8 in France in 2013.⁴ This difference may be driven by differences in graft availability and allocation algorithms as well as candidate characteristics and management. The CRS may therefore not be generalizable to other countries.

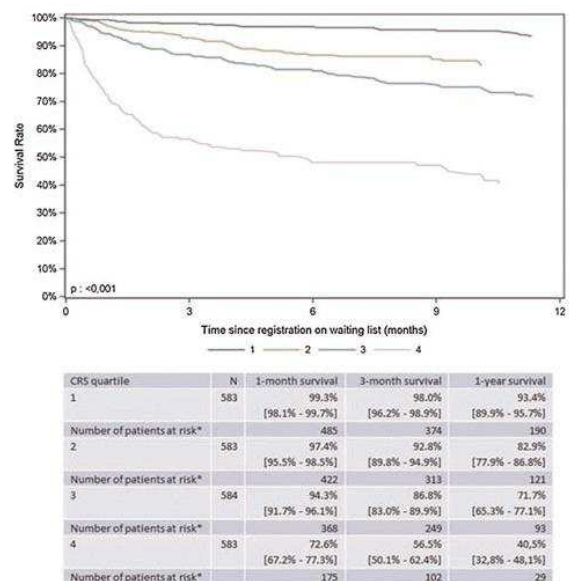


FIGURE 5. Kaplan-Meier waitlist 1-year survival stratified by CRS quartile—all candidates.

In conclusion, the CRS is a novel tool predicting poor waitlist outcome based primarily on candidate laboratory parameters. It does not incorporate the most frequently used medical and MCSs used to determine the priority status of candidates. This score can serve to develop an objective and robust urgency-based cardiac allocation algorithm.

REFERENCES

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23. Accessed September 29, 2016.
- De la Agence. *Biomédecine Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine*. 2015. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>.
- Colvin-Adams M, Smith JM, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: heart. *Am J Transplant*. 2015;15(Suppl 2):1–28.
- Deng MC, De Meester JM, Smits JM, et al. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ*. 2000;321:540–545.
- Krakauer H, Lin MJ, Bailey RC. Projected survival benefit as criterion for listing and organ allocation in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:680–689.
- Colvin-Adams M, Valapour M, Hertz M, et al. Lung and heart allocation in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12:3213–3234.
- Stehlik J, Stevenson LW, Edwards LB, et al. Organ allocation around the world: insights from the ISHLT international registry for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:975–984.
- Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, et al. Heart transplantation in France: current status. *Presse Med*. 2014;43:813–822.
- Stevenson LW. The urgent priority for transplantation is to trim the waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:861–867.
- Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33.
- Gonen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*. 2005;92:965–970.
- Smits JM, Deng MC, Hummel M, et al. A prognostic model for predicting waiting-list mortality for a total national cohort of adult heart-transplant candidates. *Transplantation*. 2003;76:1185–1189.
- Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429–436.
- Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:873–880.
- Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2:440–446.
- Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support. Is reappraisal of the current United Network for Organ Sharing thoracic organ allocation policy justified? *Circulation*. 2013;127:452–462.
- Smedira NG, Hoercher KJ, Yoon DY, et al. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1295–1305.
- Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, et al. Impact of heart transplantation on survival in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation at listing in France. *Transplantation*. 2016;100:1979–1987.
- Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:153–163.
- Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J*. 2008;72:364–369.
- Kim MS, Kato TS, Farr M, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2253–2261.
- Dardas T, Mokadam NA, Pagani F, et al. Transplant registrants with implanted left ventricular assist devices have insufficient risk to justify elective organ procurement and transplantation network status 1A time. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:36–43.
- Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg*. 2011;92:914–921.
- Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:222–227.
- Dorent R, Epally E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: has the time come to take calculated survival benefit into account? *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1299–1300.
- Jasseron C, Legeai C, Cantrelle C, et al. Donor- and recipient-related predictors of mortality after heart transplantation: results from a contemporary French national cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:S61.



Cardiac Risk Score—Halfway There

Thomas M. Egan, MD, MSc¹

Jasseron et al described a Cardiac Risk Score (CRS), created from the French National Registry CRISTAL, to predict the risk of death on their cardiac transplant waiting list, or removal because candidates became too ill to transplant within 1 year of listing.¹ A Cox proportional hazards model identified 4 factors reported at the time of listing that predicted waitlist death or demise. The French transplant community plans to use this CRS to allocate hearts for transplant. There is substantial impact of geography on allocation in France, first locally, then regionally, then nationally.

A similar approach was used to create the US Lung Allocation Score (LAS),² which also incorporates predicted 1-year posttransplant survival into allocation, to reduce futile transplants. Inclusion of transplant benefit is the major difference between the LAS and CRS.

Potena and Khush³ note that using candidate characteristics only when listed was a study weakness; we had the same problem with the LAS. Another limitation is that expected posttransplant mortality was not considered. Instead, “access to transplantation will be denied to candidates with an expected 1-year posttransplant survival of 50% or lower,” claiming this is “more pragmatic” than including actual survival probability into their algorithm.

Hearts in the United States are not allocated “primarily based on medical urgency... to candidates at the highest risk of waitlist mortality.” Hearts are allocated to Status 1 patients based on waiting time. Geography plays a critical role in all US organ allocation algorithms, as it does in France. Requiring hearts to be offered to Status 1A recipients within 500 nautical miles *before* being used locally in 2006 resulted in a substantial decline in US cardiac transplant waiting list deaths ($342 \pm 30/\text{year}$ [5 years post-2006] vs 541 ± 95 [5 years pre-2006], $P < 0.003$). More were removed from the list because they were too sick. Significantly more heart transplants were performed ($2098 \pm 76/\text{year}$ vs $2236 \pm 75/\text{year}$ [all mean \pm SD], from OPTN data, accessed July 25, 2017). Proposed alterations to the US cardiac algorithm³ will still be based partly on waiting time and substantially on

geography. Incorporating posttransplant survival was abandoned because of the “belief that it would take too long to develop and implement”³ was similar to concerns expressed during LAS creation.

The CRS is a major contribution to transplantation in France, and perhaps other countries. The LAS system improved lung transplant in the United States.⁴ It was adapted by Eurotransplant to distribute lungs between countries. In Germany, the LAS had similar beneficial effects on lung transplant.⁵

Designing a new allocation system provides a unique opportunity for the French cardiac transplant community to “do it right,” by incorporating both CRS *and* posttransplant survival, and reducing or eliminating the impact of geography. Ideally, organs should be allocated to the sickest, *and* avoid futile transplants by incorporating survival. France is small enough that hearts could be transported anywhere with acceptable cold ischemic times; at least eliminating local allocation first. CRS is the first important step toward much better French heart allocation. Adding posttransplant survival and eliminating geography would make it much better. Merveilleux!

REFERENCES

- Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. *Transplantation*. 2017;101:2175–2182.
- Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6:1212–1227.
- Potena L, Khush KK. The conundrum of equitable organ allocation in heart transplantation: the moving target of candidate risk score. *Transplantation*. 2017;101:1969–1970.
- Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:433–439.
- Gottlieb J, Smits J, Schramm R, et al. Lung transplantation in Germany since the introduction of the lung allocation score. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:179–185.

The Authors' Reply

Carine Jasseron, MS, PhD,¹ Camille Legeai, MD,¹ Christelle Cantrelle, MS,¹ Christian Jacquelinet, MD,¹ and Richard Dorent, MD¹

Dr. Thomas Egan highlights the major challenge of the implementation of the new heart allocation system in France based on the Candidate Risk Score (CRS) which

Received 25 June 2017. Revision received 26 July 2017.

Accepted 28 July 2017.

¹ Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC.

Supported in part by the UNC Lung Transplant Research Fund with generous contributions from James Ferguson and the Ferguson family, and John Doherty.

Correspondence: Thomas M. Egan, MD, MSc, 3040 Burnett-Womack Bldg, CB 7065, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, 27599-7065. (thomas_egan@med.unc.edu).

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/17/10112-e350

DOI: 10.1097/TP.0000000000001938

Received 23 August 2017.

Accepted 26 August 2017.

¹ Agence de la Biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

C.J. participated in study concept and design, statistical analysis, interpretation of results and writing of the article. C.L. participated in study concept and design, interpretation of results, and critical revision of the article. C.C. participated in study concept and design, interpretation of results, and critical revision of the article. C.J. participated in study concept and design, writing of the article and critical revision of the article. F.D. participated in study concept and design, interpretation of results, writing of the article and study supervision.

Correspondence: Carine Jasseron, MS, PhD, Agence de la Biomédecine, Directeur Prélevement Greffe Organes-Tissus, Pôle Évaluation, 1 Avenue du Stade de France, 93212 Saint-Denis La Plaine Cedex, France. (c.jasseron@biomedecine.fr).

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/17/10112-e351

DOI: 10.1097/TP.0000000000001939

ranks candidates per their illness severity.¹ He expresses concerns about this new allocation system and stresses the difference between the US Lung Allocation Score based on benefit and the CRS.

Indeed, the global aim of the new French allocation system is to minimize death on the waiting list and offer the most equitable allocation system. The system will extend nationwide graft sharing to all candidates.

The implementation of a benefit-based approach to graft allocation requires accurate estimates of posttransplant mortality. Yet existing models for predicting posttransplant mortality have only moderate discriminatory performance.^{2,3} The absence of donor factors and consideration for donor-

recipient interactions may explain the limited accuracy of these models. Within this context, we are developing a French data-driven Transplanted Patient Risk Score including recipient and donor factors in addition to donor-recipient interactions. If this model has a good predictive accuracy, we would consider introducing posttransplant survival in the allocation system.

In addition, Thomas Egan raises question about use of candidate characteristics only at listing. In the future allocation system, the change over time of the components of the risk score will be taken account with mandatory updates of the variables included in the score every 3 months in stable candidates and every 3 days in patients requiring inotropic infusion and/or short-term mechanical circulatory support.

Finally, we expect that an urgency-based cardiac allocation system using candidate's characteristics instead of therapies and medical management can be exported to other countries. Because of differences in graft availability, candidate characteristics and management and healthcare systems from one country to another, a validation of the CRS is required before use in other countries.

REFERENCES

1. Egan TM. Cardiac risk score - halfway there. *Transplantation*. 2017; 101:e350.
2. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (MPACT). *Ann Thorac Surg*. 2011;92:914-921.
3. Hong KN, Ilibama A, Woiku B, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:520-527.

9.3 Notification d'autorisation CNIL pour l'utilisation des données SNDS du 12 mai 2016



Le Vice-Président Délégué

Madame Anne COURREGES
DIRECTEUR GENERAL
AGENCE DE LA BIOMEDECINE
1 AVENUE DU STADE DE FRANCE
93212 - SAINT DENIS LA PLAINE CEDEX

A l'attention de Mme Anne DEBEAUMONT

Paris, le **12 MAI 2016**

N/Réf. : MMS/TDG/AR166043

Objet: NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2016-067 autorisant l'AGENCE DE LA BIOMEDECINE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité le suivi du parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et du potentiel de candidats à l'inscription en attente à partir des données du SNIIRAM. (Demande d'autorisation n° 916073)

Madame le Directeur général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**SUIVI DU PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS, AVANT, LORS ET APRES GREFFE
D'ORGANE ET DU POTENTIEL DE CANDIDATS A L'INSCRIPTION EN ATTENTE A PARTIR
DES DONNEES DU SNIIRAM.**

Cette étude, bénéficiant d'un avis favorable du CCTIRS et de l'IDS, vise à analyser les données de consommation ambulatoires et hospitalières des patients greffés ou inscrits en liste d'attente sur la période 2009-2018.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

En application de l'article 4-I de l'arrêté du 19 juillet 2013 modifié, relatif à la mise en œuvre du SNIIRAM : « *Pour tout traitement de données individuelles relatives aux bénéficiaires de l'assurance maladie, seuls sont autorisés à effectuer des recherches mettant en œuvre simultanément plus d'une des quatre variables sensibles (code commune, date des soins, mois et année de naissance, date de décès) avec d'autres données :*

- les médecins-conseils de l'assurance maladie et les personnels habilités placés sous leur responsabilité, nommément désignés par les médecins responsables selon l'organisation des régimes d'assurance maladie ».

Je prends acte de ce qu'en l'espèce seul le code commune est traité.

Je prends également acte de ce que l'étude porte exclusivement sur le parcours de soins des patients et que les professionnels de santé impliqués dans ce parcours ne seront pas identifiés.

S'agissant de l'information des personnes prévue par l'article 57 de la loi Informatique et Libertés, je prends acte de ce qu'elle est délivrée par les professionnels de santé à l'occasion de la prise en charge des malades.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3ème alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Madame le Directeur général, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

9.4 Convention Agence-CNAMTS pour l'utilisation d'une extraction des données SNDS du 16 décembre 2016

Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente	Convention de cession de données dans le cadre de la mise à disposition d'une extraction spécifique de données du SNIIRAM
--	---

Convention de cession de données dans le cadre de la mise à disposition par la CNAMTS d'une extraction spécifique de données du SNIIRAM pour la réalisation d'une étude ou d'une recherche approuvée par l'IDS

Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente



Sommaire

ARTICLE 1er - OBJET DE LA CONVENTION	6
ARTICLE 2 - DOCUMENTS CONVENTIONNELS	6
ARTICLE3 -CONDITIONS FINANCIERES	7
ARTICLE 4- MODALITÉS DE MISE EN ŒUVRE DE LA COLLABORATION.....	7
4.1 Recueil et transmission des données :	7
4.2 Type de données transmises :	7
4.3 Personnel habilité :	7
ARTICLE 5 -CONFIDENTIALITE DES DONNEES	7
ARTICLE 6 - SECURITE DES ECHANGES, MODALITES ET PREUVE DE LA TRANSMISSION ET DE LA RECEPTION DES DONNEES, RECETTE FONCTIONNELLE.....	8
6.1 Sécurité des échanges	8
6.2 Modalité de la transmission des données	9
6.3 Preuve de la réception des données	9
6.4 Recette fonctionnelle	10
ARTICLE7 - TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL	10
ARTICLE 8- PROPRIÉTÉ DES DONNÉES - DES RÉSULTATS.....	11
8.1 Les données	11
8.2 Les résultats	11
ARTICLE 9- DURÉE ET RENOUVELLEMENT	11
ARTICLE 10 -DESTRUCTION DES DONNEES.....	12
ARTICLE 11 - FORMALITÉS CNIL	12
ARTICLE 12 - FORCE MAJEURE.....	12
ARTICLE 13 - DISPOSITIONS GENERALES	12
13.1 Modifications du contrat	12
13.2 Renonciation.....	12
13.3 Résiliation	13
13.4 Règlement des litiges.....	13
ANNEXES	14
Annexe 1. La fiche d'exploitation relative à la mise en place d'une étude sur les « Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente » réalisée par l'ABM.....	14

Annexe 2. La licence GnuPG	17
Annexe 3. Approbation de l'IDS et avis du CCTIRS dans le cadre d'une étude sur les « Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente » réalisée par l'ABM.....	30
Annexe 4. Les autorisations de la CNIL dans le cadre d'une étude sur les « Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente » réalisée par l'ABM.....	32
Annexe 5. La liste des personnes habilitées à utiliser les données du SNIIRAM transmises par la CNAMTS dans le cadre d'une étude sur les « Parcours de soins des patients avant, lors et après greffe d'organe et potentiels candidats à l'inscription en attente » réalisée par l'ABM	36

9.1 Décret d'obtention permanente des données SNDS (extrait)

JORF n°0301 du 28 décembre 2016

Texte n°33

Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé »

NOR: AFSE1625287D

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/26/AFSE1625287D/jo/texte>

Alias: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/26/2016-1871/jo/texte>

Publics concernés : personnes dont les données sont susceptibles d'être utilisées à des fins de recherches, études, évaluations dans le domaine de la santé et utilisateurs autorisés à traiter ces données.

Objet : modalités de mise en œuvre du système national des données de santé.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur à compter du 1er avril 2017.

Notice : le décret décrit les modalités de gouvernance et de fonctionnement du système national des données de santé (SNDS) qui a vocation à regrouper les données de santé de l'assurance maladie obligatoire, des établissements de santé, les causes médicales de décès, les données issues des Maisons départementales des personnes handicapées ainsi qu'un échantillon de données de remboursement d'assurance maladie complémentaire. Le présent décret fixe en outre la liste des organismes, établissements et services bénéficiant d'accès permanents aux données du SNDS en raison de leurs missions de service public ainsi que les modalités de ces accès. Ce texte prévoit également des possibilités d'accès ponctuel aux données du SNDS. Enfin, il prévoit l'information des personnes auxquelles les données se rapportent, et leurs droits d'accès, de rectification et d'opposition qui s'exercent auprès de la caisse d'assurance maladie dont dépend la personne.

Références : les dispositions du décret sont prises en application de l'article 193 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de l'action sociale et des familles, notamment son articles L. 247-2 ;

Vu le code général des collectivités territoriales, notamment son article L. 2223-42 ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1461-3, L. 1461-4 et L. 1461-7 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 161-28-1 ;

Vu la loi n° 51-711 du 7 juin 1951 modifiée sur l'obligation, la coordination et le secret en matière statistique ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, et notamment son article 193 ;

Vu le décret n° 2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour l'application de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 20 septembre 2016 ;

Vu l'avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés en date du 13 octobre 2016 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Article 1

Le livre IV de la première partie du code de la santé publique est complété par un titre VI ainsi rédigé :

« Titre VI

« MISE À DISPOSITION DES DONNÉES DE SANTÉ

« Chapitre Ier

« Système national des données de santé

« Section 1

« Organisation du système national des données de santé

« Art. R. 1461-1.-Le traitement de données à caractère personnel dénommé système national des données de santé (SNDS), institué à l'article L. 1461-1, est mis en œuvre par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) dans les conditions fixées par le présent chapitre.

« Il a pour finalité, en application des dispositions de l'article L. 1461-1, de mettre à disposition des données qu'il rassemble dans les conditions définies aux articles L. 1461-2 à L. 1461-6 afin de contribuer :

« 1° A l'information sur la santé ainsi que sur l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité, l'orientation des usagers dans le système de santé, en permettant la comparaison des pratiques de soins, des équipements et des tarifs des établissements et des professionnels de santé ;

« 2° A la définition, à la mise en œuvre et à l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale, en favorisant l'identification des parcours de soins des patients, le suivi et l'évaluation de leur état de santé et de leur consommation de soins et de services d'accompagnement social, l'analyse de la couverture sociale des patients, la surveillance de la consommation de soins en fonction d'indicateurs de santé publique ou de risques sanitaires ;

« 3° A la connaissance des dépenses de santé, des dépenses de l'assurance maladie et des dépenses médico-sociales, en permettant d'analyser les dépenses des régimes d'assurance maladie par circonscription géographique, par nature de dépense, par catégorie de professionnels ou de prescripteurs et par professionnel ou établissement, les dépenses d'assurance maladie au regard des objectifs sectoriels de dépenses fixés, dans le cadre de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie, par les lois de financement de la sécurité sociale, l'analyse quantitative des déterminants de l'offre de soins et la mesure de leurs impacts sur l'évolution des dépenses d'assurance maladie ;

« 4° A l'information des professionnels de santé, des structures et des établissements de santé ou

médico-sociaux sur leur activité, en permettant la transmission aux prestataires de soins des informations pertinentes relatives à leur activité, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions et la mise à la disposition de leurs représentants de données ne faisant pas apparaître l'identité des professionnels de santé ;

« 5° A la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaires, en développant l'observation de l'état de santé des populations, l'évaluation et la production d'indicateurs relatifs à l'état de santé de la population et l'analyse de leur variation dans le temps et dans l'espace, la détection d'événements de santé inhabituels pouvant représenter une menace pour la santé publique et l'évaluation de leurs liens éventuels avec des facteurs d'exposition et l'évaluation d'actions de santé publique ;

« 6° A la recherche, aux études, à l'évaluation et à l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale.

.....

« Section 2

« Accès permanent de certains services publics au système national des données de santé

.....

« Art. R. 1461-12.-Les services de l'Etat, les établissements publics et les organismes chargés d'une mission de service public autorisés à traiter des données à caractère personnel du système national des données de santé en application du III de l'article L. 1461-3 sont les suivants :

« 1° La direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, la direction générale de la santé et la direction générale de l'offre de soins, la direction de la sécurité sociale, la direction du budget et le service de santé des armées ;

« 2° Les agences régionales de santé ;

« 3° Les caisses nationales des régimes de l'assurance maladie obligatoire, les organismes locaux et régionaux de l'assurance maladie obligatoire ;

« 4° La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie ;

« 5° La Haute Autorité de santé ;

« 6° L'Autorité de sûreté nucléaire ;

« 7° L'Agence nationale de santé publique ;

« 8° L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

« 9° L'Agence de biomédecine ;

« 10° L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire ;

« 11° L'Institut national du cancer ;

« 12° L'Etablissement français du sang ;

« 13° L'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation ;

« 14° L'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux ;

« 15° L'Institut national des données de santé ;

« 16° L'Institut de recherche et documentation en économie de la santé ;

- « 17° L'Institut national d'études démographiques ;
- « 18° L'Observatoire français des drogues et toxicomanies ;
- « 19° Le Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie ;
- « 20° Le Fonds de financement de la couverture maladie universelle ;
- « 21° Les observatoires régionaux de la santé ;
- « 22° Les unions régionales de professionnels de santé ;
- « 23° Les équipes de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ;
- « 24° Les équipes de recherche des centres hospitaliers universitaires et des centres de lutte contre le cancer ;
- « 25° Les équipes de recherche et de formation de l'Ecole des hautes études en santé publique.

.....

10 Bibliographie

Reference List

- (1) Pousset F, Isnard R, Komajda M. Insuffisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. 11-036-G-20,2006,17p ed. 2003.
 - (2) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2016 Dec;69(12):1167.
 - (3) Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins - Insuffisance cardiaque - https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf. 2014.
- Ref Type: Online Source
- (4) Delahaye F, Mercusot A, edic-Sarwari R. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe : épidémiologie du 21e siècle. mt cardio 2006;2(1):62-72.
 - (5) De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Jullière Y, Gabet A. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidémiol Hebd 2014;2014(9-10):172-81.
 - (6) Pérel C, chin F, Tuppin P, Danchin N, Alla F, Juilliere Y, et al. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France. Bull Epidémiol Hebd 2012 Jun 11;2012(41):466-70.
 - (7) Gabet A L-VACFJYdPCOV. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidémiol Hebd 2014;(21-22):386-94.
 - (8) Direction de la recherche dldéeds, Santé publique France. L'état de santé de la population en France <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>. 2017.
 - (9) Gheorghiadu M, De LL, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005 Sep 19;96(6A):11G-7G.
 - (10) Tuppin P, Riviere S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis 2016 Jun;109(6-7):399-411.
 - (11) Tuppin P, Cuerq A, de PC, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. Arch Cardiovasc Dis 2013 Nov;106(11):570-85.
 - (12) Tuppin P, Cuerq A, de PC, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. Arch Cardiovasc Dis 2014 Mar;107(3):158-68.

- (13) Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004 Sep;25(18):1614-9.
- (14) ISHLT Report <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>. 2017.

Ref Type: Slide

- (15) Agence de la biomédecine. Annual report: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/accueil.htm>. 2016.
- (16) Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: has the time come to take calculated survival benefit into account? *J Heart Lung Transplant* 2011 Nov;30(11):1299-300.
- (17) Smits JM. Actual situation in Eurotransplant regarding high urgent heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Oct;42(4):609-11.
- (18) Smits JM, Samuel U, Laufer G. Bridging the gap in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017 Mar 16.
- (19) Meyer DM, Rogers JG, Edwards LB, Callahan ER, Webber SA, Johnson MR, et al. The future direction of the adult heart allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2015 Jan;15(1):44-54.
- (20) Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *Lancet* 2009 Jan 31;373(9661):423-31.
- (21) Stehlik J, Stevenson LW, Edwards LB, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Dorent R, et al. Organ allocation around the world: insights from the ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014 Oct;33(10):975-84.
- (22) Mulligan D. Disparity, Liver Demand, and Access to Transplants. *Am J Transplant* 2015 Jul;15(7):1746-7.
- (23) Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 Sep;19(9):957-64.
- (24) Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, Ramanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 2009 Jul 15;88(1):96-102.
- (25) Thabut G, Munson J, Haynes K, Harhay MO, Christie JD, Halpern SD. Geographic disparities in access to lung transplantation before and after implementation of the lung allocation score. *Am J Transplant* 2012 Nov;12(11):3085-93.
- (26) Davis AE, Mehrotra S, McElroy LM, Friedewald JJ, Skaro AI, Lapin B, et al. The extent and predictors of waiting time geographic disparity in kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2014 May 27;97(10):1049-57.
- (27) Shuhaiber JH, Moore J, Dyke DB. The effect of transplant center volume on survival after heart transplantation: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Apr;139(4):1064-9.

- (28) Thabut G, Christie JD, Kremers WK, Fournier M, Halpern SD. Survival differences following lung transplantation among US transplant centers. *JAMA* 2010 Jul 7;304(1):53-60.
- (29) Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, Shah AS, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Institutional factors beyond procedural volume significantly impact center variability in outcomes after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 2012 Oct;256(4):616-23.
- (30) Roudot-Thoraval F, Romano P, Spaak F, Houssin D, Durand-Zaleski I. Geographic disparities in access to organ transplant in France. *Transplantation* 2003 Nov 15;76(9):1385-406.
- (31) Dunbavand A, Poinard C, Metras D, Cohen S, Chalem Y, Tuppin P. [Geographic variations in access to heart transplantation in France]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 Dec;95(12):1143-9.
- (32) Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 2009 Jul 15;170(2):244-56.
- (33) Andersen PK, Geskus RB, de WT, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012 Jun;41(3):861-70.
- (34) Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondre K, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J* 2014 Nov 7;35(42):2936-41.
- (35) Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJ, Barnett AG, Schumacher M. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ* 2014;349:g5060.
- (36) Fine JP, Gray R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94(446):496-509.
- (37) Beyersmann J, Schumacher M, Allignol A. *Competing risks and multivariate models with R*. 2012.
- (38) Pintilie M. *Competing risks - A practical perspective*. 2006.
- (39) Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health* 2000;21:171-92.
- (40) Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data - Extending the Cox model*. 2010.
- (41) Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. *Stat Med* 2005 Apr 30;24(8):1185-202.
- (42) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15;128(16):1810-52.
- (43) Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016 Jan;35(1):1-23.

- (44) Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant* 2006 Sep;25(9):1024-42.
- (45) Banner NR RCBR. Effect of heart transplantation on survival in ambulatory and decompensated heart failure. *Transplantation* 2008;86(11):1515-22.
- (46) Stehlik J, Mehra MR, Sweet SC, Kirklin JK, Cypel M, Kirk R, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Registries in the Era of Big Data With Global Reach. *J Heart Lung Transplant* 2015 Oct;34(10):1225-32.
- (47) Smits JM, de VE, De PM, Zuckermann A, Rahmel A, Meiser B, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant* 2013 Sep;32(9):873-80.
- (48) Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, Legeai C. [Heart transplantation in France: Current status]. *Presse Med* 2014 Jul;43(7-8):813-22.
- (49) Agence de la biomédecine. Annual report : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>. 2016.
- (50) Yang C.Yuan. Multiple Imputation for Missing Data: Concepts and New Development. 2016.

Ref Type: Art Work

- (51) Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 2013 Jun;66(6):648-53.
- (52) Wolbers M, Blanche P, Koller MT, Witteman JC, Gerds TA. Concordance for prognostic models with competing risks. *Biostatistics* 2014 Jul;15(3):526-39.
- (53) Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005 Feb 2;293(5):572-80.
- (54) Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003 Nov 19;290(19):2581-7.
- (55) Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF, Jr., et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004 Dec;10(6):460-6.
- (56) O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 2;55(9):872-8.
- (57) Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997 Jun 17;95(12):2660-7.

- (58) Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
- (59) Kirklin JKeal. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting . *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34(12):1495-504.
- (60) Hussey JC, Parameshwar J, Banner NR. Influence of blood group on mortality and waiting time before heart transplantation in the United kingdom: implications for equity of access. *J Heart Lung Transplant* 2007 Jan;26(1):30-3.
- (61) Costanzo MR. **The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients.** *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914-56.
- (62) Stevenson LW. The urgent priority for transplantation is to trim the waiting list. *J Heart Lung Transplant* 2013 Sep;32(9):861-7.
- (63) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15;128(16):e240-e327.
- (64) Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Ronco C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet* 2011 Aug 13;378(9791):632-5.
- (65) Cantrelle C, Legeai C, Latouche A, Tuppin P, Jasseron C, Sebbag L, et al. Access to Heart Transplantation: A Proper Analysis of the Competing Risks of Death and Transplantation Is Required to Optimize Graft Allocation. *Transplant Direct* 2017 Aug;3(8):e198.
- (66) Hogan J, Audry B, Harambat J, Dunand O, Garnier A, Salomon R, et al. Are there good reasons for inequalities in access to renal transplantation in children? *Nephrol Dial Transplant* 2015 Dec;30(12):2080-7.
- (67) Ashby VB, Kalbfleisch JD, Wolfe RA, Lin MJ, Port FK, Leichtman AB. Geographic variability in access to primary kidney transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1412-23.
- (68) Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic variation in end-stage renal disease incidence and access to deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010 Apr;10(4 Pt 2):1069-80.
- (69) Patzer RE, Pastan SO. Kidney transplant access in the Southeast: view from the bottom. *Am J Transplant* 2014 Jul;14(7):1499-505.
- (70) Khush KK, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Goldstein BA. National decline in donor heart utilization with regional variability: 1995-2010. *Am J Transplant* 2015 Mar;15(3):642-9.
- (71) Axelrod DA, Vagefi PA, Roberts JP. The Evolution of Organ Allocation for Liver Transplantation: Tackling Geographic Disparity Through Broader Sharing. *Ann Surg* 2015 Aug;262(2):224-7.
- (72) Mulligan D. Disparity, Liver Demand, and Access to Transplants. *Am J Transplant* 2015 Jul;15(7):1746-7.

- (73) Gentry SE, Massie AB, Cheek SW, Lentine KL, Chow EH, Wickliffe CE, et al. Addressing geographic disparities in liver transplantation through redistricting. *Am J Transplant* 2013 Aug;13(8):2052-8.
- (74) Ladin K, Hanto DW. Are geographic differences in transplantation inherently wrong? *Curr Opin Organ Transplant* 2017 Apr;22(2):174-8.
- (75) Hogan J, Savoye E, Macher MA, Bachetta J, Garaix F, Lahoche A, et al. Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Oct;29(10):1973-9.
- (76) Schulze PC, Kitada S, Clerkin K, Jin Z, Mancini DM. Regional differences in recipient waitlist time and pre- and post-transplant mortality after the 2006 United Network for Organ Sharing policy changes in the donor heart allocation algorithm. *JACC Heart Fail* 2014 Apr;2(2):166-77.
- (77) Smits JM, De PM, de VE, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 2012 Apr;31(4):387-97.
- (78) Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B, et al. Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score. *Transplantation* 2017 Mar 8.
- (79) Ladin K, Zhang G, Hanto DW. Geographic Disparities in Liver Availability: Accidents of geography or consequences of poor social policy? *Am J Transplant* 2017 Apr 8.
- (80) Forni A, Luciani GB, Chiominto B, Pizzuti M, Mazzucco A, Faggian G. Results with expanded donor acceptance criteria in heart transplantation. *Transplant Proc* 2011 May;43(4):953-9.
- (81) Samsky MD, Patel CB, Owen A, Schulte PJ, Jentzer J, Rosenberg PB, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circ Heart Fail* 2013 Nov;6(6):1230-8.
- (82) Agence de la biomédecine. **Funnel plot: Outcome post transplantation monitoring.** 2017.
- (83) Frigerio M. Optimal and Equitable Allocation of Donor Hearts: Which Principles Are We Translating Into Practices? *Transplantation direct* 17 A.D. Aug;8(3):e197.
- (84) Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013 Jan 23;309(4):355-63.
- (85) Bernheim SM, Grady JN, Lin Z, Wang Y, Wang Y, Savage SV, et al. National patterns of risk-standardized mortality and readmission for acute myocardial infarction and heart failure. Update on publicly reported outcomes measures based on the 2010 release. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 Sep;3(5):459-67.
- (86) Tuppin P, Cuerq A, de PC, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014 Mar;107(3):158-68.

- (87) Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Ronco C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet* 2011 Aug 13;378(9791):632-5.
- (88) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec 22;270(24):2957-63.
- (89) NHS. <https://nhsbtdeb.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/5418/cardi thoracic-annual-report-2016-17.pdf>. 2017.

Ref Type: Online Source

- (90) Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016 Oct;35(10):1158-69.
- (91) Colvin M, Smith JM, Skeans MA, Edwards LB, Callahan ER, Snyder JJ, et al. *Heart. Am J Transplant* 2016 Jan;16 Suppl 2:115-40.
- (92) Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010 Oct;12(10):1076-84.
- (93) Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017 Apr 6.
- (94) DREES, Santé Publique France. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>. 2017.

Ref Type: Online Source

- (95) Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo LM, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013 Jul;15(7):808-17.
- (96) Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016 Jun;18(6):613-25.
- (97) Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013 Jan 29;61(4):391-403.
- (98) Prichard R, Kershaw L, Goodall S, Davidson P, Newton P, McNeil F, et al. Left Ventricular Device Implantation Impacts on Hospitalisation Rates, Length of Stay and Out of Hospital Time. *Heart Lung Circ* 2017 Jul 18.
- (99) Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007 Jun;153(6):1021-8.

- (100) Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de GP, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail* 2013 Apr;15(4):465-76.
- (101) Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 Jun 3;160(11):774-84.
- (102) Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Patel N, Sciortino CM, et al. A Comprehensive Risk Score to Predict Prolonged Hospital Length of Stay After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2017 Nov 1.
- (103) Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012 Jul 3;126(1):65-75.
- (104) Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006 Nov;8(7):697-705.
- (105) Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J* 2010 Nov;160(5):885-92.
- (106) Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006 Nov;27(22):2725-36.
- (107) Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011 Apr;37(4):619-26.
- (108) Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005 Feb;149(2):209-16.
- (109) Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010 Oct;12(10):1076-84.
- (110) Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Brukner I, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry. *Am Heart J* 2011 Jul;162(1):142-53.
- (111) Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005 Feb;149(2):209-16.

- (112) Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2217-26.
- (113) Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di LA, Gorini M, et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail* 2012 Nov;14(11):1208-17.
- (114) Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care* 2011;15(6):R291.

Titre : Le parcours de soin des greffés cardiaques en France : détermination des facteurs associés à leur accès à la greffe

Mots clés : Insuffisance cardiaque – Accès à la greffe cardiaque - Analyse de survie – Risques concurrents – Modèle mixte – Parcours de soin

Résumé :

Le stade terminal de l'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'inscription en liste d'attente pour une greffe cardiaque. L'offre en greffon étant faible, l'accès à cette thérapeutique est priorisé pour les malades les plus graves dans le système d'allocation actuel, faisant de l'équité un enjeu éthique et sociétal important.

L'objectif de cette thèse, grâce à des méthodes originales et de nouvelles sources de données, était d'analyser les déterminants d'accès à la greffe cardiaque liés aux candidats et aux équipes de greffe en France sur une période récente et d'apporter des éléments nouveaux sur le parcours de soin de ces malades.

L'analyse du devenir des candidats à une greffe cardiaque inscrits entre 2010 et 2013 en intégrant la méthode de risques concurrents a permis de dissocier le risque médical du risque induit par le système d'allocation actuel. Nous avons ainsi trouvé 7 facteurs relatifs au candidat associés à un risque de mortalité élevé dont 4 reliés à la sévérité de l'insuffisance cardiaque et 3 non spécifiques de l'insuffisance cardiaque mais associés à un faible accès à la greffe.

La prise en compte de l'effet centre sur les inscrits entre 2010 et 2014 grâce à un modèle mixte de survie a permis de déterminer les facteurs équipe associés à l'accès à la greffe. Parmi les 23 équipes de greffe en France, l'ajustement sur les facteurs candidat et équipe, permettait d'observer que 5 équipes avaient des résultats différents des autres dont 3 avec un accès défavorisé.

La mise en évidence de disparités médicales, géographiques et structurelles, révélatrices de failles dans le système actuel d'allocation des greffons cardiaques, nous a permis d'étayer la discussion sur la mise en place d'un nouveau système d'attribution en France. L'attribution au patient plutôt qu'à l'équipe de greffe devrait être plus pertinente. Les méthodologies utilisées permettront d'évaluer précisément ces répercussions.

Enfin, l'étude du parcours hospitalier un an avant greffe à l'aide des données du PMSI des greffés (2010-2015) a permis de constater un nombre élevé d'hospitalisations pré-inscription majoritairement liées à leur défaillance cardiaque et de longue durée, confirmant le caractère réfractaire de ces insuffisants cardiaques.

Ce travail sera poursuivi par une étude approfondie de la consommation de soins de ces malades grâce aux données du SNDS, indispensable étape pour évaluer la prise en charge et estimer les besoins en greffe cardiaque.

Title : Analysis of care pathways in heart transplantation in France: Factors associated with access to transplantation

Keywords : Heart failure – Access to heart transplantation – Survival analysis – Competing risks – Frailty model – Care pathways

Abstract:

Heart transplantation (HTx) is the preferred option for medically refractory advanced heart failure. Due to the small number of available grafts, current allocation policy in France, as in many other countries, is based on the severity of the candidate's heart disease.

This Ph. D thesis was designed to determine candidate and center factors associated with access to heart transplantation in France and in-hospital care pathways one year before heart transplantation using appropriate methodologies and the national hospital database.

We first analyzed 1-year mortality in patients listed for HTx in France from 2010 to 2013 using competing risk models in order to distinguish patient-related predictors and the influence of allocation policy.

We then distinguished the proportions explained by candidate characteristics and center factors with the persistent between-center variability on 1-year access to transplantation (2010-2014). These disparities are mediated by the severity of the candidate's heart disease, the allocation system and listing practices rather than by transplant activity.

These findings provide a new contribution to improve the heart transplant allocation scoring system in France.

The study based on the nationwide administrative database overcomes a major limitation of the national transplantation registry by shedding light on the healthcare pathway of heart transplanted recipients (2010-2015) during the year prior to transplantation.

These findings will be useful to assess the medical benefits and criteria for registration on the heart transplant waiting list. This study will be continued by a detailed analysis of the healthcare consumption of these patients based on French national health insurance (SNDS) data.