



**HAL**  
open science

# Modèles d'appariement du greffon à son hôte, gestion de file d'attente et évaluation du bénéfice de survie en transplantation hépatique à partir de la base nationale de l'Agence de la Biomédecine.

Audrey Winter

## ► To cite this version:

Audrey Winter. Modèles d'appariement du greffon à son hôte, gestion de file d'attente et évaluation du bénéfice de survie en transplantation hépatique à partir de la base nationale de l'Agence de la Biomédecine.. Autres [stat.ML]. Université Montpellier, 2017. Français. NNT : 2017MONT024 . tel-01917665

**HAL Id: tel-01917665**

**<https://theses.hal.science/tel-01917665>**

Submitted on 9 Nov 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

## Pour obtenir le grade de Docteur

Délivré par l'Université de Montpellier

Préparée au sein de de l'école doctorale n°166 :  
Information, Structures, Systèmes (I2S)

Et de l'unité de recherche UPRES EA 2415 : Laboratoire  
de Biostatistiques, d'Epidémiologie et de Santé Publique

Spécialité : **Biostatistiques**

Présentée par : **Audrey Winter**

**Modèles d'appariement du greffon à  
son hôte, gestion de file d'attente et  
évaluation du bénéfice de survie en  
transplantation hépatique à partir  
de la base nationale de l'Agence de  
la Biomédecine**

Soutenue le 28 Septembre 2017 devant le jury composé de :

Jacques BÉNICHOU	PU-PH	Hôpitaux de Rouen	Rapporteur et Président du jury
Jérôme DUMORTIER	PU-PH	Université de Lyon	Rapporteur
Gilles R. DUCHARME	PU	Université de Montpellier	Invité
Michel LAMURE	PU	Université de Lyon	Invité
Paul LANDAIS	PU-PH	Université de Montpellier	Directeur
Jean-Pierre DAURÈS	PU-PH	Université de Montpellier	Co-directeur





# Remerciements

Je tiens, tout d'abord, à remercier sincèrement mon directeur, Mr le Professeur Paul Landais, et mon co-directeur de thèse, Mr le Professeur Jean-Pierre Daurès, d'avoir cru en moi et de s'être battus pour me trouver un financement sans lequel rien n'était possible.

Je remercie chaleureusement, Mr le Professeur Paul Landais, pour son aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse. Rédaction d'articles, thèse, congrès, avis clinique, . . . de nombreux échanges toujours dans la bonne humeur. Je vous remercie sincèrement pour ces trois années, pour la confiance que vous m'avez octroyée mais aussi pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute. Je suis désolée d'avoir inondé votre boîte mail. Je demande tout de même vérification, plus de 1000 mails ça me semble un peu exagéré. . .

Je remercie sincèrement, Mr le Professeur Jean-Pierre Daurès, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et les nombreux échanges que nous avons eus. Nombreux et pas toujours évidents, des heures à chercher, expliquer, . . . mais vous avez toujours fait preuve de patience et de pédagogie dès lors qu'il s'agissait de m'éclaircir les idées. Merci pour tout !

Je tiens à remercier mon jury : Mr le Professeur Jacques Bénichou et Mr le Professeur Jérôme Dumortier d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je tiens à les remercier très sincèrement pour les rapports complets et bienveillants qu'ils m'ont fournis. Je tiens aussi à remercier Mr le Professeur Gilles R. Ducharme et Mr le Professeur Michel Lamure d'avoir accepté de participer à ma thèse en tant qu'invités, et ce malgré les différents obstacles administratifs.

Je remercie l'équipe Optimatch et Mr le Professeur Cyrille Féray qui m'ont permis, grâce au Programme Hospitalier de Recherche Clinique national Optimatch, de me consacrer sereinement à l'élaboration de ma thèse.

Je remercie Sarah Kabani pour son aide précieuse dans l'élaboration de mes articles.

Je remercie aussi toute l'équipe de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique et plus particulièrement Sylvie pour sa gentillesse et son soutien. Merci aussi à Amandine de m'avoir dépannée les derniers jours, à Mohamed pour "s'être habitué" à moi et à Thierry Pujol pour ses dépannages informatiques.

Je souhaite surtout remercier mes collègues devenus mes amis Pamela, Charles et Nathalie (qu'importe l'ordre, qu'on soit bien d'accord, je vous vois arriver !). Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Pamela, ma libanaise, ma Pampoum, merci pour ta bonne humeur, pour m'avoir fait rire de nombreuses fois, même si ce n'était pas toujours intentionnel. Eh oui, apprendre le français est compliqué, je te l'accorde, tes nombreux lapsus et tes coutumes "très libanaises" m'auront en tout cas bien fait rire. J'ai appris de nombreuses choses avec toi comme par exemple faire de la monnaie dans des machines à café, faire des selfies... pour ne citer que ça. Bonne chance pour la suite, je suis sûre que les parisiens ne pourront plus se passer de toi !

Mais, tout ça a été enjolivé par notre cher canadien, euh ... québécois Charles, qui ne manquait évidemment pas une occasion pour nous faire rire. Charles, merci pour toutes les expressions québécoises que tu nous as apprises et qui nous ont bien amusées. Oui, je sais, seul toi parles le "vrai" français. Néanmoins, bobépine, brocheuse, "motton" et cie ne font plus partie du vocabulaire français depuis bien

longtemps. D'ailleurs est ce que cela a déjà été le cas ? Et promis, j'essaierai de ne plus utiliser d'anglicisme ! Je te charrie mais je te remercie pour tout et te souhaite beaucoup de réussite en Arabie Saoudite.

Et que seraient tous ces moments passés ensemble sans Nathalie ? ! Merci Nathalie pour tes fous rires communicatifs et tes larmes de joie. Merci aussi pour ton franc-parler qui fait de toi une personne entière. Bon sinon, je pense qu'on peut le dire, oui, on se comprend sur beaucoup de points et notamment sur ces petits TOCs de ménage que nous avons en commun. Rien de bien grave hein ! La preuve, nous avons survécu à l'invasion de notre chère coloc' de bureau.

Un grand merci à mes amis et amies qui m'ont soutenue et supportée pendant ces trois années. Merci pour ces moments passés ensemble ! Un merci tout particulier à Anne et Émilie, merci les filles pour toutes ces petites escapades toujours à point nommé !

Évidemment, merci à ma famille et belle famille, et surtout à ma maman et ma soeur de toujours avoir été présentes, et ce malgré la distance, quand j'en avais besoin.

Un merci très spécial à ma maman et ma belle maman pour avoir pris la peine de lire ma thèse et d'avoir corrigé les fautes d'orthographe. Pour cela vous avez bravé votre plus grand ennemi, l'informatique. Ce fut un moment historique, drôle, qui m'a fait oublier les dernières semaines un peu difficiles.

Elle n'a peut-être pas la parole mais je remercie mon lapin Margarett (Maggie de son petit surnom) pour ses câlins qui en disent long.

Enfin, merci à Benjamin, mon doudou, devenu mon mari durant ces trois années. Merci pour ton soutien inconditionnel, ton optimisme, ton regard critique et de clinicien, merci de m'avoir rassurée quand j'en avais besoin (peut être ton côté psy ? !), pour avoir lu ma thèse, bref merci pour tout !

# Table des matières

Liste des abréviations .....	9
Introduction .....	11
Chapitre 1 – Présentation des bases de l’Agence de Biomédecine .....	15
1.1 Les bases. . . . .	16
1.1.1 Base inscription. . . . .	16
1.1.2 Base inscription 2. . . . .	18
1.1.3 Base receveur. . . . .	18
1.1.4 Base avant-greffe. . . . .	19
1.1.5 Base des contre-indications temporaires. . . . .	20
1.1.6 Base donneur. . . . .	20
1.1.7 Base bilans donneur. . . . .	23
1.1.8 Base hors-tours. . . . .	25
1.1.9 Base d’appariement entre donneur et receveur. . . . .	25
1.1.10 Matrices distance entre donneur et receveur. . . . .	25
1.1.11 Base greffe. . . . .	26
1.1.12 Base complications après-greffe. . . . .	28
1.1.13 Base après-greffe. . . . .	28
1.2 Les données utilisées pour cette thèse. . . . .	29
Chapitre 2 – Validation externe de deux scores pronostiques, le Donor Risk Index et l’Eurotransplant Donor Risk Index.....	31
2.1 Matériel. . . . .	32
2.1.1 Données pour le DRI. . . . .	33
2.1.2 Données pour l’ET-DRI. . . . .	34
2.2 Méthodes. . . . .	35
2.2.1 Comparaison des bases. . . . .	35
2.2.2 Validation externe d’un score. . . . .	35
2.2.2.1 Les niveaux d’information. . . . .	36
2.2.2.2 Les sept étapes. . . . .	36
2.2.2.2.1 Régression sur l’index pronostique. . . . .	36
2.2.2.2.2 Vérifier l’erreur/ajustement du modèle. . . . .	37
2.2.2.2.3 Les mesures de discrimination. . . . .	37
2.2.2.2.4 Les courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque. . . . .	39

	2.2.2.2.5	Tests Log-rank ou Cox entre les groupes à risque. . . . .	39
	2.2.2.2.6	Les Hazard-ratios à travers des groupes à risque. . . . .	40
	2.2.2.2.7	Calibration. . . . .	40
2.3	Résultats. . . . .		41
2.3.1	Comparaison des bases. . . . .		41
	2.3.1.1	Le DRI. . . . .	41
	2.3.1.2	L'ET-DRI. . . . .	44
2.3.2	Validation externe du DRI. . . . .		48
	2.3.2.1	Étape 1 : Régression sur l'index pronostique (ici $\ln(\text{DRI})$ ) dans le fichier de validation. . . . .	48
	2.3.2.2	Étape 2 : Vérification de l'erreur/ajustement du modèle. . . . .	49
	2.3.2.3	Étape 3 : Les mesures de discrimination. . . . .	49
	2.3.2.4	Étape 4 : Courbes de Kaplan Meier pour les groupes à risque. . . . .	50
	2.3.2.5	Étape 5 : Log-rank et valeurs de $p$ . . . . .	51
	2.3.2.6	Étape 6 : Hazard ratios entre groupes à risque. . . . .	52
	2.3.2.7	Étape 7 : Calibration et fonction de risque de base. . . . .	52
2.3.3	Validation externe de l'ET-DRI. . . . .		52
	2.3.3.1	Étape 1 : Régression sur l'index pronostique (ici $\ln(\text{ET-DRI})$ ) dans le fichier de validation. . . . .	53
	2.3.3.2	Étape 2 : Vérification de l'erreur/ajustement du modèle. . . . .	53
	2.3.3.3	Étape 3 : Les mesures de discrimination. . . . .	53
	2.3.3.4	Étape 4 : Courbes de Kaplan Meier pour les groupes à risque. . . . .	53
	2.3.3.5	Étape 5 : Log-rank et valeurs de $p$ . . . . .	54
	2.3.3.6	Étape 6 : Hazard ratios entre groupes à risque. . . . .	54
	2.3.3.7	Étape 7 : Calibration et fonction de risque de base. . . . .	54
2.4	Discussion. . . . .		55
Chapitre 3 – Développement et Validation interne d'un score pronostique : le DRI			
	Optimatch . . . . .		59
3.1	Matériel. . . . .		60
3.2	Méthodes. . . . .		65
	3.2.1	Création du score. . . . .	65
	3.2.2	Création des groupes à risque. . . . .	65
	3.2.3	Tracés de calibration. . . . .	65
	3.2.4	Validation interne. . . . .	66
3.3	Résultats. . . . .		67
	3.3.1	Création du score. . . . .	69
	3.3.2	Création des groupes à risque pour le DRI-Optimatch. . . . .	72
	3.3.3	Tracés de calibration. . . . .	72
	3.3.4	Validation interne. . . . .	73
3.4	Discussion. . . . .		75
Chapitre 4 – La Stratification Séquentielle . . . . .			
4.1	Evaluation du bénéfice de survie associé aux transplantations dites à risque. . . . .		79
	4.1.1	Introduction. . . . .	79
	4.1.2	Matériel. . . . .	81
	4.1.3	Méthodes. . . . .	82

4.1.3.1	Notations. . . . .	82
4.1.3.2	La stratification séquentielle. . . . .	84
4.1.3.3	Consistance. . . . .	86
4.1.4	Résultats. . . . .	86
4.1.5	Discussion. . . . .	90
4.2	Évaluation du bénéfice de survie selon la sévérité de la maladie et la qualité du greffon. . . . .	91
4.2.1	Introduction. . . . .	91
4.2.2	Matériel. . . . .	91
4.2.3	Méthodes. . . . .	91
4.2.4	Résultats. . . . .	93
4.2.5	Discussion. . . . .	96
Chapitre 5 – Le Bénéfice de Survie . . . . .		99
5.1	Bénéfice de survie. . . . .	101
5.2	Modèle post-transplantation. . . . .	101
5.2.1	Matériel. . . . .	101
5.2.2	Méthodes. . . . .	104
5.2.2.1	Le modèle. . . . .	104
5.2.2.2	Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne. . . . .	104
5.2.3	Résultats. . . . .	105
5.3	Modèle sur liste d’attente. . . . .	105
5.3.1	Matériel. . . . .	108
5.3.2	Méthodes. . . . .	110
5.3.2.1	Notations. . . . .	110
5.3.2.2	Illustration. . . . .	110
5.3.2.3	Les modèles et les poids. . . . .	111
5.3.2.4	Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne. . . . .	114
5.3.3	Résultats. . . . .	114
5.3.3.1	Les échantillons. . . . .	114
5.3.3.2	Le modèle de transplantation. . . . .	116
5.3.3.3	Les poids. . . . .	116
5.3.3.4	Les modèles de survie pré-greffe. . . . .	118
5.3.3.5	Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne. . . . .	119
5.4	Le score. . . . .	119
5.5	Discussion. . . . .	125
Chapitre 6 – La simulation d’évènements discrets ou Discrete Event Simulation (DES) 127		
6.1	Matériel . . . . .	128
6.2	Méthodes. . . . .	131
6.2.1	Vue d’ensemble du modèle. . . . .	131
6.2.2	Module générateur de patients. . . . .	131
6.2.2.1	Processus d’entrée. . . . .	131
6.2.2.2	Distribution vecteur de covariables. . . . .	131
6.2.3	Module générateur d’organes. . . . .	132
6.2.3.1	Processus d’entrée. . . . .	132
6.2.3.2	Distribution des vecteurs de covariables. . . . .	133
6.2.4	Module survie pré-transplantation. . . . .	133



6.2.5	Module de l'algorithme d'allocation. . . . .	135
6.2.6	Module de survie post-transplantation. . . . .	135
6.2.7	Réduction de variance. . . . .	135
6.2.8	Validation du modèle. . . . .	136
6.2.9	Le DES. . . . .	136
6.3	Résultats . . . . .	137
6.3.1	Les modèles de survie pré- et post-greffe. . . . .	137
6.3.2	Les patients listés simulés. . . . .	137
6.3.3	Les greffons simulés. . . . .	137
6.3.4	Les trois modèles d'allocation testés. . . . .	137
6.4	Discussion. . . . .	142
Conclusion . . . . .		145
Valorisations scientifiques . . . . .		149
Liste des figures . . . . .		184
Liste des tableaux . . . . .		188
Bibliographie . . . . .		189
Annexe A – Définition des covariables . . . . .		197
A.1	Le MELD. . . . .	197
A.2	Cirrhose décompensée. . . . .	198
A.3	Les maladies hépatiques non cirrhotiques (MHNC). . . . .	198
A.4	La clairance MDRD de la créatinine. . . . .	198
A.5	Compatibilité entre les groupes sanguins donneur et receveur. . . . .	199
A.6	Classification des maladies. . . . .	199
Annexe B – Chapitre 2 . . . . .		201
Annexe C – Chapitre 4 . . . . .		203
Annexe D – Chapitre 5 . . . . .		209

# Liste des abréviations

ABM	Agence de la Biomédecine
AIC	Critère d'information d'Akaiké ou Akaike information criterion
ALAT/SGPT	Alanine Amino Transférase / Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase
ASAT/SGOT	Aspartate Amino Transférase / Sérum Glutamo-Oxalate Transférase
AVC	Accident cérébro-vasculaire
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CIT	Contre-indications temporaires
CMV	CytoMégaloVirus
COD	Cause of death
DCD	Donation after cardiac death
DES	Discrete Event Simulation
DRI	Donor risk index
ECD	Extended criteria donor
ET	Écart type
ET-DRI	Eurotransplant-Donor risk index
GGT	Gamma glutamyl transférase
HBc	Hépatite B core virus
HCv	Hépatite C virus
HR	Hazard ratio
IHT	Insuffisance hépatique terminale
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
MELD	Model for End Stage Liver Disease
MHNC	Maladies hépatiques non cirrhotiques
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PAL	Phosphatases alcalines
PI	Index pronostique (pronostic index)
SU	Super-Urgences
TH	Transplantation hépatique
UNOS	United Network for Organ Sharing
VIH	Virus d'Immuno-Defcience Humaine



# Introduction

La transplantation hépatique (TH) est la seule intervention possible pour les patients en insuffisance hépatique terminale (IHT). En effet, aucun traitement substitutif existant, comme la dialyse dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale, ne permet actuellement aux patients en IHT d'attendre un greffon dans des conditions contrôlées.

Les principales indications de TH sont une cirrhose alcoolique (28%), un carcinome hépato-cellulaire (CHC) (26%), une cirrhose d'origine virale (11%), une insuffisance hépatique aiguë (4%) et une re-transplantation (9%). Il existe en fait deux grands types d'indications.

Le premier type d'indication (2/3 des cas) concerne les maladies hépatiques avec un mauvais pronostic à court terme en raison d'une insuffisance hépatique. Dans ce cas, la question est clairement la mortalité à court terme. Les insuffisances hépatiques aiguës se produisant dans des cas d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique précoce après greffe appartiennent à cette catégorie.

Le deuxième type d'indication concerne les autres maladies sans insuffisance hépatique pour lesquelles la TH, malgré sa mortalité péri-opératoire intrinsèque, est le seul espoir de survie à long terme. L'indication principale est le CHC. D'autres cancers rares (tumeurs endocrines ou biliaires), les maladies génétiques métaboliques ainsi que les maladies cholestatiques congénitales ou acquises font aussi partie de cette catégorie.

La question ainsi soulevée est de savoir comment partager les greffons entre ces deux types d'indication qui nécessitent une TH immédiate ou différée et pour lesquels le gain attendu fourni par la TH est différent.

Au début de la TH, l'allocation des greffons était guidée par le clinicien. Le temps que le patient avait passé sur la liste d'attente était le principal facteur d'attribution. Étant donné les différents types d'indication évoqués ci-dessus, ceci a pu entraîner des transplantations parfois inadaptées. Dans ce contexte, un score pronostique appelé Model for End Stage Liver Disease (MELD) ([Kamath et al. \[2001\]](#)), a été proposé. Il est devenu une métrique reflétant la sévérité de la maladie hépatique et prédit la mortalité à 3 mois pour les patients sur liste d'attente. Le score MELD (incluant la créatinine sérique, la bilirubine et le temps de coagulation) a été adopté en 2002 par l'Organisation américaine pour le partage des organes (United Network for Organ Sharing (UNOS)) pour l'attribution des greffes hépatiques aux candidats cirrhotiques. Le MELD a permis de classer les candidats selon leur risque de décès sur liste d'attente, quel que soit le temps d'attente (urgence médicale) ([Kamath et al. \[2001\]](#)). Aux Etats-Unis, l'adoption du MELD a été suivie d'une réduction de la mortalité sur la liste d'attente ([Weismüller et al. \[2009\]](#)) et d'une diminution spectaculaire des indications futiles.

En France, l'attribution des greffons est réglementée par l'Agence de la Biomédecine (ABM), qui établit un score national. En 2007, le "Score National Foie" a vu le jour. Ce score tient compte à la fois du MELD et d'autres critères comme le temps d'attente, la distance entre le centre de prélèvement et le centre de greffe, et le score incluant l'alpha-fœtoprotéine ([Duvoux et al. \[2012\]](#)). Il est basé sur un système "sickest first" (ie. le plus malade en premier : plus le risque de décès d'un patient est élevé, plus sa priorité sera élevée sur la liste d'attente). Le système sépare deux catégories de patients : les indications super-urgentes (insuffisance hépatique aiguë) qui reçoivent la priorité nationale la plus élevée,

et les indications électives qui peuvent être greffées une fois que les super-urgences ont été transplantées. Parmi les indications électives, le système sépare les patients listés pour cirrhose décompensée, dont le risque de décès à 3 mois est prédit avec précision par le score MELD (Wiesner et al. [2003]), et ceux listés pour des tumeurs de foie primaire. Dans les deux cas, chaque patient inscrit reçoit une note (score foie national) allant de 0 à 1000 points qui définit sa priorité sur la liste d'attente. Plus le score est élevé, plus le temps d'attente est court. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée, ceux ayant le plus haut score MELD, l'allocation dépend uniquement du MELD, directement converti à l'échelle 0/1000 points. Pour eux, le score n'est pas influencé par le temps passé en la liste d'attente. Les patients atteints de CHC ont bien souvent une fonction hépatique préservée (MELD médian de 12), le risque de décès sur liste d'attente est moindre. Ils obtiennent des points sur une période de 12 mois pour obtenir la plus haute priorité après un an sur liste d'attente.

Une des limitations majeures à la réalisation d'une TH est la pénurie d'organes. En France, le nombre de nouveaux patients recensés par an est passé de 933 en 1999 à 1346 en 2007 et 1721 en 2012 ([http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_annuel\\_vdef.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf)). En dépit des efforts très importants déployés pour promouvoir le don d'organes, le nombre de candidats à la TH dépasse de loin le nombre d'organes disponibles pour un ratio Nombre de candidats/Un greffon, de 1.8 en 2007 et de 2.3 en 2012 ([http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_annuel\\_vdef.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf)).

Pour diminuer la pénurie d'organes, les techniques chirurgicales ont été améliorées et les critères de sélection des donneurs ont été élargis avec l'utilisation de foie de donneurs dits à "critères étendus" (extended criteria donor (ECD) Alkofer et al. [2006], Barshes et al. [2007]). Cependant, il n'existe pas de définition univoque de ces foies ECD (Braat et al. [2012]). Généralement les facteurs suivants y contribuent : âge du donneur, passage prolongé en unité de soins intensifs, durée d'ischémie froide/chaude, indice de masse corporelle (IMC), stéatose, hypernatrémie, niveaux élevés d'Aspartate Amino Transférase / Sérum Glutamo-Oxalate Transférase (ASAT/SGOT), d'Alanine Amino Transférase / Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase (ALAT/SGPT) ou de la bilirubinémie, présence d'un cancer, abus de drogues, septicémie, méningite et hépatite B ou C. Si l'un de ces critères est présent, alors le greffon est considéré comme ECD. Un tel score a peu de valeur discriminante. De plus, avec ce score, la plupart des greffons actuels pourraient être considérés comme ECD. À titre d'exemple, entre 1998 et 2014, le nombre de donneurs de plus de 65 ans a augmenté de 20 fois en France. Cela s'explique, en partie, par l'augmentation des décès par causes vasculaires et la diminution des décès traumatiques depuis 2005.

Le score le plus connu permettant de qualifier ces greffons de moins bonne qualité est le Donor risk index (DRI) développé par Feng et al. [2006] à l'aide de la base américaine Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) à partir de 20 023 THs. C'est un score continu n'incluant que des facteurs relatifs au donneur ayant une influence directe sur la survie post TH. Sept covariables donneurs ont été identifiées comme étant liées au décès ou à l'échec de la greffe à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur des covariables receveur. Ces covariables donneur étaient : l'âge, la cause de décès, l'ethnie, donneur à cœur arrêté (donation after cardiac death (DCD)), le type de foie (partiel/entier), la taille du donneur, le type de partage (local/régional/national) et le temps d'ischémie froide.

Blok et al. [2012] ont validé le DRI et ont créé leur propre score : l'Eurotransplant-Donor risk index (ET-DRI). L'ET-DRI comprend toutes les covariables du DRI, à l'exception de l'ethnie et de la taille. Cependant, deux covariables ont été ajoutées (les dernières gamma glutamyl transférases (GGTs), et l'allocation de sauvetage ("rescue allocation")) et la covariable du type de partage a été modifiée. À l'origine, le DRI considérait le partage en trois catégories : local, régional et national ; pour l'ET-DRI, il a été modifié en local, régional et extra-régional.

Une des limitations principales de ces greffons ECD/de "moins bonne qualité" (nous utiliserons les deux termes) est leur attribution. Utilisés indûment, ces greffons pourraient avoir un impact négatif sur la survie des patients et générer une augmentation significative de l'utilisation de greffons. D'autre

part, orientés vers les patients appropriés, l'utilisation de ces greffons pourrait réduire le risque de décès sur liste d'attente et offrir un rapport risque-bénéfice favorable. Mais l'utilisation de ces greffons varie actuellement d'un centre ou d'un pays à l'autre, leur attribution fait débat et les directives ne sont pas clairement établies.

Le système actuel de répartition en France, comme dans de nombreux autres pays, vise à éviter les discriminations selon les caractéristiques comme le sexe, l'âge, les critères sociaux, géographiques ou ethniques. Il existe deux grands principes d'allocation : l'utilité et l'urgence (sickest first : le MELD). Le score MELD est la seule composante fondée sur des données probantes. Cependant, l'efficacité du système en termes de nombre de patients ou d'années de vie épargnées ou de rapport coût-efficacité n'a pas été évaluée. Deux concepts importants sont donc à considérer pour améliorer le système : le bénéfice de survie en intention de transplanter et l'appariement entre le donneur et le receveur ainsi que l'utilisation des greffons ECD. Précisons ces deux points.

[Merion et al. \[2005\]](#) ont proposé un concept de bénéfice de survie en tenant compte des deux grands types de système d'allocation : la survie sur liste d'attente (principe d'urgence) et la survie post-transplantation (principe d'utilité). Le bénéfice de survie est en fait la différence entre deux durées de vie estimées : avec et sans TH. Par conséquent, l'attribution d'un organe au patient avec la plus grande différence de durée de vie prédite entre celle sur liste d'attente et celle post-transplantation, à partir du moment où un greffon est disponible, (c'est à dire le plus grand bénéfice de survie de greffe) permettra de minimiser la mortalité des patients dans son ensemble. Dans le cas d'un modèle de bénéfice de survie, un greffon alloué est attribué au patient ayant la plus grande différence entre la durée de vie post-transplantation prédite et la durée de vie sur liste d'attente estimée pour un donneur spécifique ([Schaubel et al. \[2009\]](#)).

Dans le cadre du système d'allocation national actuel, le seul appariement existant entre donneurs et receveurs est celui du groupe sanguin. Le deuxième appariement implicite existant est celui de l'équipe de greffe qui décide d'effectuer ou pas la TH avec l'organe proposé au candidat proposé. À noter que, dans certains cas rares, l'équipe peut choisir le candidat dans la liste d'attente locale pour attribuer un greffon refusé par d'autres centres. Ces greffons sont dits "hors tours". Après 6 refus consécutifs par les équipes de transplantation auxquelles l'organe a été proposé pour un patient en particulier (cela peut aller au-delà de 7 refus, voire de 10 parfois selon le type de donneur et les équipes classées premières au score) ; le greffon est mis à la disposition d'une équipe. Il s'agit donc d'une attribution "équipe" et non plus "patient". Mais les greffons ne sont pas forcément de "qualité insuffisante" ; cela peut être des foies droits après partage (et alors il faut certaines caractéristiques morphologiques du receveur), des greffons de petite taille, ... Comme indiqué ci-dessus, en raison du manque de lignes directrices concernant l'appariement entre donneur et receveur, cet appariement n'est pas standardisé et dépend des politiques du centre, des caractéristiques et de la taille de la liste d'attente locale, au moment de la proposition et de l'expertise clinique des médecins recevant l'appel. Dans la plupart des cas, parce que le candidat le plus malade (MELD élevé) peut vraisemblablement avoir un postopératoire difficile, un greffon de "mauvaise qualité" (à haut DRI) ne sera pas envisagé.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour modéliser les interactions entre donneurs et receveurs. [Amin et al. \[2004\]](#) ont construit un modèle de décision markovien pour estimer la survie d'une TH immédiate avec un greffon ECD et la survie sur liste d'attente d'une TH avec un greffon non ECD. Ils concluent alors qu'il est préférable pour les patients à MELD élevés de se faire greffer avec un greffon ECD plutôt que d'attendre sur liste.

[Schaubel et al. \[2008\]](#) ont eux aussi étudié l'appariement entre donneur et receveur. Ils sont partis du fait que l'essai randomisé (étude où le traitement n'est pas assigné au hasard) représentait le meilleur moyen d'étudier l'effet d'un traitement. En se basant sur cette observation, ils ont reproduit le plus fidèlement possible la structure des données d'un essai randomisé. Ils ont estimé à l'aide d'un modèle de Cox quel bénéfice de survie un patient donné (repéré à l'aide du MELD) pourrait avoir avec un greffon

donné (repéré à l'aide du DRI) en le comparant à un groupe de référence composé des patients (même MELD), éligibles à la greffe, restés sur liste dans l'attente d'un meilleur greffon (DRI plus petit).

Bien que cette étude ait des conclusions analogues à la précédente, elle présente un niveau de preuve plus élevé (Merion [2004]). Amin et al. [2004] ont dichotomisé les greffons en deux catégories ECD et non ECD. De plus, les résultats étaient limités à 1 an de suivi. Plus important encore, parce que l'étude utilisait des simulations et reposait fortement sur des modèles statistiques, la validité des résultats reposait sur des hypothèses invérifiables.

En résumé, une utilisation appropriée de ces greffons pourrait réduire les conséquences de la pénurie d'organes. Les questions discutées ci-dessus montrent que la meilleure façon d'utiliser ces greffons serait de prendre en compte les critères du donneur, tels qu'évalués par le DRI et ceux du receveur évalués par le MELD.

Avec la participation de l'ABM et de tous les centres transplantateurs français plus de 50 variables provenant de donneurs ont été recueillies, 100 variables pour les candidats à la TH (receveurs) entre 2009 et 2014. Près de 9000 candidats à la greffe hépatique ont été inclus.

Dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national nommé Opti-match, l'objectif principal de cette thèse est de proposer une aide à la décision pour un modèle d'allocation des greffons visant à améliorer le modèle de répartition actuel. Nous souhaitons proposer un modèle d'allocation des greffons qui permettrait à chaque greffon d'être mis à disposition du receveur dont la TH serait associée au meilleur bénéfice de survie. Nous explorerons les stratégies dédiées à déterminer les conditions optimales d'utilisation des greffons ECD et à développer un nouveau système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie. L'exploration du premier point demandera une étape préliminaire : la validation externe du DRI (chapitre 2), qui nous permettra de qualifier les greffons dans notre base. Concernant les receveurs, le MELD sera retenu pour évaluer la sévérité de la maladie hépatique. Nous pourrions alors, si le DRI est validé, utiliser la méthode de stratification séquentielle, décrite par Schaubel et al. [2008], afin d'étudier l'appariement optimal entre donneur et receveur et ainsi proposer une allocation optimale pour les greffons ECD (chapitre 4). Si la validation externe du DRI et de l'ET-DRI à partir de la base de données française n'était pas concluante, alors, un nouveau score DRI serait développé (chapitre 3). Nous développerons ensuite un système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie (chapitre 5) selon la méthodologie proposée par Schaubel et al. [2009]. Enfin, nous évaluerons son efficacité à l'aide de simulations d'évènements discrets : Discrete Event Simulation (DES) (chapitre 6).

# Chapitre 1

## Présentation des bases de l'Agence de Biomédecine

Dans cette partie, nous décrivons les principales caractéristiques des 14 bases fournies par l'ABM. Nous donnerons ensuite les critères d'inclusion et de non inclusion utilisés tout au long de cette thèse.

Commençons tout d'abord par un schéma (1.1) qui permettra de comprendre les différentes bases qui vont suivre en présentant les différents parcours possibles pour un patient inscrit sur liste d'attente.

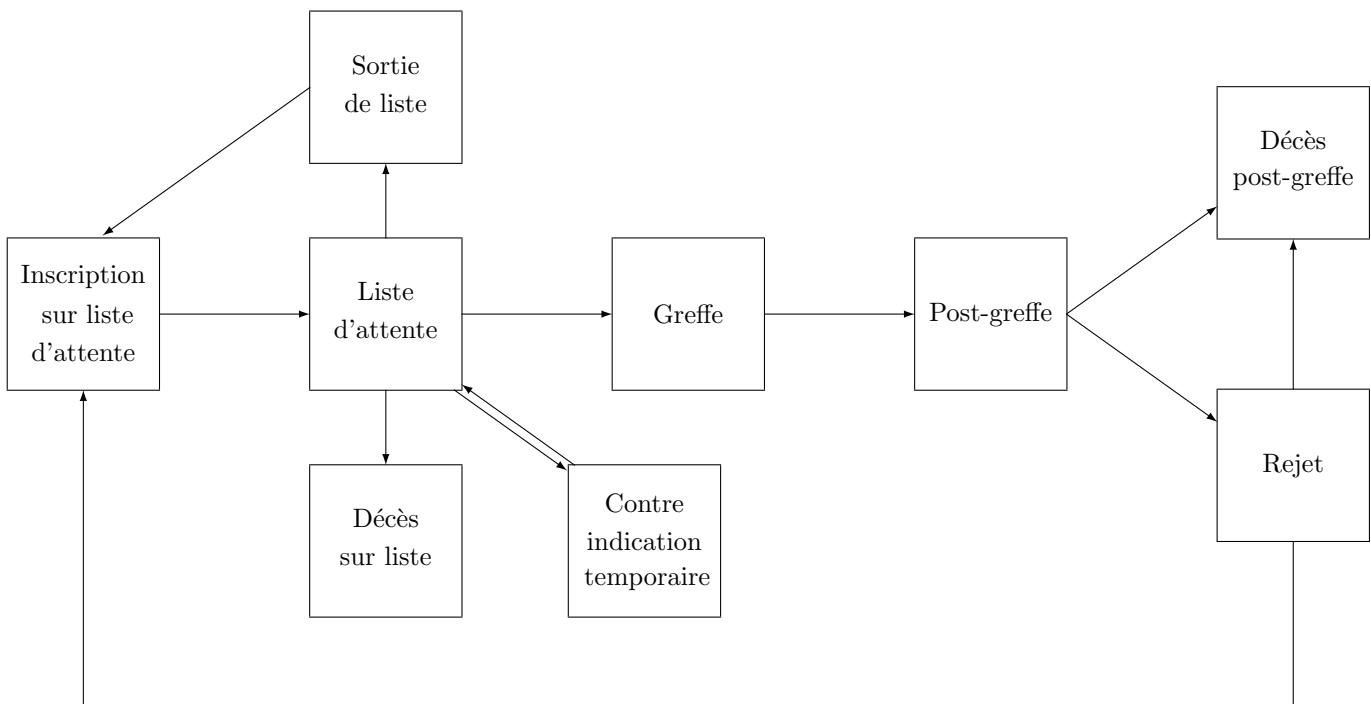


FIGURE 1.1 – Parcours possibles des patients inscrits sur liste d'attente pour une greffe hépatique.

Chaque patient, repéré par son numéro unique (NEFG), en IHT, commence par une inscription sur liste. Il se voit alors attribuer un numéro d'attente (NATT). Son inscription terminée, ce patient entre



sur liste d'attente où plusieurs évènements peuvent survenir :

- sortie de liste,
- décès (état absorbant),
- contre-indication temporaire,
- greffe.

La sortie de liste peut se faire suite à une aggravation ou une amélioration de l'état de santé du patient. Cette sortie est définitive dans le sens où le patient n'est plus listé et n'est plus éligible à la greffe. Il perd alors son numéro attente (NATT). Il peut néanmoins revenir sur liste, mais seulement par le biais d'une nouvelle inscription où il se verra alors attribuer un nouveau NATT. Notons que le patient peut décéder après sa sortie de liste mais cette information n'est pas renseignée.

Il existe un autre type de sortie : les contre-indications temporaires. Cette fois-ci, le patient n'est plus éligible à la greffe pendant une période déterminée mais reste inscrit sur liste d'attente. Il ne perd pas son NATT et peut revenir à tout moment sur liste d'attente sans repasser par la case "Inscription".

Ensuite, si tout va bien, le patient est greffé et passe alors dans le post-greffe. Cet état représente l'état dans lequel se situe tous les patients en vie ayant reçu une greffe hépatique encore fonctionnelle. À partir de cet état, le patient peut décéder ou perdre son greffon. Dans le dernier cas, il peut soit décéder, soit être réinscrit sur liste (et donc avoir un nouveau NATT).

## 1.1 Les bases.

### 1.1.1 Base inscription.

Cette base fournit les caractéristiques des patients inscrits sur liste d'attente. Le tableau 1.1 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.1 – Descriptif de la base inscription.

Item	Label
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
ATCA	Antécédents chirurgie abdominale sus-mésocilique
ATCTIPS	Antécédents de "transjugular intrahepatic porto-systemic shunt"
ATCTVP	Antécédents thrombose veineuse portale
DIAB	Diabète
INSU	Insulino-dépendant
MED	Etat médical (à l'hôpital, à domicile, en soins intensifs)
INT	Intubation/Ventilation
TAS	Tension artérielle systolique
TAD	Tension artérielle diastolique
HEMD	Hémorragie digestive
HYDRO	Hydrothorax
SYNHR	Syndrome hépatorénal
SEPT	Septicémie
PNEUMO	Pneumopathie

INFLA	Infection du liquide d'ascite
HYPAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ENC	Encéphalopathie
ASC	Ascite
BIL	Bilirubinémie
DBIL	Date de la Bilirubinémie
ALB	Albuminémie
TQ	Temps de Quick
INR	International Normalized Ratio
DINR	Date de l'INR
DIAL	Dialyse rénale
CREAT	Créatininémie
DCREAT	Date de la Créatininémie
NAT	Natrémie
THM	Tumeur hépatique maligne
NBT	Nombre tumeurs
TPGT	Taille de la plus grosse tumeur
ALPHA	Alpha foetoprotéine
TRTMT	Traitement (en cours ou passé) de la tumeur
SITRTMT	Type de traitement
DTRTMT	Date de début du traitement
THMI	Etat à l'inscription - tumeur hépatique maligne
NBTI	Etat à l'inscription - nombre de tumeurs
TPGTI	Etat à l'inscription - Taille de la plus grosse tumeur
ALPHAI	Etat à l'inscription - Alpha foetoprotéine
ACCMV	Anticorps cytomégalovirus
ACEBV	Anticorps Epstein Barr Virus
ACHIV1	Anticorps Human Immunodeficiency Virus 1
ACHIV2	Anticorps Human Immunodeficiency Virus 2
ACHTLV	Anticorps Human T-cell Lymphotropic Virus 1 et 2
AGHBS	Antigène HBs
AGHBE	Antigène HBe
HBVDNA	Hépatite B virus-ADN
ACHBS	Anticorps HBs
VACVHB	Vaccination VHB
ACHBC	Anticorps HBc
ACHBE	Anticorps HBe

ACHCV	Anticorps Hépatite C virus
PCRHCV	ARN-Hépatite C virus
ACTOX	Anticorps toxoplasmose
SYPH	Syphilis : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
GENOTYP	Génotype (si Hépatite C virus +)
KXPF	Nombre maximum de points accordés pour composante expert
DXPF	Délai accordé pour composante expert

### 1.1.2 Base inscription 2.

Cette base donne la première date d’inscription pour chacun des patients listés. Ceci permet alors de pouvoir repérer les patients inscrits pour une re-transplantation. Le tableau 1.2 donne un aperçu des covariables qu’elle contient.

TABLEAU 1.2 – Descriptif de la base inscription 2.

Item	Label
NEFG	$n^{\circ}$ du patient
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d’attente du receveur
DINSCMED_1	Date de la première inscription sur liste

### 1.1.3 Base receveur.

Cette base donne les caractéristiques de chaque potentiel receveur et les raisons de leur inscription sur liste d’attente. Le tableau 1.3 donne un aperçu des covariables qu’elle contient.

TABLEAU 1.3 – Descriptif de la base receveur.

Item	Label
NEFG	$n^{\circ}$ identifiant du receveur
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d’attente du receveur
EQUIPGRF	Equipe de greffe
DNAISSR	Date de naissance du receveur
SEXER	Sexe du receveur
ABOR	Groupe ABO du receveur
A1R	HLA (Human Leukocyte Antigen) A1 du receveur
A2R	HLA A2 du receveur
B1R	HLA B1 du receveur
B2R	HLA B2 du receveur
DR1R	HLA DR1 du receveur

DR2R	HLA DR2 du receveur
DQ1R	HLA DQ1 du receveur
DQ2R	HLA DQ2 du receveur
TAILLER	Taille du receveur
POIDINS	Poids à l'inscription
MALADI	Maladie initiale 1 : Code
MALADI2	Maladie initiale 2 : Code
MALADI3	Maladie initiale 3 : Code
DINSCMED	Date d'inscription médicale
DINSCADM	Date d'inscription administrative
ETATLA	Code dernier état avant greffe
DETATLA	Date dernier état avant greffe
DGRF	Date de greffe
TYPDON	Type de donneur
DATDDN	Date de dernière nouvelle du patient (dernier bilan renseigné)
STATAPG	Code dernier état après greffe
DSTATAPG	Date dernier état après greffe
DDCAPG	Date décès patient après greffe
LDCAPG1	Cause décès principale après greffe (libellé)
LDCAPG2	Cause décès secondaire après greffe (libellé)
URGENCE	Code de dernière priorité
DURGENCE	Date et heure première mise en urgence
NGAM	Nombre de greffe même organe

#### 1.1.4 Base avant-greffe.

Cette base donne les bilans successifs de chaque patient inscrit sur liste d'attente : entre la date d'inscription et la date de greffe ou de sortie de liste ou de décès. Chaque ligne représente un bilan. Un patient peut avoir plusieurs bilans. Chaque bilan ne contient pas forcément toutes les informations de la base. Le tableau 1.4 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.4 – Descriptif de la base avant-greffe.

Item	Label
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
DATB	Date du bilan
ENC	Encéphalopathie (grade)
ASC	Ascite
BIL	Bilirubinémie

DBIL	Date de la bilirubinémie
ALB	Albuminémie
TQ	Temps de Quick
INR	International Normalized Ratio
DINR	Date de l'INR
DIAL	Dialyse rénale
CREAT	Créatininémie
DCREAT	Date de la créatininémie
NAT	Natrémie
THM	Tumeur hépatique maligne
NBT	Nombre de tumeurs
TPGT	Taille de la plus grosse tumeur
ALPHA	Alpha fœtoprotéine
NEWTRT	Nouveau traitement de la tumeur depuis le dernier bilan
SITRTMT	Type de traitement
DTRTMT	Date de début du traitement

### 1.1.5 Base des contre-indications temporaires.

Cette base liste toutes les contre-indications temporaires (CIT) des patients listés. Un patient donné peut avoir eu plusieurs contre-indications temporaires. Dans ce cas, il y aura plusieurs lignes. Nous avons dans cette base la date de début et de fin de CIT indiquant le moment où le patient listé n'était plus éligible à la greffe. Le tableau 1.5 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.5 – Descriptif de la base des contre-indications temporaires.

Item	Label
NEFG	$n^{\circ}$ du patient
DDEB	Date de début de la contre-indication temporaire
MCIT	Motif de la contre-indication temporaire
LIB	Motif de la contre-indication temporaire libellé
DFIN	Date de fin de la contre-indication temporaire

### 1.1.6 Base donneur.

Cette base donne les caractéristiques de chaque donneur prélevé. Le tableau 1.6 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.6 – Descriptif de la base donneur.

---

Item	Label
NUMDON	Identifiant donneur
REGPREL	Service de Régulation et d'Appui (SRA) des prélèvements
NOMSITEP	Site de prélèvement
VILSITEP	Ville de prélèvement
DATPREL	Date prélèvement ou décision de non prélèvement
PRLORG	Prélèvement d'organe (oui/non)
LIENDON	Type de donneur (coeur battant, arrêté, ...)
PRLMULT	Prélèvement multi-organes
SEX	Sexe
AGE	Age
ABO	Groupe sanguin
A1D	HLA A1 du donneur
A2D	HLA A2 du donneur
B1D	HLA B1 du donneur
B2D	HLA B2 du donneur
DR1D	HLA DR1 du donneur
DR2D	HLA DR2 du donneur
DQ1D	HLA DQ1 du donneur
DQ2D	HLA DQ2 du donneur
TAI	Taille
POI	Poids
DPRL	Date de prélèvement
DCL	Date de clamage
DEVN	Date de l'événement causal
ETI	Etiologie (cause de décès)
SUI	Suicide
DREA	Durée de séjour en réanimation
DVEN	Durée de ventilation
DCST	Date du constat du décès
DGVVHC	Dépistage génomique viral VHC
DGVVHB	Dépistage génomique viral VHB
ACHTLV	Anticorps anti-HTLV
ACHCV	Anticorps anti-HCV
AGHBS	Antigène HBs
ACHBC	Anticorps anti-HBc

ACHBS	Anticorps anti-HBs
ACCMV	Anticorps anti-cytomégalovirus
ACEBV	Anticorps anti-Epstein Barr Virus
ALCO	Alcoolisme
TABAC	Tabagisme
NBPQT	Si oui, nombre de paquets-année
TOXICO	Toxicomanie
TRAU	Poly-traumatisme
ATCC	Antécédents chirurgicaux
ATCF	Antécédents familiaux
ATCA	Autres antécédents
TRT	Le patient suivait-il un traitement ?
BACT	Infection bactérienne
VIR	Infection virale
MYC	Mycose
PARA	Infection parasitaire
NEO	Maladie néoplasique
NEOORG	Maladie néoplasique d'organe
SYS	Maladie de système (lupus, ...)
DMSY	Date maladie de système (lupus, ...)
MNI	Pathologie neurologique
DMNI	Date pathologie neurologique
MRAR	Le donneur avait-il une maladie rare ?
HTA	Hypertension artérielle
MCO	Maladie coronaire
MMC	Maladie myocardique
MVA	Maladie valvulaire
MH	Maladie hépatique
DIAB	Diabète
TDIAB	Type de diabète
MPA	Maladie pancréatique
MBP	Maladie broncho-pulmonaire
MR	Maladie rénale
ABX	Antibiothérapie
HEMOCB	Hémocultures bactériologiques
HEMOCF	Hémocultures fongiques
ACR	Arrêt cardiaque récupéré

ACD	Durée de l'arrêt cardiaque
ACADR	Arrêt cardiaque : Adrénaline
CEE	Choc électrique externe
CIVDCB	CIVD (clinique et biologique)
OLIA	Episode d'oligo-anurie
GILLO	Sonde de perfusion in situ (Gillot)
CGL	Transfusion : concentré globulaire
PLF	Transfusion : Plasma frais congelé
CPL	Transfusion : concentré plaquettaire
ALBU	Transfusion : albumine
TPA	Traumatisme pancréatique actuel
TH	Traumatisme hépatique actuel
ECHOA	Echographie hépato-biliaire
BIOP	Biopsie
TDM	Scanner hépato-biliaire
TBP	Traumatisme broncho-pulmonaire actuel
LPT	Lésion pleurale traumatique actuelle
RTP	Radiographie thoracique-pulmonaire
CTP	Contusion pulmonaire
ATL	Atelectasie
INH	Inhalation
INFI	Infiltrat
EPA	Epanchement

### 1.1.7 Base bilans donneur.

Cette base donne les bilans successifs de chacun des donneurs avant le prélèvement. Comme pour la base bilan du receveur, chaque ligne correspond à un bilan. Il peut donc y avoir plusieurs lignes pour un seul donneur. Enfin, lorsqu'un bilan est effectué, toutes les covariables ne sont pas forcément renseignées. Le tableau 1.7 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.7 – Descriptif de la base bilans donneur.

Item	Label
NUMDON	Identifiant donneur
DATB	Date du bilan
NA	Natrémie
K	Kaliémie
CL	Chlorémie



---

HCO3	Bicarbonatémie
PROT	Protidémie
TEMPC	Température centrale
PAN	Pression Artérielle Systolique
PAM	Pression Artérielle moyenne
POULS	Fréquence cardiaque
PVC	Pression Veineuse Centrale
DIUH	Diurèse horaire
DOP	Traitement par dopamine
DOB	Dobutamine
ADR	Adrénaline
NOR	Noradrénaline
HEM	Hématies
HGB	Hémoglobine
HCT	Hématocrite
LEU	Leucocytes
FIB	Fibrinogène
TP	Taux de prothrombine
TCAM	Temps de céphaline allongé (TCA) du malade
TCAT	TCA du témoin
PLA	Plaquettes
BILT	Bilirubinémie totale
BILC	Bilirubinémie conjuguée
PAL	Phosphatases alcalines
SGOT	Sérum Glutamo-Oxalate Transférase
SGPT	Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase
GGT	Gamma glutamyl transpeptidase
LAC	Lactate
URE	Urée sanguine
CRE	Créatininémie
PROD	Protéinurie
DSADH	Dose hormone anti-diurétique
CPK	Créatine Phospho Kinase (CPK) totale
CPKMB	Créatine phosphokinase d'origine myocardique
TROPO	Troponinémie

---

### 1.1.8 Base hors-tours.

Cette base permet de repérer les greffons hors tours. Le tableau 1.8 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.8 – Descriptif de la base d'appariement entre donneur et receveur.

Item	Label
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
MOTIFAPL_LIB	Hors tour (oui/non)
LIQ	Liquide de perfusion
LICONS	Liquide de conservation

### 1.1.9 Base d'appariement entre donneur et receveur.

Cette base permet de pouvoir établir un lien entre le receveur et son donneur, chacun étant repéré par son identifiant. Dans cette base apparaissent aussi les donneurs qui n'ont pas été prélevés mais aussi ceux qui l'ont été, mais, dont le foie n'a pas été transplanté. Le tableau 1.9 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.9 – Descriptif de la base d'appariement entre donneur et receveur.

Item	Label
NUMDON	Identifiant donneur
PARTPRL	Code greffon détaillé du prélèvement
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
PRELEVE	Greffon prélevé (oui/non)
GREFFE	Greffon transplanté (oui/non)

### 1.1.10 Matrices distance entre donneur et receveur.

Ces matrices répertorient toutes les combinaisons possibles entre les différents centres de prélèvement et de greffe et donne la distance en minutes entre ces deux centres.

Deux matrices de distance (tableaux 1.10 et 1.11), ayant la même fonction, étaient en notre possession.

TABLEAU 1.10 – Descriptif de la matrice de distance 1.

Item	Label
CODE EQUIPE	Code équipe de greffe
NOMSITEP	Nom du site de prélèvement
VILLESITEP	Ville du site de prélèvement
CODE PCMC	Code du site de prélèvement

---

MINUTES	Nombre de minutes entre l'équipe de greffe et le site de prélèvement
---------	--

---

TABLEAU 1.11 – Descriptif de la matrice de distance 2.

---

Item	Label
NOMSIT EP	Nom du site de prélèvement
VILSIT EP	Ville du site de prélèvement
CODE PCMC	Code du site de prélèvement
BE2FA	Centre de greffe 1
BO5FA	Centre de greffe 2
CA6FA	Centre de greffe 3
	...

---

### 1.1.11 Base greffe.

Cette base contient toutes les informations relatives aux receveurs au moment de leur greffe. C'est donc le dernier bilan du receveur. Le tableau 1.12 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.12 – Descriptif de la base greffe.

---

Item	Label
NATT	<i>n</i> ° du dossier d'attente du receveur
LGRFNMULTI	Greffe combinée
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MEDAVG	État médical avant la greffe
INT	Intubation/Ventilation
TAS	Tension artérielle systolique
TAD	Tension artérielle diastolique
POIDS	Poids
HEMD	Hémorragie digestive
HYDRO	Hydrothorax
SYNHR	Syndrome hépatorénal
SEPT	Septicémie
PNEUMO	Pneumopathie
INFLA	Infection du liquide d'ascite
HYPAP	Hypertension artérielle pulmonaire
BIL	Bilirubinémie

INR	International Normalized Ratio
DIAL	Dialyse rénale
CREAT	Créatininémie
NAT	Natrémie
NEWS	Modification depuis l'inscription
ACCMV	Anticorps anti-cytomégalovirus
ACEBV	Anticorps anti-Epstein Barr Virus
ACHIV1	Anticorps anti-Human Immunodeficiency Virus 1
ACHIV2	Anticorps anti-Human Immunodeficiency Virus 2
ACHTLV	Anticorps anti-Human T-cell Lymphotropic Virus 1 et 2
AGHBS	Antigène HBs
AGHBE	Antigène HBe
HBVDNA	Hépatite B virus-ADN
ACHBS	Anticorps anti-HBs
VACVHB	Vaccination VHB
ACHBC	Anticorps anti-HBc
ACHBE	Anticorps anti-HBe
ACHCV	Anticorps anti-Hépatite C virus
PCRHCV	ARN-Hépatite C virus
ACTOX	Anticorps anti-toxoplasmose
SYPH	Syphilis : TPHA
GENOTYP	Génotype (si Hépatite C virus +)
TDECL	Date et heure de déclampage
ISCF	Temps d'ischémie froide
TYP	Type de greffe
FOIPAR	Si foie partagé
THMF	Tumeur hépatique maligne
NBT	Nombre tumeurs
TPGT	Taille de la plus grosse tumeur
TRTANT	Traitement antérieur de la tumeur
SITRTMT	Type de traitement
DTRTMT	Date de début de traitement
HISTOL	Histologie de la tumeur du foie explanté
ENVASC	Envahissement vasculaire
FOIDON	% stéatose du foie du donneur
DREA	Durée d'hospitalisation en réanimation

DHOSP

Durée d'hospitalisation conventionnelle

### 1.1.12 Base complications après-greffe.

Cette base donne toutes les complications qu'a présentées le receveur et leur type après la greffe. Un bilan représente une ligne. Un receveur peut avoir plusieurs bilans. Le tableau 1.13 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.13 – Descriptif de la base complication après-greffe.

Item	Label
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
DATB	Date du bilan
PTBR_COD	Type de bilan
COMPL	Complication code
LIB	Complication Label
DCOMPL	Date de la complication

### 1.1.13 Base après-greffe.

Cette base liste tous les bilans des receveurs après leur greffe, c'est à dire entre leur date de greffe et la date de décès ou de perte de greffon ou encore le dernier suivi. Un bilan représente une ligne. Un receveur peut avoir plusieurs bilans. Le tableau 1.14 donne un aperçu des covariables qu'elle contient.

TABLEAU 1.14 – Descriptif de la base après-greffe.

Item	Label
NATT	$n^{\circ}$ du dossier d'attente du receveur
DATB	Date du bilan
SUIVHS	Suivi hors du service de greffe
MED	Etat médical
MAIN	Maintien d'une activité quotidienne
DIAGLYM	Diagnostic de lymphome depuis le dernier bilan
DIAGCAN	Diagnostic autre cancer depuis le dernier bilan
DIAGGRO	Diagnostic de grossesse depuis le dernier bilan
BIL	Bilirubinémie
TQ	Temps de Quick
CREAT	Créatininémie

## 1.2 Les données utilisées pour cette thèse.

Un travail préalable a été effectué sur les bases. Deux bases (les inscrits et les greffés) rassemblant le plus d'informations possibles ont été créées en premier lieu. La base "les inscrits" résulte de l'appariement entre les bases "receveur" et "inscription". Cette base rassemble alors tous les patients listés (entre 2009 et 2015) ainsi que leurs caractéristiques. La base "les greffés", elle, résulte de l'appariement entre les bases "donneur", "appariement entre donneur et receveur", "receveur", "inscription" et "greffe". Après suppression des greffes sans informations sur le receveur ou encore des greffes sans informations sur le donneur, nous avons alors une base "les greffés" rassemblant tous les patients listés ayant été greffés (entre 2009 et 2015), leurs caractéristiques, les donneurs utilisés et leurs caractéristiques ainsi que les caractéristiques relatives à la greffe.

Les re-transplantations ont ensuite été repérées grâce à la base "inscription 2" et nous avons fait de même pour les greffes "Hors tours" avec la base s'y rapportant.

Les bases "avant greffe", "bilans donneur" ont été utilisées pour sortir les bilans receveur avant la greffe, les bilans donneur avant le prélèvement dont nous avons besoin (par exemple : dernier bilan avant la greffe). Enfin, la base "contre indications temporaires" a servi à repérer les périodes où les patients listés n'étaient pas éligibles à la greffe.

La matrice de distance a servi à calculer les distances entre les centres de prélèvement et de greffe.

La base "complication après greffe" n'a pas été utilisée et la base "après greffe" n'a été utilisée que pour sortir la date de dernier bilan de chaque patient. En effet, ces covariables ont certainement un impact fort sur la survie du receveur post-greffe, mais n'ayant travaillé que sur des modèles pronostiques, nous ne pouvions pas utiliser ces covariables et nous nous sommes donc basés sur les covariables à la greffe (celles connues au moment de la greffe).

Les données répertoriées après le 31/12/2014, n'étant pas exhaustives, n'ont pas été utilisées. Nous nous sommes donc concentrés sur les patients listés et les greffés entre 2009 et 2013. Nous avons aussi en notre possession tous les patients listés au 01/01/2009. Dans tous les chapitres, les modèles ont été développés sur la période 2009-2013. La base de 2014 (la plus récente exhaustive) a servi à valider les modèles pronostiques mis en place dans les chapitres précédents. Le chapitre 4 de la stratification séquentielle est un chapitre à part, dans lequel aucun modèle pronostique n'a été mis en place. Dans ce chapitre, nous avons alors utilisé toutes les données en notre possession, à savoir 2009-2014.

Concernant les modèles utilisant les patients greffés, une date de point a été créée. Cette date a été fixée au 31/12/2014 pour les greffes jusqu'au 31/12/2013 et au 31/12/2015 pour les greffes jusqu'au 31/12/2014 (le dernier chapitre seulement utilise les greffes de 2014). Cette date a été choisie de telle sorte que le dernier patient inclus ait au moins un an de suivi post-greffe.

Les bases ont été mises à jour plusieurs fois durant les 3 années de thèse. Cinq versions existent à ce jour. La dernière mise à jour date datant de mai 2017, seul le dernier chapitre a été réalisé avec ces données. Néanmoins, dans les données de 2009 à 2013 utilisées pour les chapitres précédents, très peu de modifications sur les statuts vitaux des patients ont été apportées dans la dernière version (au 31/12/2014 très peu de patients étaient censurés).

Tout au long de cette thèse plusieurs des bases sus-citées ont été nécessaires. En effet, les questions de chaque chapitre étant différentes : pré-greffe, post-greffe, les deux, nous ne pouvons pas faire une présentation générale de la base utilisée. Chaque base sera alors présentée dans le chapitre où elle est utilisée. Nous n'avons pas utilisé de méthode d'imputation multiple en cas de données manquantes.

Le choix des covariables a été fait selon les données de la littérature et après avis clinique. Ces choix sont bien sûr dépendants de la question posée et donc du chapitre.

Les receveurs de moins de 18 ans ou encore les greffes multi-organes n'ont pas été inclus.

Pour tous les chapitres, un code R ([R Development Core Team \[2008\]](#)) a été réalisé.



## Chapitre 2

# Validation externe de deux scores pronostiques, le Donor Risk Index et l'Eurotransplant Donor Risk Index

Ce travail a été publié : [Winter et al. \[2017b\]](#).

Comme précisé dans l'introduction, la TH est l'unique procédure vitale en cas d'insuffisance hépatique ou de tumeur maligne. En France, l'ABM est responsable de la gestion de la liste d'attente et d'attribution des greffons. Avec le temps, l'indication à la TH devient de plus en plus large. Même si le nombre de donneurs a lui aussi augmenté, le nombre d'inscrits sur liste dépasse largement le nombre de greffons disponibles. En effet, d'après l'ABM le nombre de malades restant inscrits au début de l'année 2014 est de 1265 malades contre 941 au début de l'année 2012, soit une progression de 34,4% en deux ans sur l'ensemble de la cohorte et de 31,7% si l'on ne prend en compte que les malades actifs sur la liste. À l'exception de l'année 2011, ce taux d'accroissement annuel dépasse 14% depuis maintenant 5 ans (+20,5% en 2009, +15,6% en 2010, +17,3% en 2012 et +14,6% en 2013).

À l'instar des autres pays, le nombre de patients nouvellement inscrits continue d'augmenter en France : + 12,3% en 2012, + 5,7% en 2013. La dernière décennie a vu un nombre croissant de candidats inscrits sur liste d'attente. Malgré une augmentation progressive du nombre de transplantations hépatiques menées et des efforts considérables pour promouvoir le don d'organes, le nombre de candidats dépasse de loin le nombre d'organes disponibles. Les patients doivent attendre plus longtemps et la mortalité sur la liste d'attente persiste.

Pour diminuer la pénurie d'organes, les techniques chirurgicales ont été améliorées et les critères de sélection des donneurs ont été élargis avec l'utilisation de foies de donneurs dits à "critères étendus" (ECD). Cependant, il n'y a pas de définition univoque de ces foies ECD ([Braat et al. \[2012\]](#)).

Généralement, les facteurs suivants y contribuent : âge du donneur, passage en unité de soins intensifs prolongé, durée d'ischémie froide/chaude, IMC, stéatose, hypernatrémie, niveaux élevés d'ASAT/SGOT, d'ALAT/SGPT ou de la bilirubinémie, présence d'un cancer, abus de drogues, septicémie, méningite et hépatite B ou C. Si l'un de ces critères est présent, alors le greffon est considéré comme ECD. Un tel score a peu de valeur discriminante. De plus, avec ce score, la plupart des greffons actuels pourraient être considérés comme ECD.

Afin de caractériser un greffon, le DRI a été développé par [Feng et al. \[2006\]](#) à partir de la base américaine OPTN à partir de 20.023 THs. C'est un score continu n'incluant que des facteurs relatifs au donneur ayant une influence directe sur la survie post TH. Les covariables des donneurs étaient : l'âge, la cause de décès, l'ethnie, DCD, le type de foie (partiel/entier), la taille, le type de partage



(local/régional/national) et le temps d'ischémie froide.

Plusieurs études [Schaubel et al. \[2008\]](#), [Feng et al. \[2006\]](#), [Rana et al. \[2008\]](#), [Bonney et al. \[2009\]](#), [Palmiero et al. \[2010\]](#) ont été effectuées dans le but de prédire la survie post transplantation hépatique en utilisant des modèles fondés sur les covariables du donneur et des caractéristiques intrinsèques de la TH (durée d'ischémie froide, technique chirurgicale,...). [Blok et al. \[2012\]](#) ont validé le DRI et ont créé leur propre score : ET-DRI ([Blaat et al. \[2012\]](#)). L'ET-DRI comprend toutes les covariables du DRI, à l'exception de l'ethnie et de la taille. Cependant, deux covariables ont été ajoutées (les dernières GGTs et l'allocation de sauvetage ("rescue allocation")) et la covariable du type de partage a été modifiée. À l'origine, le DRI considérait le partage en trois catégories : local, régional et national ; pour l'ET-DRI, elle a été modifiée en local, régional et extra-régional.

Une conclusion intéressante, à l'étude de [Blok et al. \[2012\]](#), était la différence de DRI moyen observé entre l'OPTN (moyenne : 1.45) et Eurotransplant (moyenne : 1.70).

Les raisons de cette différence résident dans les différences observées de certains facteurs du DRI, tels que l'âge du donneur, la cause du décès (cause of death (COD)), le don après arrêt cardiaque (DCD, pour mémoire, aucun don après arrêt cardiaque n'a été répertorié dans la base Optimatch) et don de foie "splité" (divisé). De plus, le facteur "race", utilisé par les Américains du nord, n'est pas enregistré dans la base Eurotransplant et n'a donc pas pu être utilisé.

Cela montre que les caractéristiques des donneurs ne sont pas répertoriées selon les mêmes critères dans chaque pays, et bien que le DRI ait été validé et conseillé pour être utilisé comme un indicateur de risque, ce score ne peut être utilisé sans une validation préalable sur la base française.

Le DRI et ET-DRI ont été définis respectivement pour les bases OPTN ou Eurotransplant. Une validation externe de ces scores est nécessaire pour explorer s'ils sont applicables à d'autres populations, la population française dans le cas présent.

En France, l'allocation à la greffe hépatique est réalisée au niveau national. La priorité est attribuée aux Super-Urgences (SU). Chez les patients électifs l'attribution du foie est déterminée par le "score FOIE" : qui tient compte à la fois du MELD et d'autres critères comme le temps d'attente, la distance entre les deux centres et le score alpha fœtoprotéine ([Duvoux et al. \[2012\]](#)). Cependant, la qualité des greffons, qui a été montrée hautement prédictive dans la survie post-TH ([Blaat et al. \[2012\]](#), [Feng et al. \[2006\]](#)), n'est actuellement pas prise en compte.

Le DRI (respectivement, l'ET-DRI) peut être appliqué pour évaluer la qualité d'un greffon et, bien que le DRI (respectivement, l'ET-DRI) seul ne soit pas suffisant pour apparier un donneur à un receveur, il pourrait fournir un support complémentaire pour un meilleur système d'allocation français. Rappelons que l'objectif est de l'utiliser comme un indicateur *donneur* pour des appariements optimaux entre receveur et donneur selon les nouvelles approches de modélisation ([Schaubel et al. \[2008\]](#)). En effet, le seul appariement existant actuellement est le groupe sanguin. Le DRI n'a jamais été validé sur la base de données française. Le but de ce chapitre est de réaliser une validation externe des scores existants, DRI et ET-DRI, sur la base Optimatch.

## 2.1 Matériel.

Dans cette partie, les bases utilisées, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "donneur", "bilans donneur", "hors-tours", "appariement entre donneur et receveur", "matrice de distance entre donneur et receveur", "greffe" et "après-greffe".

Ayant des données manquantes pour plusieurs covariables, dont certaines sont différentes entre les deux scores, nous avons créé deux bases de validation : une pour le DRI et une pour l'ET-DRI. Nous commencerons tout d'abord par celle du DRI, puis, nous présenterons celle de l'ET-DRI.

### 2.1.1 Données pour le DRI.

Toutes les THs effectuées en France du 4/01/2009 au 31/12/2013 ont été colligées dans la base Optimatch. Dans le but de se rapprocher le plus possible de l’analyse originelle, les receveurs de moins de 18 ans ou encore les greffes multi-organes ont été exclus. Le suivi commence à la date de la TH et finit à la date de l’évènement survenant le plus tôt entre : la perte de vue d’un patient transplanté (données non disponibles à partir d’une certaine date avec absence de données de mise à jour à la date de point), la perte du greffon (ie. la retransplantation), le décès du patient ou la fin de l’étude (la date de point était fixée au 31/12/2014). Les patients ayant des données incomplètes n’ont pas été retenus. Nous n’avons pas utilisé de méthode d’imputation multiple en cas de données manquantes. L’analyse finale a été réalisée à partir de 3677 transplantations hépatiques.

Pour chaque transplantation de foie de donneurs décédés, le DRI a été calculé comme défini par [Feng et al. \[2006\]](#) :

$$\begin{aligned}
 \text{DRI} = \exp[ & 0.154 \text{ (si } 40 \leq \text{âge} < 50) \\
 & + 0.274 \text{ (si } 50 \leq \text{âge} < 60) \\
 & + 0.424 \text{ (si } 60 \leq \text{âge} < 70) \\
 & + 0.501 \text{ (si } 70 \leq \text{âge}) \\
 & + 0.079 \text{ (si la cause de la mort = anoxie)} \\
 & + 0.145 \text{ (si la cause de la mort = accident cérébro-vasculaire)} \\
 & + 0.184 \text{ (si la cause de la mort = autres)} \\
 & + 0.176 \text{ (si la race = Afro-Américain)} \\
 & + 0.126 \text{ (si la race = autres)} \\
 & + 0.411 \text{ (si don après mort cardiaque)} \\
 & + 0.422 \text{ (si foie partiel/splité)} \\
 & + 0.066 \times \{(170\text{-taille})/10\} \\
 & + 0.105 \text{ (si greffe régionale)} \\
 & + 0.244 \text{ (si greffe nationale)} \\
 & + 0.010 \times (\text{ischémie froide} - 8\text{h})].
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

1

Le DRI étant un score américain, il fait appel à la notion de "race" qui est absente de la base Optimatch. Tous les patients ont été considérés comme étant de type caucasien (la modalité de référence). Nous n’avons pas non plus de concept de partages local, régional et national dans la base Optimatch. La taille de la France comparée à celle des Etats-Unis étant sans commune mesure d’éloignement pour l’échange des greffons, nous n’avons pas retenu la notion de partage national et avons considéré une greffe comme locale si le temps entre les deux centres (don et greffe) était inférieur ou égal à 1 heure, et régional sinon.

*Remarque 2.1.* La distance entre le lieu de prélèvement et de greffe prend en compte les distances routières en minute (permet de mieux prendre en compte le relief).

---

1. Les groupes de référence étant : âge < 40; cause de la mort = traumatisme; race = caucasien; greffe locale.

### 2.1.2 Données pour l'ET-DRI.

Toutes les THs effectuées en France du 4/01/2009 au 31/12/2013 ont été analysées. Comme précédemment, les receveurs de moins de 18 ans ou encore les greffes multi-organes ont été exclus. Le suivi commence à la date de la TH et finit à la date de l'évènement survenant le plus tôt entre : la perte de suivi, la mort, la perte du greffon (ie. la retransplantation) ou la fin de l'étude (31/12/2014). Les patients ayant des données incomplètes n'ont pas été considérés. L'analyse finale a été réalisée avec 4558 transplantations hépatiques.

L'ET-DRI a lui aussi été calculé comme défini par Braat et al. [2012] :

$$\begin{aligned}
 \text{ET-DRI} = \exp[ & 0.960 \{ 0.154 \text{ (si } 40 \leq \text{âge} < 50) \\
 & + 0.274 \text{ (si } 50 \leq \text{âge} < 60) \\
 & + 0.424 \text{ (si } 60 \leq \text{âge} < 70) \\
 & + 0.501 \text{ (si } 70 \leq \text{âge}) \\
 & + 0.079 \text{ (si la cause de la mort = anoxie)} \\
 & + 0.145 \text{ (si la cause de la mort = accident cérébro-vasculaire)} \\
 & + 0.184 \text{ (si la cause de la mort = autres)} \\
 & + 0.411 \text{ (si don après mort cardiaque)} \\
 & + 0.422 \text{ (si foie partiel/splité)} \\
 & + 0.105 \text{ (si greffe régionale)} \\
 & + 0.244 \text{ (si greffe nationale)} \\
 & + 0.010 \times \text{(ischémie froide - 8h) } \\
 & + 0.06 \times \text{(dernier dosage GGT-50)/100} \\
 & + 0.180 \text{ (si "rescue allocation")}] .
 \end{aligned}
 \tag{2.2}$$

2

Pour ce score 2.2, les auteurs avaient considéré chacun des 7 pays européens participant à l'étude (Autriche, Belgique, Croatie, Allemagne, Luxembourg, Pays-Bas, et Slovénie) comme une seule "région". Ainsi, la notion de "partage national" du DRI a été changée en "partage inter-régional". Comme pour le DRI, nous considérerons le partage en deux modalités, local et régional. Concernant la covariable "rescue allocation", elle a été remplacée par celle des donneurs "hors tours" : après 6 refus consécutifs par les équipes de transplantation auxquelles l'organe a été proposé (cela va au-delà de 7 ou 10 parfois selon le donneur et les équipes classées premières au score); le greffon est mis à la disposition d'une équipe. Il s'agit donc d'une attribution "équipe" et non plus patient. Mais les greffons ne sont pas forcément de "qualité insuffisante"; cela peut être des foies droits après partage (alors, il faut certaines caractéristiques morphologiques du receveur), des greffons de petite taille, ou des greffons de donneurs de groupe sanguin AB, ...

Encore une fois, nous nous rendons compte de la difficulté d'utiliser un score comme l'ET-DRI sur la base Optimatch. En effet, même si l'ET-DRI, proposé par Eurotransplant, semble "plus adapté" à la base Optimatch, il n'en reste pas moins difficile à utiliser du fait d'une superposition imparfaite de ses covariables avec celles de la base Optimatch.

---

2. GGT (UI/L), rescue allocation : après au moins trois refus de greffes "orientées patients", en raison de la mauvaise qualité du greffon, le greffon peut être offert à tous les receveurs d'un centre : "center-oriented offer" et non plus "patient-oriented offer".

## 2.2 Méthodes.

### 2.2.1 Comparaison des bases.

Une comparaison des ensembles de données OPTN et Eurotransplant avec la base Optimatch a été effectuée en utilisant des tests Chi2 ou ANOVA. Les données ont été extraites des tableaux des deux articles originaux (Feng et al. [2006], Braat et al. [2012]).

### 2.2.2 Validation externe d’un score.

Selon Royston and Altman [2013], un modèle pronostique ne devrait pas entrer dans la pratique clinique s’il n’y a pas eu de validation externe, à moins qu’il ait été démontré qu’il joue un rôle utile. La validation externe désigne l’évaluation de la performance d’un modèle dans un échantillon indépendant de celui utilisé pour développer ce modèle.

Il existe deux aspects fondamentaux de l’évaluation et ainsi de la validation de la performance d’un modèle : la **discrimination** et la **calibration**. La discrimination, parfois appelée ”séparation”, est la mesure par laquelle les estimations du risque d’un modèle caractérisent les différents pronostics du patient. Les patients estimés pour être les plus à risque devraient présenter des taux d’événements plus élevés que ceux considérés comme à faible risque. La calibration reflète la précision de la prédiction. Un score de risque bien calibré, ou une règle de prédiction, assigne la probabilité d’événement correct à tous les niveaux de risque prédit. Une règle mal calibrée sur- ou sous- évalue la probabilité de l’événement, parfois globalement (”mauvais ajustement en grande partie” Harrell [2013]) et parfois en fonction du niveau de risque ou sur certaines covariables. On pourrait dire qu’une discrimination inadéquate est un échec plus important qu’un mauvais calibrage, puisque celui-ci peut être amélioré par une re-calibration du modèle (Moons et al. [2009], Van Houwelingen [2000]), alors que la discrimination ne peut être modifiée. Il est donc particulièrement important d’avoir des mesures qui permettent d’identifier de manière fiable une mauvaise discrimination. En substance, une étude de validation évaluera la discrimination et la calibration d’un modèle sur un nouvel ensemble de données.

Dans le tableau 2.1, nous répertorions différentes étapes de validation externe d’un modèle pronostique réalisé avec un modèle de Cox [1972] (modèle utilisé pour la création du DRI et de l’ET-DRI), selon le niveau d’information disponible, que nous expliquons par la suite.

TABLEAU 2.1 – Étapes de validation externe et niveau d’information nécessaire à l’étude de base. (L1, L2 et L3 désignent des quantités croissantes d’information (voir le texte) ; D : la discrimination ; C : la calibration ; A : l’ajustement du modèle.) Avec PI = index pronostique et HR = hazard ratio.

Étape	Aspect	Information		
		L1	L2	L3
1. Régression sur le PI sur la base de validation	D, A	×		
2. Vérifier erreur/ajustement du modèle	A	×		
3. Les mesures de discrimination	D	×		
4. Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque	D, C	×	×	
5. Tests Log-rank / Cox entre les groupes à risque	D	×	×	
6. HR entre les groupes à risque	D	×	×	
7. Calibration	C	×	×	×

### 2.2.2.1 Les niveaux d'information.

Pour l'application pratique, le principal produit d'un modèle de Cox [1972] est son index pronostique (pronostic index : PI). Le PI est en fait le prédicteur linéaire d'un modèle de Cox. Le prédicteur linéaire représente la somme pondérée des covariables dans le modèle, où les poids sont les coefficients de régression. Dans la situation habituelle, où l'événement d'intérêt est une issue défavorable, les valeurs élevées indiquent un plus mauvais pronostic. Le PI pour un individu est alors le log du risque relatif par rapport à un individu hypothétique dont le PI est zéro.

Nous considérons 3 niveaux d'information :

L1. Modèle de Cox avec PI, à savoir un ensemble de coefficients de régression : le minimum d'informations nécessaire, pour appliquer et valider un modèle, représenté par les coefficients (les poids) pour chaque covariable incluse dans le modèle.

L2. L1 + groupes à risque avec courbes de Kaplan-Meier : quand un PI a été développé, une pratique courante consiste à former des groupes de risque en classant les PI, puis on trace les courbes de survie de Kaplan-Meier pour chaque groupe sur un seul graphique.

*Remarque 2.2.* Il n'existe pas de consensus dans la littérature sur le nombre de groupes à risque à créer, et où positionner les seuils (Altman [2009]). Cependant, avec beaucoup de groupes, les courbes de survie peuvent être instables et la discrimination entre les groupes voisins sera faible. Des groupes de tailles différentes semblent préférables à des groupes de même taille car le but est d'identifier des groupes de patients avec des pronostics extrêmes et des groupes de patients avec pronostics similaires. En général, il est conseillé d'avoir entre 3 et 5 groupes.

L3. L2 + la courbe de survie de base : la fonction de survie de base permet de juger de la qualité de la calibration des probabilités de survie dans l'ensemble de données de base, et surtout, la calibration pour les données de validation. Sans la fonction de survie de base, il est impossible de juger de la qualité de la calibration dans un échantillon indépendant.

Pour chacun de ces niveaux, le modèle peut être validé selon les différents aspects : discrimination, calibration, ajustement, comme nous pouvons le constater dans le tableau 2.1.

### 2.2.2.2 Les sept étapes.

Nous supposons que les jeux de données de base et de validation sont fondamentalement compatibles. Cela exige une certaine évaluation préliminaire des covariables disponibles. Une autre question importante à considérer, lors de la réalisation d'une étude de validation, est la comparabilité des patients et des paramètres avec ceux de l'étude de base. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte, par exemple, dates de collecte de l'information, les critères d'inclusion ou de non inclusion, le codage des covariables, le traitement des informations, la localisation, la durée du suivi, ... Dans tous les cas, le principe directeur est d'appliquer le modèle exactement de la même manière aux données de validation qu'aux données de base, et d'identifier toutes les différences.

Décrivons succinctement les 7 étapes du tableau 2.1.

#### 2.2.2.2.1 Régression sur l'index pronostique.

Une approche reconnue à la validation est d'estimer le coefficient de régression du PI ou score de risque :  $\exp(PI)$  sur l'ensemble des données de validation (Van Houwelingen [2000], Miller et al. [1991]), parfois connu sous le nom "calibration de la pente". Le PI ou le score de risque doit être calculé sur l'ensemble des données de validation exactement comme pour l'ensemble des données initiales. Lorsque le PI est le prédicteur linéaire du modèle (le cas habituel), la pente de calibration est, par construction, exactement 1 dans le jeu de données initial. Sous réserve d'une mise en garde (voir ci-dessous), la discrimination dans

l’ensemble des données de validation est environ la même lorsque la pente sur le PI est d’environ 1. Si la pente dans l’ensemble des données de validation est  $<1$ , la discrimination est médiocre ; en revanche elle est bonne si la pente est  $> 1$ . Un test de rapport de vraisemblance sur la pente égale à 1 est simple à effectuer.

*Remarque 2.3.* La valeur de  $p$  qui en résulte peut être anti-conservatrice, car elle ne tient pas compte de l’incertitude sur les coefficients de régression estimés qui ont permis de construire le PI.

Une mise en garde concerne l’affectation des cas. Si le pronostic des patients dans l’échantillon de validation est moins hétérogène que dans l’échantillon de base, l’écart type du PI sera plus faible. Cela sera mis en évidence par une plus petite variation expliquée et d’autres mesures de discrimination (Vergouwe et al. [2010]).

### 2.2.2.2.2 Vérifier l’erreur/ajustement du modèle.

Une raison pour laquelle la pente sur le PI peut différer de 1, dans le jeu de données de validation, est que les coefficients de régression pour une ou plusieurs covariables peuvent différer entre les ensembles de données. Ceci peut être testé (en ignorant la variabilité des coefficients du PI des données de construction) en réalisant un modèle de Cox sur les covariables  $x$  "composant" le PI original évalué sur l’ensemble des données de validation. Le modèle correspondant est :

$$\ln h(t) = \ln h_0(t) + \mathbf{x}'\beta^* + PI. \quad (2.3)$$

Dans ce cas, le coefficient du PI est égal à 1. Par construction, les  $\beta^*$  sont alors différents des  $\beta$  estimés dans le modèle ajusté à la base de construction (traités comme des nombres "fixes") et ceux estimés par le modèle ajusté sur la base de validation (traités comme des quantités aléatoires). Il peut être, en principe, possible d’avoir l’incertitude dans l’estimation des  $\beta$  sur l’ensemble des données de base en testant les  $\beta^*$ . Cependant, cela nécessiterait de disposer de la matrice de variance-covariance des  $\hat{\beta}$ , qui est rarement, voire, jamais donnée. Pour que la validation soit réussie, tous les coefficients  $\beta^*$  devraient être égaux à 0. Un test sur  $\beta^* = 0$  peut être appliqué. Un test séparé pourrait être appliqué à chaque coefficient, cependant, le test joint offre une certaine protection contre l’inflation de l’erreur de type 1.

Si une telle approche peut être informative, celle-ci soulève néanmoins une question : que faut-il faire si un manque d’ajustement est trouvé pour une ou plusieurs covariables (i.e. si  $\hat{\beta}^*$  statistiquement différent de 0 ; au moins une des covariables a un coefficient statistiquement différent de 0) ? Si les données de base sont disponibles (ce qui n’est pas le cas ici), il peut être possible de revenir en arrière et d’améliorer le modèle original, mais ce n’est pas le but d’une procédure de validation. Parfois, le manque d’ajustement peut être dû à des différences dans la définition, la mesure, ou même entre les unités des covariables pour les deux ensembles de données.

De même, on peut étudier d’autres aspects de l’ajustement du PI dans l’échantillon de validation, par exemple, la validité de l’hypothèse de modèle à risques proportionnels. Cependant, la même réserve s’applique. Même si l’hypothèse des risques proportionnels n’est pas vérifiée dans la base de validation, ce modèle peut encore fournir une bonne discrimination, cependant la calibration devra être examinée en détails. Un tel modèle "partiellement validé" peut cependant être parfois suffisamment performant pour conserver une utilité clinique.

### 2.2.2.2.3 Les mesures de discrimination.

En termes simples, la discrimination reflète la séparation entre les courbes de survie des individus ou des groupes. Le principe de la validation est de conserver la discrimination dans des bases de données

indépendantes. La discrimination peut être évaluée de différentes manières. La principale exigence pour une mesure de discrimination, pour être utile dans la validation externe, est qu'elle soit évaluable sur l'ensemble des données de validation. Une mesure dont la définition ne concerne pas directement la variable réponse n'est pas admissible. Un exemple est la statistique de la variation expliquée  $R_{PM}^2$  (Kent and O'QUIGLEY [1988]), qui est une transformation monotone de la variance de PI pour les patients. La variable réponse est nécessaire dans le calcul du PI et donc du  $R_{PM}^2$  dans le jeu de données de base, mais le PI et le  $R_{PM}^2$  peuvent être calculés indépendamment de la variable réponse dans l'ensemble des données de validation.

Ici, nous nous concentrerons sur trois mesures : le c-index de concordance de Harrell et al. [1982], la statistique de concordance K de Gönen and Heller [2005], et la statistique D de Royston and Sauerbrei [2004]. De nombreuses autres mesures, reposant sur le même principe, existent comme par exemple le score de Brier (Graf et al. [1999]) et plus récemment l'approche positive de la valeur prédictive de Zheng et al. [2008].

Le c-index est défini comme étant la proportion de paires de patients, pour laquelle les prédictions et les résultats sont concordants. En raison de la censure, toutes les paires ne sont pas évaluables (Harrell et al. [1982]). La statistique K de Gönen and Heller [2005] est une extension aux données de survie de l'aire sous la courbe ROC qui est utilisée pour évaluer la discrimination des modèles de régression logistique. Elle est fonction des paramètres de régression et la distribution des covariables ; et est donc asymptotiquement sans biais (contrairement au c-index de Harrell et al. [1982] qui est basé sur des paires).

Royston and Sauerbrei [2004] ont proposé  $R_D^2$ , une mesure de la variation expliquée sur l'échelle du log du risque relatif basée sur la statistique D des auteurs. D est une mesure de la capacité d'un modèle à discriminer les bons et des mauvais résultats chez les patients. Elle mesure la prédiction de séparation des courbes de survie, et est étroitement liée à l'écart type du PI. Elle est calculée en ordonnant les PI, puis en calculant pour chaque valeur le rankit (valeur attendue des statistiques d'ordre normal standard) associé, que l'on divise par un facteur  $\kappa = \sqrt{8/\pi} \simeq 1.596$  et enfin en effectuant une régression de Cox sur les rankits échelonnés. Le coefficient de régression qui en résulte est D. La conversion à  $R_D^2$  est donnée par :

$$R_D^2 = \frac{D^2/\kappa^2}{\sigma^2 + D^2/\kappa^2}.$$

où  $\sigma^2 = \pi^2/6 = 1.645$  (valeur utilisée dans les modèles à risques proportionnels).

Puisque le c-index, D et  $R_D^2$  dépendent seulement du rang du hasard relatif estimé, tous sont facilement déterminés à partir des PI évalués sur l'ensemble de données de validation. Aucun nouveau modèle n'a besoin d'être construit sur les données de validation, de même pour les PI ou pour les covariables d'origine. Bien sûr, une comparaison avec l'ensemble des données de dérivation ne peut être faite que si les mêmes mesures ont été calculées pour ce jeu de données. Elles ne peuvent pas être obtenues rétrospectivement, sauf si les données de base sont disponibles. Cependant, même si elles n'étaient pas données, il est toujours intéressant de les préciser dans un exercice de validation. Cette partie nécessite seulement le niveau d'information L1.

*Remarque 2.4.* La variance de  $R_D^2$  a été calculée grâce à la delta-méthode (2.4).

$$\begin{aligned} \text{Var}(R_D^2) &\approx \{f'(D)\}^2 \text{Var}(D) \\ &\approx \left\{ \frac{\frac{2D}{\kappa^2}(\sigma^2 + D^2/\kappa^2) - \frac{2D}{\kappa^2} \frac{D^2}{\kappa^2}}{(\sigma^2 + D^2/\kappa^2)^2} \right\}^2 \text{Var}(D) \\ &\approx \left\{ \frac{2D\sigma^2/\kappa^2}{(\sigma^2 + D^2/\kappa^2)^2} \right\}^2 \text{Var}(D) \end{aligned}$$

(2.4)

avec

$$f(D) = \frac{D^2/\kappa^2}{\sigma^2 + D^2/\kappa^2}.$$

#### 2.2.2.2.4 Les courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque.

Après avoir mis en place un modèle pronostique, de nombreux auteurs présentent des courbes de survie pour des groupes à risque selon des catégories de PI. Ici, nous discutons l’utilisation de ces courbes de survie dans l’évaluation de la discrimination du modèle et de la calibration. L’information L2 est nécessaire.

**Discrimination :** Les courbes de survie de Kaplan-Meier pour les groupes à risque fournissent la preuve informelle de la discrimination. Plus les courbes sont distinctes, meilleure est la discrimination. Les courbes de Kaplan-Meier pour les deux ensembles de données permettent une comparaison visuelle de la discrimination entre ces ensembles.

Un problème se pose quand les deux ensembles de données diffèrent sensiblement. Même si le modèle est ”correct”, les courbes de Kaplan-Meier pour un groupe de risque donné peuvent être pénalisées par un type de confusion résiduelle et peuvent également varier selon les ensembles de données. La confusion résiduelle se produit quand la relation entre la variable réponse et le PI n’est pas pleinement prise en compte par la catégorisation du PI en groupes pronostiques; une certaine hétérogénéité de pronostic demeure au sein des groupes. Par conséquent, une comparaison grossière entre les courbes de Kaplan-Meier pour les deux ensembles de données pourrait être trompeuse. La confusion résiduelle est réduite si un plus grand nombre de groupes à risque est créé, mais avoir trop de groupes expose à d’autres écueils. En effet, plus il y a de groupes, plus les courbes sont proches et donc elles sont moins discriminantes.

**Calibration :** La calibration décrit comment les estimations ou les prévisions de la survie d’un modèle concordent avec la survie pour les données observées (Moons et al. [2009], Altman et al. [2009]). Un mauvais ajustement constitue un type de biais. Pour une valeur de PI donné, un PI complet et précis devrait conduire à un niveau de risque similaire au cours du temps, et donc à des courbes de survie voisines, entre les données de base et de validation. La comparaison visuelle des courbes de Kaplan-Meier est une évaluation approximative de la calibration du modèle. Si les courbes de survie, pour un groupe de risque donné, sont en accord entre les deux ensembles de données alors nous pouvons dire que la calibration est bonne. L’analyse de la calibration fournie par la comparaison des courbes de Kaplan-Meier entre les ensembles de données n’est pas une comparaison stricte entre les cas observés et attendus, étant donné que le modèle de Cox n’est pas utilisé directement pour prédire les probabilités de survie. En réalité, le PI du modèle de Cox fournit seulement un ordre de classement des risques, à partir duquel les groupes à risque sont créés et les survies correspondantes sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Un type direct de l’évaluation de la calibration nécessite l’information L3.

#### 2.2.2.2.5 Tests Log-rank ou Cox entre les groupes à risque.

Comme nous venons de le dire, plus grande est la séparation entre les courbes de survie, meilleure est la discrimination. Certains analystes effectuent des tests de Log-rank ou Cox entre les groupes à risque, déduisant une validation réussie si la signification statistique est ”atteinte” dans l’ensemble des données de validation. Cette approche n’est pas recommandée. En effet de telles valeurs de  $p$  ne quantifient pas la discrimination; elles rejettent juste l’hypothèse nulle naïve, à savoir que la survie des groupes à risque coïncide (en effet, rejeter l’hypothèse alternative H1 ne signifie pas pour autant que H0 est vraie). Il est analogue d’évaluer l’importance de la corrélation entre les méthodes de mesure dans une étude de



comparaison des méthodes (Bland and Altman [1986]), où l'hypothèse nulle inappropriée est : aucune association entre les deux méthodes qui sont pourtant censées mesurer la même chose.

#### 2.2.2.2.6 Les Hazard-ratios à travers des groupes à risque.

Contrairement aux valeurs de  $p$  pour comparer les groupes à risque, l'évaluation des rapports de risque est une vérification sensible de la discrimination. Si deux courbes de survie sont largement séparées, le risque relatif (hazard ratio (HR)) a tendance à être plus grand. Une table de (log) rapports de risque et de leurs écarts types ou intervalles de confiance peut être un complément utile aux courbes de Kaplan-Meier. Une telle table peut être obtenue après ajustement d'un modèle de Cox avec une variable représentant chaque groupe à risque (sauf pour le groupe de référence).

#### 2.2.2.2.7 Calibration.

Plus tôt, nous avons discuté de l'évaluation de la calibration à travers des groupes de risque (nécessitant l'information L2). Ici, nous proposons une forme stricte de calibrage nécessitant des données individuelles (information L3). L'information L3 n'étant jamais publiée, à notre connaissance, ce type d'évaluation de calibrage ne se fait donc jamais.

Quand une estimation de la fonction de survie de base dans l'ensemble des données de base est disponible, il est possible de vérifier la calibration stricte du modèle de Cox (Van Houwelingen [2000]) (on peut même utiliser les valeurs en un nombre limité de points). Étant donnée une estimation de la fonction de survie de base,  $S_0(t)$ , nous combinons  $S_0(t)$  avec le PI afin de prédire les probabilités de survie. Pour éviter une extrapolation des courbes de survie de base au delà de la période d'observation  $t$ , nous devons nous assurer que la période de suivi dans l'ensemble des données de validation n'est pas plus grande que dans l'ensemble des données de base. Si nécessaire, le temps de suivi dans l'ensemble de données de validation devra être tronqué avant ou au temps maximum du jeu de données de base. Puisque nous supposons l'information L3 connue,  $S_0(t)$  a été estimée sur l'ensemble des données de base et est explicitement disponible, par exemple, comme une fonction mathématique d'approximation ou dans un tableau (même pour quelques points de temps). Voici une procédure pour vérifier la calibration graphiquement :

1. Si le modèle est "correct", la fonction de survie de base (correspondant au niveau le plus bas des covariables) devrait être similaire entre les ensembles de données. Nous calculons  $S_0(t)$  dans les données de validation, soit directement à partir de l'approximation mathématique ou, par exemple, par interpolation linéaire de  $S_0(t)$  aux temps observés dans l'ensemble de données de validation.
2. Pour une valeur donnée de  $PI_i$ , calculons la fonction de survie estimée dans l'ensemble des données de validation comme :  $S^{val}(t; PI_i) = S_0(t)^{\exp(PI_i)}$ .
3. Faisons la moyenne des courbes  $S^{val}(t; PI_i)$  sur tous les membres de chaque groupe à risque aux temps observés dans le fichier des données de validation pour obtenir la courbe de survie attendue dans chaque groupe.
4. Graphiquement, superposons les courbes de survie attendue et observée (Kaplan Meier) pour chaque groupe à risque. (Nous pouvons, bien sûr, présenter également les probabilités de survie attendues et observées sous forme de tableau aux points particuliers).

Notons que les étapes 1 et 2 sont effectuées au niveau individuel, les étapes 3 et 4 requièrent les groupes à risque. L'évaluation de la calibration des probabilités de survie au niveau individuel semble impraticable. Un mauvais ajustement peut apparaître sous différentes formes dans le graphique ; par exemple, une sous ou sur estimation des probabilités de survie, ou encore, des prédictions inexactes à des moments particuliers ou dans certains groupes à risque. Enfin, il peut être utile de vérifier l'exactitude de

la fonction de survie de base. Nous supposons qu’une approximation mathématique simple de la fonction de survie de base est disponible. Cette courbe devrait s’appliquer à l’ensemble des données de validation aussi. Il convient aussi de l’évaluer en la comparant avec une estimation de Kaplan-Meier de la fonction de survie de base dans les données de validation. Ceci peut être observé en utilisant des méthodes standards après ajustement sur le modèle de Cox sur les données de validation sans autre covariable que le PI avec les coefficients de régression contraints à 1 (à savoir le modèle  $\ln h(t) = \ln h_0(t) + PI$ ). Cette approche préserve le PI de l’ensemble des données de base sans ré-estimer des coefficients de régression. S’il y a une grande différence entre les deux estimateurs de la fonction de survie de base, c’est donc qu’il y a un mauvais ajustement fondamental du modèle et donc un échec de validation.

Dans notre cas, nous avons les PI ((2.1) et (2.2)) et les groupes à risque. Nous ne pouvons alors appliquer que 6 des 7 étapes présentées précédemment.

## 2.3 Résultats.

### 2.3.1 Comparaison des bases.

Dans cette partie, nous allons comparer la base Optimatch à celles qui ont été utilisées pour la réalisation du DRI et de l’ET-DRI. Nous commencerons tout d’abord par celle du DRI puis nous présenterons celle de l’ET-DRI.

#### 2.3.1.1 Le DRI.

Afin d’évaluer au mieux ce score sur nos données, comparons la répartition des différentes covariables utilisées entre la base ayant servi à la construction du DRI (OPTN) et la base Optimatch (tableaux 2.2 et 2.3).

TABLEAU 2.2 – Différences entre les caractéristiques du donneur et de la transplantation selon les données de la base OPTN (Feng et al. [2006]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de  $p$  correspondent aux tests faits entre les données d’OPTN et celles de la base Optimatch (test du  $\chi^2$  ou comparaison de moyennes).

Caractéristiques	OPTN : 1998-2002	Optimatch : 2009-2013	$p$
Age, (%) :			<0.001
0-17	12.0	1.9	
18-39	39.2	19.8	
40-49	18.7	16.4	
50-59	16.3	18.8	
60-69	9.5	19.8	
$\geq 70$	4.3	23.2	
Race <sup>3</sup> , (%) :			-
Afro-Américain	11.7	0.0	
Autres	2.6	0.0	
Blanc	85.6	100.0	
Cause de décès, (%) :			<0.001

3. Nous considérons tous nos patients comme caucasiens.

Accident cérébro-vasculaire	43.6	59.5	
Trauma	44.6	25.3	
Anoxia	8.6	12.2	
Autres	3.0	3.0	
Don après arrêt cardiaque, (%) :	1.1	0.0	-
Split/ Foie partiel, (%) :	2.0	5.0	<0.001
Sexe, (%) :			<0.001
Homme	59.5	55.3	
Femme	40.5	44.7	
Age, moyenne (sd)	39	54.2(18.4)	-
Taille, moyenne (sd)	171.3(12.4)	169.5(10.0)	<0.001
HBcAb positif, (%) :	4.9	4.5	0.23
Sodium > 170 mEq/L, (%) :	2.6	0.7	<0.001
<b>Facteurs de transplantation</b>	<b>OPTN : 1998-2002</b>	<b>Optimatch : 2009-2013</b>	<b>p</b>
Compatibilité ABO, (%) :			<0.001
Identique	90.6	97.36	
Compatible	8.4	2.61	
Incompatible	1.1	0.03	
Greffe, (%) :			<0.001
Locale	73.3	42.6	
Régionale	21.2	57.4	
Extra-régionale/Nationale	5.5	0.0	
Ischémie froide, moyenne (sd)	8.2(3.8)	8.4(4.4)	0.08
DRI, moyenne (sd)	1.34(-)	1.65(0.40)	-

TABLEAU 2.3 – Différences entre les caractéristiques du receveur selon les données de la base OPTN (Feng et al. [2006]) et celle de la base Optimatch. Les valeurs de  $p$  correspondent aux tests faits entre les données d'OPTN et celles de la base Optimatch (test du  $\chi^2$  ou comparaison de moyennes).

Caractéristiques	OPTN : 1998-2002	Optimatch : 2009-2013	$p$
Age, (%) :			<0.001
18-24	2.4	2.1	
25-34	4.4	3.8	
35-44	16.8	10.9	
45-54	41.7	32.5	
55-64	26.8	41.9	

65+	7.9	8.8	
Femmes , (%) :	35.5	25.6	<0.001
Race <sup>4</sup> , (%) :			-
Afro-Américain	7.7	0.0	
Autres	6.0	0.0	
Blanc	86.3	100.0	
Hépatite C positif, (%) :	39.2	24.5	<0.001
Condition médicale, (%) :			<0.001
en soins intensifs	21.8	13.4	
à l’hôpital (hors soins intensifs)	13.8	14.1	
à domicile	64.4	72.5	
Angor, (%) :	2.3	-	-
Maladie cérébro-vasculaire, (%) :	0.5	-	-
Antécédent de transfusion, (%) :	34.9	-	-
Statut 1 (statut d’urgence), (%) :	8.3	3.7	<0.001
Maintenu en vie artificiellement, (%) :	9.4	-	-
Précédente greffe de foie, (%) :	8.8	7.4	0.005
CMV positif, (%) :	58.3	58.7	0.68
Tumeur trouvée à la TH, (%) :	3.8	-	-
Antécédents de chirurgie abdominale, (%) :	36.8	29.8	<0.001
Inotropes pour le maintien de pression artérielle, (%) :	5.4	-	-
Dialyse, (%) :	4.6	2.9	<0.001
Diabète, (%) :	-	22.8	-
Thrombose de la veine porte, (%) :	2.6	-	-
Encéphalopathie de grade III ou IV, (%) :	28.3	5.4	<0.001
Hépatite B positif, (%) :	6.9	20.0	<0.001
Bilirubinémie (mg/dL), moyenne (sd)	7.09(9.83)	7.00(9.96)	0.61
Créatininémie (mg/dL), moyenne (sd)	1.31(1.08)	0.99(0.60)	<0.001
Albuminémie (g/dL), moyenne (sd)	2.84(0.77)	3.26(2.07)	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (sd)	28.11(11.51)	25.85(4.82)	<0.001
SGOT / ASAT (UI/l), moyenne (sd)	269.87(1000.90)	-	-
Suivi, médiane (années)	3 (min=1)	2.5	

De nombreuses différences apparaissent dans les tableaux 2.2 et 2.3, notamment concernant l’âge du donneur. En effet, dans la base américaine, plus de 40% des donneurs ont moins de 39 ans alors qu’en

4. Nous considérons tous nos patients comme caucasiens.

France cette sous population ne représente que 20%. Cette différence se retrouve bien sûr dans la moyenne d'âge qui est de 39 ans aux Etats-Unis et de 54 ans en France. Ce facteur influence grandement la survie post greffe, que ce soit dans le DRI ou même dans l'ET-DRI.

Nous avons ensuite comparé les scores DRIs obtenus sur la base Optimatch à ceux obtenus sur la base OPTN et celle d'Eurotransplant (figure 2.1). Nous remarquons ici des différences notables de DRI entre les différentes bases. En effet, pour les Etats-Unis l'effectif des patients dans chaque catégorie de DRI semble décroître avec l'augmentation du DRI, alors que pour la base Optimatch, et même celle d'Eurotransplant, c'est plutôt l'observation inverse qui pourrait être faite : très peu de patients ont un DRI bas et beaucoup un DRI élevé ( $> 2$ ).

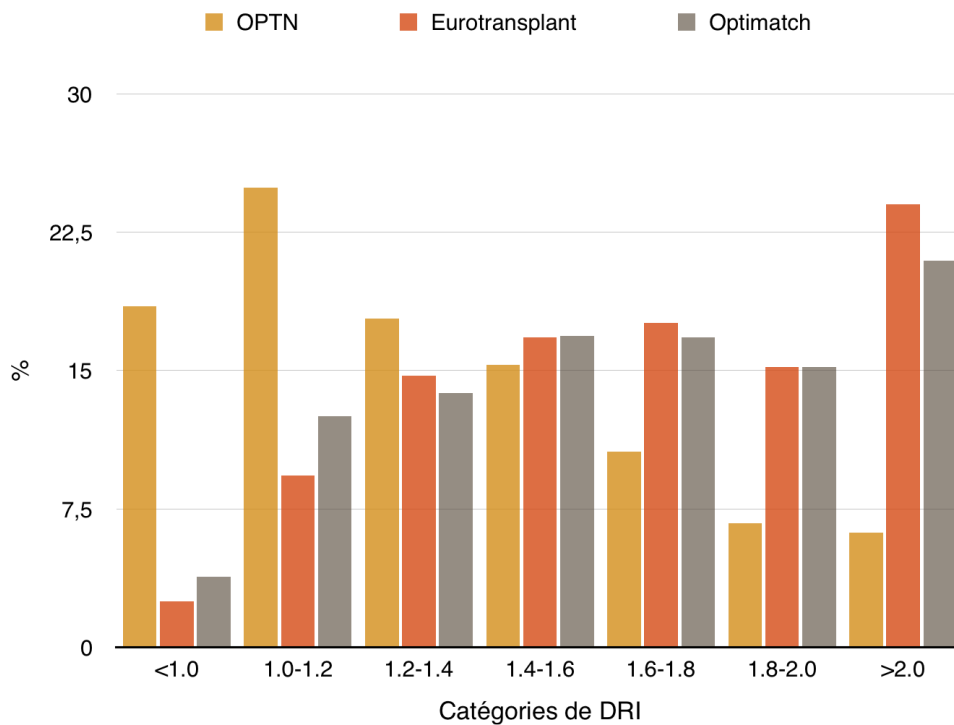


FIGURE 2.1 – Répartition du DRI selon les bases : OPTN, Eurotransplant et Optimatch.

### 2.3.1.2 L'ET-DRI.

Comme précédemment, comparons la répartition des différentes covariables utilisées entre la base ayant servi à la construction de l'ET-DRI (Eurotransplant) et la base Optimatch (tableaux 2.4 et 2.5).

TABLEAU 2.4 – Différences entre les caractéristiques du donneur et de la transplantation entre les données de la base Eurotransplant (Braat et al. [2012]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de  $p$  correspondent aux tests faits entre les données d'Eurotransplant et celles de la base Optimatch (test du  $\chi^2$  ou comparaison de moyennes).

Caractéristiques	Euro : 2003-2007	Optimatch : 2009-2013	$p$
Age, (%) :			<0.001
< 40	28.9	21.9	
40-49	23.1	16.7	

50-59	22.9	18.9	
60-69	16.5	19.5	
≥70	8.7	23.0	
Sexe, (%) :			0.17
Homme	53.8	55.2	
Femme	46.2	44.8	
Cause de décès, (%) :			<0.001
Accident cérébro-vasculaire	63.0	60.4	
Trauma	26.7	24.8	
Anoxie	6.9	11.8	
Autres	3.4	3.1	
Diabète, (%) :	5.0	7.5	<0.001
Hypertension, (%) :	26.7	35.4	<0.001
Malignité, (%) :	0.4	1.8	<0.001
Alcool, (%) :	9.0	15.2	<0.001
Tabac, (%) :	30.9	38.1	<0.001
Drogue, (%) :	2.0	4.1	<0.001
Anticorps anti-hépatite C, (%) :	0.9	0.4	0.006
Anticorps anti-hépatite B, (%) :	5.8	4.5	0.005
Réanimation, (%) :	10.1	100.0	-
Hypotension, (%) :	16.9	-	-
Inotropes, (%) :	81.0	38.8	<0.001
Don après arrêt cardiaque, (%) :	2.1	0	-
Split/ Foie partiel, (%) :	4.4	4.9	0.16
Age (en année), moyenne (sd)	47.6(16.5)	54.0(18.3)	<0.001
Taille (en mètre), moyenne (sd)	173.5(9.4)	169.5(9.8)	<0.001
Poids (en kg), moyenne (sd)	75.9(13.7)	72.7(15.0)	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (sd)	25.1(3.7)	25.2(4.6)	0.11
Dernière natrémie (mmol/L), médiane (étendue)	147(78-196)	146(115-180)	0.03
Natrémie la plus haute (mmol/L), médiane (étendue)	149(121-199)	149(120-180)	0.24
Dernière créatininémie (μmol/L), médiane (étendue)	92.2(4.4-849)	76(20-1000)	<0.001
Créatininémie la plus haute (μmol/L), médiane (étendue)	103(2.5-1186)	89(20-1000)	<0.001
Dernières ASAT/SGOT (UI/L), médiane (étendue)	67.5(1-2684)	39(0-2000)	<0.001
ASAT/SGOT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	96(1-7366)	51(9-2000)	<0.001
Dernières ALAT/SGPT (UI/L), médiane (étendue)	54.5(1-5300)	27(0-2000)	<0.001
ALAT/SGPT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	75.1(1-13,572)	33(1-2000)	<0.001
Dernière bilirubinémie totale (μmol/L), médiane (étendue)	13(1.5-102)	10(0-150)	<0.001

Bilirubinémie totale la plus haute ( $\mu\text{mol/L}$ ), médiane (étendue)	14.3(1.5-102)	12(1-150)	<0.001
Dernières phosphatases alcalines (UI/L), médiane (étendue)	86.0(3-6617)	63(0-400)	<0.001
Phosphatases alcalines les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	92.3(3-6617)	72(0.8-400)	<0.001
Dernières GGT (UI/L), médiane (étendue)	68.4(1-1970)	30(0-1477)	<0.001
GGT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	76.8(1-1970)	36(1-1835)	<0.001
Réanimation/ICU <sup>5</sup> (jours), médiane (étendue)	4.7(0.5-72)	2(0-85)	<0.001
Facteur de transplantation	Euro : 2003-2007	Opti : 2009-2013	p
Compatibilité ABO, (%) :	99.97	99.91	0.46
Type d'allocation, (%) :			<0.001
Normale	77.5	94.1	
"Rescue"	22.5	5.9	
Greffe, (%) :			<0.001
Locale	10.3	40.1	
Régionale	35.2	59.9	
Extra-régionale/Nationale	54.5	-	
Ischémie froide, moyenne (sd)	9.7(2.9)	8.4(4.9)	<0.001
DRI, moyenne (sd)	1.71(0.42)	1.65(0.40)	<0.001
ET-DRI, moyenne (sd)	-	1.63(0.37)	

TABLEAU 2.5 – Différences entre les caractéristiques du receveur entre la base de données Eurotransplant (Braat et al. [2012]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de  $p$  correspondent aux tests faits entre les données d'Eurotransplant et celles de la base Optimatch (test du  $\chi^2$  ou comparaison de moyennes).

Caractéristiques	Euro : 2003-2007	Optimatch : 2009-2013	$p$
Age, (%) :			<0.001
18-39	14.9	11.0	
40-49	24.8	20.7	
50-59	35.8	39.4	
60-69	23.6	28.4	
$\geq 70$	0.9	0.5	
Sexe, (%) :			<0.001
Homme	64.4	73.5	
Femme	35.6	26.5	
Diagnostic, (%) :			<0.001

5. En France, le passage en soins intensifs est calculé selon le nombre de nuit passée.

Cirrhose biliaire primitive	4.3	1.6	
Cholangite sclérosante primitive	6.6	2.7	
Atrésie des voies biliaires	0.2	0.2	
Autres diagnostics cholestatiques	1.1	0.2	
Cirrhose auto-immune	2.3	1.9	
Cirrhose cryptogénique	6.1	1.4	
Cirrhose post-alcoolique	18.8	29.9	
Hépatite B cirrhose	3.5	2.6	
Hépatite C cirrhose	9.0	10.6	
Cirrhose post-hépatique	8.0	0.1	
Autres cirrhoses	5.9	2.3	
Maladie métabolique du foie	3.6	2.4	
Insuffisance hépatique aiguë	8.5	4.9	
Carcinome hépatocellulaire/tumeurs malignes	12.7	28.2	
Maladie du foie vasculaire	1.9	0.3	
Autres / inconnue	7.5	10.8	
Statut d’urgence, (%) :	15.8	8.6	<b>&lt;0.001</b>
MELD, (%) :			-
6-14	14.6	36.9	
15-24	13.0	26.6	
≥ 25	13.6	36.5	
inconnu	58.8	0	
Antécédent de greffe de foie, (%) :	14.4	10.6	<b>&lt;0.001</b>
Age, moyenne (sd)	51.0(11.2)	53.1(10.5)	<b>&lt;0.001</b>
MELD, moyenne (sd)	20.3(10.0)	20.8(11.1)	<b>0.03</b>
Suivi, médiane (années)	2.5	2.5	

Dans ces tableaux 2.4 et 2.5 nous remarquons plusieurs différences. Notamment encore sur l’âge des donneurs. En effet, en France les donneurs âgés de plus de 70 ans sont assez nombreux (23% contre 8.7% pour Eurotransplant). Il existe aussi des différences conséquentes pour la covariable Hors Tour/”Rescue allocation” ou encore pour le passage en réanimation (100% des donneurs français passent en réanimation). Concernant le receveur, il y avait un pourcentage important de MELD inconnu du côté d’Eurotransplant et nous avons essayé de reproduire aux mieux leurs différents diagnostics.

Nous avons ensuite, comme pour le DRI, comparé les scores ET-DRI obtenus sur la base Optimatch avec ceux obtenus sur celle d’Eurotransplant (figure 2.2). La répartition de l’ET-DRI au sein des deux bases semblent correspondre. Dans la base d’Eurotransplant il y a tout de même un peu moins du tiers de leurs patients qui a un score supérieur à 2, alors que dans la base Optimatch il y en a moitié moins.

*Remarque 2.5.* La définition du MELD et le calcul de ce dernier est donné dans l’Annexe A.



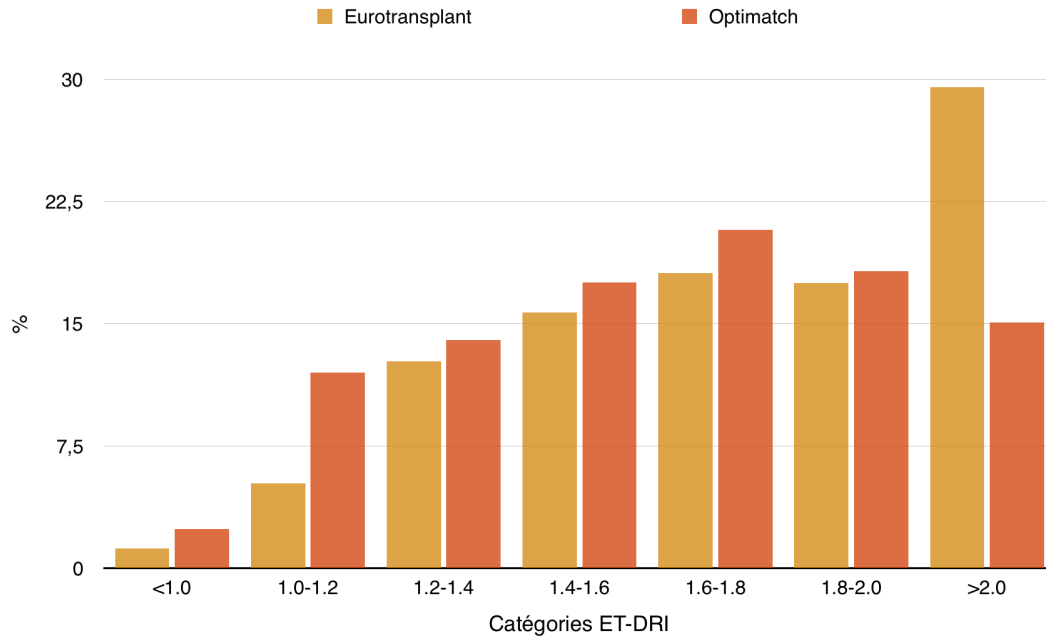


FIGURE 2.2 – Répartition de l'ET-DRI selon les bases : Eurotransplant et Optimatch.

### 2.3.2 Validation externe du DRI.

Dans l'article de [Feng et al. \[2006\]](#), le modèle ayant servi à la construction du score DRI est un modèle de Cox basé sur plusieurs covariables (tableaux 2.2 et 2.3) : (celles servant à établir le score avec quelques covariables d'ajustement notamment celles du receveur)

- Donneur : âge, don après arrêt cardiaque (oui/non), cause de décès (Accident cérébro-vasculaire, Trauma, Anoxie, Autres), foie "splité" (oui/non), taille, sexe, natrémie ( $\leq 170$  mEq/L ou  $>170$  mEq/L), statut anticorps anti-hépatite B core virus (HBc) (+/-). {race}
- Receveur : âge, sexe, IMC, statut anticorps anti-HBc (+/-), statut anticorps anti-hépatite C virus (HCv) (+/-), statut anticorps anti-CytoMégaloVirus (CMV) (+/-), antécédent de transplantation (oui/non), antécédent de chirurgie abdominale (oui/non), diabète (oui/non), bilirubinémie, albuminémie, créatininémie, dialyse à la TH (oui/non), statut médical (soins intensifs, hôpital, domicile), Statut 1 (super-urgence oui/non), Encéphalopathie grade III or IV (oui/non). {race, angor, maladie cérébro-vasculaire, transfusion au moment de l'inscription, ASAT/SGOT, tumeur identifiée durant la TH, maintien en vie artificiellement, inotropes, thrombose de la veine porte}
- Transplantation : Compatibilité ABO, type de greffe (locale, régionale, nationale), durée d'ischémie froide.

Les covariables entre accolades représentent les covariables absentes dans la base Optimatch.

Nous avons appliqué la méthode de [Royston and Altman \[2013\]](#) sur la base construite pour la validation du DRI décrite dans la section 2.1.1.

#### 2.3.2.1 Étape 1 : Régression sur l'index pronostique (ici $\ln(\text{DRI})$ ) dans le fichier de validation.

Nous avons dans cette partie mis en place un modèle de Cox contenant  $\ln(\text{DRI})$  (c'est à dire l'index pronostique (PI) : comme le DRI lui-même est défini comme l'exponentielle d'un score de risque linéaire, le DRI a été remis à l'échelle linéaire originale) et les covariables sus-citées ayant servi à l'ajustement

du modèle (non celles qui ont servies à élaborer le DRI). Le modèle est alors de la forme simplifiée ;  $\beta_{DRI} \ln(DRI) + \beta_{ajustement} \mathbf{X}$ . Grâce à ce modèle, nous avons pu déterminer le coefficient  $\widehat{\beta}_{DRI}$  de la covariable  $\ln(DRI)$  : 0.57 (écart type (ET) : 0.15). Nous avons ensuite testé son égalité à 1 en effectuant un test du rapport de vraisemblance entre le modèle précédent et le même modèle à une différence près : le coefficient de  $\ln(DRI)$  était fixé à 1 (à l’aide de la fonction `offset` dans R). Nous avons ainsi pu tester l’égalité suivante :  $\widehat{\beta}_{DRI}=1$ . Ce test s’est révélé être très significatif (valeur de  $p < 0.01$ ) ce qui signifie que  $\widehat{\beta}_{DRI} \neq 1$ .

La discrimination semble donc être insuffisante.

*Remarque 2.6.* La meilleure manière de valider le DRI (et l’ET-DRI) aurait été de connaître l’intégralité des coefficients composant ce score (ceux du donneur mais aussi ceux des covariables ayant servi à l’ajustement). Ne connaissant pas ces coefficients, nous avons utilisé les mêmes covariables d’ajustement que dans le modèle original et avons alors émis l’hypothèse que les valeurs des  $\beta_{ajustement}$  obtenues sur la base Optimatch étaient les mêmes que celles obtenues dans l’article original de [Feng et al. \[2006\]](#). Le fait de ne pas ajuster sur ces covariables serait une erreur et présupposerait alors que leur valeur est égale à 0 (travail publié [Winter et al. \[2017a\]](#)).

### 2.3.2.2 Étape 2 : Vérification de l’erreur/ajustement du modèle.

Nous voulons ici tester cette égalité  $\beta^* = 0$  (cf équation (2.3)) c’est à dire si une ou plusieurs des covariables du DRI a/ont besoin d’un ajustement. Pour cela, nous avons mis en place deux modèles :

- 1)  $\beta_{DRI} \ln(DRI) + \beta_{ajustement} \mathbf{X}$
- 2)  $\beta_{DRI} \ln(DRI) + \beta_{ajustement} \mathbf{X} + \beta^* \mathbf{Z}$

avec  $\mathbf{X}$  les covariables d’ajustement et  $\mathbf{Z}$  les covariables ayant servi à la construction du DRI.

Dans ces modèles, nous pouvons remarquer que : le  $\beta_{DRI}$  est fixé à 1 et que les  $\beta_{ajustement}$  ont été estimés grâce au modèle 1 puis fixés à leur valeur estimée dans le modèle 2. Ainsi, nous avons alors effectué un test de rapport de vraisemblance entre ces deux modèles qui nous permet de tester l’égalité suivante :  $\beta^* = 0$ . La valeur de  $p$  obtenue est la suivante : 0.28. Ainsi, nous pouvons en conclure que pour un risque de première espèce à 5%, les coefficients  $\beta^*$  ne sont pas différents de 0.

Nous avons ensuite analysé l’hypothèse de la proportionnalité des risques à l’aide des résidus de Schoenfeld. Hormis pour la covariable suivante : statut anticorps anti-HCv (+/-), l’hypothèse de proportionnalité des risques semble respectée.

En fixant les  $\beta_{ajustement}$  à leurs valeurs estimées dans le modèle 1, nous avons émis ici la même hypothèse que dans la remarque 2.6. Encore une fois, le meilleur moyen de procéder aurait été de connaître l’intégralité des coefficients composant ce score.

### 2.3.2.3 Étape 3 : Les mesures de discrimination.

Le c-index de concordance de [Harrell et al. \[1982\]](#), la statistique de concordance K de [Gönen and Heller \[2005\]](#), et le  $R_D^2$  de [Royston and Sauerbrei \[2004\]](#) sont donnés dans le tableau 2.6.

TABLEAU 2.6 – Mesures de discrimination sur la base de validation avec et sans  $\beta_{DRI}$  fixé à 1.

Mesure	Estimation avec $\beta_{DRI}$ non fixé (SE)	Estimation avec $\beta_{DRI}=1$ (SE)
c-index	0.603 (0.010)	0.601 (0.010)
K statistique	0.595 (0.008)	0.608 (0.006)
Variation expliquée ( $R_D^2$ )	0.442 (0.024)	0.442 (0.024)

### 2.3.2.4 Étape 4 : Courbes de Kaplan Meier pour les groupes à risque.

Nous n'avons pas accès aux courbes de survie par groupe dans l'article de [Feng et al. \[2006\]](#), mais avons tout de même la répartition par groupe ainsi que la survie par groupe à 3 mois, 1 an et 3 ans (tableau 2.7).

TABLEAU 2.7 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans selon le DRI ([Feng et al. \[2006\]](#)).

DRI	%	Survie du greffon		
		3 mois	1 an	3 ans
0.0 < DRI ≤ 1.0	18.5	91.9 (91.0-92.7)	87.6 (86.6-88.7)	81.2 (79.9-82.6)
1.0 < DRI ≤ 1.1	13.6	90.3 (89.2-91.4)	85.0 (83.7-86.3)	78.7 (77.1-80.3)
1.1 < DRI ≤ 1.2	11.4	89.9 (88.7-91.1)	83.6 (82.1-85.1)	75.3 (73.4-77.3)
1.2 < DRI ≤ 1.3	9.4	88.5 (87.1-89.9)	83.2 (81.5-84.8)	75.3 (73.2-77.4)
1.3 < DRI ≤ 1.4	8.4	88.8 (87.4-90.3)	82.3 (80.5-84.1)	74.1 (71.8-76.3)
1.4 < DRI ≤ 1.5	8.1	86.4 (84.8-88.0)	79.7 (77.8-81.6)	71.1 (68.8-73.4)
1.5 < DRI ≤ 1.6	7.2	86.3 (84.5-88.0)	79.9 (77.9-82.0)	70.6 (68.1-73.1)
1.6 < DRI ≤ 1.8	10.6	84.4 (82.9-85.9)	76.9 (75.1-78.7)	66.8 (64.7-69.0)
1.8 < DRI ≤ 2.0	6.7	83.4 (81.4-85.3)	75.8 (73.6-78.1)	65.6 (62.9-68.4)
2.0 < DRI	6.2	80.3 (78.1-82.6)	71.4 (68.8-74.1)	60.0 (56.9-63.2)
Survie globale <sup>6</sup>	100	87.9	81.8	73.6
Survie globale corrigée <sup>7</sup>	100	85.3	78.2	68.8

Dans le tableau 2.7, nous observons une décroissance de la survie avec l'augmentation du DRI. Les groupes semblent être discriminants.

Nous avons alors créé le même tableau avec nos données (tableau 2.8) et avons tracé les courbes de survie par groupe à risque (figure 2.3); même si aucune comparaison n'est possible avec les courbes dans la base de construction du DRI.

D'après la figure 2.3, nous constatons que les courbes sont enchevêtrées. Les groupes ne semblent pas être discriminants. Cette remarque est aussi valable pour le tableau 2.8, où nous n'observons aucune décroissance de survie avec l'augmentation du DRI, et donc du risque, comme nous l'avons remarqué dans le tableau 2.7.

Puisque les répartitions par DRI (figure 2.1) étaient différentes dans les deux ensembles de données, OPTN et Optimatch, nous avons fait une standardisation directe sur les populations jointes afin de gommer l'effet DRI. Après avoir créé de nouvelles classes pour le DRI en standardisant (seuil centré réduit avec valeur estimée), nous avons réduit et centré les valeurs obtenues sur notre base (avec notre moyenne et écart type (ET)) et répartis les patients dans les nouvelles classes de DRI standardisées. Nous constatons alors qu'un nombre important de patients de groupe supérieur avant standardisation passent dans des groupes moins à risque après standardisation. La survie du groupe à bas DRI en France est moins bonne que celle observée dans la base OPTN. Nous avons constaté que la survie à 3 mois, 1 an, et 3 ans, des groupes à DRI intermédiaire avant standardisation était de même ordre ou parfois supérieure (groupe 6) à celle du groupe le moins à risque. Le résultat obtenu n'est pas contradictoire puisque des patients du groupe 6, par exemple, ont pu passer dans le groupe le moins à risque après standardisation. Après standardisation, les analyses de survie à 3 mois, 1 an et 3 ans confirment une meilleure survie sur

6. Moyenne pondérée

7. Moyenne pondérée par les effectifs de la base Optimatch

TABLEAU 2.8 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l’aide de l’estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI dans la base Optimatch.

Groupe	DRI	%	Survie du greffon		
			3 mois	1 an	3 ans
0	$0.0 < \text{DRI} \leq 1.0$	3.8	91.5 (87.0-96.2)	85.8 (80.2-91.8)	78.3 (71.3-85.9)
1	$1.0 < \text{DRI} \leq 1.1$	6.3	90.4 (86.7-94.3)	85.6 (81.1-90.2)	80.1 (75.0-85.6)
2	$1.1 < \text{DRI} \leq 1.2$	6.3	88.3 (84.3-92.6)	84.0 (79.4-88.8)	76.8 (71.3-82.7)
3	$1.2 < \text{DRI} \leq 1.3$	6.6	91.7 (88.3-95.3)	87.6 (83.5-91.9)	77.0 (71.4-83.0)
4	$1.3 < \text{DRI} \leq 1.4$	7.2	91.3 (88.0-94.8)	82.6 (78.2-87.3)	75.0 (69.6-80.8)
5	$1.4 < \text{DRI} \leq 1.5$	8.1	90.2 (86.9-93.7)	84.5 (80.4-88.7)	77.1 (72.2-82.4)
6	$1.5 < \text{DRI} \leq 1.6$	8.8	92.6 (89.8-95.5)	88.3 (84.9-91.9)	80.4 (76.0-85.2)
7	$1.6 < \text{DRI} \leq 1.8$	16.8	90.9 (88.7-93.2)	85.8 (83.0-88.6)	78.4 (75.1-81.9)
8	$1.8 < \text{DRI} \leq 2.0$	15.2	86.4 (83.6-89.3)	80.6 (77.4-84.0)	70.9 (66.9-75.1)
9	$2.0 < \text{DRI}$	20.9	88.8 (86.6-91.1)	81.2 (78.4-84.0)	74.3 (71.1-77.6)
Survie globale		100	89.8	83.9	76.1

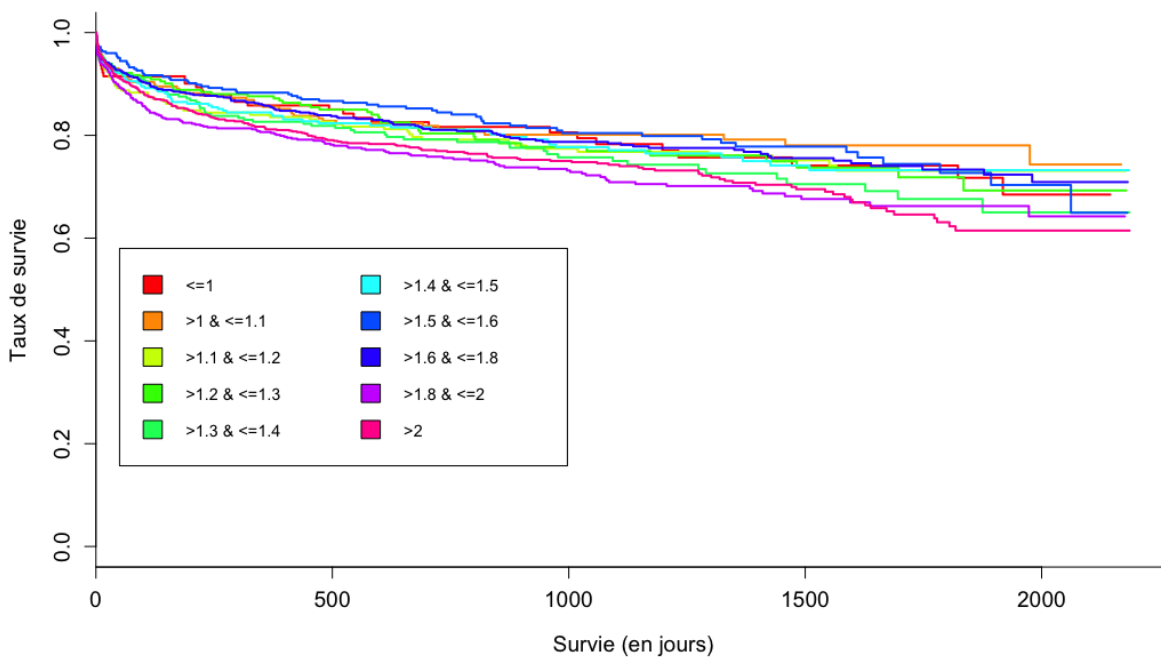


FIGURE 2.3 – Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque dans les données de validation (les codes couleurs réfèrent aux classes de DRI).

le bras français pour les patients ayant été greffés avec des donneurs à DRI élevé (cf Annexe B tableau B.1).

### 2.3.2.5 Étape 5 : Log-rank et valeurs de $p$ .

Cette étape n’a pas été réalisée car non recommandée par les auteurs [Royston and Altman \[2013\]](#).

### 2.3.2.6 Étape 6 : Hazard ratios entre groupes à risque.

TABLEAU 2.9 – Hazard ratios entre les groupes à risque sur la base de validation.

	HR	intervalles de confiance
HR : groupe 0 vs 1	0.89	0.57-1.39
HR : groupe 0 vs 2	1.02	0.66-1.57
HR : groupe 0 vs 3	1.02	0.67-1.58
HR : groupe 0 vs 4	1.18	0.78-1.78
HR : groupe 0 vs 5	1.02	0.67-1.54
HR : groupe 0 vs 6	0.91	0.60-1.38
HR : groupe 0 vs 7	0.99	0.68-1.44
HR : groupe 0 vs 8	1.34	0.92-1.95
HR : groupe 0 vs 9	1.29	0.90-1.87

Dans le tableau 2.9, nous avons répertorié les HRs par groupe à risque. Chacun de ces HRs est exprimé en fonction du groupe le moins à risque (le groupe 0). Aucun est significatif.

### 2.3.2.7 Étape 7 : Calibration et fonction de risque de base.

Cette étape est non applicable dans notre cas. En effet,  $S_0(t)$  n'était pas disponible dans l'article de construction du DRI.

## 2.3.3 Validation externe de l'ET-DRI.

Comme pour Feng et al. [2006], dans l'article de Braat et al. [2012], le modèle ayant servi à la construction du score ET-DRI est un modèle de Cox basé sur plusieurs covariables (tableaux 2.4 et 2.5) : (celles servant à établir le score avec quelques covariables d'ajustement)

- Donneur : l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'IMC, la cause du décès (CVA, les traumatismes, l'anoxie et autres), un séjour en soins intensifs (en jour), le plus récent et le plus élevé des taux sériques de : sodium, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, la bilirubinémie, la créatininémie, les GGT et les phosphatases alcalines (PAL), les antécédents de diabète sucré, l'hypertension artérielle, un cancer, l'usage de drogues, l'alcool, le tabagisme, le statut anticorps anti-hépatite C (+/-), le statut anticorps anti-HBc (+/-), le statut Virus d'Immuno-Déficiência Humaine (VIH) (contre-indication réglementaire au prélèvement en France), période hypotensive, réanimation, l'administration d'inotropes (dobutamine, dopamine, noradrénaline, adrénaline), don après une mort cardiocirculatoire, et "split"/greffe partielle du foie.
- Receveur : l'âge, le sexe, l'état d'urgence en cas de transplantation (transplantable / haute urgence), le diagnostic (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, atrophie des voies biliaires, autres cholestases, cirrhose auto-immune, cirrhose cryptogénique, cirrhose post-alcoolique, cirrhose sur hépatite B, cirrhose sur hépatite C, cirrhose post-hépatite, autres cirrhoses, maladie métabolique du foie, maladie vasculaire du foie, insuffisance hépatique aiguë, carcinome hépatocellulaire, autres / inconnue), la première transplantation ou retransplantation et le dernier MELD avant la TH.
- Transplantation : type de greffe (locale, régionale, nationale), compatibilité ABO et le temps total d'ischémie froide, "rescue allocation" (les donneurs "hors tour" en France)<sup>6</sup>, {solution de perfusion

6. après au moins trois refus en raison de sa mauvaise qualité, l'organe peut être offert à un centre et donc à un patient

d’organes}.

Les covariables entre accolades représentent les covariables absentes dans la base Optimatch.

Nous avons appliqué la méthode de [Royston and Altman \[2013\]](#) comme précédemment (2.3.2) sur la base construite pour la validation de l’ET-DRI décrite dans la section 2.1.1.

**2.3.3.1 Étape 1 : Régression sur l’index pronostique (ici  $\ln(\text{ET-DRI})$ ) dans le fichier de validation.**

Nous avons dans cette partie mis en place un modèle de Cox contenant  $\ln(\text{ET-DRI})$  avec les covariables sus-citées ayant servi à l’ajustement du modèle. Le coefficient  $\hat{\beta}_{\text{ET-DRI}}$  obtenu est 0.64 (ET : 0.16). Nous avons ensuite testé son égalité à 1 comme précédemment. Le coefficient s’est révélé être différent de 1 de manière significative ( $p = 0.02$ ).

La discrimination apparaît médiocre.

La même remarque (2.6) que précédemment s’applique pour cette méthode et pour la suivante.

**2.3.3.2 Étape 2 : Vérification de l’erreur/ajustement du modèle.**

Nous voulons ici tester cette égalité  $\beta^* = 0$  (cf équation (2.3)) c’est à dire si une ou plusieurs des covariables de l’ET-DRI a/ont besoin d’un ajustement. La valeur de  $p$  du test obtenue était significative ( $p < 0.001$ ). Ainsi nous pouvons en conclure qu’au risque de première espèce de 5%, les  $\beta^*$  sont différents de 0. Certaines covariables de l’ET-DRI semblent donc manquer d’ajustement.

Nous avons ensuite regardé l’hypothèse de proportionnalité des risques à l’aide des résidus de Schoenfeld. Hormis pour les covariables suivantes : sexe du receveur, maladie du receveur et GGT les plus élevés du donneur, l’hypothèse de proportionnalité des risques était respectée.

**2.3.3.3 Étape 3 : Les mesures de discrimination.**

Le c-index de concordance de [Harrell et al. \[1982\]](#), la statistique de concordance K de [Gönen and Heller \[2005\]](#), et le  $R_D^2$  de [Royston and Sauerbrei \[2004\]](#) sont donnés dans le tableau 2.10.

TABLEAU 2.10 – Mesures de discrimination sur la base de validation avec  $\beta_{\text{ET-DRI}}$  fixé ou pas à 1.

Mesure	Estimation avec $\beta_{\text{ET-DRI}}$ non fixé (SE)	Estimation avec $\beta_{\text{ET-DRI}}=1$ (SE)
c-index	0.623 (0.009)	0.622 (0.009)
K statistique	0.617 (0.007)	0.623 (0.006)
Variation expliquée ( $R_D^2$ )	0.501 (0.019)	0.498 (0.019)

**2.3.3.4 Étape 4 : Courbes de Kaplan Meier pour les groupes à risque.**

Nous n’avons pas accès aux courbes de survie par groupe dans l’article de [Braat et al. \[2012\]](#), mais avons tout de même la répartition par groupe ainsi que la survie par groupe à 3 mois, 1 an et 3 ans (tableau 2.11).

Dans le tableau 2.11, nous observons une décroissance de la survie avec l’augmentation de l’ET-DRI. Les groupes ne sont pas très homogènes. En effet, les deux premiers groupes représentent moins de 7% de la population alors que le dernier en fait plus à 30% à lui seul.

Nous avons présenté nos données de manière analogue dans le tableau 2.12.

D’après la figure 2.4, nous constatons que la discrimination n’est pas très bonne. En effet, les courbes sont enchevêtrées. Le groupe le moins à risque manque d’effectif. En revanche, il semble tout de même y

TABLEAU 2.11 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans selon l'ET-DRI (Braat et al. [2012]).

ET-DRI	%	Survie du greffon		
		3 mois	1 an	3 ans
$0.0 < \text{ET-DRI} \leq 1.0$	1.2	90.3 (97.9-82.7)	83.6 (93.2-74.0)	81.6 (91.6-71.6)
$1.0 < \text{ET-DRI} \leq 1.2$	5.2	87.6 (91.8-83.4)	81.9 (86.7-77.1)	75.0 (80.8-69.2)
$1.2 < \text{ET-DRI} \leq 1.4$	12.7	84.0 (87.0-81.0)	76.5 (79.9-73.1)	70.1 (74.1-66.1)
$1.4 < \text{ET-DRI} \leq 1.6$	15.7	84.2 (86.8-81.6)	78.0 (81.0-75.0)	69.6 (73.2-66.0)
$1.6 < \text{ET-DRI} \leq 1.8$	18.1	81.2 (83.8-78.6)	73.6 (76.6-70.6)	65.7 (69.1-62.3)
$1.8 < \text{ET-DRI} \leq 2.0$	17.5	82.4 (85.0-79.8)	71.1 (76.1-70.1)	61.2 (64.8-57.6)
$2.0 < \text{ET-DRI}$	29.5	77.7 (79.9-75.5)	67.5 (69.9-65.1)	58.2 (61.0-55.4)
Survie globale	100	81.6	72.9	64.5
Survie globale corrigée	100	82.8	74.6	66.5

TABLEAU 2.12 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de ET-DRI dans la base Optimatch.

Groupe	ET-DRI	%	Survie du greffon		
			3 mois	1 an	3 ans
0	$0.0 < \text{ET-DRI} \leq 1.0$	2.4	89.1 (83.5-95.1)	82.7 (76.0-90.1)	78.0 (70.3-86.5)
1	$1.0 < \text{ET-DRI} \leq 1.2$	12	89.9 (87.4-92.5)	84.6 (81.6-87.6)	77.1 (73.5-80.9)
2	$1.2 < \text{ET-DRI} \leq 1.4$	14	90.7 (88.5-93.0)	84.3 (81.5-87.2)	75.8 (72.3-79.4)
3	$1.4 < \text{ET-DRI} \leq 1.6$	17.5	88.8 (86.7-91.1)	83.8 (81.3-86.4)	76.2 (73.1-79.3)
4	$1.6 < \text{ET-DRI} \leq 1.8$	20.8	87.4 (85.3-89.5)	81.2 (78.8-83.8)	74.7 (71.8-77.6)
5	$1.8 < \text{ET-DRI} \leq 2.0$	18.2	87.8 (85.6-90.1)	80.5 (77.8-83.2)	72.3 (69.2-75.6)
6	$2.0 < \text{ET-DRI}$	15.1	87.4 (84.9-89.9)	79.9 (77.0-83.0)	71.3 (67.8-75.0)
Survie globale		100	88.5	82.2	74.5

avoir une décroissance de survie avec l'augmentation de l'ET-DRI. À partir du tableau 2.12, on note qu'il n'y a pas de décroissance de la survie avec l'augmentation de l'ET-DRI comme observé dans le tableau 2.11.

Comme pour le DRI, nous avons effectué la même standardisation pour l'ET-DRI (cf Annexe B tableau B.2).

### 2.3.3.5 Étape 5 : Log-rank et valeurs de $p$ .

Cette étape n'a pas été réalisée car non recommandée par les auteurs Royston and Altman [2013].

### 2.3.3.6 Étape 6 : Hazard ratios entre groupes à risque.

Dans le tableau 2.13, nous avons répertorié les HRs par groupe à risque. Chacun de ces HRs est exprimé en fonction du groupe le moins à risque (le groupe 0). Aucun n'est significatif.

### 2.3.3.7 Étape 7 : Calibration et fonction de risque de base.

Non applicable dans notre cas ( $S_0(t)$  non disponible dans l'article de construction de l'ET-DRI).

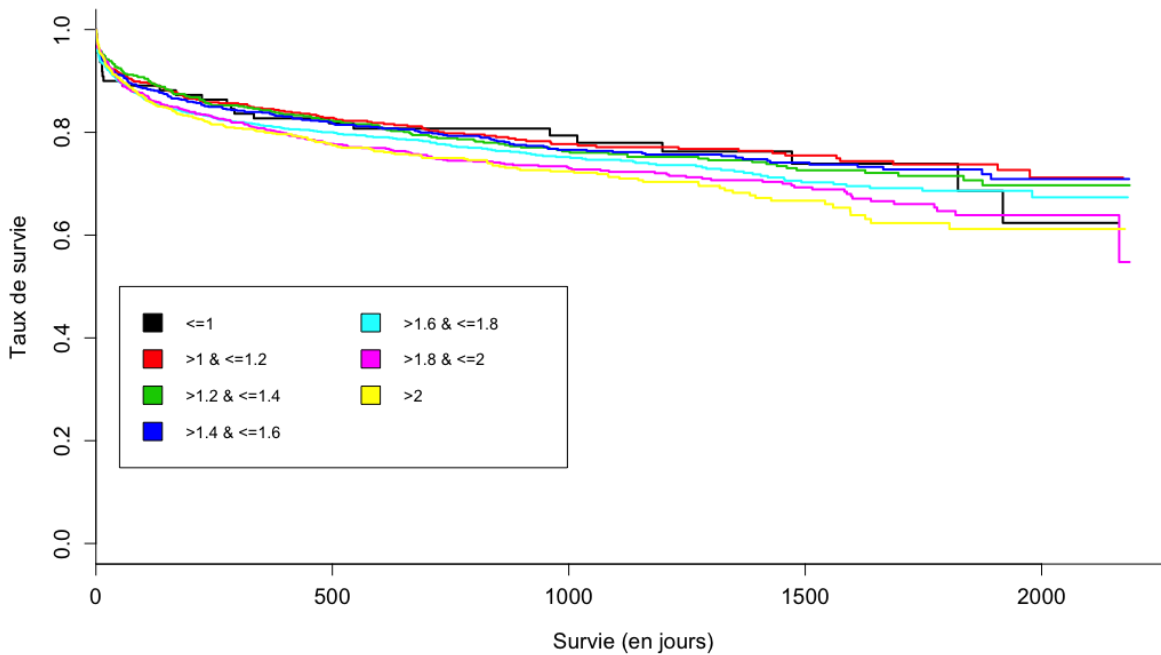


FIGURE 2.4 – Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque pour les données de validation (les codes couleurs correspondent à différentes valeurs de l’ET-DRI).

TABLEAU 2.13 – Hazard ratios entre groupes à risque sur la base de validation.

	HR	intervalles de confiance
HR : groupe 0 vs 1	0.87	0.54-1.41
HR : groupe 0 vs 2	0.98	0.61-1.57
HR : groupe 0 vs 3	0.93	0.58-1.49
HR : groupe 0 vs 4	1.05	0.66-1.67
HR : groupe 0 vs 5	1.18	0.74-1.88
HR : groupe 0 vs 6	1.23	0.77-1.96

## 2.4 Discussion.

Dans ce chapitre, le but était d’effectuer une validation externe, sur la base Optimatch, de deux scores donneur : le DRI et l’ET-DRI. La validation externe d’un modèle permet d’évaluer ses performances sur une base de données indépendante. Grâce aux étapes de validation externe (Royston and Altman [2013]), nous avons pu en conclure que les deux DRIs n’étaient pas valides sur la base de données française. Ce résultat ne doit pas être interprété comme un échec du modèle, bien qu’il souligne le fait que pour être utilisé en pratique clinique, un score pronostique doit être validé et démontrer son efficacité (Royston and Altman [2013]). Compte tenu des différences entre les trois populations étudiées, ce résultat semble en effet inévitable. Cependant, à notre avis, notre démonstration était nécessaire avant de développer un nouveau modèle adaptatif pour un indice de risque donneurs.

Pour le DRI, la pente du PI était inférieure à 1 et significativement différente de 1, donc la discrimination n’était pas suffisante. Comme l’estimation des coefficients  $\beta^*$  n’était pas différente de 0, nous



avons émis l’hypothèse que cette discrimination insuffisante était probablement due à des covariables non incluses dans le DRI. Le fait d’avoir fixé le  $\beta_{\text{DRI}}$  à 1, alors qu’il est différent de 1, a pu alors être à l’origine d’une sorte de compensation. L’hypothèse de proportionnalité des risques n’a pas été vérifiée pour toutes les covariables, à savoir pour le statut de l’hépatite C. Cela signifie que l’hypothèse requise pour le modèle n’a pas été respectée, ce qui nuit à l’interprétation du modèle. En l’absence de mesures de discrimination pour l’ensemble des données de construction, nous n’avons pas pu tirer de conclusions sur les résultats du tableau 2.6. Cependant, ces mesures semblaient acceptables pour des données de survie. Les courbes de Kaplan Meier (Kaplan and Meier [1958]) n’étaient pas disponibles pour les groupes à risque de DRI dans les données de construction. Seules les survies à 3 mois, 1 an et 3 ans étaient disponibles selon les groupes à risque de DRI. Ces groupes n’étaient pas appropriés pour nos données comme nous l’avons constaté sur la figure 2.3. Encore une fois, il y avait un manque de discrimination. En effet, il n’y a pas eu de diminution de la survie selon les différents groupes DRI (tableau 2.8). De plus, il y avait un manque de calibration apparent : la survie, selon les groupes à risque de DRI, n’était pas cohérente dans les deux ensembles de données (ensembles de données de construction, tableau 2.7, et de validation, tableau 2.8). Enfin, les HRs pour les différents groupes DRI ont confirmé les résultats obtenus lors des étapes précédentes. Les survies des différents groupes DRI n’étaient pas significativement différentes : le risque n’a pas augmenté comme prévu lors de la comparaison du groupe 0 avec les autres groupes (tableau 2.9). Il n’y avait aucune différence significative de mortalité/perde de greffon entre les groupes.

Pour l’ET-DRI, la pente sur le PI était également inférieure à 1 et significativement différente de 1, la discrimination n’était donc pas suffisante. Nous avons constaté qu’un ou plusieurs des coefficients  $\beta^*$  étaient différents de 0. Il y avait donc un manque d’ajustement pour les covariables inclus dans l’ET-DRI. L’hypothèse de proportionnalité des risques n’a pas été vérifiée pour toutes les covariables. En l’absence de statistiques  $K$  et de  $R_D^2$  sur l’ensemble des données de construction, nous n’avons pu tirer de conclusions pour ces deux mesures, sauf qu’elles semblaient raisonnables. Cependant, le c-index était disponible dans les données de construction. La valeur du c-index de l’ET-DRI était de 0,624 (et = 0,008) et celle du c-index corrigé par validation croisée était de 0,613. Notre c-index était très similaire (0,622, et = 0,009). Comme dans la validation DRI, nous ne disposons seulement que de la survie à 3 mois, 1 an et 3 ans pour chaque groupe à risque ET-DRI (tableau 2.11). Un manque de discrimination et de calibration apparente ont été observés (tableau 2.12). Pour les HRs des groupes à risque ET-DRI, la survie entre les différents groupes n’était pas différente (tableau 2.13). Il n’y avait aucune différence significative de mortalité/perde de greffe entre les groupes.

Puisque les répartitions par DRI et ET-DRI, respectivement, étaient différentes, nous avons fait une standardisation directe sur les populations jointes afin de gommer l’effet DRI (ou ET-DRI). Après standardisation, les analyses de survie à 3 mois, 1 an et 3 ans confirment une meilleure survie pour la base française en ce qui concerne les patients ayant été greffés avec des donneurs à DRI (ET-DRI) élevé (tableaux B.1 et B.2).

L’étape de la calibration présentée dans la partie Méthode 2.2.2 n’a pas été appliquée puisque la survie de base n’était pas disponible dans les données de construction.

L’étude Eurotransplant a validé le DRI sur sa propre base de données (Blok et al. [2012]), mais le modèle utilisé, dans les données de validation, n’était pas basé sur les mêmes covariables que celles utilisées dans la base de construction, contrairement à ce qui est recommandé (Royston and Altman [2013]). En effet, les covariables d’ajustement utilisées pour la validation différaient de celles utilisées dans l’ensemble de construction (covariables supplémentaires et manquantes). De plus, le score ET-DRI a été construit en modifiant les coefficients du DRI et en ajoutant des covariables, ce qui n’est pas recommandé (Royston and Altman [2013]). Lorsqu’un ajustement est nécessaire, si les données originales sont disponibles, il est préférable de ré-ajuster le modèle d’origine, mais ce n’est pas l’objectif d’une procédure de validation externe en soi.

Reichert et al. [2013] n’ont pas validé l’ET-DRI sur leur propre base de données. Cependant, le nombre de patients était limité ( $n = 291$ ) pour une étude de validation, limitant sa puissance comme outil de validation.

Il existe plusieurs explications au fait que la validation externe des scores n’ait pas fonctionné sur notre ensemble de données.

Tout d’abord, plusieurs différences ont été identifiées entre la base de données de validation et les bases de données de construction, en particulier en ce qui concerne l’âge du donneur, qui est l’un des facteurs de risque de greffe les plus forts et les plus variables.

Deuxièmement, pour le DRI, certaines covariables n’étaient pas enregistrées dans notre ensemble de données, comme l’ethnie du donneur, et pour le receveur les covariables suivantes : ethnie, angor, maladie cérébro-vasculaire, transfusion au moment de l’inscription, ASAT/SGOT, tumeur identifiée durant la TH, maintenu en vie artificiellement, utilisation d’inotropes, thrombose de la veine porte.

Troisièmement, nous avons dû créer de nouvelles covariables telles que le partage local / régional / national. Ainsi, il semble que le modèle n’ait pas été appliqué exactement de la même manière que dans Braat et al. [2012] et Feng et al. [2006] comme recommandé.

Quatrièmement, le nombre de TH utilisées pour OPTN était de 20.023 contre 3681 THs dans notre base de données, donnant une plus grande puissance statistique à la base OPTN.

Cinquièmement, nous n’avons pas connaissance des  $\beta_{ajustement}$  ayant servi à la construction du DRI (et ET-DRI respectivement). Nous avons alors supposé que les  $\beta_{ajustement}$  estimés dans la base Optimatch étaient les mêmes que ceux estimés dans les articles princeps.

Enfin, il existe une grande différence dans la distribution du DRI (figure 2.3) ; la plupart des donneurs ont des scores faibles dans l’ensemble de données OPTN, alors que nous avons observé des scores plus élevés dans notre échantillon.

Pour l’ET-DRI, deux covariables n’étaient pas enregistrées dans notre base de données : la solution de perfusion d’organe et l’apparition d’une période hypotensive. Nous avons également dû créer de nouvelles covariables telles que le partage local/régional/extra-régional et une covariable ”rescue allocation” qui n’était pas totalement identique à celle utilisée par Eurotransplant. Des conclusions identiques à celle du DRI ont été tirées. Enfin, nous avons noté une grande proportion de MELD manquant dans la base de données Eurotransplant.

Les périodes des études n’étaient pas identiques : pour la base de données OPTN, la période d’inclusion était entre 1998 et 2002, pour la base de données Eurotransplant entre 2003 et 2007 et pour la base Optimatch entre 2009 et 2013. Cette covariable a une incidence sur les DRIs. Le nombre de candidats à la greffe a augmenté ces dernières années sans augmentation correspondante du nombre de donneurs. Ceci a entraîné une augmentation de l’utilisation de greffons de ”moins bonne qualité” : avec un DRI plus élevé (figures 2.3 et 2.4). Comme déjà dit précédemment, il n’existe aucun consensus dans la littérature sur la sélection du nombre de groupes à risque ou sur le positionnement des points de coupure pour délimiter ces groupes (Altman [2009]). Trop de groupes pourraient être instables et par conséquent la discrimination devient insuffisante. La recommandation est de créer 3 à 5 groupes, pas nécessairement de la même taille, afin de mettre en évidence les groupes extrêmes. Ce n’était pas le cas ni pour le DRI ni pour l’ET-DRI, qui ont formé 10 et 7 groupes respectivement.

On pourrait considérer que ces résultats purement français sont non utilisables en-dehors de la France. Cependant, la validation sur un tel ensemble de données est obligatoire. La validation d’un score pronostique nécessite une validation interne et externe (Moons et al. [2015]). Ensuite, une analyse d’impact est recommandée si les deux premières étapes sont validées. Dans le cadre de cette thèse, un DRI, s’il est validé, est un support pour étudier le ”matching” entre un greffon et son receveur.

La re-calibration d’un modèle est toujours possible (Moons et al. [2009], Van Houwelingen [2000]). Toutefois, la discrimination ne peut être modifiée (Royston and Altman [2013]). Les scores actuels ne

peuvent pas être utilisés sur notre jeu de données. Comme mentionné précédemment, la période d'étude a un impact sur les DRIs, il est donc essentiel qu'un DRI évolue au cours du temps par la réévaluation de ses coefficients, y compris l'addition ou la suppression de certaines covariables, afin de définir avec précision la qualité d'un greffon. Ainsi, le prochain chapitre sera consacré à l'élaboration d'un modèle adaptatif général pour un DRI qui sera applicable aux données françaises.

## Chapitre 3

# Développement et Validation interne d'un score pronostique : le DRI Optimatch

Pour évaluer la qualité d'un greffon, des scores tels que le DRI ou l'ET-DRI (Feng et al. [2006], Braat et al. [2012]) ont été proposés. Bien que ces deux scores semblent avoir un impact sur la survie post-transplantation (Feng et al. [2006], Braat et al. [2012]), nous avons vu dans le chapitre 2, qu'ils n'ont pas été validés sur la base de données française (Winter et al. [2017b]). Rappelons que la validation externe d'un modèle explore l'évaluation de ses performances sur une base de données indépendante (Royston and Altman [2013]). La performance du modèle est évaluée en tenant compte de deux aspects fondamentaux : la discrimination et la calibration. La discrimination, connue aussi sous le nom de "séparation", est la mesure par laquelle les estimations du risque d'un modèle caractérisent les différents pronostics d'un patient. La calibration reflète la précision de la prédiction. Si un modèle est bien calibré, un score attribuera alors la probabilité appropriée à chaque niveau du risque prédit (Royston and Altman [2013]). Dans le chapitre 2 (Winter et al. [2017b]), nous avons effectué une validation externe de ces deux scores en utilisant l'ensemble des données françaises, selon la méthodologie proposée par Royston and Altman [2013]. Ni le DRI ni l'ET-DRI n'ont été validés. La discrimination et la calibration de ces scores n'ont pas été conservés sur les données françaises (Winter et al. [2017b]). Les différences entre donneurs et receveurs observées entre les différentes bases de données peuvent expliquer ce résultat. Partant du fait que, si la re-calibration d'un modèle peut être considérée (Moons et al. [2009], Van Houwelingen [2000]), la discrimination, quant à elle, ne peut être modifiée (Royston and Altman [2013]) alors, les DRIs actuels ne peuvent pas être utilisés sur notre ensemble de données.

L'intérêt clinique de définir un greffon est important pour le médecin en transplantation. En France, comme dans de nombreux pays, la liste d'attente est nationale et le greffon est attribué, dans la plupart des cas, selon un système d'allocation basé sur le patient : le "score foie" qui prend en compte l'indication à la greffe, le MELD et d'autres covariables telles que le temps d'attente, la distance entre les centres donneur et receveur, ou encore le score alpha-fetoprotéine (Duvoux et al. [2012]). Une tendance générale est d'essayer de donner les meilleurs organes aux patients les plus sévères souffrants d'insuffisance hépatique profonde (Schaubel et al. [2008]).

La recherche du matching optimal entre un greffon et son receveur nécessite des informations sur l'état du greffon au moment de la greffe. Dans le cadre de cette thèse, et du projet Optimatch, l'objectif est d'optimiser le système actuel d'allocation de greffons France. Un DRI, qui définit les caractéristiques d'un greffon, est l'un des facteurs clés pour un meilleur appariement. L'objectif principal du présent chapitre

est de construire un nouveau DRI adapté à l'ensemble des données de transplantation françaises.

### 3.1 Matériel.

Dans ce chapitre, les bases utilisées, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "donneur", "bilans donneur", "hors-tours", "appariement entre donneur et receveur", "matrice de distance entre donneur et receveur", "greffe", "après-greffe".

Les THs effectuées en France du 4/01/2009 au 31/12/2013 ont été analysées. Les receveurs de moins de 18 ans ou encore les greffes multi-organes ont été exclus. Le suivi commence à la date de la TH et finit à la date du premier évènement survenant entre : la perte de suivi, la mort, la perte du greffon (ie. la retransplantation) ou la fin de l'étude (31/12/2014). Les patients dont les données étaient incomplètes ont été supprimés comme spécifié dans le flow chart (figure 3.1).

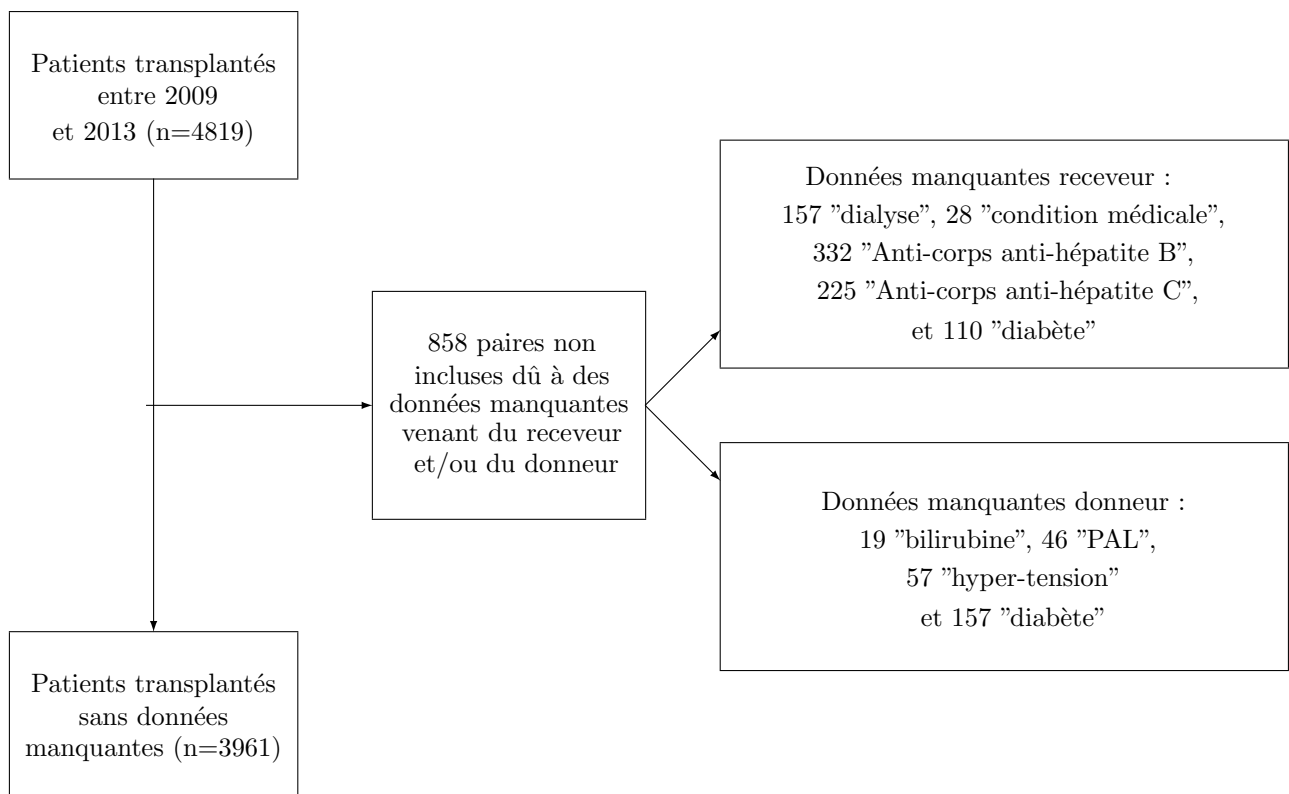


FIGURE 3.1 – Flow chart.

L'analyse finale a été réalisée avec 3961 transplantations hépatiques.

Comme dans l'étude de [Feng et al. \[2006\]](#) et de [Braat et al. \[2012\]](#) tous les modèles de [Cox \[1972\]](#) utilisés sont ajustés sur les facteurs du receveur et de la transplantation. Les caractéristiques des donneurs / transplantation et des receveurs sont décrites dans les tableaux 3.1 et 3.2, respectivement.

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques du donneur et de la transplantation dans la base ayant servi à l'élaboration d'un nouveau score DRI avec les valeurs de  $p$  du test du Log-rank pour les covariables qualitatives.

Caractéristiques	Moyennes de survie (et)	Valeurs de $p$
------------------	----------------------------	----------------

Sexe, (%) :			0.369
Homme	55.01	4.55 (0.05)	
Femme	44.99	4.56 (0.08)	
Cause de décès, (%) :			<b>0.004</b>
Accident cérébro-vasculaire (AVC)	60.29	4.44 (0.05)	
Trauma	24.64	4.69 (0.07)	
Anoxie	12.02	4.80 (0.11)	
Autres	3.05	4.72 (0.21)	
Diabète, (%) :			0.983
oui	7.75	4.56 (0.14)	
non	92.25	4.56 (0.04)	
Groupe sanguin, (%) :			0.222
A	44.58	4.57 (0.06)	
B	9.87	4.72 (0.12)	
O	41.93	4.49 (0.06)	
AB	3.61	4.78 (0.19)	
Hypertension, (%) :			0.206
oui	35.70	4.49 (0.07)	
non	64.30	4.60 (0.05)	
Cancer, (%) :			0.430
oui	1.89	4.72 (0.26)	
non	98.11	4.49 (0.04)	
Alcool, (%) :			0.526
oui	15.02	4.50 (0.10)	
non	84.98	4.57 (0.04)	
Tabac, (%) :			0.474
oui	37.59	4.59 (0.06)	
non	62.41	4.53 (0.05)	
Drogue, (%) :			0.523
oui	4.17	4.65 (0.19)	
non	95.83	4.56 (0.04)	
Anticorps anti-hépatite C, (%) :			0.463
+	0.45	4.09 (0.56)	
-	99.55	4.40 (0.04)	
Anticorps anti-hépatite B , (%) :			0.622
+	4.39	4.61 (0.18)	

-	95.61	4.53 (0.04)	
Administration d'inotropes <sup>1</sup> , (%) :			0.722
oui	39.16	4.57 (0.06)	
non	60.84	4.55 (0.05)	
Split/Foie partiel, (%) :			0.443
oui	5.10	4.43 (0.17)	
non	94.90	4.55 (0.04)	
Age (en années), moyenne (sd)	54.26 (18.34)		
Taille (en m), moyenne (sd)	169.43 (9.85)		
Poids (en kg), moyenne (sd)	72.88 (15.17)		
IMC (en kg/m <sup>2</sup> ), moyenne (sd)	25.33 (4.62)		
Dernière natrémie (mmol/L), médiane (étendue)	146 (115-180)		
Natrémie la plus haute (mmol/L), médiane (étendue)	149 (120-180)		
Dernière clairance de créatinine MDRD (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ), médiane (étendue)	85.43 (3.53-582.40)		
Clairance de créatinine MDRD la plus basse (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ), médiane (étendue)	71.69 (3.53-582.40)		
Dernières ASAT/SGOT (UI/L), médiane (étendue)	39 (0-2000)		
ASAT/SGOT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	51 (9-2000)		
Dernières ALAT/SGPT (UI/L), médiane (étendue)	27 (1-2000)		
ALAT/SGPT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	33 (1-2000)		
Dernière bilirubinémie totale (μmol/L), médiane (étendue)	10 (0-150)		
Bilirubinémie totale la plus haute (μmol/L), médiane (étendue)	12 (1-150)		
Dernières phosphatases alcalines (UI/L), médiane (étendue)	63 (0-400)		
Phosphatases alcalines les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	72 (0.8-400)		
Dernières GGT (UI/L), médiane (étendue)	30 (0-1477)		
GGT les plus élevées (UI/L), médiane (étendue)	36 (1-1835)		
Séjour en soins intensifs (en jours), médiane (étendue)	2 (0-85)		

---

### Facteurs liés à la transplantation

---

Distance estimée (minutes), moyenne (étendue)	142.6 (5-825)		
Durée d'ischémie froide (heures), moyenne (sd)	8.30 (4.28)		
Greffes "hors tour", (%) :			0.843

---

1. dobutamine, dopamine, noradrénaline, épinéphrine

oui	6.08	4.57 (0.16)
non	93.92	4.55 (0.04)
DRI, moyenne (sd)	1.58 (0.37)	
ET-DRI, moyenne (sd)	1.56 (0.34)	

TABLEAU 3.2 – Caractéristiques du receveur dans la base ayant servi à l'élaboration d'un nouveau score DRI avec les valeurs de  $p$  du test du Log-rank pour les covariables qualitatives.

Caractéristiques		Moyennes de survie (et)	Valeurs de $p$
Sexe, (%) :			0.912
Homme	73.54	4.55 (0.05)	
Femme	26.46	4.56 (0.08)	
Cancer, (%) :			0.287
oui	29.00	4.62 (0.07)	
non	71.00	4.53 (0.05)	
Cirrhose décompensée, (%) :			<b>&lt;0.001</b>
oui	37.74	4.73 (0.06)	
non	62.26	4.46 (0.05)	
Maladie hépatique non cirrhotique, (%) :			0.631
oui	1.41	4.63 (0.30)	
non	98.59	4.48 (0.04)	
Super urgence, (%) :			<b>&lt;0.001</b>
oui	6.72	3.78 (0.17)	
non	93.28	4.58 (0.04)	
Composante experte, (%) :			0.359
oui	18.00	4.45 (0.09)	
non	82.00	4.57 (0.04)	
Antécédent de greffe de foie, (%) :			<b>&lt; 0.001</b>
oui	8.58	3.76 (0.15)	
non	91.42	4.60 (0.04)	
Dialyse, (%) :			<b>&lt; 0.001</b>
oui	5.33	3.43 (0.19)	
non	94.67	4.58 (0.04)	
Condition médicale avant la TH, (%) :			<b>&lt; 0.001</b>
en soins intensifs	17.70	3.88 (0.11)	
à l'hôpital (hors soins intensifs)	13.88	4.60 (0.10)	
à domicile	68.42	4.71 (0.04)	



Anti-corps anti-hépatite B, (%) :			0.734
+	20.05	4.53 (0.09)	
-	79.95	4.56 (0.04)	
Anti-corps anti-hépatite C, (%) :			< <b>0.001</b>
+	23.83	4.23 (0.08)	
-	76.17	4.66 (0.04)	
Diabète, (%) :	22.67		<b>0.062</b>
oui	22.67	4.42 (0.08)	
non	77.33	4.60 (0.04)	
Encéphalopathie, (%) :			< <b>0.001</b>
grade 1	68.14	4.62 (0.05)	
grade 2	24.84	4.52 (0.08)	
grade 3	7.02	3.95 (0.17)	
Groupe sanguin, (%) :			0.796
A	45.44	4.56 (0.06)	
B	11.16	4.63 (0.11)	
O	39.03	4.55 (0.06)	
AB	4.37	4.43 (0.19)	
Age, moyenne (sd)	53.24 (10.39)		
IMC, moyenne (sd)	25.84 (4.87)		
MELD avant TH, moyenne (sd)	20.61 (10.90)		
Temps d'attente sur liste (en jours), moyenne (étendue)	169.2 (0-2146)		
Temps de suivi (années), moyenne (sd)	2.33 (1.63)		

*Remarque 3.1.* Dans les tableaux 3.1 et 3.2, la médiane n'étant pas observée, seule la moyenne de survie est présentée.

*Remarque 3.2.* Plutôt que d'utiliser la créatininémie comme cela est fait généralement dans les articles, sous avis d'expert nous avons utilisé la clairance de la créatinine selon le MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease).

*Remarque 3.3.* La "Composante experte" prévoit l'attribution de points supplémentaires, soit immédiatement, soit progressivement sur 3, 6 ou 12 mois selon la gravité estimée du patient. La majorité des demandes de composantes expertes concernent des malades avec une cirrhose isolée et MELD bas (< 20) et présentant des complications de type ascite réfractaire et encéphalopathie.

*Remarque 3.4.* La définition des covariables et le calcul de ces dernières (MELD, Maladies hépatiques non cirrhotiques (MHNC), Cirrhose décompensée, Clairance MDRD de la créatinine) sont donnés dans l'Annexe A.

## 3.2 Méthodes.

Pour faciliter l’interprétation et pour nous protéger des valeurs extrêmes, nous avons transformé toutes les covariables quantitatives en covariables qualitatives. Nous avons utilisé les seuils existants (Fauci et al. [2008]) si la différence de survie entre les groupes était significative. Sinon, nous avons opté pour plusieurs possibilités : soit nous avons fait deux groupes : ”anormal vs normal”, soit nous avons inclus la covariable telle quelle si elle a une distribution normale ou sinon nous avons pris le logarithme népérien de cette dernière.

Pour les autres covariables, celles pour lesquelles aucun seuil n’existe, nous avons supposé que les patients dont nous disposons étaient représentatifs de la population générale. Afin de créer les groupes à risque, nous avons utilisé les quartiles. Par la suite, à l’aide des courbes tracées avec l’estimateur de Kaplan Meier (Kaplan and Meier [1958]) et d’une comparaison à l’aide des HRs, nous avons envisagé quels groupes nous pouvions rassembler. Si aucun groupe ne pouvait être mis en évidence la covariable a alors été incluse en tant que covariable quantitative de la même façon que précédemment.

### 3.2.1 Création du score.

Afin de construire le score, nous utilisons un modèle de Cox [1972] avec les covariables des tableaux 3.1, 3.2 et 3.3. Nous avons testé trois manières différentes de construire ce modèle :

- 1 : Modèle complet avec sélection des covariables par critère d’information d’Akaiké ou Akaike information criterion (AIC),
- 2 : Pré-sélection des covariables en univarié (Log-rank avec un seuil à 20%, voir les tableaux 3.1, 3.2 et 3.3), puis modèle multivarié avec ces covariables et re-sélection avec un seuil à 20%.
- 3 : Pré-sélection des covariables en univarié (Log-rank avec un seuil à 20%, voir les tableaux 3.1, 3.2 et 3.3), puis trois modèles multivariés (avec covariables donneur, receveur et transplantation) et re-sélection avec un seuil à 20%, et enfin modèle multivarié avec les covariables sélectionnées et re-sélection avec un seuil à 20%.

Nous avons ensuite retenu un modèle incluant toutes les covariables présentes dans au moins deux des trois modèles précédents. Dans ce modèle nous avons également testé chaque covariable n’apparaissant que dans un seul des trois modèles. Les covariables ont été conservées si leurs valeurs de  $p$  étaient inférieures à 5 %. Le modèle final inclut alors l’ensemble des covariables présentes dans deux des trois modèles et l’ensemble des covariables retenues en sus. Cette approche a permis de ne pas manquer de covariables pertinentes.

### 3.2.2 Création des groupes à risque.

Afin de créer des groupes à risque, nous commençons tout d’abord par créer 10 groupes à l’aide des déciles. Ensuite, nous traçons les courbes de Kaplan Meier (Kaplan and Meier [1958]) correspondant à ces groupes. Visuellement, il est alors plus facile de voir quels groupes peuvent être rassemblés (les survies entre ces deux groupes sont alors significativement non différentes). Nous utilisons aussi les HRs entre groupes pour pouvoir les regrouper.

### 3.2.3 Tracés de calibration.

Le tracé de calibration (calibration plot) permet d’évaluer la calibration d’un modèle en observant si les probabilités observées et prédites de décès/perte de greffon concordent. Lorsqu’un modèle est bien calibré ces probabilités observées et prédites sont égales. Un tracé de calibration parfait est une droite se trouvant sur la première bissectrice. Dans un modèle de Cox, la calibration n’est pas facile à déterminer (Moons et al. [2015]). En effet ce type de modèle permet d’estimer les différences de risque relatif entre les patients

présentant des caractéristiques différentes, mais comme il n'évalue pas la fonction de survie de base, il n'estime pas les risques absolus (probabilités d'événement) contrairement aux modèles paramétriques (Royston and Altman [2013]). En revanche, cela est possible si nous nous concentrons à un moment fixé (par exemple, le risque à 3 mois). De même la calibration d'un modèle de Cox peut être testé en effectuant une validation externe (Royston and Altman [2013]) (comme vu précédemment dans le chapitre 2, section 2.2.2). Afin d'avoir tout de même une idée de la calibration de notre modèle, nous avons représenté les tracés de calibration des probabilités observées et prédites de décès/perde de greffon à 3 mois, 6 mois et 1 an. Nous nous sommes arrêtés à 1 an puisque notre dernier patient inclus ne peut avoir qu'un an de suivi (date dernière inclusion : 31/12/2013 et date de point 31/12/2014). Nous avons calculé la survie de base au troisième mois, sixième mois et douzième mois à l'aide de l'estimateur de Breslow [1972]. Ensuite, nous avons calculé la probabilité prédite de décès/perde de greffon de chaque patient comme suit (Moons et al. [2015]) :

$$1 - S_0(t)^{\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}.$$

avec  $S_0(t)$  la survie de base à 3 mois, 6 mois ou 12 mois ;  $\beta_i$  les coefficients du modèle de Cox ayant servi à élaborer le score et  $X_i$  les covariables du score correspondantes. Notons ici que les paramètres n'ont pas été ré-estimés pour chaque tracé de calibration. Nous avons retenu leurs valeurs estimées durant la construction du modèle de Cox du score.

### 3.2.4 Validation interne.

Pour évaluer la capacité prédictive du modèle ayant servi à l'élaboration du score, le DRI-Optimatch, nous avons calculé plusieurs indices : le c-index, la K statistique et la variation expliquée ( $R_D^2$ ) (ceux présentés dans le chapitre 2, section 2.2.2.3).

D'après Moons et al. [2015], quantifier la capacité prédictive d'un modèle sur les données à partir desquelles le modèle a été développé (souvent appelée performance apparente Harrell et al. [1996], Harrell et al. [1984], Van Houwelingen and Le Cessie [1990]) aura tendance à donner une estimation optimiste de la performance, en raison du sur-ajustement (trop peu d'événements par rapport au nombre de prédicteurs) et l'utilisation de stratégies de sélection des prédicteurs (Steyerberg et al. [2003], Steyerberg et al. [2000], Steyerberg et al. [2001a], Steyerberg et al. [2001b], Steyerberg et al. [2004], Molinaro et al. [2005]). Les études de développement de nouveaux modèles pronostiques devraient donc toujours inclure une validation interne pour quantifier l'optimisme dans la performance du modèle mis au point et l'ajuster. Les techniques de validation interne utilisent uniquement l'échantillon de l'étude originale et comprennent des méthodes telles que le bootstrapping ou la validation croisée. La validation interne est une partie nécessaire à l'élaboration d'un modèle (Steyerberg [2008]).

La sélection des prédicteurs basée sur leur force prédictive ou la valeur de  $p$  dans des analyses univariées et multivariées conduit souvent à une incertitude conséquente dans la structure du modèle (Sauerbrei et al. [2011], Chatfield [1995]). L'avantage du bootstrapping comme technique de validation interne (au lieu de la validation croisée<sup>2</sup>) est que les effets de la stratégie de sélection des prédicteurs sur la construction du modèle, et donc l'étendue du sur-ajustement du modèle et de l'optimisme, peuvent être quantifiés en répétant le processus de sélection des prédicteurs dans chaque échantillon bootstrap (Sauerbrei et al. [2011], Chatfield [1995], Sauerbrei et al. [2007], Heymans et al. [2007]). En outre, le bootstrapping fournit une estimation de l'ajustement à apporter sur les mesures de performance du modèle. Il est extrêmement important que tous les aspects de l'ajustement du modèle soient respectés dans chaque échantillon bootstrap, y compris la sélection des prédicteurs, la vérification des hypothèses, et des tests d'interaction avec

2. où l'on scinde les données en plusieurs sous bases, par exemple 10, on développe alors un modèle sur 9 des 10 sous bases et la performance est évaluée sur la sous base restante et on répète le processus 10 fois avec chacune d'entre elles.

d’autres covariables ou le temps. Omettre ces étapes est commun en recherche clinique, et peut conduire à des évaluations biaisées, même dans l’échantillon de validation (Castaldi et al. [2011], Varma and Simon [2006]). Prendre les mêmes prédicteurs dans chaque échantillon bootstrap (à moins que le modèle ait été construit en utilisant toutes les covariables, dans une approche dite modèle complet) n’est pas une approche valable.

Passons maintenant à la validation interne du modèle par méthode bootstrap (mesures de performance corrigées par l’optimisme).

La méthode utilisée est la suivante :

- 1- Construction d’un modèle sur l’échantillon original et détermination de sa performance apparente à l’aide de l’indice de Concordance (c-index).
- 2- Construction d’un échantillon ”bootstrapé” de même taille que l’original (tirage au sort avec remise dans l’échantillon original).
- 3- Construction d’un modèle sur l’échantillon ”bootstrapé” (avec sélection de covariables par méthode backward et vérification de l’hypothèse de hasard proportionnel). Détermination de la performance Bootstrap comme la performance apparente du modèle construit sur l’échantillon ”bootstrapé” (c-index).
- 4- Application du modèle construit en 3 sur l’échantillon initial et détermination de sa performance.
- 5- Calcul de l’optimisme comme la différence entre la performance Bootstrap (modèle bootstrap sur lui même) et celle sur l’échantillon initial (modèle bootstrap appliqué à l’échantillon initial).
- 6- Répétition des étapes 2 à 5, 200 fois pour obtenir une estimation stable de l’optimisme.
- 7- Soustraction de l’estimation de l’optimisme à la performance apparente (étape 1) pour obtenir une estimation de la performance corrigée par l’optimisme.

### 3.3 Résultats.

Nous avons tout d’abord commencé par créer des covariables qualitatives à partir des covariables quantitatives (tableau 3.3). Certaines covariables ne présentaient aucun seuil comme : la dernière bilirubinémie totale, la bilirubinémie totale la plus haute, la natrémie la plus haute, les dernières ASAT/SGOTs, les ASAT/SGOTs les plus élevées, les ALAT/SGPTs les plus élevées, les dernières GGTs, les GGTs les plus élevées et l’âge du receveur, ne présentaient aucun seuil significatif permettant de faire des groupes à risque (les courbes de Kaplan Meier n’étaient pas distinctes). Dans ce cas, les covariables ont été mises dans le modèle sous forme quantitative pour ajustement ou nous avons pris le logarithme népérien.

TABLEAU 3.3 – Seuil des covariables quantitatives et test du Log-rank selon les groupes à risque.

Caractéristiques		Moyenne de survie (ET)	Valeurs de $p$
<b>Donneur</b>			
Age, (%) :			<b>&lt; 0.001</b>
$\leq 69$	76.47	4.64 (0.04)	
$> 69$	23.53	4.27 (0.09)	
Taille, (%) :			<b>0.07</b>
$< 162$	22.62	4.42 (0.08)	
$\geq 162$	77.38	4.60 (0.04)	
Dernière natrémie (mmol/L), (%) :			<b>0.04</b>

136-146	43.85	4.47 (0.06)	
autres	56.15	4.63 (0.05)	
Dernières ALAT/SGPT (UI/L), (%) :			<b>0.04</b>
7-41	67.33	4.50 (0.05)	
autres	32.67	4.67 (0.07)	
Dernières phosphatases alcalines (UI/L), (%) :			<b>0.06</b>
< 33	4.44	4.26 (0.19)	
33-96	76.12	4.54 (0.04)	
>96	19.44	4.71 (0.08)	
Phosphatases alcalines les plus élevées (UI/L), (%) :			<b>0.09</b>
< 33	1.78	4.22 (0.31)	
33-96	72.22	4.51 (0.05 )	
>96	26.00	4.67 (0.07)	
Dernière clairance de créatinine MDRD ( <i>ml/min/1.73m<sup>2</sup></i> ), (%) :			<b>0.01</b>
< 60	25.30	4.38 (0.08)	
60-89	29.51	4.55 (0.07)	
≥ 90	45.19	4.66 (0.06)	
Clairance de créatinine MDRD la plus basse ( <i>ml/min/1.73m<sup>2</sup></i> ), (%) :			<b>0.01</b>
< 60	35.35	4.41 (0.07)	
60-89	36.83	4.61 (0.06)	
≥ 90	27.82	4.68 (0.07)	
Séjour en soins intensifs (en jours), (%) :			<b>&lt;0.001</b>
≤ 4	79.68	4.48 (0.04)	
> 4	20.32	4.83 (0.08)	

---

**Facteur de transplantation**


---

Distance estimée (minutes), (%) :			<b>0.004</b>
< 15	22.60	4.77 (0.08)	
≥ 15	77.40	4.50 (0.04)	

---

**Receveur**


---

Temps d'attente (en jours), (%) :			<b>&lt;0.001</b>
< 21	24.54	4.34 (0.08)	
≥ 21	75.46	4.63 (0.04)	
MELD, (%) :			<b>&lt;0.001</b>
< 29	72.73	4.65 (0.04)	
≥ 29	27.27	4.32 (0.08)	

IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , (%)) :			<b>0.20</b>
< 18.5	3.56	4.35 (0.21)	
18.5-25	44.69	4.50 (0.06)	
$\geq 25$	51.75	4.62 (0.05)	

### 3.3.1 Création du score.

Dans une première sélection, nous avons remarqué que pour la covariable "dernière natrémie" le risque de mortalité augmentait pour le groupe "normal". Sous avis clinique, cette covariable n'a pas été retenue. En effet, nous l'avons jugée peu stable dû aux variations d'hydratation du donneur subies en fin de vie.

Le tableau 3.4 donne un résumé des différents processus de sélection.

TABLEAU 3.4 – Les covariables retenues selon les différents modes de sélection.

	Covariables	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle retenu
Donneur	<b>Âge</b>	×	×	×	×
	<b>Cause de décès</b>	×	×	×	×
	<b>Séjour en soins intensifs</b>	×	×	×	×
	Groupe sanguin	×			× (ajustement)
	Clairance MDRD la plus basse	×			×
	Type de foie	×			×
	Alcool	×			
	Les dernières PA		×		
TH	Distance			×	
Receveur	<b>Re-transplantation</b>	×	×	×	×
	<b>Dialyse</b>	×	×	×	×
	<b>Statut avant greffe</b>	×	×	×	×
	<b>Anticorps anti-hépatite C</b>	×	×	×	×
	<b>Diabète</b>	×	×	×	×
	<b>Cirrhose décompensée</b>	×	×	×	×
	Composante experte	×			×
	Groupe sanguin	×			×
Performances	c-index	0.626 (0.009)	0.616 (0.009)	0.616 (0.009)	0.625 (0.009)
	K statistic	0.617 (0.007)	0.611 (0.008)	0.610 (0.008)	0.616 (0.007)
	$R_D^2$	0.518 (0.020)	0.492 (0.021)	0.492 (0.021)	0.516 (0.021)

Grâce au tableau 3.4, nous constatons que plusieurs covariables ressortent dans les trois modèles. Ce qui nous conforte dans l'idée qu'elles ont un réel impact sur la survie du receveur post greffe.

Le modèle retenu comprendra alors toutes les covariables qui apparaissent au moins dans deux des trois modèles. Le tableau 3.5, nous donne un résumé un peu plus détaillé du modèle.

En accord avec la section 3.2.1, nous avons aussi retenu 5 autres covariables pour leur significativité, à 5 %, dans le modèle final : la clairance MDRD la plus faible, le type de foie, la composante experte, les

groupes sanguins du donneur et du receveur.

La covariable foie partiel/splité a été retenue puisqu'elle était aussi présente dans le DRI et l'ET-DRI. La "composante experte" ainsi que les covariables des groupes sanguins des donneurs et des receveurs ont également été retenues mais pour ajustement.

TABLEAU 3.5 – Modèle de Cox avec comme covariables d'ajustement : re-transplantation, composante experte, dialyse, statut avant greffe, anticorps anti-hépatite C, diabète, cirrhose décompensée, groupe sanguin du receveur et du donneur.

Covariables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Âge ( $\leq 69$ vs $> 69$ )	0.28	1.32	0.08	1.14-1.53	$< 0.01$
Cause du décès (anoxie vs autres)	0.06	1.07	0.22	0.70-1.63	0.76
Cause du décès (anoxie vs CVA)	0.30	1.35	0.11	1.08-1.69	$< 0.01$
Cause du décès (anoxie vs trauma)	0.11	1.12	0.12	0.88-1.43	0.36
Durée en réanimation ( $> 4$ vs $\leq 4$ )	0.24	1.27	0.09	1.07-1.50	$< 0.01$
Clairance MDRD la plus basse ( $\geq 90$ vs $< 60$ )	0.22	1.24	0.08	1.05-1.46	$< 0.01$
Clairance MDRD la plus basse ( $\geq 90$ vs $60-90$ )	0.05	1.05	0.08	0.89-1.24	0.54
Type de foie (total vs splité)	0.39	1.48	0.14	1.11-1.96	$< 0.01$

Grâce au tableau 3.5, nous pouvons en déduire :

- Une augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.32, significative à 5%, si le receveur reçoit un foie d'un donneur âgé de plus de 69 ans.
- L'absence d'augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.07 (non significative à 5%), si le receveur reçoit un foie d'un donneur décédé d'une autre cause comparé à un décès par anoxie.
- Une augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.35, significative à 5%, si le receveur reçoit un foie d'un donneur décédé d'un accident cérébro-vasculaire comparé à un décès par anoxie.
- L'absence d'augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.12 (non significative à 5%) si le receveur reçoit un foie d'un donneur décédé d'un trauma comparé à un décès par anoxie.
- Une augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.27, significative à 5%, si le receveur reçoit un foie d'un donneur ayant passé moins de quatre jours en réanimation.
- Une augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.24, significative à 5%, si le receveur reçoit un foie d'un donneur dont la clairance MDRD la plus basse est inférieure à  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  comparé à une clairance  $\geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .
- L'absence d'augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.05 (non significative à 5%) si le receveur reçoit un foie d'un donneur dont la clairance MDRD la plus basse est supérieure ou égale à  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  et inférieure à 90 comparé à une clairance  $\geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .
- Une augmentation du risque de décès/arrêt du greffon d'un facteur 1.48, significative à 5%, si le receveur reçoit un foie partiel/splité.

D'où le score DRI-Optimatch suivant :

$$\begin{aligned}
 \text{DRI-Optimatch} = & \exp(0.28 * (1 \text{ si l'âge est } > 69, 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.06 * (1 \text{ si la cause du décès est autres, } 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.30 * (1 \text{ si la cause du décès est accident cérébro vasculaire, } 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.11 * (1 \text{ si la cause du décès est le trauma, } 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.24 * (1 \text{ si durée en réanimation est } \leq 4, 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.22 * (1 \text{ si la clairance MDRD la plus basse est } < 60, 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.05 * (1 \text{ si la clairance MDRD } \geq 60 \text{ et } < 90, 0 \text{ sinon}) \\
 & + 0.39 * (1 \text{ si le foie est splité, } 0 \text{ sinon})).
 \end{aligned}$$

L'évolution du score en fonction du changement d'une ou plusieurs covariables, nous est donnée dans le tableau 3.6.

TABLEAU 3.6 – Exemple de combinaisons possibles des variables du score et impact sur le score.

Facteur de risque	Patient de référence	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4
Âge	$\leq 69$ ans	<b>70</b>	40	45	60
Cause de décès	anoxie	<b>trauma</b>	<b>AVC</b>	<b>autres</b>	<b>AVC</b>
Séjour en soins intensifs	$> 4$ jours	5	6	<b>1</b>	<b>3</b>
Clairance MDRD la plus basse	$\geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$	<b>70</b>	<b>82</b>	<b>47</b>	<b>30</b>
Type de foie	total	total	<b>splité</b>	<b>splité</b>	total
Score	1	1.53	2.07	2.47	2.13



Nous obtenons un score moyen de 1.83 (ET : 0.44) avec une médiane à 1.76 et des valeurs comprises entre 1 et 3.12.

### 3.3.2 Création des groupes à risque pour le DRI-Optimatch.

Trois groupes distincts ont été obtenus (figure 3.2).

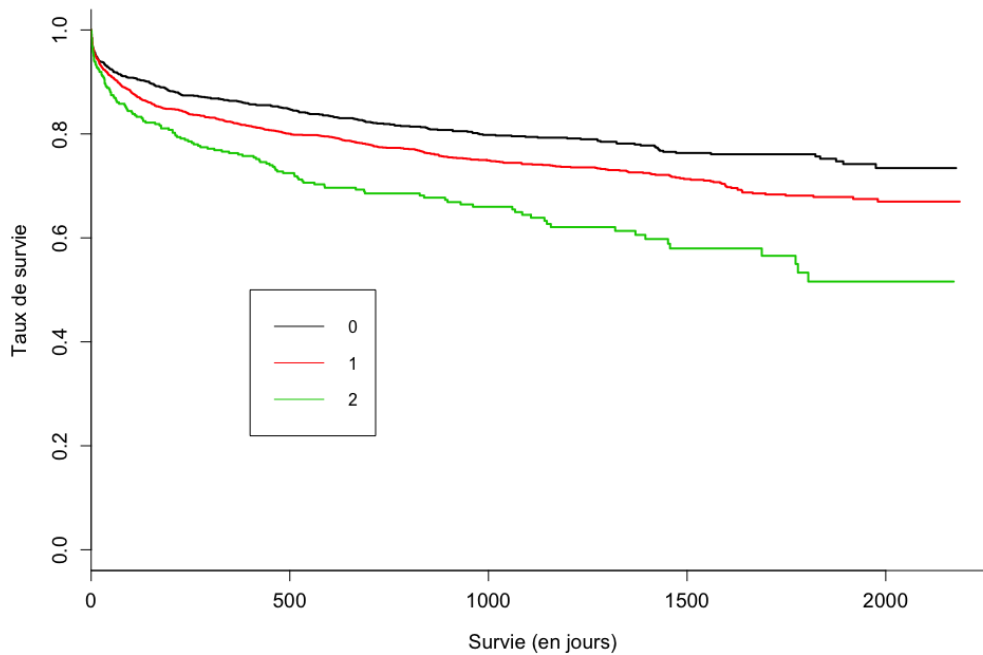


FIGURE 3.2 – Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque.

Grâce à la figure 3.2 et aux tableaux 3.7 et 3.8, nous constatons que les groupes à risque constitués semblent bien discriminants. Les courbes semblent bien séparées et les groupes ont des effectifs corrects.

TABLEAU 3.7 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimé par l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI-Optimatch.

Groupe	DRI-Optimatch	%	Survie du greffon		
			3 mois	1 an	3 ans
0	$1.0 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58$	34.1	90.9 (89.4-92.4)	86.4 (84.5-88.2)	79.4 (77.2-81.7)
1	$1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35$	56.8	88.7 (87.4-90.0)	82.1 (80.5-83.7)	74.2 (72.3-76.1)
2	$\text{DRI-Optimatch} > 2.35$	9.1	84.7 (81.0-88.5)	76.3 (72.0-80.8)	64.4 (59.3-70.0)

### 3.3.3 Tracés de calibration.

Les figures 3.3, 3.4 et 3.5 représentent les tracés de calibration à 3, 6 et 12 mois ainsi que leur bande de confiance à 95 %.

Les différentes courbes ne se situent pas exactement sur la première bissectrice comme attendu. Il semble y avoir une petite sous estimation du risque.

TABLEAU 3.8 – Hazard ratios selon les groupes à risque de DRI-Optimatch. Avec le groupe 0 :  $1.0 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58$ , le groupe 1 :  $1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35$  et le groupe 2 :  $\text{DRI-Optimatch} > 2.35$ .

	HR	intervalle de confiance	p value
HR : groupe 0 vs 1	1.31	1.13-1.51	< 0.001
HR : groupe 0 vs 2	1.96	1.60-2.42	< 0.001
HR : groupe 1 vs 2	1.50	1.25-1.82	< 0.001

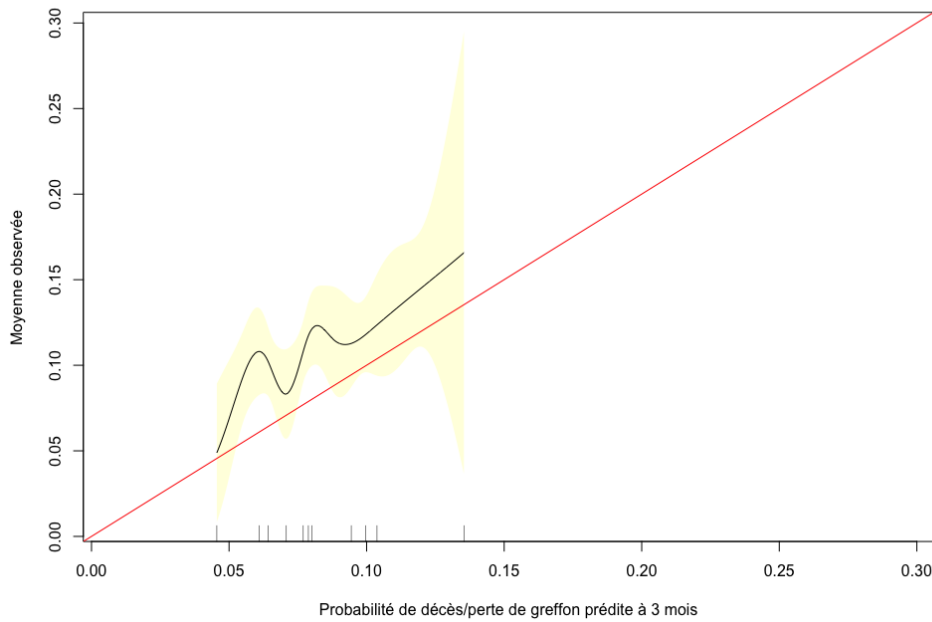


FIGURE 3.3 – Calibration plot à 3 mois pour le DRI Optimatch.

### 3.3.4 Validation interne.

Pour évaluer la capacité de prédiction du modèle ayant servi à l’élaboration du DRI-Optimatch, nous avons calculé plusieurs indices : tableau 3.4.

Ces indices indiquent une capacité prédictive satisfaisante mais pas exceptionnelle.

Les performances des différents modèles explorés étant proches (tableau 3.4), la sélection des covariables a été faite par la plus simple des méthodes à implémenter, à savoir la sélection par AIC.

Ainsi les performances du modèle corrigées par la méthode bootstrap sont données dans le tableau 3.9. Les intervalles de confiance ont été calculés à l’aide des 200 estimations bootstrap.

TABLEAU 3.9 – Mesures de discrimination avec et sans correction par l’optimisme et leur intervalle de confiance à 95 %.

Mesure	Estimation de la performance	Estimation corrigée
c-index	0.625 (0.606-0.643)	0.609 (0.591-0.627)
K statistic	0.616 (0.605-0.635)	0.604 (0.590-0.617)
Variation expliquée ( $R_D^2$ )	0.516 (0.475-0.557)	0.464 (0.408-0.520)

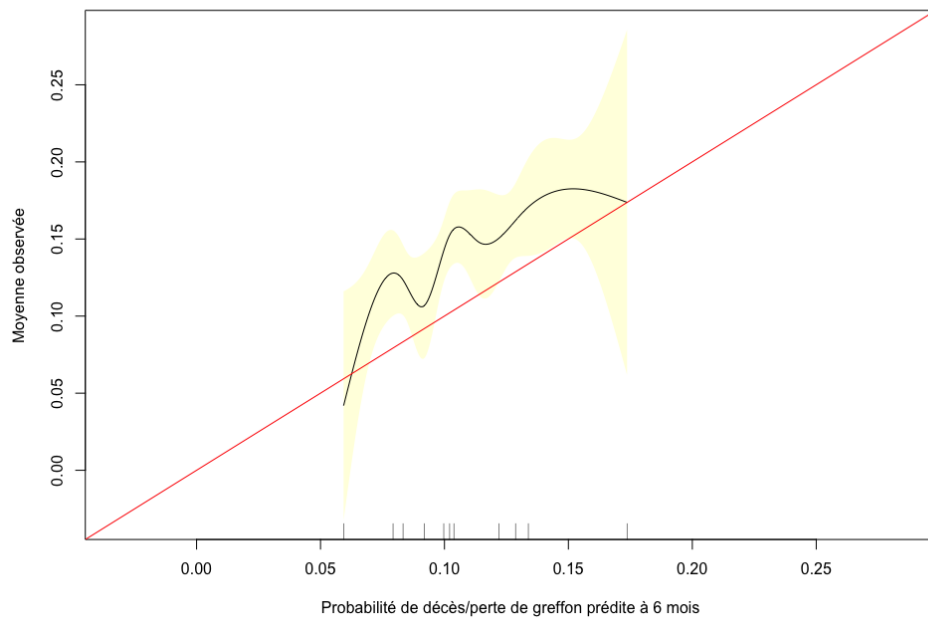


FIGURE 3.4 – Calibration plot à 6 mois pour le DRI Optimatch.

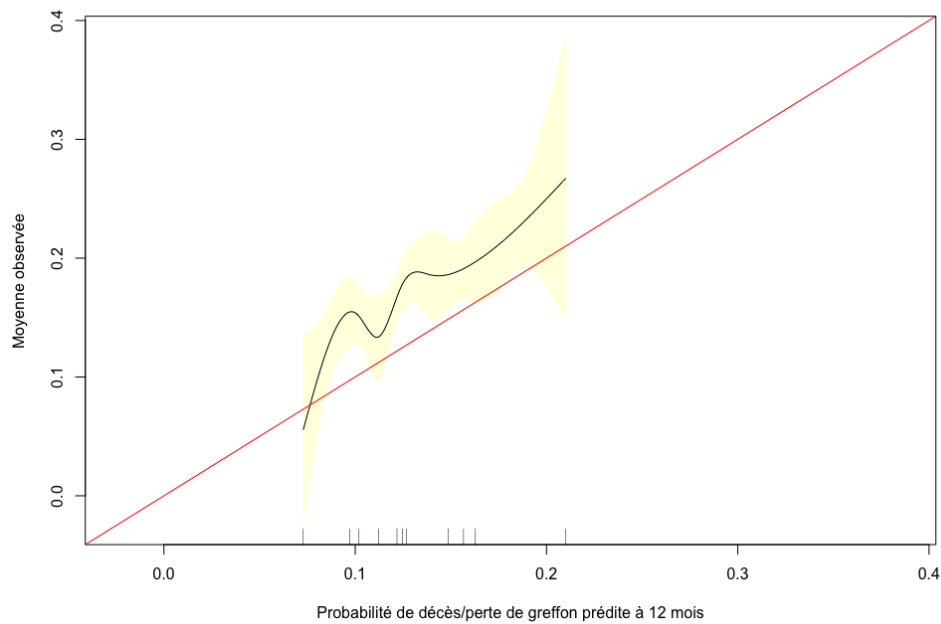


FIGURE 3.5 – Calibration plot à 12 mois pour le DRI Optimatch.

Les performances paraissent tout a fait correctes. En effet, malgré la correction par l'optimisme, ces performances restent satisfaisantes.

## 3.4 Discussion.

Les DRI existants n’étaient pas validés sur la base Optimatch (Winter et al. [2017b] : cf le chapitre 2), le but de ce chapitre a été de créer un nouveau DRI à l’aide d’un modèle Cox.

Ce modèle de Cox a été ajusté sur les caractéristiques du receveur et de la transplantation et l’évènement d’intérêt était la perte du greffon ou le décès du receveur. Il est très difficile d’évaluer la qualité du greffon avec une telle base de données. En effet, l’allocation est déjà faite, chaque receveur a son donneur. La qualité du greffon est ainsi évaluée par le biais de la survie du greffon/receveur. Nous avons alors supposé que l’allocation était optimale. La survie du greffon/receveur pour évaluer la qualité du donneur peut être considérée comme une variable subrogatoire ou ”surrogate”. Nous avons supposé que cette covariable était assez corrélée à la variable cible : la qualité du greffon, pour être considérée comme l’évènement d’intérêt.

Trois façons différentes d’élaborer le modèle ont été testées. Le modèle final était composé des covariables qui apparaissaient dans au moins deux des trois modèles plus les covariables en sus. Une augmentation du risque de décès/perde de greffon survient si un receveur reçoit un foie d’un donneur présentant les caractéristiques suivantes : âgé de plus de 69 ans ; décédé d’une autre cause que l’anoxie ; ayant passé moins de quatre jours en soins intensifs ; ayant la plus faible de ces clairances MDRD inférieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et un foie étant partiel. À titre d’exemple, un score de 1 est observé pour un donneur de moins de 69 ans, dont la cause de décès est une anoxie, qui a passé un séjour de soins intensifs plus de quatre jours, avec une clairance MDRD (valeur la plus basse observée) supérieure à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et un foie total. Cette prédiction correspond au plus faible risque de mortalité/perde de greffe post-TH pour les receveurs, à l’inverse, le risque de mortalité/perde de greffe le plus élevé chez un receveur est observé lors de la réception d’un organe prélevé chez un donneur âgé de plus de 69 ans avec AVC, dont la durée d’hospitalisation en soins intensifs était inférieure à quatre jours, avec une clairance MDRD (valeur minimale observée) inférieure à 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et un foie splité. Ceci correspond à un score de 4.09 (ce score n’a pas été observé dans nos données).

Il n’y a pas de consensus dans la littérature concernant le choix du nombre de groupes à risque ou le positionnement des seuils pour délimiter ces groupes (Altman [2009]). Trop de groupes pourraient être instables et par conséquent la discrimination deviendrait insuffisante. La recommandation est de créer entre trois et cinq groupes, pas nécessairement de la même taille, afin de mettre en évidence les groupes extrêmes (Altman [2009]). Nous avons obtenu trois groupes (figure 3.2). Après la construction des groupes à risque, les HRs (tableau 3.8) ont montré des différences significatives entre les groupes en termes de décès/perde de greffon. En effet, les courbes étaient toutes bien séparées, et la survie diminuait avec l’augmentation du score (tableau 3.7). De plus, les groupes n’étaient pas de la même taille, le groupe intermédiaire comprenant plus de la moitié des patients, ce qui nous a permis de mettre en évidence des groupes extrêmes.

Comme discuté dans la section 3.2.3, dans un modèle de Cox, la calibration n’est pas facile à déterminer. Ainsi, nous nous sommes concentrés sur des temps fixes et avons tracé trois tracés de calibration à 3, 6 et 12 mois (12 mois étant la plus grande durée observable pour tous les patients). Comme le montrent les figures 3.3, 3.4 et 3.5 le score semble légèrement sous-estimer la probabilité de décès/perde de greffon à tous les mois testés. Cette sous-estimation n’était pas significative pour toutes les probabilités prédites puisque plus de 50% de la bande de confiance à 95% des courbes de calibration contenait la première bissectrice. Il est à noter que la bande de confiance à 95% était plus large en queue de distribution (à la plus forte probabilité de décès ou de perte de greffon). Ceci est due à un petit nombre de patients restants à risque dans cette catégorie. Cependant, malgré une légère sous-estimation, plus la survie de base utilisée est longue, moins il y a de sous-estimation du risque de décès/perde de greffon.

Ce score a de bonnes propriétés et pourrait donc représenter un outil utile pour mieux évaluer l’indi-

cation à la greffe. En effet, la performance du modèle est restée satisfaisante même après correction par l'optimisme. Néanmoins, le c-index pourrait être considéré par certains comme bas, il n'est malheureusement pas possible, à notre avis, de faire beaucoup mieux pour les modèles post-transplantation. En effet, d'autres covariables prédisent la survie post-transplantation, comme les covariables liés aux événements qui se produisent dans les périodes post- et péri-opératoire. Malheureusement, ces covariables ne sont pas connues au moment de la transplantation et ne peuvent donc pas contribuer à l'élaboration du score. Ce problème est bien connu et ne dépend pas de la taille de l'ensemble des données (Schaubel et al. [2009]).

Plusieurs limites de notre analyse doivent être soulignées. Nous avons cherché un biais de sélection. En fait, en raison des données manquantes, nous avons supprimé 858 paires de receveurs/donneurs. Nous avons comparé les distributions des données de ce sous-ensemble aux données utilisées dans l'analyse pour les covariables appartenant au receveur (âge, sexe, cancer, cirrhose décompensée, temps d'attente, état médical avant TH) et au donneur (âge, sexe, type de foie). Après correction de Bonferroni, seule la présence d'un cancer et l'état médical avant TH étaient significatifs (tests Chi2). Il est à noter que seule la covariable "présence d'un cancer du foie" ne faisait pas partie du score. Cependant, la fréquence du cancer du foie était plus élevée dans l'ensemble des données d'analyse, ce qui limite l'apparition d'un biais potentiel.

Nous n'avons pas utilisé le temps d'ischémie froide, même si cette covariable a un impact sur la survie post TH, puisque ce temps n'est pas connu lorsque le greffon est attribué à un centre. Nous avons plutôt donné de l'importance à la distance estimée entre les deux centres (donneur/receveur). Le but de ce travail était de caractériser le greffon avant son attribution et l'ischémie froide n'est connue qu'après l'attribution du greffon. Notons que la distance entre le centre donneur et le centre receveur n'est pas corrélée au temps d'ischémie froide (coefficient de corrélation de Pearson  $r = 0,08$ ). Ceci indique que le temps d'ischémie froide dépend fortement de la logistique de la transplantation. Aux États-Unis, le temps d'ischémie froide fait partie du DRI. En France, le temps théorique de trajet est généralement inférieur à 1 heure, mais, l'impossibilité de décoller rapidement en avion, l'éloignement du receveur, l'attente d'un résultat d'une biopsie éventuelle ou la non disponibilité de la salle d'opération peuvent allonger ce temps d'ischémie froide. Ces éléments ne sont pas complètement connus au clamping. Quoi qu'il en soit, le temps d'ischémie froide n'a pas été significatif dans notre modèle.

Le poids réel des donneurs est souvent difficile à établir en raison des fluctuations de l'hydratation pendant le séjour aux soins intensifs, l'IMC n'a donc pas été retenu comme covariable. En ce qui concerne la compatibilité ABO, seuls deux patients de notre base de données n'étaient pas compatibles, cette covariable n'a donc pas été retenue car elle s'appliquait à trop peu de cas. Cependant, les groupes sanguins donneurs et receveurs ont été ajoutés dans le modèle pour ajustement étant donné l'impact qu'ils avaient sur la survie du greffon/patient. C'est donc pour cela que le groupe sanguin du donneur n'apparaît pas dans le DRI-Optimatch en tant que tel. Les groupes sanguins donneurs et receveurs ainsi que la composante experte n'ont pas été inclus, car non significatifs, dans la première étape (le Log-rank à 20 %), dans les modèles 2 et 3. Néanmoins, ces covariables ressortent significativement, à 5 %, dans le modèle final en présence des autres covariables. Nous avons aussi retenu la clairance MDRD la plus basse même si elle n'apparaissait pas dans deux des trois modèles de sélection. D'abord, elle est apparue comme étant très significative, à 5%, dans le modèle final. Ensuite, cette covariable avait une valeur de  $p$  dans le modèle 3 de 0.21. Concernant les trois modalités de cette covariable, pour des raisons de significativité clinique, nous n'avons pas regroupé les classes "60-90" et " $\geq 90$ " alors que la différence observée entre ces deux groupes était non significative.

L'âge du donneur différait entre la base de données OPTN Feng et al. [2006] et la base française (Winter et al. [2017b]). En effet, les donneurs âgés de 70 ans et plus représentent 25 % dans la base française et 4.3 % dans la base OPTN. Dans notre cas, seule une différence entre les donneurs de moins de 70 ans et ceux de plus de 70 ans a été mise en évidence. C'est la raison pour laquelle les autres groupes

d'âge (< 69 ans) ont été regroupés.

Pour la cause de décès, 60% des patients présentaient un AVC, 12% une anoxie et 25% un traumatisme. Cette répartition était très différente de celle observée dans la base de données OPTN (Feng et al. [2006]), 44%, 9% et 45%, respectivement ( $p < 0,001$ ). Il existe une augmentation du risque de décès/perte de greffon pour la cause de décès AVC comparé à l'anoxie (HR : 1.35 [1.08-1.69],  $p < 0.01$ ). Ce résultat est concordant avec celui trouvé par Feng et al. [2006] et Singhal et al. [2009].

La durée en soins intensifs était, pour plus de 75 %, inférieure à quatre jours. Les séjours en soins intensifs courts sont associés à une augmentation de décès/perte de greffon. Comme souligné précédemment, les AVC sont associés à une augmentation du risque de décès/perte de greffon comparé au donneur décédé d'une anoxie ou d'un trauma. Dans la base Optimatch, 80% des donneurs décédés d'AVC ont un séjour en soins intensifs  $\leq 4$  jours (ce qui représente 49 % des donneurs) ceci explique donc cela. Dans la littérature, le séjour en soins intensifs du donneur a été décrit par certains auteurs. Certains d'entre eux n'ont pas trouvé d'impact sur la survie du greffon (Markmann et al. [2001], Hoofnagle et al. [1996]). Cuende (Cuende et al. [2005]), il y a 10 ans, a mené une analyse afin de trouver les caractéristiques du donneur associées à la survie du greffon. Cette étude concernait 3429 THs. Ils ont montré qu'un séjour en soins intensifs de plus de 6 jours présentait un risque modéré (RR 1,21 [1,1-1,4]).

La prochaine étape de ce chapitre sera une validation externe de ce score. La validation externe d'un modèle permet d'évaluer sa performance sur une base de données indépendante en tenant compte de deux aspects fondamentaux : la discrimination et la calibration. Si la discrimination est préservée dans le jeu de données de validation, ce score peut être re-calibré année après année, en utilisant les données de TH des années suivantes. Nous aimerions en effet créer un score DRI-Optimatch flexible capable de s'adapter au système d'allocation. De plus, et ce à partir des nouvelles approches de modélisation (Schaubel et al. [2008]), nous utiliserons ce score DRI-Optimatch dans le but de déterminer l'appariement optimal entre un donneur et un receveur afin améliorer le système d'allocation de greffe. C'est l'objet du chapitre suivant.



## Chapitre 4

# La Stratification Séquentielle

La pénurie persistante de donneurs a incité l'utilisation de greffons dits "de moins bonne qualité" : les donneurs dits à critères étendus (ECD). Comme remarqué dans les chapitres précédents, il n'existe aucune définition univoque de ces greffons. Ce constat a conduit à la création d'indices tel que l'indice de risque du donneur, le DRI (Feng et al. [2006]) ou encore l'ET-DRI (Braat et al. [2012]) qui en dérive.

Dans le chapitre 2, nous avons pu constater que ces deux indices n'étaient pas validés sur la base nationale Optimatch. Afin de repérer/définir les greffons à risque, nous avons développé, dans le chapitre 3, le DRI-Optimatch. Lors de sa création, trois groupes à risque ont été mis en exergue : DRI-Optimatch faible, moyen et élevé.

Le but de cette thèse, et du projet national Optimatch, est d'optimiser le système d'allocation de greffe actuel. Comme annoncé dans l'introduction l'une des étapes est d'étudier l'appariement actuel entre donneur et receveur et ainsi de fournir une aide à la décision d'attribution des donneurs à critères étendus. Rappelons que le seul appariement existant en France est celui du groupe sanguin et que généralement les greffons à risque sont donnés aux patients les moins à risque et vice versa. L'étude de cet appariement en prenant en compte des critères du donneur, tels qu'évalués par le DRI-Optimatch et ceux du receveur évalués par le MELD est l'objectif de ce chapitre. Cette évaluation se fera par le biais de la méthode de la stratification séquentielle (Schaubel et al. [2006], Schaubel and Kalbfleisch [2014], Schaubel et al. [2008]). Mais commençons tout d'abord par une étape préliminaire, l'évaluation du bénéfice de survie lié à l'attribution de greffons ECD, qui nous permettra d'introduire la méthode de la stratification séquentielle.

### 4.1 Evaluation du bénéfice de survie associé aux transplantations dites à risque.

#### 4.1.1 Introduction.

La question que nous abordons dans cette section est la suivante : pour un patient donné est-il préférable de recevoir un greffon dit "de moins bonne qualité" ou d'attendre un greffon de meilleure qualité, tout en sachant que c'est aussi, peut être, risquer d'attendre encore sur liste pour une durée indéterminée avec risque de décès ou de dégradation de l'état de santé du patient. Dans cette partie, nous utiliserons le seuil de 2.35 (qui est celui du groupe le plus à risque pour le DRI-Optimatch, chapitre 3) pour former les deux groupes : greffes "à risque" versus les greffes à risque moindre.

*Remarque 4.1.* Notons tout de même que les notions de greffe "à risque" et "non à risque", utilisées tout au long de ce chapitre, sont un abus de langage. En effet, par définition, toutes les greffes comportent des risques. Nous utiliserons ces deux termes juste pour opposer les deux groupes : les greffes avec un



DRI-Optimatch  $> 2.35$  et les greffes avec un DRI-Optimatch  $\leq 2.35$ .

Idéalement, pour mesurer le bénéfice de survie associé à la transplantation de greffons à risque, nous devrions faire un essai randomisé. Dans ce genre d'étude, tous les patients seraient placés sur la liste d'attente au même moment, et à chaque fois qu'un greffon avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  serait disponible, un patient sur la liste d'attente éligible à la TH (ie. pas déjà sorti de liste d'attente ou sous contre-indication temporaire ou transplanté ou décédé) serait choisi au hasard pour recevoir le foie du donneur. Ce patient représenterait alors le groupe dit de "traitement expérimental". De manière concomitante, les patients, qui étaient également éligibles à la TH avec ce même greffon (mais qui n'ont pas été transplantés), seraient utilisés comme "groupe de comparaison" (par exemple, par appariement et/ou tirage aléatoire parmi ceux disponibles). Ces patients, une fois alloués à ce groupe de comparaison, ne pourraient alors plus recevoir le traitement expérimental. Ce groupe de "traitement de référence" ne constituerait alors pas l'ensemble des patients sur liste d'attente à proprement dit mais, plutôt, le groupe "n'ayant pas reçu de greffon avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  et susceptible de recevoir un greffon avec un DRI-Optimatch  $\leq 2.35$  (ie. de "meilleure" qualité)". Ainsi, le fait de ne pas être sorti de liste et ne pas avoir déjà été greffé au moment de la greffe à risque du patient index (celui du groupe "traitement expérimental"), qualifie l'allocation du patient au groupe de comparaison.

Bien entendu, un tel essai ne pourra jamais être réalisé, en raison de considérations éthiques. Cependant, il est utile de considérer la structure des données générées par cet essai idéal et de s'en inspirer. Les données dont nous disposons sont des données observationnelles et ne sont donc pas randomisées, mais, il est possible de tenter de remplacer la randomisation par une réorganisation des données et un ajustement sur les covariables. En effet, chaque greffe à risque peut être considérée comme une répétition d'une expérience : un patient reçoit la greffe "à risque", tandis que les autres, ceux éligibles à cette même greffe, restent sur liste d'attente. Ceux-ci peuvent être greffés ultérieurement avec un greffon "non à risque" (groupe de traitement conventionnel). Les patients restent dans le groupe "traitement conventionnel" s'ils reçoivent une transplantation non à risque. Notons que, dans le groupe de référence, un patient ne serait alors pas censuré s'il sortait de liste ou était transplanté avec un greffon dont le DRI-Optimatch est  $\leq 2.35$ , après la greffe du patient ayant eu la greffe à risque, que nous appellerons le patient index, du groupe expérimental. En effet, ce sont des conséquences standards du traitement conventionnel. En revanche, comme dans les analyses standards en cross-over dépendantes du temps, les patients du groupe de traitement conventionnel, seraient censurés à la réception d'un greffon avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  car, dans ce cas, ils passeraient alors dans le bras expérimental et, par conséquent, ne contribueraient plus au suivi du bras de référence. Une autre expérience, avec cette greffe à risque, serait alors créée (avec comme  $t$  de départ celui de cette greffe). À noter que, suivant le concept de l'intention de traiter, les covariables sont définies à partir de la date d'entrée dans chaque expérience. Une expérience débute à chaque réception d'un greffon ECD par un patient index et au groupe de comparaison que cela génère.

Dans ce chapitre, nous décrivons l'application d'une méthode développée en analyse de survie pour la comparaison des traitements. Dans notre cas, les données disponibles sont complexes pour plusieurs raisons : le traitement n'est pas affecté au temps 0, à l'inscription sur liste d'attente, mais plutôt à un moment  $t$  après l'inscription sur liste initiale. Bien que des traitements soient disponibles, leur disponibilité est limitée en raison de l'excès permanent de demande par rapport à l'offre. Le traitement reçu par un patient n'est pas randomisé et les patients peuvent être déclarés inéligibles à recevoir le traitement à tout moment (exemple des contre-indications temporaires (CIT)). Une analyse temps dépendante est traditionnellement utilisée mais cette analyse ne permet pas de répondre réellement au problème posé à savoir : mesurer le bénéfice de survie associé aux transplantations avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$ . En effet, avec ce genre d'analyse, il n'est permis que de comparer les groupes "greffes à risque" vs "greffe non à risque" vs "liste d'attente" ou encore "liste d'attente + greffe non à risque" vs "greffe à risque" et non les "greffes à risque" vs "les patients éligibles à cette même greffe dans l'attente d'un greffon de meilleure

qualité”. C’est pour cette raison que nous allons appliquer la stratification séquentielle (Schaubel et al. [2006], Schaubel and Kalbfleisch [2014], Schaubel et al. [2008]) dont la principale caractéristique est le remaniement des données, dans le but de reproduire le plus fidèlement possible l’essai randomisé (le gold standard pour l’évaluation des traitements).

Nous commencerons tout d’abord par la description de la méthode proposée : la stratification séquentielle, ainsi que les notations utilisées, ensuite, nous appliquerons cette méthode à la base de données Optimatch et enfin nous discuterons des résultats.

#### 4.1.2 Matériel.

Dans ce chapitre les bases utilisées, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "contre-indications temporaires", "donneur", "bilans donneur", "appariement entre donneur et receveur", "matrice de distance entre donneur et receveur", "greffe", "après-greffe".

Pour les analyses présentées dans le présent chapitre, la population de l’étude, après suppression des données manquantes (voir flow chart 4.1), était composée de 8526 patients adultes (de plus de 18 ans) initialement sur liste d’attente pour une transplantation hépatique entre le 4 janvier 2009 et le 31 décembre 2014. Les greffes multiples n’ont pas été incluses dans l’analyse.

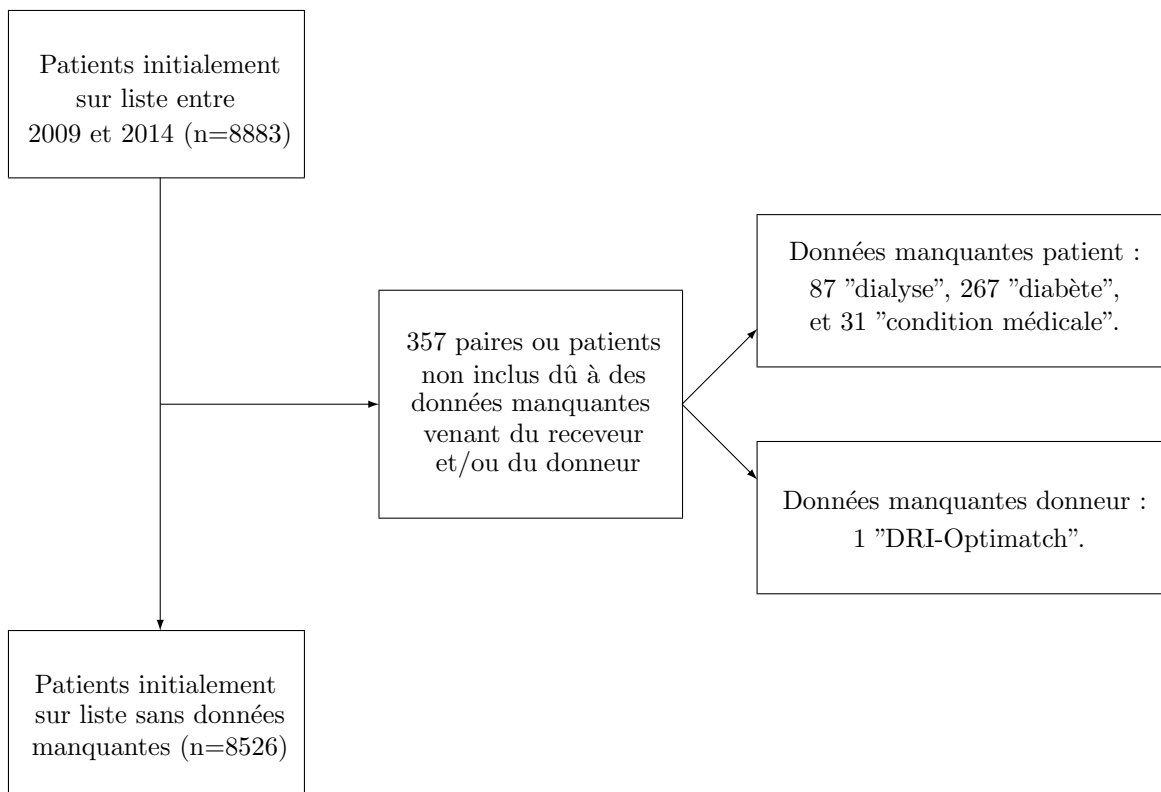


FIGURE 4.1 – Flow chart.

Pour chaque patient, le suivi commence à la date d’inscription sur liste d’attente et se termine lorsque survient l’un des événements suivants (i.e. quel que soit celui qui survient le premier) : le décès, la perte de suivi, ou la fin de la période d’observation de l’étude, la date de point : 31 décembre 2014. Les caractéristiques des patients de la base apparaissent dans le tableau 4.1.

*Remarque 4.2.* La définition et le calcul des covariables utilisées (MELD, cirrhose décompensée) dans ce chapitre sont disponibles dans l’Annexe A.

TABLEAU 4.1 – Caractéristiques de la population d'étude à l'inscription sur liste d'attente de greffe (8526 patients).

Caractéristiques	Pourcentage ou moyenne (ET), médiane
MELD	19.0 (10.0), 17.0
Age	53.6 (10.4), 55.4
Femmes	26.0 %
CHC	29.6 %
Cirrhose décompensée	34.9 %
IMC	25.8 (4.9), 25.2
Diabète	23.0 %
Re-transplantation	9.62 %
Dialyse	5.3 %
Etat médical :	
Unité de soins intensifs	16.6 %
Hôpital	13.1 %
Domicile	70.3 %

### 4.1.3 Méthodes.

Comme décrit dans la section 4.1.1, l'objectif est de comparer le traitement expérimental (greffe avec un greffon de DRI-Optimatch  $> 2.35$ ) avec le traitement conventionnel (greffe avec un greffon de DRI-Optimatch  $\leq 2.35$ ). Est ce que le fait d'être transplanté avec un greffon à risque est plus bénéfique, en termes de survie, que de rester sur liste d'attente dans l'attente d'un greffon de "bonne qualité"? De manière générale, les greffes avec greffons de moins bonne qualité ont une plus forte probabilité de défaillance primaire du greffon par rapport aux autres greffes (Amin et al. [2004]).

#### 4.1.3.1 Notations.

Introduisons maintenant quelques notations.

- $D_i$  le temps de décès du patient  $i$ , mesuré en jours depuis l'inscription sur liste,
- $C_i$  le temps de censure.
- Pour les patients qui quittent l'étude au moment du décès ou à la perte de suivi, seul le minimum entre  $D_i$  et  $C_i$  est observé :  $X_i = \min(D_i, C_i)$ .
- L'indicateur de décès est défini par  $\Delta_i = \mathbb{1}(D_i < C_i)$  avec le processus de comptage correspondant  $N_i(t) = \mathbb{1}(X_i \leq t)\Delta_i$ .
- Le moment de la transplantation (si elle se produit) est donné par  $T_i = \min(T_i^R, T_i^{\bar{R}})$ , où  $T_i^R$  est le temps de la greffe à risque et  $T_i^{\bar{R}}$  de la transplantation non à risque.
- Comme mentionné précédemment, un patient peut être retiré de la liste d'attente avant la transplantation et, si tel est le cas, nous noterons ce temps  $R_i$ .
- Le vecteur de covariables est représenté par  $\mathbf{Z}_i(t)$ . Il contient des informations sur les caractéristiques de chaque patient  $i$ , associées à la fois à la survie du patient et à la probabilité d'être transplanté. Ces covariables sont prises au temps de l'inscription du patient et ne sont pas mises à jour.
- La strate, correspondant à une expérience, dont les facteurs d'appariement seront donnés plus bas, sera notée  $s_i$ .

Nous supposons que  $C_i$  est conditionnellement indépendant de  $D_i$  sachant  $\mathbf{Z}_i(t)$  et  $s_i$  :

$$\begin{aligned} & \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\Pr\{t \leq D_i < t + \delta \mid D_i > t, C_i > t, \mathbf{Z}_i(t), s_i\}}{\delta} \\ &= \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\Pr\{t \leq D_i < t + \delta \mid D_i > t, \mathbf{Z}_i(t), s_i\}}{\delta}. \end{aligned}$$

Avant de commencer cette section, illustrons, à l'aide de la figure 4.2, la méthode de stratification séquentielle.

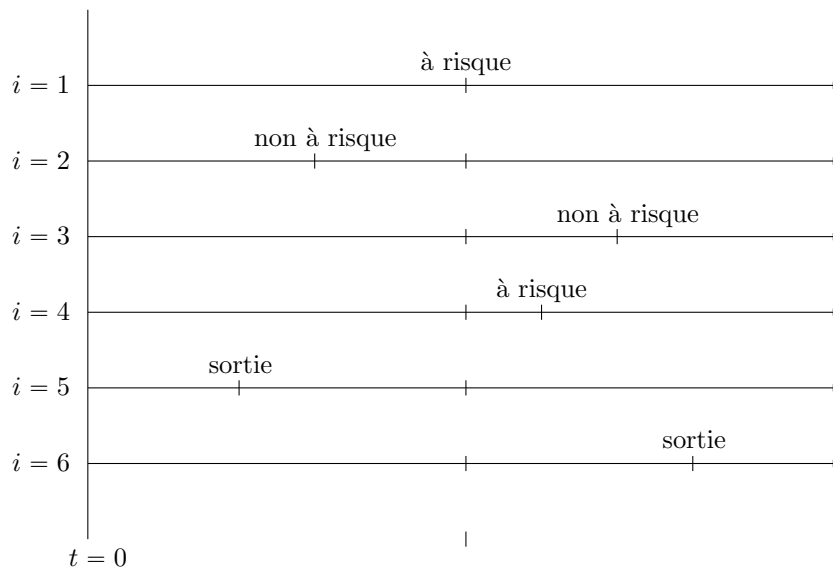


FIGURE 4.2 – Survenue d'évènements (sortie de liste, greffe à risque, greffe non à risque) pour  $n = 6$  patients ( $i = 1, \dots, 6$ ).

Dans la figure 4.2, le patient index ( $i = 1$ ) reçoit un greffon "à risque", avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$ . Le patient  $i = 2$  ne peut pas être apparié en raison de la réalisation de sa transplantation à une date antérieure à la date de la transplantation du patient index (ie.  $T_2 < T_1$ ), tout comme le patient  $i = 5$ , sorti de liste avant la greffe du patient index  $i = 1$  ( $R_5 < T_1$ ). Ainsi  $s_1 = \{1, 3, 4, 6\}$  est l'ensemble des patients en vie, non transplantés et toujours sur liste à  $T_1$ . En termes de suivi post-appariement, le patient  $i = 3$  ne sera pas censuré au temps  $T_3$  car sa greffe n'est pas à risque. De manière analogue, le patient  $i = 6$  n'est pas censuré à  $R_6$  tandis que le patient  $i = 4$  sera censuré au moment de sa greffe à risque. En fait, le patient  $i = 4$  générera une autre strate : en effet au moment de sa greffe à risque les patients  $i = 3$  et  $i = 6$  lui seront appariables. Une nouvelle strate sera alors formée :  $s_2 = \{3, 4, 6\}$ .

Afin de visualiser la problématique, la structure des données peut être vue sous la forme d'un diagramme d'état, comme dans la figure 4.3.

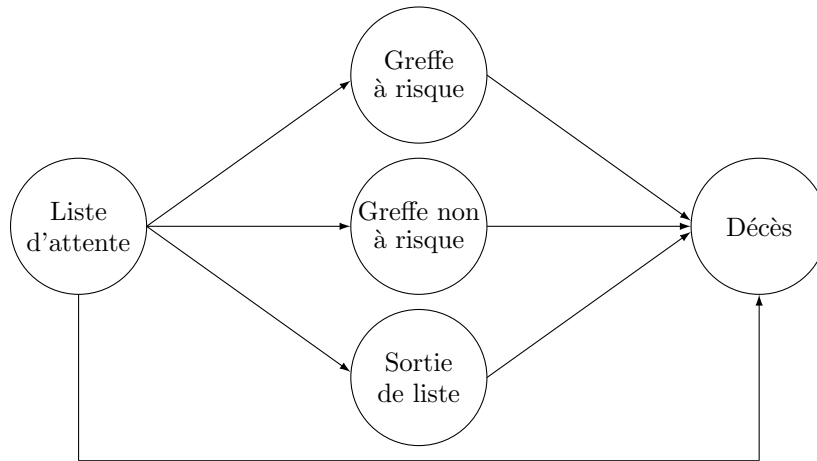


FIGURE 4.3 – Les différents états de la maladie hépatique en phase terminale considérés dans le modèle.

Dans le type de modèle que nous avons choisi, tous les patients entrent sur liste d'attente à l'instant  $t = 0$ . De là, le patient transitera soit vers une (et une seule) transplantation dite à risque, soit vers une transplantation non à risque, soit vers un retrait de la liste; enfin le patient peut décéder sans passer par l'un de ces trois états. Ces trois états sont mutuellement exclusifs. Le décès est un état dit absorbant (sans retour) et il est accessible à partir de tous les autres états. Nous traitons les transitions dans chacun des états comme irréversibles. Si un patient est par exemple passé de l'état de sortie de liste d'attente vers l'état de en liste d'attente, il sera alors considéré comme un nouveau patient.

*Remarque 4.3.* Dans la pratique, nous ne disposons pas de l'information relative aux patients sortis de liste. Ceci implique, par exemple, que le patient  $i = 6$  de la figure 4.2 est censuré à sa sortie de liste et que son passage de l'état "Sortie de liste" à l'état "Décès" de la figure 4.3 n'a pas pu être observé.

#### 4.1.3.2 La stratification séquentielle.

La méthode de stratification séquentielle a été motivée par les travaux de [Schaubel et al. \[2006\]](#) et [Schaubel et al. \[2009\]](#). Cette méthode réorganise les données observées, et reproduit l'analyse "idéale" décrite dans la section 4.1.1.

Formalisons cette méthode. Une strate  $s_i$  est créée à chaque greffe à risque. Ordonnons les temps de transplantation avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  de la première à la dernière par  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(n_R)}$ , où  $n_R = \sum_{i=1}^n \mathbf{1}(T_i^R < X_i)$  est le nombre total de greffes à risque observé. De même, nous ordonnons les strates dont ces greffes découlent :  $s_{(1)}, \dots, s_{(n_R)}$ . Au moment de la  $\ell^{\text{ème}}$  greffe avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$ , le groupe "expérimental" se compose du patient index recevant cette greffe. Le groupe contrôle se compose de tous les patients comparables au patient expérimental et qui étaient éligibles à recevoir cette greffe au temps  $t = t_{(\ell)}$ , mais qui ne l'ont pas reçue. La "comparabilité" exige que le patient contrôle soit de la même strate que le patient index; ie,  $s_i = s_{(\ell)}$ , pour le sujet  $i$  (nous verrons par la suite les différents critères d'appariement). "L'admissibilité" pour le patient  $i$ , exige que le patient  $i$  n'ait pas reçu de greffe, n'ait pas été retiré de la liste, et soit toujours sous observation à l'instant  $t = t_{(\ell)}$ . Nous formalisons ces critères en définissant les indicateurs d'entrée dans l'expérience; pour la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience :

$$e_{i(\ell)} = \mathbf{1}\{T_i^R \geq t_{(\ell)}, T_i^{\bar{R}} \wedge X_i \wedge R_i > t_{(\ell)}, s_i = s_{(\ell)}\},$$

ce qui est égal à 1 pour les patients éligibles à la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience et 0 sinon. Bien que les patients soient tenus de ne pas avoir été transplantés ou retirés de liste au temps  $t_{(\ell)}$  pour entrer dans la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience, les patients ne sont pas censurés de la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience s'ils sont retirés de liste ou reçoivent une greffe avec un DRI-Optimatch  $\leq 2.35$ , puisque ces deux événements font partie du traitement conventionnel. S'ils reçoivent un organe avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  lors de la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience, ils sont censurés pour cette expérience et leur greffe donnerait alors lieu à une autre expérience. De manière analogue, l'indicateur de l'ensemble à risque pour le sujet  $i$  peut être écrit comme  $Y_{i(\ell)}(s) = Y_i(s)\mathbb{1}(T_i^R > s)\mathbb{1}_{\{T_i \neq t_{(\ell)}\}}$ , par rapport à la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience, où  $Y_i(s) = \mathbb{1}(X_i \geq s)$ .

La fonction de hasard pour le sujet  $i$  de la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience est donnée par :

$$\lambda_{i(\ell)}(t; \beta_0) = \lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_0^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}.$$

où  $\beta_0$  est un vecteur de paramètres inconnus correspondant au vecteur de covariables,  $\mathbf{Z}_{i(\ell)} = \mathbf{Z}_i\{t_{(\ell)}\}$ , et

$$\lambda_{0(\ell)}(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{1}{\delta} \Pr\{t \leq D_i < t + \delta \mid D_i > t, T_i^R \geq t_{(\ell)}, \\ T_i^{\bar{R}} \wedge X_i \wedge R_i > t_{(\ell)}, \mathbf{Z}_{i(\ell)} = \mathbf{0}\}.$$

est le risque de base spécifique à l'expérience et à la strate, qui correspond à la fonction de risque pour la variable aléatoire conditionnelle,  $(D_i \mid T_i \wedge R_i > t_{(\ell)})$ . Notons  $\beta_R$  comme l'élément d'intérêt de  $\beta_0$ ; à savoir, l'élément qui correspond à  $\mathbb{1}(T_i^R = t_{(\ell)})$ . Nous pouvons le voir de cette manière :

$$\lambda_{i(\ell)}(t; \beta_0) = \lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_R \text{Risque}_{i(\ell)} + \beta_R^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}. \quad (4.1)$$

où  $\text{Risque}_{i(\ell)}$  prend la valeur 1 s'il s'agit du receveur avec le greffon à risque, et prend la valeur 0 sinon.

Ainsi le bénéfice de survie sera mesuré de la manière suivante :

$$\exp(\beta_R) = \frac{\lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_R \cdot 1 + \beta_R^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}{\lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_R \cdot 0 + \beta_R^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}. \quad (4.2)$$

Nous allons maintenant nous intéresser à l'équation permettant l'estimation de  $\beta_0$ . Pour commencer, nous définissons le terme d'erreur,  $M_{i(\ell)}(t; \beta) = e_{i(\ell)} \int_{t_{(\ell)}}^t Y_{i(\ell)}(s) \{dN_i(s) - \lambda_{i(\ell)}(s; \beta) ds\}$ , qui est une martingale par rapport à la filtration  $\mathcal{F}_{i(\ell)}(t) = \sigma\{e_{i(\ell)}, N_i(s-), Y_{i(\ell)}(s), \mathbf{Z}_{i(\ell)}; s \in [t_{(\ell)}, t]\}$ .

Le fait que  $\mathbb{E}\{M_{i(\ell)}(t; \beta_0) \mid \mathcal{F}_{i(\ell)}(t)\} = 0$  conduit à l'équation d'estimation non biaisée suivante correspondant à la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience :

$$\sum_{i=1}^n \int_{t_{(\ell)}}^{\tau} e_{i(\ell)} \{\mathbf{Z}_{i(\ell)} - \bar{\mathbf{Z}}_{(\ell)}(s; \beta)\} dM_{i(\ell)}(s; \beta). \quad (4.3)$$

où

$$\bar{\mathbf{Z}}_{(\ell)}(s; \beta) = \frac{\sum_{i=1}^n e_{i(\ell)} Y_{i(\ell)}(s) \mathbf{Z}_{i(\ell)} \exp\{\beta^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}{\sum_{i=1}^n e_{i(\ell)} Y_{i(\ell)}(s) \exp\{\beta^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}.$$

avec  $\tau = \max(X_1, \dots, X_n)$  de telle sorte que tous les décès observés contribuent à l'analyse.

La fonction d'estimation dans (4.3) peut être obtenue à l'aide de la vraisemblance partielle standard de la théorie de Cox [1975] et il peut être facilement démontré avoir une moyenne de zéro à  $\beta = \beta_0$  grâce à des résultats standard des martingales. Il peut également être démontré que (4.3) est équivalente à :

$$\sum_{i=1}^n \int_{t_{(\ell)}}^{\tau} e_{i(\ell)} \{ \mathbf{Z}_{i(\ell)} - \bar{\mathbf{Z}}_{(\ell)}(s; \boldsymbol{\beta}) \} Y_{i(\ell)}(s) dN_i(s). \quad (4.4)$$

simplement par la définition de  $\bar{\mathbf{Z}}_{(\ell)}(s; \boldsymbol{\beta})$  et  $dM_{i(\ell)}(s; \boldsymbol{\beta})$ . Agrégeant toutes les strates, nous proposons d'estimer  $\boldsymbol{\beta}_0$  par  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ , la solution à  $\mathbf{U}_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}$ , où

$$\mathbf{U}_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{l=1}^{n_R} \sum_{i=1}^n \int_{t_{(\ell)}}^{\tau} e_{i(\ell)} \{ \mathbf{Z}_{i(\ell)} - \bar{\mathbf{Z}}_{(\ell)}(s; \boldsymbol{\beta}) \} Y_{i(\ell)}(s) dN_i(s). \quad (4.5)$$

(4.5) correspond en fait à un modèle de Cox [1972] stratifié, les strates étant définies par les temps de transplantation à risque,  $\{t_{(\ell)}; l = 1, \dots, n_R\}$ , et les covariables utilisées pour définir  $s_i$ .

*Remarque 4.4.* Ainsi,  $\mathbf{U}_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}$  peut être résolu en utilisant coxph dans R.

A chaque fois qu'une transplantation avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  a lieu, les strates sont mises en place. Considérons la  $\ell^{\text{ème}}$  greffe à risque. Le patient recevant ce  $\ell^{\text{ème}}$  greffon (par exemple, le patient  $j$ ) contribue  $(t_{(\ell)}, X_j, \Delta_j)$ ; les patients avec  $s_i = s_j$  ( $i \neq j$ ) et  $T_i \wedge X_i \wedge R_i > t_{(\ell)}$  sont inclus dans la strate et contribuent  $\{t_{(\ell)}, T_i^R \wedge X_i, \Delta_i \mathbf{1}(T_i^R > D_i)\}$ .

#### 4.1.3.3 Consistance.

La consistance de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  peut être prouvée en utilisant des extensions de techniques présentées dans Andersen and Gill [1982]. La preuve de la normalité asymptotique de  $n^{\frac{1}{2}}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}_0)$  est plus complexe et explicitée par Schaubel et al. [2006].

Nous proposons d'estimer la distribution de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  empiriquement par bootstrap (Efron and Efron [1982]). Autrement dit,  $n$  patients sont ré-échantillonnés  $B$  fois, où  $B$  est un grand nombre. Notons  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_b$  l'estimateur de  $\boldsymbol{\beta}_0$  du  $b^{\text{ème}}$  ré-échantillonnage. Le paramètre est estimé de la manière suivante :

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = B^{-1} \sum_{b=1}^B \hat{\boldsymbol{\beta}}_b.$$

La matrice de covariance de  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  est estimée par :

$$\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\boldsymbol{\beta}} = (B - 1)^{-1} \sum_{b=1}^B (\hat{\boldsymbol{\beta}}_b - \hat{\boldsymbol{\beta}})(\hat{\boldsymbol{\beta}}_b - \hat{\boldsymbol{\beta}})^T.$$

Les tests d'hypothèse de la forme  $H_0 : \boldsymbol{\beta}_0 = \mathbf{0}$  contre  $H_1 : \boldsymbol{\beta}_0 \neq \mathbf{0}$  sont basés sur le test de Wald, avec  $\hat{\boldsymbol{\beta}}^T \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\boldsymbol{\beta}}^{-1} \hat{\boldsymbol{\beta}}$  supposé suivre une distribution du chi-2 avec comme degré de liberté  $K$  le nombre d'éléments dans  $\boldsymbol{\beta}_0$ . Ce test de Wald suppose une distribution normale asymptotique pour  $n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}_0)$ . Si les courbes de diagnostic (par exemple : histogrammes, q/q plots) de  $\{\hat{\boldsymbol{\beta}}_{k,b}; b = 1, \dots, B; k = 1, \dots, K\}$  sont normales, les intervalles de confiance et les tests d'hypothèses peuvent être basés sur les percentiles bootstrap, bien que cela nécessiterait au moins 10 fois plus d'échantillons bootstrap si la normalité n'était pas évidente.

*Remarque 4.5.* Par extension,  $\frac{\hat{\boldsymbol{\beta}}_R^2}{\sigma_R}$  suit un chi-2 à 1 degré de liberté.

#### 4.1.4 Résultats.

Pour chaque transplantation de foie de donneurs décédés, le DRI-Optimatch a été calculé comme défini dans le chapitre précédent 3 :

$$\text{DRI-Optimatch} = \exp(0.28 * (1 \text{ si l'âge est } > 69, 0 \text{ sinon}))$$

$$\begin{aligned}
&+ 0.06 * (1 \text{ si la cause du décès est } \textit{autre}, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.30 * (1 \text{ si la cause du décès est } \textit{accident cérébro vasculaire}, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.11 * (1 \text{ si la cause du décès est le } \textit{trauma}, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.24 * (1 \text{ si durée en } \textit{réanimation} \text{ est } \leq 4, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.22 * (1 \text{ si la } \textit{clairance MDRD} \text{ la plus basse est } < 60, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.05 * (1 \text{ si la } \textit{clairance MDRD} \geq 60 \text{ et } < 90, 0 \text{ sinon}) \\
&+ 0.39 * (1 \text{ si le } \textit{foie est splité}, 0 \text{ sinon}).
\end{aligned}$$

(4.6)

Comme l'indiquait la figure 4.3, nous n'avons pas tenu compte des retours sur liste après sortie ou greffe. Tous les patients ayant été greffés ou étant sortis de liste l'ont été définitivement. En revanche, les contre-indications temporaires, c'est à dire les patients non éligibles à la greffe pendant un court laps de temps mais toujours sur liste (voir chapitre 1), ont, quant à elles, été prises en compte (dans la base les patients gardent le même numéro d'attente NATT, ils ne sont donc pas sortis de liste définitivement). Mais, les patients sortis de liste ou greffés et étant retournés sur liste après, ne sont par pour autant supprimés. Ils sont juste considérés comme de nouveaux patients entrant sur liste (car comme le suggère la base, ils se voient attribuer un nouveau numéro d'attente et leurs caractéristiques changent).

Le tableau 4.2 présente un résumé des événements de la population de l'étude. 68 % (5828) de la population de l'étude a reçu une greffe de foie, et 17 % (977) ont reçu un foie avec un DRI-Optimatch > 2.35. 12 % (996) des patients ont été retirés de la liste d'attente avant la greffe ou le décès. Nous avons observé 2007 décès pre- ou post-transplantation et 370 arrêts du greffon. C'est d'ailleurs la variable d'intérêt dans cette analyse : la durée de vie du greffon (décès du patient ou arrêt de fonctionnement du greffon).

TABLEAU 4.2 – Nombre d'évènements dans la population d'étude.

Évènement	Nombre	Pourcentage
Liste d'attente	8526	100 %
Décès sur liste	977	11.46 %
Transplantation DRI-Optimatch > 2.35	977	16.76 %
Transplantation DRI-Optimatch ≤ 2.35	4851	83.24 %
Décès post greffe	1030	17.67 %
Arrêt du greffon	370	6.35 %

Comme indiqué dans la partie précédente 4.1.3, pour l'expérience générée par la  $\ell^{\text{ème}}$  greffe à risque, la méthode proposée consiste à estimer les effets multiplicateurs sur la fonction de risque pour  $(D_i | e_{i(\ell)} = 1)$ . Ainsi, chaque expérience ne se compose que d'un patient transplanté avec un greffon de DRI-Optimatch > 2.35. Nous avons supposé que  $\lambda_{0(k)}(t) \approx \lambda_{0(\ell)}(t)$  quand  $t_{(k)} \approx t_{(\ell)}$ .

Afin d'appliquer la méthode de stratification séquentielle, nous avons regroupé les patients par strate. Après avoir ordonné les temps de greffe avec DRI-Optimatch > 2.35, nous avons regardé pour chacune d'entre elles le patient index : son âge, le groupe sanguin du greffon à risque, son indication (SU ou pas), sa date de greffe, sa date d'inscription et son inter-région.

*Remarque 4.6.* Rappelons que la super-urgence est une indication particulière. Les patients en super-urgence ne passent pas par le système d'allocation habituel, ils sont prioritaires sur tous les autres. Ceci est dû à leur état de santé généralement très grave.



Nous avons ainsi pu sélectionner les patients ayant la même indication (super-urgence ou pas) et un groupe sanguin compatible avec celui du donneur dont est issu le greffon. En effet, un patient dont le groupe sanguin est incompatible avec le greffon du patient index n'est pas éligible à recevoir ce greffon (appariement ABO-compatible, cf. tableau A.2 dans Annexe A).

Les patients déjà greffés à la date de greffe du patient index ou sortis de liste ou décédés ou encore perdus de vue n'ont pas été retenus. Il en a été de même pour les patients inscrits après cette date. Nous avons ensuite calculé l'âge de chaque patient restant (la date de greffe de référence - leur date de naissance) et avons sélectionné tous les patients dont l'âge appartenait à l'intervalle suivant : [âge de référence-5 ; âge de référence+5]. Après avoir sélectionné tous les patients contrôles, leurs suivis ont été calculés à partir de la date de greffe du patient index pour tous les patients, et ce de manière traditionnelle, sauf pour ceux ayant eu une greffe avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$  par la suite. Ces patients ont été censurés à leur propre date de greffe. Ainsi, tous les patients ont "le même  $t_0$ ", ceci selon ce qui a été dit dans la section 4.1.1. Nous avons ensuite créé une covariable "appariement région" codée 0 pour le receveur de référence et les receveurs appariés de la même région ; et 1 pour tous les autres. Enfin, dans le but d'ajuster sur ces covariables, nous avons calculé pour chacun d'entre eux le temps passé sur liste ainsi que le temps passé sur liste avant la date de greffe de référence (ce temps correspond donc pour le patient index à son temps sur liste).

*Remarque 4.7.* Notons que, si une strate ne comportait qu'un patient (le patient index), elle a été supprimée.

Cette première étape passée, une base est créée, mais une dernière considération devait être prise en compte : les CIT. En effet, dans une autre base de données, nous avons les dates de début et de fin de ces CIT avec le numéro de référence du patient qu'elles concernent. Des patients ont donc été inclus dans des strates alors qu'ils étaient inéligibles à la greffe au moment de la greffe de référence. Nous avons donc parcouru la base créée précédemment, patient par patient, afin de regarder s'il existait une CIT dont la date de début serait antérieure (ou égale) à celle de la greffe de référence et la date de fin supérieure à la date de greffe de référence. Ainsi, nous avons pu éliminer tous les patients inéligibles à la greffe dans chaque strate. Enfin, il a fallu re-vérifier que chaque strate contenait au moins deux patients.

En plus de  $\mathbb{1}(T_i^E \leq t)$ ,  $\mathbf{Z}_{i(\ell)}$  comprend les covariables à l'inscription : le sexe, l'IMC, le diabète (oui/non), la re-transplantation (oui, non), le statut d'hospitalisation (à domicile, à l'hôpital ou en soins intensifs), la dialyse (oui/non), le MELD, cirrhose décompensée (oui/non), CHC (oui/non) ainsi que la covariable appariement région, le temps total sur liste et le temps sur liste avant la greffe de référence.

Les résultats de l'analyse séquentielle de stratification sont présentés dans le tableau 4.3. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chacune des covariables du modèle. Le HR pour *Risque* par rapport au traitement standard est estimé à 0.89 [0.78;1.01]. Par conséquent, sur la base de la méthode proposée, la transplantation à risque est associée à une réduction, non significative à 5 %, de la mortalité/arrêt du greffon (11%), par rapport au fait de rester sur liste avec la possibilité de recevoir une transplantation non à risque dans le futur.

TABLEAU 4.3 – Hazard ratio estimé par la méthode de stratification séquentielle.

Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeur de $p$
Traitement conventionnel	1		
Transplantation DRI-Optimatch $> 2.35$	0.89	0.78-1.01	0.077

Les résultats du tableau 4.3 sont basés sur un modèle de Cox traditionnel.

Les résultats du tableau 4.4 sont basés sur 200 répliques bootstrap (section 4.1.3.3), avec les intervalles de confiance et la valeur de  $p$  obtenues par approximation normale. En effet, 200 simulations ont suffi

TABLEAU 4.4 – Hazard ratio estimé par la méthode de stratification séquentielle avec bootstrap.

Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeur de $p$
Traitement conventionnel	1		
Transplantation DRI-Optimatch > 2.35	0.88	0.77-0.99	0.047

pour obtenir la convergence.

Pour le bootstrap, nous avons opéré de la manière suivante :

- 1- Un tirage au sort avec remise a été effectué au sein du groupe des patients index (les patients ayant eu une greffe avec DRI-Optimatch > 2.35) : le nombre de patients tirés au sort est le même que dans la base dont les résultats du tableau 4.3 sont tirés.
- 2- Un autre tirage avec remise a ensuite été effectué au sein du groupe des patients contrôles. Le nombre de patients dépend de la strate. Pour chacune des strates, nous avons gardé le même nombre de patients qu'elle contenait à l'origine.
- 3- Les deux bases ont ensuite été concaténées pour former la base "bootstrapée".
- 4- Un modèle de Cox, comme celui vu précédemment, a été appliqué sur la base "bootstrapée" et les  $\hat{\beta}_{R,b}$  ont été mis de côté.

Nous avons répété ces étapes (de 1 à 4) 200 fois et la méthode de la section précédente 4.1.3.3 a été appliquée.

Les modèles de diagnostic sont essentiellement centrés autour de :

- (i) l'hypothèse de normalité, sur laquelle l'inférence a été basée et,
- (ii) l'hypothèse que  $\beta_R$  était constant à travers  $t_1, \dots, t_{n_R}$ .

Comme indiqué par les graphiques des  $\hat{\beta}_{R,b}$  de la figure 4.4, l'hypothèse de normalité semble être tout à fait raisonnable.

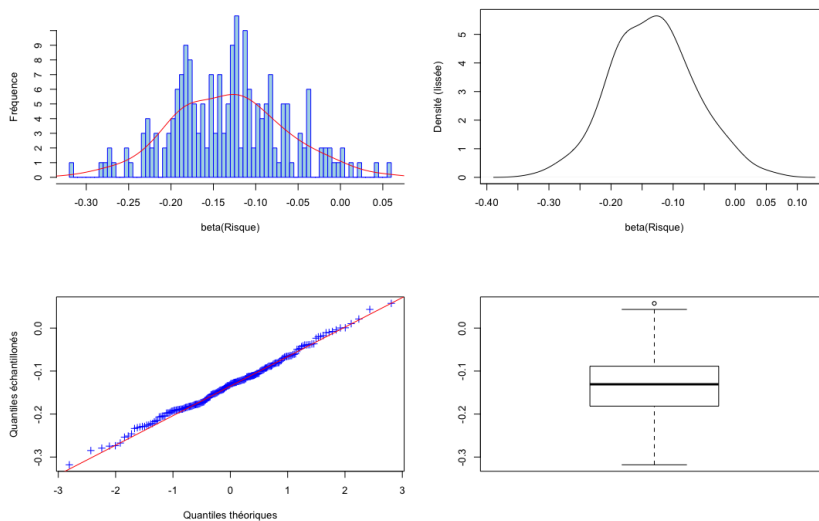


FIGURE 4.4 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{R,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

La méthode proposée suppose que le paramètre de régression *Risque* est constant à travers les hasards de mortalité conditionnels, avec la condition dépendante du moment de la transplantation à risque. Ceci est une hypothèse assez forte qui peut souvent se révéler fautive dans la pratique. Cependant, elle peut être évaluée empiriquement à travers des termes d'interaction. Par exemple, dans notre analyse, pour

déterminer la validité de cette hypothèse, nous avons fait un modèle en utilisant la méthode proposée qui a permis de séparer les paramètres *Risque*, désignés par  $\beta_R^1$  et  $\beta_R^{2+}$  se rapportant à des greffes avec DRI-Optimatch > 2.35 qui se produisent pendant la première année et la deuxième ou plus, respectivement. Basés sur ce modèle supplémentaire, les rapports de risque ont été estimés à  $\exp(\hat{\beta}_R^1) = 0.82$  (0.71-0.94) et  $\exp(\hat{\beta}_R^{2+}) = 1.43$  (1.07-1.92), respectivement.

#### 4.1.5 Discussion.

L'objectif de cette section était de déterminer, s'il y a un avantage en terme de survie, de se faire greffer avec un greffon dit "à risque" (DRI-Optimatch > 2.35) plutôt que de rester sur liste dans l'attente d'un meilleur greffon (DRI-Optimatch  $\leq$  2.35). La méthode utilisée était celle de la stratification séquentielle qui a pour but de remanier les données afin de se rapprocher le plus possible du type de données obtenues avec un essai randomisé. Après remaniement des données, un modèle de Cox stratifié ajusté sur des covariables, ayant une influence sur la survie du receveur, a été utilisé pour estimer le bénéfice de survie en question. Une tendance ( $p = 0.07$ ) a été mise en évidence. La transplantation à risque serait associée à une réduction de 11 %, non significative à 5 %, de la mortalité/arrêt du greffon, par rapport au fait de rester sur liste avec la possibilité de recevoir une transplantation non à risque dans le futur. Cette tendance a ensuite été confirmée avec la méthode bootstrap appliquée par la suite. L'hypothèse de normalité a été vérifiée par bootstrap et semble tout à fait raisonnable.

Contrairement à ce qui avait été fait par [Schaubel et al. \[2006\]](#) et [Schaubel and Kalbfleisch \[2014\]](#) pour la transplantation rénale, nous n'avons pas apparié les patients sur leur date d'inscription sur liste. En effet, notre population était beaucoup moins importante que celle utilisée dans les deux analyses précédentes ( $n = 97619$ ). Pour quand même garder à l'idée l'essai randomisé où idéalement les patients seraient placés sur liste au même moment, nous avons ajusté sur la durée entre la date d'inscription sur liste et la date d'intérêt ainsi que sur le temps entre l'inscription et la date de la greffe du patient index (pour le patient index ces deux temps sont donc les mêmes). Cette variante permet de réellement prendre en compte tous les patients éligibles à la greffe au moment où un greffon est disponible ce qui n'était pas le cas dans [Schaubel et al. \[2006\]](#) et [Schaubel and Kalbfleisch \[2014\]](#).

Cependant ce résultat présente des limites. Tout d'abord, le seuil pris pour dichotomiser les greffons en "à risque" et "non à risque" mérite d'être discuté. En effet, ce seuil est celui qui a été estimé lors de l'élaboration du DRI-Optimatch dans le chapitre précédent 3. Comme nous l'avons déjà fait remarquer, l'élaboration des seuils de risque répond à une méthodologie spécifique dont la mise en oeuvre permet de proposer des classes de risque dont les limites ont été discutées dans le chapitre précédent 3 ([Altman \[2009\]](#)). Deuxièmement, l'hypothèse des risques constants au cours du temps n'est pas vérifiée. Le HR est donc dépendant du moment de la transplantation. Nous observons une augmentation du HR au cours du temps. Ceci signifie donc que la transplantation avec un organe dit de "mauvaise qualité" est de moins en moins bénéfique au cours du temps (en opposition au fait de rester sur liste dans l'attente d'un meilleur greffon). Le HR de la deuxième année est au dessus de 1. Ceci signifie alors que, pour les patients greffés après au moins un an d'attente sur liste, la greffe avec un greffon à risque ne semblerait pas bénéfique. Notons tout de même que, pour la vérification de cette hypothèse, nous avons été limité par les temps à la transplantation. En effet, ayant très peu de patients transplantés, avec un greffon à risque, à plus de 2 ans après l'inscription sur liste d'attente, nous n'avons pas pu créer d'autres catégories.

Enfin, il est important de souligner que le résultat obtenu est fondé sur les données de la base Optimatch et dépend donc des modalités d'appariement actuellement réalisées par l'ABM. Ainsi, notre résultat n'est pas indépendant des modalités d'allocation des greffons en vigueur. En l'état actuel, les patients greffés de suite avec un greffon "à risque" (c'est à dire à critères étendus) ont sans doute un risque de mortalité diminué par rapport au groupe de patients restés sur liste dans l'attente d'un meilleur greffon. Toutefois, ce résultat ne tient pas compte de la sévérité de la maladie du receveur. Ce premier résultat,

néanmoins intéressant, reste à approfondir. C'est ce que nous allons voir dans la section suivante.

## 4.2 Évaluation du bénéfice de survie selon la sévérité de la maladie et la qualité du greffon.

### 4.2.1 Introduction.

Dans la section précédente 4.1, nous avons évalué le bénéfice de survie associé aux transplantations à risque (greffon avec un DRI-Optimatch  $> 2.35$ ). Mais, ces greffons étant de moins bonne qualité, la question légitime que nous pourrions nous poser est la suivante : "À qui ces greffons devraient-ils être donnés?". Dans le même contexte que précédemment et d'après [Schaubel et al. \[2008\]](#), nous allons estimer le bénéfice de survie lié à la transplantation hépatique par catégories de MELD ([Kamath et al. \[2001\]](#)) et de DRI-Optimatch. Plus précisément, nous avons cherché à répondre à la question suivante : un patient avec un score MELD donné doit-il recevoir un greffon d'un donneur ayant un DRI-Optimatch particulier ; ou bien, doit-il rester sur la liste d'attente, risquant une détérioration clinique de son état ou même encore le décès, pour à l'avenir se voir offrir la possibilité d'une greffe à un moindre risque d'échec ? Pour répondre à cette question, nous avons utilisé la même méthode que celle décrite précédemment dans la section 4.1.3 : la stratification séquentielle.

### 4.2.2 Matériel.

Les données utilisées sont celles décrites dans le chapitre 1 : les mêmes que pour la section Matériel 4.1.2 précédente. Les caractéristiques des patients de la base ont été répertoriées dans le tableau 4.1.

### 4.2.3 Méthodes.

Le principe de la méthode expliquée ici est le même que dans la section 4.1.3.

Pour chaque transplantation hépatique, le DRI-Optimatch a été calculé comme défini dans le chapitre précédent 3, la formule (4.6). Les greffons transplantés ont été regroupés en trois catégories (les trois groupes à risque trouvés lors de l'élaboration du DRI-Optimatch, chapitre 3) :

- DRI-Optimatch faible :  $1.0 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58$ ,
- DRI-Optimatch moyen :  $1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35$ ,
- DRI-Optimatch élevé :  $\text{DRI-Optimatch} > 2.35$ .

Le MELD a été calculé selon l'algorithme 1 de l'Annexe A ([Kamath et al. \[2001\]](#)). Ce MELD a ensuite été divisé en trois catégories, comme pour le DRI-Optimatch, sur la base d'un consensus clinique :

- MELD faible :  $6 \leq \text{MELD} \leq 15$ ,
- MELD moyen :  $16 \leq \text{MELD} \leq 30$ ,
- MELD élevé :  $\text{MELD} > 30$ .

Une strate est créée à chaque transplantation hépatique. Chaque strate comprend le patient transplanté et un ensemble apparié de patients "contrôles", qui :

- étaient actifs sur la liste d'attente (non greffés, non décédés, non sortis de liste, non perdus de vue),
- étaient dans la même catégorie de score MELD<sup>1</sup> que le patient index au moment de la transplantation,
- avaient plus ou moins 5 ans d'écart avec le patient index,

---

1. Le score MELD du patient index est celui à la transplantation (base "greffe"), tandis que pour les patients contrôle, que nous repérons à l'aide de leur numéro d'attente, nous avons pris les données disponibles à la date de bilan la plus récente (dans la base "avant-greffe") ou si aucun bilan n'existait nous l'avons calculé avec les valeurs enregistrées à l'inscription.

- avaient la même indication que le patient index (super-urgence ou non),
- et étaient ABO compatibles (tableau A.2) avec le greffon reçu par le patient index.

Une fois inclus dans une strate, les patients appariés n'ont pas été censurés par l'un des événements ultérieurs suivants : changement de MELD, retrait de la liste d'attente, ou réception d'une greffe avec un DRI-Optimatch inférieur à celui de la greffe à laquelle ils ont été jumelés. Les patients témoins ont été censurés de la strate si et seulement si ils ont reçu une transplantation avec un DRI-Optimatch supérieur à celui de la transplantation du patient index. Dans ce cas, leur suivi s'arrête au moment de leur propre transplantation.

Comme précédemment, les temps d'attente sur liste ont été calculés pour chaque patient ainsi que le temps passé sur liste avant la date de greffe de référence. Les suivis ont été calculés de la même manière : pour chaque strate les patients ont le même  $t_0$ , celui de la date de greffe du patient index. De même, les CIT ont été prises en compte et toutes les strates ne comportant qu'un seul patient (le patient index) ont été supprimées.

*Remarque 4.8.* Dans la pratique, nous ne savons pas ce qu'il est advenu des patients sortis de liste. Ceci implique alors que ces patients sont censurés à leur sortie.

Les strates ont été combinées et un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les HRs spécifiques à chaque sous groupes MELD  $\times$  DRI-Optimatch ajusté sur les covariables. La covariable MELD  $\times$  DRI-Optimatch représente les différentes combinaisons de groupes possibles, 9 modalités, plus 1 modalité correspondant aux témoins. En reprenant l'équation (4.1) et les notations de la section 4.1.3, nous pouvons l'écrire de cette manière :

$$\lambda_{i(\ell)}(t; \boldsymbol{\beta}) = \lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\boldsymbol{\beta}_A^T (\text{MELD} \times \text{DRI-Optimatch})_{i(\ell)} + \boldsymbol{\beta}_B^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}.$$

où  $(\text{MELD} \times \text{DRI-Optimatch})_{i(\ell)}$  prend la valeur  $x$  (avec  $x$  de 1 à 9) s'il s'agit du receveur avec le greffon MELD  $\times$  DRI-Optimatch correspondant, et prend la valeur 0 sinon.

Nous avons  $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\beta}_A^T, \boldsymbol{\beta}_B^T)^T$  et  $\boldsymbol{\beta}_A = (\beta_0, \dots, \beta_9)^T$  le paramètre d'intérêt à estimer.

Et avec comme indicateurs d'entrée dans l'expérience pour la  $\ell^{\text{ème}}$  greffe :

$$e_{i(\ell)} = \mathbb{1}\{T_i \wedge X_i \wedge R_i \geq t_{(\ell)}, s_i = s_{(\ell)}\}.$$

( $T_i$  étant le moment de la transplantation ; la seule notation changeante de cette partie),  $e_{i(\ell)}$  est égal à 1 pour les patients éligibles à la  $\ell^{\text{ème}}$  expérience et 0 sinon.

Ainsi, le bénéfice de survie sera mesuré de la manière suivante (pour  $j$  de 1 à 9 : chaque catégorie de MELD  $\times$  DRI-Optimatch) :

$$\exp(\beta_j) = \frac{\lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_j \cdot 1 + \boldsymbol{\beta}_B^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}{\lambda_{0(\ell)}(t) \exp\{\beta_j \cdot 0 + \boldsymbol{\beta}_B^T \mathbf{Z}_{i(\ell)}\}}. \quad (4.7)$$

Les covariables,  $\mathbf{Z}_{i(\ell)}$ , dans le modèle de Cox comprenaient les covariables receveur suivantes : le sexe, l'IMC, le diabète (oui/non), la re-transplantation (oui, non), le statut d'hospitalisation (à domicile, à l'hôpital ou en soins intensifs), la dialyse (oui/non), le MELD, cirrhose décompensée (oui/non), CHC (oui/non) ainsi que la covariable appariement région, le temps total sur liste et le temps sur liste avant la greffe de référence. L'âge, le MELD, la super-urgence et le groupe sanguin étant des critères d'appariement, ont été ajustés par stratification. Comme sous-analyse, nous avons combiné toutes les catégories de DRI-Optimatch et avons estimé les HRs par catégories de MELD.

L'analyse a été conçue spécifiquement pour estimer le bénéfice de survie associé à une TH pour un patient avec un score MELD donné greffé avec un foie avec un DRI-Optimatch spécifique. Le groupe de comparaison naturel n'est pas le groupe des candidats restés sur liste d'attente en soi, mais plutôt les candidats attendant une TH avec un greffon à DRI-Optimatch inférieur. Ne pas censurer les témoins

appariés si, après être entrés dans une strate, ils ont ensuite reçu un organe avec un DRI-Optimatch inférieur, permet l'estimation des HRs avec l'interprétation souhaitée. Cette méthode d'analyse de survie est une extension de celle vue précédemment proposée par [Schaubel et al. \[2006\]](#).

La consistance sera évaluée comme précédemment (section 4.1.3.3).

#### 4.2.4 Résultats.

Le DRI-Optimatch médian est constant avec l'augmentation du MELD. Il est le même pour chaque catégorie de MELD (1.76-1.77). Concernant les moyennes, le DRI-Optimatch moyen est de 1.84, 1.86 et 1.81 pour les catégories de MELD 6-15, 16-30 et 31-40, respectivement.

Dans le tableau 4.5, nous pouvons voir la distribution des greffons avec un DRI-Optimatch donné selon les différentes catégories de MELD.

TABLEAU 4.5 – Distribution des greffons selon le MELD (au moment de la greffe) et le DRI-Optimatch (effectifs par catégories).

MELD	N	DRI-Optimatch faible	DRI-Optimatch moyen	DRI-Optimatch élevé
6-15	2319	796	1136	387
16-30	2101	666	1057	378
31-40	1402	507	684	211
Total	5822	1969	2877	976

Après application de la méthode de stratification séquentielle, les HRs DRI-Optimatch×MELD spécifiques ont été répertoriés dans le tableau 4.6.

Il y a un bénéfice de survie dû à la transplantation, relativement au fait de rester sur liste, dans l'attente d'un meilleur greffon (ie. à DRI-Optimatch moins élevé), significatif à 5 %, pour toutes les catégories, excepté pour  $(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$ . Nous avons répertorié dans le tableau 4.7 le nombre de patients index, dans chacune des catégories, ayant pu être appariés.

TABLEAU 4.6 – Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle.

Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeurs de $p$
Traitement conventionnel	1		
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.44	0.37-0.53	< 0.001
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.30	0.24-0.37	< 0.001
$(\text{MELD} > 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.47	0.29-0.78	< 0.01
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.71	0.62-0.81	< 0.001
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.60	0.52-0.69	< 0.001
$(\text{MELD} > 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.73	0.54-0.98	0.03
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	1.07	0.88-1.30	0.51
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.75	0.61-0.92	0.01
$(\text{MELD} > 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.60	0.37-0.96	0.03

Dans le tableau 4.8, nous n'avons plus tenu compte des catégories de DRI-Optimatch. Pour toutes les catégories de MELD, nous observons, un bénéfice de survie, significatif à 5 % (34 %, 48 % et 36 %

TABLEAU 4.7 – Effectif des patients index par catégories de MELD et de DRI-Optimatch.

	$6 \leq \text{MELD} \leq 15$	$15 < \text{MELD} \leq 30$	$\text{MELD} > 30$
$1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58$	757	613	220
$1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35$	1085	973	323
$\text{DRI-Optimatch} > 2.35$	379	368	105

respectivement). Il est donc préférable d'être greffé avec un greffon donné plutôt que d'attendre sur liste dans l'attente d'un greffon à DRI-Optimatch moins élevé.

TABLEAU 4.8 – Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle toutes classes de DRI-Optimatch confondues.

Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeurs de $p$
Traitement conventionnel	1		
$6 \leq \text{MELD} \leq 15$	0.66	0.60-0.73	$< 0.001$
$15 < \text{MELD} \leq 30$	0.52	0.47-0.58	$< 0.001$
$\text{MELD} > 30$	0.64	0.51-0.80	$< 0.001$

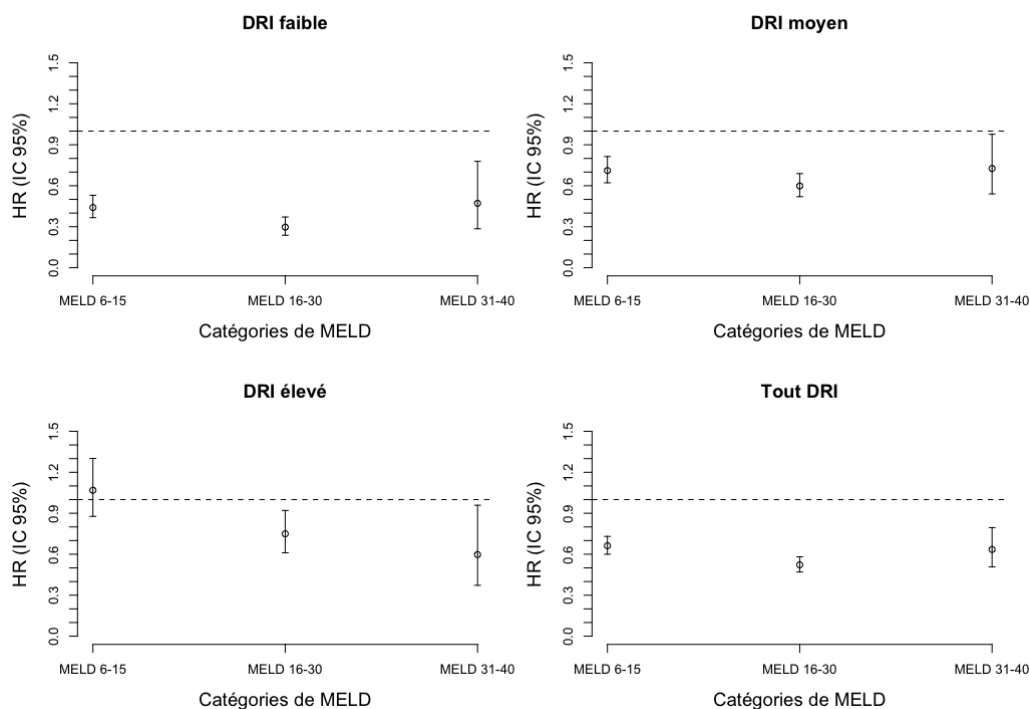


FIGURE 4.5 – Hazard ratios de mortalité et leurs intervalles de confiance à 95% par catégories de MELD et de DRI-Optimatch et par catégories de MELD tous DRI-Optimatch confondus. Pour chacune de ces analyses, le groupe de comparaison est celui des patients restés sur liste dans l'attente d'un possible greffon à DRI-Optimatch plus faible.

Nous avons rassemblé les HRs obtenus précédemment dans quatre graphiques (figure 4.5). Nous remarquons alors que le bénéfice de survie est plus important pour les MELD moyens que pour les autres catégories de MELD avec DRI-Optimatch faibles ou moyens. Les intervalles de confiance sont plus larges

pour le groupe MELD élevé certainement dû à un manque de puissance (cf le nombre de patients de référence, tableau 4.7).

Nous avons ensuite, de la même façon que précédemment, testé la consistance de  $\hat{\beta}_A$ . Le temps de calcul étant encore plus long que précédemment (un peu moins de 5h par boucle) nous nous sommes limités à 200 simulations. Pour le bootstrap, nous avons procédé comme précédemment :

- 1- Un tirage au sort avec remise a été effectué au sein des patients index des 9 catégories de MELD  $\times$  DRI-Optimatch. Nous avons tiré au sort autant de patients index que dans la base d'origine (tableau 4.7), les proportions n'ont pas été respectées.
- 2- Un autre tirage avec remise a ensuite été effectué au sein du groupe des patients contrôles. Le nombre de patients dépend de la strate. Pour chacune des strates, nous avons gardé le même nombre de patients qu'elle contenait à l'origine.
- 3- Les deux bases ont ensuite été concaténées pour former la base bootstrapée.
- 4- Un modèle de Cox, comme celui vu précédemment, a été appliqué sur la base bootstrapée et les  $\hat{\beta}_{A,b}$  ont été mis de côté.

Les étapes 1 à 4 ont été répétées 200 fois. Les résultats des 200 simulations obtenus sont donnés dans le tableau 4.9 ainsi que les valeurs de  $p$  obtenues par approximation normale s'y rapportant.

TABLEAU 4.9 – Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle après 200 simulations bootstrap.

Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeurs de $p$
Traitement conventionnel	1		
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.42	0.34-0.52	< 0.001
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.27	0.21-0.34	< 0.001
$(\text{MELD} > 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.45	0.22-0.93	0.032
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.69	0.60-0.79	< 0.001
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.57	0.48-0.67	< 0.001
$(\text{MELD} > 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.58	0.36-0.95	0.030
$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	1.06	0.87-1.30	0.562
$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.73	0.59-0.90	0.003
$(\text{MELD} > 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.45	0.18-1.12	0.086

Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus dans le tableau 4.6. Nous avons par la suite vérifié graphiquement l'hypothèse de normalité (Annexe C figures C.1-C.9).

Comme précédemment, nous avons aussi vérifié si les HRs étaient constants au cours du temps. Nous avons donc créé un modèle en séparant chaque groupe MELD  $\times$  DRI-Optimatch en deux pour les greffes se produisant la première année et celles de la deuxième année ou plus. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.10.

TABLEAU 4.10 – Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle. Cette estimation a été faite en fonction de l'attente sur liste d'attente. 1<sup>ère</sup> année : les greffes ayant eu lieu lors de la première année suivant l'inscription, et 2<sup>ème</sup> année ou plus : pour celles ayant eu lieu après la 1<sup>ère</sup> année sur liste d'attente.

Année	Groupe	HR	Intervalle de confiance	valeurs de $p$
-------	--------	----	-------------------------	----------------



	Traitement conventionnel	1		
1 <sup>ère</sup> année	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.45	(0.37-0.56)	< 0.001
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.30	(0.24-0.38)	< 0.001
	$(\text{MELD} > 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.42	(0.25-0.71)	0.001
	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.76	(0.65-0.88)	< 0.001
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.58	(0.50-0.68)	< 0.001
	$(\text{MELD} > 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.74	(0.55-1.00)	0.047
	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.97	(0.77-1.24)	0.831
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.72	(0.58-0.90)	0.004
	$(\text{MELD} > 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	0.56	(0.34-0.91)	0.021
2 <sup>ème</sup> année ou plus	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.40	(0.27-0.59)	< 0.001
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	0.30	(0.14-0.61)	< 0.001
	$(\text{MELD} > 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$	1.72	(0.35-8.51)	0.505
	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.56	(0.41-0.76)	< 0.001
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.75	(0.49-1.15)	0.186
	$(\text{MELD} > 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$	0.35	(0.04-3.07)	0.341
	$(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	1.35	(0.95-1.92)	0.094
	$(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	1.05	(0.56-1.96)	0.876
	$(\text{MELD} > 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$	1.39	(0.27-7.24)	0.694

Le bénéfice de survie ne semble pas constant, pour toutes les catégories, selon le temps passé sur liste d'attente. En effet, plusieurs scénarios ont lieu :

- Le bénéfice reste constant, c'est le cas pour  $(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$  et  $(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$ .
- Le bénéfice augmente, c'est le cas pour  $(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$  et  $(\text{MELD} > 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$
- Le bénéfice diminue, c'est le cas pour  $(\text{MELD} > 30) \times (1.00 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58)$ ,  $(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35)$ ,  $(6 \leq \text{MELD} \leq 15) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$ ,  $(15 < \text{MELD} \leq 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$  et  $(\text{MELD} > 30) \times (\text{DRI-Optimatch} > 2.35)$

Cependant, à la 2<sup>ème</sup> année, seuls trois des HRs sont significatifs.

#### 4.2.5 Discussion.

La recherche du meilleur appariement ou "matching" entre un greffon et son receveur est un challenge. Dans ce chapitre, le but était d'étudier l'appariement entre le receveur et son donneur et l'utilisation des donneurs à critères étendus. Le but était d'évaluer le bénéfice de survie en fonction du donneur et du receveur. Nous voulions alors savoir si, pour un couple donneur/receveur donné, le fait d'être greffé de suite avec le greffon proposé plutôt que de rester sur liste dans l'attente d'un greffon de meilleure qualité était avantageux en terme de survie. Cette évaluation s'est faite par le biais de la méthode de la stratification séquentielle qui permet le remaniement des données afin d'obtenir une base proche de

celle d'un essai randomisé. Un modèle de Cox stratifié ajusté sur les covariables ayant une influence sur la survie des patients a été utilisé. Le DRI-Optimatch a permis de qualifier la qualité du greffon. Trois groupes ont été utilisés : les greffons à faible risque, à risque modéré et à risque élevé. Ces groupes sont ceux trouvés dans le chapitre 3. Le receveur était défini par la gravité de sa maladie graduée par le MELD. Le MELD a lui aussi été catégorisé en trois groupes de gravité ascendante : MELD bas, moyen et élevé. Un bénéfice de survie, significatif à 5%, a été observé pour toutes les catégories de MELD  $\times$  DRI-Optimatch, excepté pour un MELD bas avec un greffon à risque élevé. Ce résultat signifie que, excepté pour la catégorie sus-citée, pour un patient, avec un MELD donné, être greffé avec un greffon, avec un DRI-Optimatch donné, est mieux en terme de survie que de rester sur liste dans l'attente d'un greffon de meilleure qualité (ie. avec un DRI-Optimatch inférieur). Notons que le bénéfice de survie le plus élevé est presque toujours observé pour les MELD intermédiaires. En revanche, pour les patients à faible MELD, il semblerait que le fait d'attendre un meilleur greffon est plus avantageux que de recevoir un greffon à risque (DRI-Optimatch  $>$  2.35). Nous avons ensuite mené la même étude, mais cette fois ci sans les catégories de DRI-Optimatch, et, avons mis en évidence un bénéfice de survie pour toutes les catégories de MELD. Pour le bootstrap, l'hypothèse de normalité semble cohérente.

Comme précédemment 4.1.5, et contrairement à [Schaubel et al. \[2008\]](#), les patients n'ont pas été appariés sur leur date d'inscription par manque d'effectif. En effet, dans [Schaubel et al. \[2008\]](#), 26165 patients avaient été inclus contre 8526 pour nous.

Plusieurs limites sont à noter. Pour des raisons d'effectifs, nous n'avons pas pu faire autant de catégories de MELD que dans [Schaubel et al. \[2008\]](#) (12 groupes en tout). Les groupes de comparaison en auraient alors été pénalisés et un manque évident de puissance aurait alors été observé. De la même façon que précédemment, il faut rappeler que ces résultats sont dépendants de la base de données. En effet, les données observées sont fonction du système d'allocation actuel et de tout biais de sélection résultant. Cependant, nous pouvons dire que la TH, telle qu'elle est pratiquée actuellement, a été efficace pour sauver des vies, même avec des greffons à haut risque. Nous avons supposé, tout au long de cette analyse, que le DRI-Optimatch et le MELD décrivaient de manière appropriée, respectivement les donneurs et receveurs. De plus, les seuils pris pour construire ces groupes sont "arbitraires", étant donné la difficulté d'établir des groupes à risque ([Altman \[2009\]](#)).

Une autre limite à mettre en évidence est celle des covariables ayant servi à l'appariement et à l'ajustement du modèle. En effet, nous avons supposé avoir pris les covariables décrivant le risque de décès. Toutefois, nous ne pouvons pas ignorer le fait de peut être ne pas avoir été exhaustif. De plus, un manque de puissance est à noter pour les MELD élevés. Des intervalles plus larges que pour les autres catégories ont été observés. Le tableau 4.7 confirme que le groupe MELD élevé manque d'effectifs par rapport aux autres groupes de MELD.

Finalement, concernant l'hypothèse des HRs constants au cours du temps, elle s'est révélée non valide. En effet, cette hypothèse n'est pas valide pour toutes les catégories de MELD et de DRI-Optimatch. Comme pour la section précédente 4.1, nous n'avons pu tester cette hypothèse que pour des transplantations à moins d'un an après l'inscription et à plus d'un an. Pour une transplantation la première année suivant l'inscription, nous retrouvons les résultats obtenus précédemment, à savoir un bénéfice de survie pour toutes les catégories de MELD et de DRI-Optimatch sauf pour la catégorie MELD bas-DRI-Optimatch élevé. Pour une transplantation après la première année d'inscription, nous constatons plusieurs cas de figures : HR constant, diminution ou augmentation. Comme constaté dans les résultats, les HRs de la 2<sup>ème</sup> année ne sont pas réellement satisfaisants (intervalles très larges pour certaines catégories). Un manque de puissance notable ne nous permet pas d'interpréter les résultats comme il se devrait. En effet, le fait d'avoir re-divisé les groupes en deux pour tenir compte des greffes à plus ou moins 1 an après l'inscription, nous amène à avoir des catégories de MELD-DRI-Optimatch avec très peu de patients index d'où les résultats.

De manière générale, les cliniciens considèrent que les appariements suivants : MELD élevé avec DRI-Optimatch faible et MELD faible avec DRI-Optimatch élevé comme étant une référence. Dans cette partie, nous avons noté que, dans le système d'allocation actuel, un bénéfice de survie existait chez les patients les plus graves greffés avec des greffons à risque élevé (à critères étendus). Ainsi, il est apparu que les greffons à risque élevé n'ont apporté un bénéfice de survie qu'aux patients à MELD modéré ou élevé. Dans la pratique actuelle, il semblerait que seuls les patients à faible MELD ne tireraient aucun bénéfice à être transplantés avec un greffon à risque élevé (à critères étendus).

Dans ce chapitre, nous avons exploré l'appariement (matching) entre donneur et receveur ainsi que l'utilisation des greffons à critères étendus. La prochaine étape sera d'optimiser le système d'allocation de greffe actuel en utilisant le bénéfice de survie.

## Chapitre 5

# Le Bénéfice de Survie

Comme souligné dans l'introduction, au moins trois modèles d'allocation possibles sont à retenir dans le monde de l'attribution d'organes : l'urgence médicale, l'utilité ou les deux : le bénéfice de survie. Typiquement, la priorisation des patients éligibles sur la liste d'attente, à une date donnée, dépend fortement du système d'allocation en place. Un système d'allocation fondé sur l'urgence médicale, donne la priorité aux patients les plus à risque de décès sur liste d'attente (ayant une survie estimée sur liste d'attente restreinte). Inversement, un système fondé sur l'utilité accorderait la priorité aux patients dont la survie estimée post-transplantation serait la meilleure. Un système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie considère à la fois la survie attendue sur liste d'attente et celle post-transplantation. Le but du présent chapitre est de développer un système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie selon [Schaubel et al. \[2009\]](#).

Dans tous les domaines médicaux, il est essentiel de déterminer si oui ou non un patient tirera des bénéfices d'un traitement donné. Dans le cas de la défaillance d'un organe, ces questions sont, sans doute, même plus importantes puisque le traitement de choix (la transplantation) n'est pas disponible pour tous les patients. Dans certains cas, en émettant l'hypothèse qu'il y ait un nombre suffisant d'organes à allouer, certains patients se porteraient même mieux sans greffe ([Merion et al. \[2005\]](#), [Miles et al. \[2007\]](#)), étant donné que leur risque de décéder sur liste d'attente n'est pas suffisamment élevé pour compenser la mortalité post et péri-opératoire, qui est maintenant bien établie dans la littérature ([Wolfe et al. \[1999\]](#)).

Chacun des systèmes d'allocation sus-mentionnés (urgence, utilité, bénéfice) présente des avantages et des inconvénients. Concrètement, supposons que l'évènement d'intérêt soit le décès du patient.

**Système fondé sur l'urgence :** la priorité serait donnée aux patients les plus susceptibles de décéder sur liste d'attente. Cependant, cette approche peut se faire au détriment de l'utilité puisque les patients les plus à risque sur liste d'attente sont aussi généralement ceux ayant la mortalité post-transplantation la plus élevée. Dans un cas extrême, l'allocation fondée sur l'urgence médicale n'entraînerait pas moins de décès, mais ne ferait que déplacer la mortalité du pré vers le post-transplantation.

**Système fondé sur l'utilité :** la priorité serait, à l'inverse, donnée aux patients dont la mortalité post-transplantation serait la plus basse. Cependant, les patients ayant les meilleurs résultats post-transplantation peuvent aussi avoir les meilleurs résultats sur liste d'attente. Dans un cas extrême, un système basé sur l'utilité pourrait également n'entraîner aucun effet sur la mortalité des patients, puisque le faible taux de mortalité des patients à faible risque est simplement échangé contre un taux de mortalité post-transplantation faible. Ceci est différent du scénario extrême décrit pour un système basé sur l'urgence, où un taux de mortalité élevé sur la liste d'attente est échangé contre un taux de mortalité post-transplantation élevé. Dans les deux cas, cependant, la durée de vie des patients dans son ensemble est analogue.

En termes de survie, un système fondé sur l'urgence donnerait la priorité aux patients inscrits sur liste ayant la survie prédite sur liste la plus petite. Inversement, un système fondé sur l'utilité favoriserait les patients dont la survie prédite post-greffe serait la meilleure. Dans un système d'urgence, la survie post-greffe globale serait pénalisée puisque les patients urgents greffés les premiers ont généralement une survie post-greffe plus courte. Dans un système fondé sur l'utilité, c'est la survie pré-greffe qui serait moins bonne. En effet, les patients urgents auraient un accès à la greffe plus restreint et leur risque de décéder en liste d'attente augmenterait d'autant.

**Système fondé sur le bénéfice de survie :** cette approche cherche à minimiser la mortalité des patients dans son ensemble. Elle donne la priorité aux patients à greffer en fonction de leur durée de vie gagnée due à la transplantation. La maximisation du bénéfice de survie résulte de la réduction de la mortalité de la population des patients. Chaque patient a une durée de vie sur liste d'attente ; supposons qu'un organe soit disponible à la transplantation. Si cet organe est transplanté, le temps que le receveur a passé sur liste d'attente s'ajoute au gain de durée de vie attribuable à la greffe. Par conséquent, l'attribution d'un organe au patient avec la plus grande différence de durée de vie entre celle sur liste d'attente et celle post-transplantation, à partir du moment où un greffon est disponible, (c'est à dire le plus grand bénéfice de survie de greffe), permettra de minimiser la mortalité des patients dans leur ensemble.

TABLEAU 5.1 – Exemple bénéfice de survie et calcul du bénéfice pour la population de patient.

ID num.	Durée de vie future			Durée de vie future totale (population de patients) si affecté au candidat ( $n^{\circ}$ ID)
	LA	TH	BS= TH-LA	
1	7	10	3	$17 = 10 + 7 = 3 + (7 + 7)$
2	2	3	1	$15 = 7 + 3 + 5 = 1 + (7 + 2 + 5)$
3	5	9	4	$18 = 7 + 2 + 9 = 4 + (7 + 2 + 5)$

BS = bénéfice de survie, calculé comme TH-LA.

ID = numéro d'identification du patient.

TH = durée de vie prédite post-transplantation (avec l'organe à allouer).

LA = durée de vie prédite sur liste d'attente (la durée de vie si aucun greffon n'est reçu à partir du moment où le greffon est disponible).

A l'aide du tableau 5.1, illustrons ce concept : l'attribution d'un organe au patient avec le plus grand bénéfice de survie maximise les années de vie totales vécues par la population de patients. Dans cet exemple simplifié, nous avons trois patients sur liste d'attente au moment où un greffon est disponible. Prenons l'exemple d'un système d'allocation fondé sur l'urgence. Dans ce cas, le greffon serait alloué au patient 2, qui a la durée de vie prédite la plus basse sur liste d'attente. Prenons maintenant un autre exemple avec un système fondé sur l'utilité. Le patient 1 recevrait alors la greffe puisque ce patient a la durée de vie prédite post-transplantation la plus grande. Enfin, pour finir, prenons un système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie. Le greffon serait alors attribué au patient 3, qui n'a ni la plus grande durée de vie prédite post-transplantation ni la plus basse sur liste d'attente, mais la plus grande différence entre les deux durées de vie prédites.

Si en effet l'organe est alloué au patient 3, la durée de vie vécue par la population de patients dans son ensemble serait égale à 18 ans ; c'est à dire 7 (le patient 1, qui reste sur la liste d'attente) + 2 (patient 2, également sur la liste d'attente) + 9 (durée de vie du patient 3 post-transplantation) ans. Le calcul de la durée de vie de la population peut être simplifié comme suit. En termes de durée de vie totale, le

pire qui puisse arriver, est que l'organe ne soit pas alloué. Dans ce cas, les trois patients restent sur la liste d'attente. Si l'organe est attribué, la durée de vie supplémentaire (ie bénéfice de survie) sera attribué uniquement au patient qui reçoit l'organe. Si l'organe est alloué au patient 3, chaque patient reçoit sa durée de vie sur liste d'attente ( $7 + 2 + 5$ ), et le patient 3 reçoit, en plus de sa durée de vie sur liste, le gain attribuable à la greffe (4 ans). Etant donné que, quel que soit le patient à qui l'organe est attribué, chaque patient reçoit au moins sa durée de vie prévue sur liste d'attente, le gain maximum de la population de patients sera celui calculé pour le patient avec le plus grand bénéfice de survie. Bien que cet exemple soit très simple, il peut se généraliser.

Décrivons le score de bénéfice proposé puis les modèles de survie post-transplantation et sur liste d'attente.

## 5.1 Bénéfice de survie.

Nous quantifions le bénéfice de survie en greffe hépatique, pour un candidat donné, à l'aide de sa durée de vie moyenne à cinq ans post-transplantation moins sa durée de vie moyenne à cinq ans pré-transplantation. Ainsi, chaque fois qu'un organe est à attribuer, le score de bénéfice de survie est calculé pour chaque patient actif sur la liste d'attente. Les scores sont donc spécifiques à chaque couple patient/greffon. Après le calcul des scores de bénéfice, tous les patients actifs sont alors classés en fonction de leur score : du plus grand au plus petit.

Dans le principe, le calcul du score de bénéfice est simple. Pour toute combinaison donneur-patient, une survie post-transplantation est estimée (décrit dans le modèle de survie post-greffe 5.2), ainsi qu'une survie sur liste (modèle de survie sur liste d'attente 5.3). Dans chaque cas, la durée de vie future prédite est l'aire sous la courbe de survie à 5 ans, alors que le score de bénéfice est la différence entre ces deux prédictions. Par exemple, si l'aire sous la courbe de la survie estimée post-transplantation d'un patient est égal à 3.5 ans. Alors pour ce patient, on estime à 3.5 ans sa survie post-greffe dans les 5 années qui suivent. Si son score de bénéfice est égal à 1.5 ans, ceci signifie que, sur les 5 prochaines années, on estime que le patient vivra 1.5 années de plus s'il est greffé que s'il ne l'est pas. Sur la figure 5.1, la zone entre les deux courbes de survie prédite (post-transplantation et sur liste, toutes deux sur 5 ans) représente ce bénéfice de survie.

Le calcul est tronqué à 5 ans car les données qui sont disponibles, dans le cadre de notre travail, fournissent cinq années de suivi pertinent. De plus, les distributions de durée de vie sont souvent biaisées loin vers la droite (c'est à dire l'histogramme a une longue queue de distribution à droite), et la moyenne serait trop fortement influencée par cette queue de distribution.

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont quantifié le bénéfice de survie de la transplantation hépatique (Merion et al. [2005], Schaubel et al. [2008]) ou de la transplantation rénale (Merion et al. [2005], Miles et al. [2007], Ojo et al. [2001], Schaubel et al. [2006]). Chacun de ces auteurs a utilisé un modèle unique de régression de Cox "transplantation" codé comme un indicateur binaire. Comme mentionné précédemment, nous utiliserons deux modèles de survie distincts pour la liste d'attente et le post-greffe (Schaubel et al. [2009]).

Nous décrivons maintenant les deux modèles utilisés.

## 5.2 Modèle post-transplantation.

### 5.2.1 Matériel.

Les bases utilisées, dans cette section 5.2, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "donneur", "bilans donneur", "hors-tours",

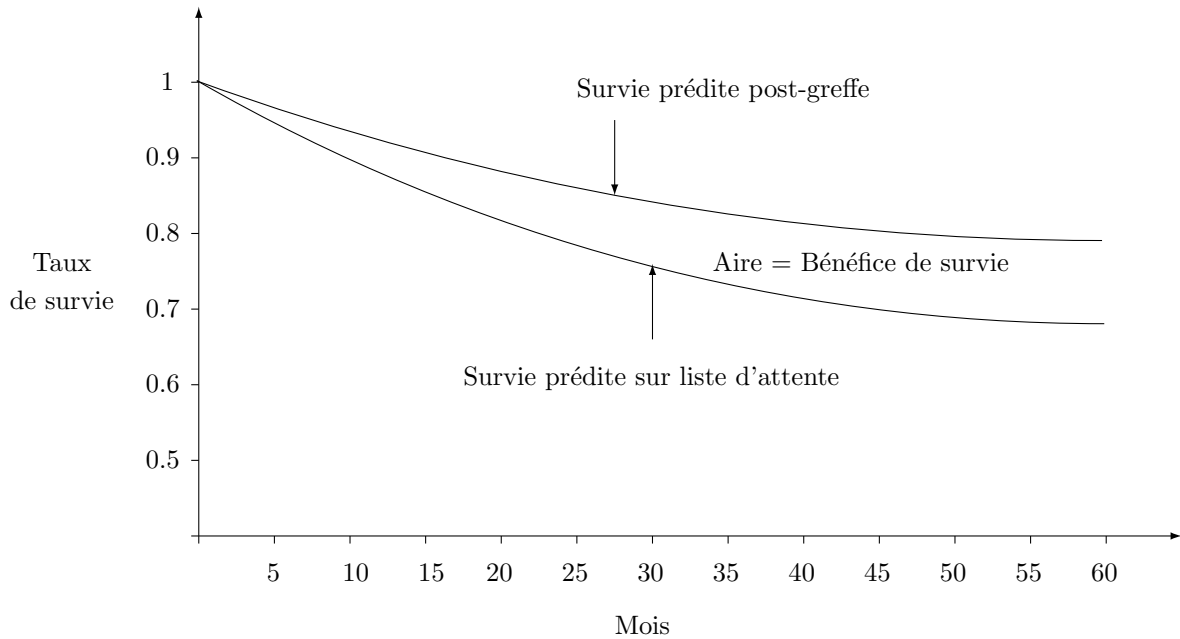


FIGURE 5.1 – Le bénéfice de survie est calculé en mesurant la différence entre l'aire sous la courbe de la survie prédite sur liste d'attente et l'aire sous la courbe de la survie prédite post-transplantation ici sur une durée de 5 ans.

"appariement entre donneur et receveur", "matrice de distance entre donneur et receveur", "greffe", "après-greffe".

La population de l'étude inclut les patients ayant reçu une greffe de foie de donneur décédé entre 2009 et 2013 (avec une date de point au 31/12/2014). Nous rappelons que seuls les patients âgés de plus de 18 ans et les greffes non multi-organes sont inclus. Après suppression des données manquantes 4318 patients ont pu être inclus dans ce modèle post-transplantation (voir flow chart 5.2 et tableau 5.2). Le suivi commence à la date de la transplantation et prend fin à l'évènement survenant en premier : le décès, la retransplantation, la perte de vue ou la perte du greffon. Nous nous intéressons à la survie avec un greffon fonctionnel. Dans cette optique, le décès du patient ou la perte de greffon constituent tous deux un évènement d'intérêt. Bien qu'il ne fasse aucun doute que n'importe quelle durée de vie prend fin au décès, si la durée de vie post-transplantation se termine à la retransplantation ceci exige une réflexion plus approfondie. La durée de vie post-transplantation représente alors la durée de vie du patient avec le greffon d'origine. Si un patient a été retransplanté, alors sa durée de vie avec l'organe d'origine est considérée comme terminée.

TABLEAU 5.2 – Caractéristiques à la greffe du receveur, du donneur et de la transplantation (4318 patients).

Caractéristiques	Pourcentage ou moyenne (ET)
Âge	
< 50	31.36 %
50-60	39.65 %
> 60	28.99 %
Sexe (Femme)	26.61 %
Temps d'attente sur liste (< 18 jours)	24.94 %

Dialyse (absence)	93.63 %
Maladie	
1	36.45 %
2	13.57 %
3	4.86 %
4	28.32 %
5	16.79 %
Statut d'hospitalisation	
Domicile	66.12 %
Hôpital	13.99 %
Soins intensifs	19.89 %
Tumeurs hépatiques (absence)	63.43 %
Natrémie	
136-146	61.51 %
< 136	36.73 %
> 146	1.76 %
IMC	
< 18.5	4.03 %
18.5-25	44.23 %
> 25	51.74 %
Super-Urgence (absence)	91.57 %
Re-transplantation (absence)	89.93 %
Distance (minutes)	144.45 (147.02)
Hors-tour (absence)	93.98 %
MELD	
6-15	39.97 %
16-30	36.24 %
> 30	23.78 %
DRI-Optimatch	
$\leq 1.58$	35.20 %
1.58-2.35	49.28 %
> 2.35	15.52 %

---

*Remarque 5.1.* La définition des covariables et le calcul de ces dernières (MELD, Maladie, Clairance MDRD de la créatinine) sont donnés dans l'Annexe A.



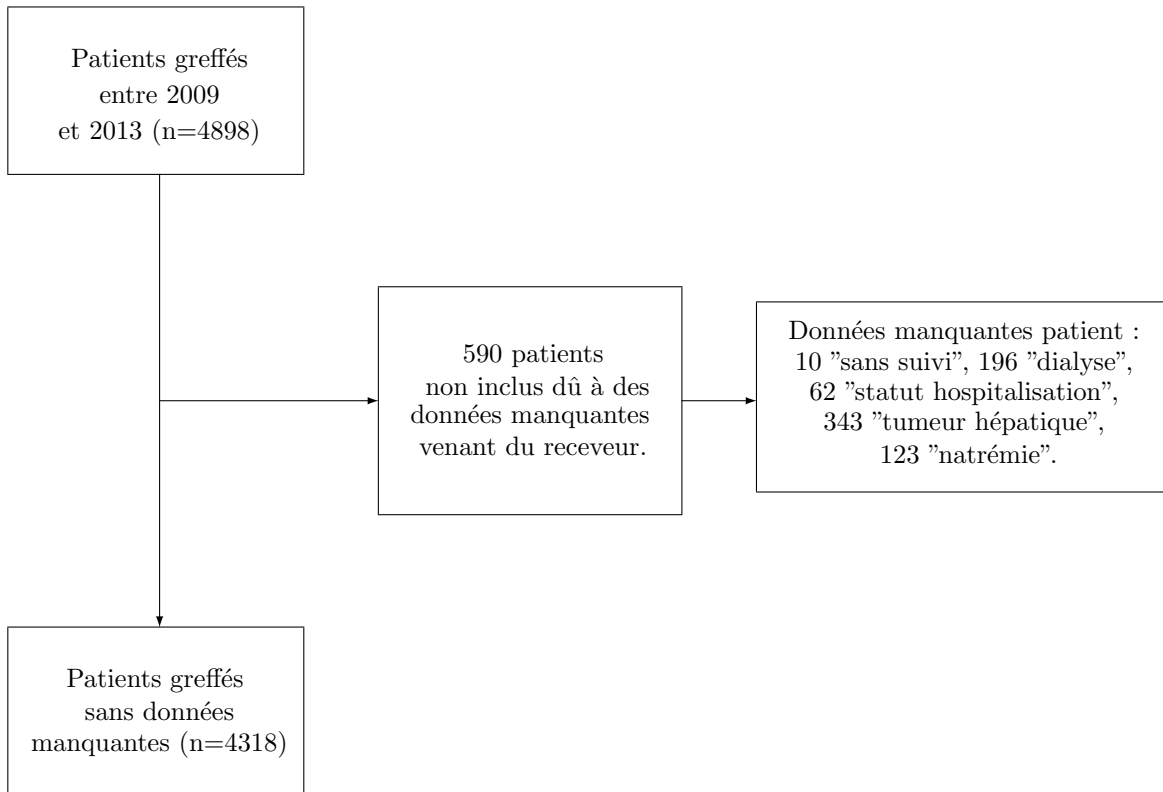


FIGURE 5.2 – Flow chart.

## 5.2.2 Méthodes.

Pour faciliter l'interprétation, et pour se protéger des valeurs extrêmes, nous avons transformé toutes les variables quantitatives en variables qualitatives. Nous avons utilisé les seuils existants (Fauci et al. [2008]) et les seuils cliniquement pertinents. Si aucun seuil n'existe, nous avons supposé que les patients dont nous disposons étaient représentatifs de la population générale. Afin de créer les groupes à risque, nous avons utilisé les quartiles. Par la suite, à l'aide des courbes tracées avec l'estimateur de Kaplan Meier (Kaplan and Meier [1958]) et le test du Log-rank, nous avons envisagé quels groupes nous pouvions rassembler. Si aucun groupe à risque n'a été mis en évidence, la variable est alors incluse dans le modèle en tant que variable quantitative si elle a une distribution normale ou sinon nous avons pris le logarithme népérien de cette dernière.

### 5.2.2.1 Le modèle.

La survie post-transplantation sera modélisée à l'aide d'un modèle de Cox [1972]. L'hypothèse des risques proportionnels sera vérifiée pour chacune des covariables incluses dans le modèle.

Un effet "inter-régions" sera testé à l'aide d'un test du Log-rank (Kaplan Meier par inter-régions). S'il s'avère significatif le modèle de Cox sera alors stratifié par inter-régions.

La sélection des covariables sera faite par élimination backward avec critère AIC.

### 5.2.2.2 Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne.

Pour évaluer la capacité de prédiction du modèle de survie post-transplantation, nous avons calculé l'indice de concordance (ou c-index). Une validation interne est ensuite effectuée pour corriger cet indicateur par l'optimisme en utilisant la méthode bootstrap décrite au chapitre 3 section 3.3.4.

### 5.2.3 Résultats.

Les covariables (à la greffe) suivantes ont été incluses dans le modèle :

- âge en trois catégories :  $< 50$ ,  $50-60$ ,  $> 60$ ,
- sexe codé  $F$  pour femme et  $H$  pour homme,
- le temps d'attente sur liste en deux catégories :  $< 18$  jours,  $\geq 18$  jours,
- dialyse codée *oui* et *non*,
- maladie codée de 1 à 5 (Shechter et al. [2005] table 3, cf Annexe A, tableau A.3),
- statut d'hospitalisation en trois classes : soins intensifs, domicile et hôpital (hors soins intensifs),
- tumeur hépatique codée *oui* et *non*,
- natrémie en trois classes  $< 136$  mmol/L,  $136-146$  mmol/L,  $> 146$  mmol/L,
- indice de masse corporel en trois classes  $< 18.5$ ,  $18.5-25$  et  $> 25$ ,
- super urgence codée *oui* et *non*,
- re-transplantation codée *oui* et *non*,
- $\ln$  distance entre donneur et receveur,
- Hors-tour codé *oui* et *non*,
- MELD en trois catégories :  $6-15$ ,  $16-30$ ,  $> 30$ ,
- DRI-Optimatch (Donor Risk Index Optimatch) en trois catégories :  $\leq 1.58$ ,  $1.58-2.35$ ,  $> 2.35$ .

Aucun effet région n'a été mis en évidence, il n'y avait pas de différence de survie significative entre les inter-régions, testé à l'aide d'un test du Log-rank (Kaplan Meier par inter-régions). Après vérification pour chaque covariables de l'hypothèse des risques proportionnels et sélection des covariables par élimination backward par critère AIC nous obtenons le modèle présenté dans le tableau 5.3.

Pour évaluer la capacité de prédiction du modèle de survie post-transplantation, nous avons calculé l'indice de concordance (ou c-index). Pour le modèle post-transplantation, le c-index est égal à 0.63 (se= 0.009), indiquant une capacité prédictive satisfaisante mais pas exceptionnelle. Après correction par l'optimisme, la performance du modèle est de 0.62 [0.60-0.63], ce qui reste tout à fait convenable pour un modèle de survie.

## 5.3 Modèle sur liste d'attente.

Le modèle sur liste d'attente ne peut être modélisé aussi facilement que celui post-transplantation. En effet, dans ces deux modèles l'évènement d'intérêt est le décès du patient. Or, sur liste d'attente, le décès est bien souvent censuré par un autre évènement : la transplantation. Afin de pallier ce problème, nous allons pondérer chaque observation de notre modèle de survie sur liste grâce à une méthode dérivée de Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW). De plus, nous allons aussi tenir compte de l'évolution de l'état du patient sur liste d'attente, au cours du temps, en alliant données de survie et données longitudinales (Gong and Schaubel [2013]). Expliquons tout ceci en détail.

Dans les études biomédicales, données de survie et données longitudinales sont collectées. Les mesures liées à la santé des patients le sont au fil du temps (information sur les covariables recueillie plusieurs fois dans le temps : données longitudinales), alors qu'un temps de défaillance, par exemple le décès, est le principal intérêt dans des données de survie. La motivation première de la méthode présentée est de tenir compte de l'évolution de la maladie hépatique en phase terminale chez les patients au cours du temps grâce aux covariables.

Il paraît intéressant d'évaluer l'effet, sur le temps de survie, d'un facteur dépendant du temps supposé être un indicateur important de la progression de la maladie. Dans de nombreuses applications pratiques, il y a effectivement deux axes de temps importants : le temps de suivi (par exemple, le temps écoulé

TABLEAU 5.3 – Modèle post greffe. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Dialyse (non vs oui)	0.39	1.47	0.11	1.18-1.83	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.54	1.71	0.09	1.43-2.05	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	0.31	1.37	0.14	1.03-1.81	0.03
Maladie (1 vs 4)	0.23	1.25	0.10	1.03-1.53	0.02
Maladie (1 vs 5)	0.37	1.45	0.10	1.19-1.78	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.08	1.08	0.09	0.90-1.30	0.39
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.49	1.63	0.09	1.37-1.95	< 0.01
Tumeur hépatique (non vs oui)	0.21	1.24	0.08	1.05-1.46	0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.19	1.21	0.06	1.07-1.36	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	0.35	1.42	0.20	0.97-2.09	0.07
Re-transplantation (non vs oui)	0.39	1.48	0.11	1.20-1.83	< 0.01
DRI-Optimatch ( $\leq 1.58$ vs $1.58-2.35$ )	0.26	1.29	0.07	1.13-1.48	< 0.01
DRI-Optimatch ( $\leq 1.58$ vs $> 2.35$ )	0.64	1.89	0.09	1.59-2.24	< 0.01

depuis le diagnostic) et le temps calendaire. Ce dernier est important dans le cadre de certaines décisions cliniques effectuées en temps calendaire. Par exemple, dans le cadre des greffes d'organes, un greffon est disponible à une date particulière, la politique de répartition devrait alors proposer ce dernier au patient dont la probabilité de décès sans greffe est la plus grande à cet instant. Il est logique de structurer le modèle de survie en fonction de la question de recherche. Par conséquent, l'échelle de temps la plus

pertinente est celle du temps calendaire pris à partir de plusieurs dates fixées dans le temps (des sections) et donc de l'ensemble des patients éligibles à ces dates. L'information sur les covariables, pour être utilisée dans le modèle, rassemblerait alors celle observée jusqu'à la date calendaire étant donné que l'information future sur ces covariables n'est pas connue à ce moment précis. Les modèles qui conditionnent sur une partie seulement de l'histoire des covariables sont appelés "en partie conditionnel"; par exemple, [Pepe and Couper \[1997\]](#) et [Zheng and Heagerty \[2005\]](#).

Pour modéliser conjointement la survie et les données longitudinales, un modèle de régression pour les processus de covariables temps-dépendantes est généralement adopté; voir par exemple, [Tsiatis et al. \[1995\]](#); [Wulfsohn and Tsiatis \[1997\]](#); [Xu and Zeger \[2001\]](#); [Song et al. \[2002\]](#); et [Taylor \[2011\]](#). Dans la modélisation conjointe de données longitudinales et de survie, il est essentiel que le processus longitudinal soit modélisé avec précision pour pouvoir interpréter correctement les données de survie, ce qui est difficile à réaliser. En outre, les approches de modélisation conjointe impliquent généralement un modèle conditionnel de risque de décès en fonction des covariables à l'instant  $t$ . Dans la pratique, une telle approche est potentiellement incompatible avec les objectifs de l'étude. Par exemple, dans le cadre de l'insuffisance hépatique, il est intéressant de déterminer lequel des patients en attente d'une transplantation hépatique a la probabilité de décès la plus élevée en l'absence d'une greffe; ceci étant basé sur l'histoire de chaque patient jusqu'à cette date, et en tenant compte des différents scénarios possibles qui pourraient ensuite se produire sans une greffe. [Zheng and Heagerty \[2005\]](#) ont proposé un modèle "en partie conditionnel" (partly conditional model). Typiquement, dans la modélisation des données de survie, le temps de l'événement,  $D_i$ , est le temps entre l'entrée dans l'étude (qui marque le début du suivi) et la survenance de l'événement d'intérêt. [Zheng and Heagerty \[2005\]](#) ont modélisé le temps de survie depuis la mesure par  $D_i - S_i$ , avec  $S_i$  désignant le temps de mesure. La méthode de [Zheng and Heagerty \[2005\]](#) est désignée comme étant "en partie conditionnelle" puisque la fonction de risque modélise (à savoir, celle de  $D_i - S_i$ ) seulement les conditions sur l'histoire des covariables à travers le temps  $S_i$ , au lieu de l'histoire complète des covariables. Les covariables variant dans le temps sont "gelées" à chaque mesure, contrairement à la situation où l'on utilise l'information sur  $\{t : t > S_i\}$ . Il y a typiquement plusieurs événements pour le même sujet, correspondant chacun à un instant de mesure différent. Cette structure de données multidimensionnelle est approchée par analyse de survie analogue à celle de [Wei et al. \[1989\]](#). La méthode ne requiert pas la modélisation du processus de covariable longitudinal et il n'y a aucune structure de dépendance imposée entre les différents temps de survie d'un même individu.

Les méthodes "partiellement conditionnelles" existantes exigent que la censure soit indépendante du temps décès. Cependant, dans les études observationnelles, une censure dépendante est souvent observée. Un cas particulier se présente quand ce que nous désirons observer est la survie en l'absence de traitement et que le décès et le traitement dépendent tous les deux des mêmes covariables variant au cours du temps. Si le modèle a été conditionné sur toute l'histoire des covariables dépendantes du temps, alors la censure indépendante pourrait être supposée. Toutefois, étant donné que ces méthodes gèlent la mesure à chaque point de repère dans le temps (basé sur des dates calendaires), et donc n'utilisent seulement qu'une partie de l'histoire des covariables, une censure dépendante peut être retenue en raison de la corrélation mutuelle entre la date future de traitement, le risque de décès hors traitement, et de l'évolution des covariables survenant après le temps de point de repère. Naturellement, cette censure dépendante peut entraîner une estimation biaisée.

Dans cette partie, nous proposons un modèle "en partie conditionnel" permettant d'estimer l'effet de covariables dépendantes du temps, en présence de censure dépendante ([Gong and Schaubel \[2013\]](#)). La méthode IPCW ([Robins and Rotnitzky \[1992\]](#); [Robins and Finkelstein \[2000\]](#)) est utilisée pour obtenir des estimateurs cohérents en présence de censure dépendante. Pour augmenter la précision, deux poids différents de ceux existants seront proposés. Chaque point de repère est basé sur une date calendaire, et non pas sur le temps de suivi. À chaque date de section (point de repère), les patients étant sous

observation : vivants, non censurés, non traités, et admissibles au traitement, sont inclus dans la section. Le temps de suivi, par rapport à une section, est mesuré à partir de la date du point de repère; de telle sorte que les temps soient remis à zéro à chaque date de section. Nous supposons que les risques de base peuvent différer par section, de telle sorte qu'un modèle de Cox [1972] stratifié est approprié.

Dans un premier temps, nous décrirons les méthodes proposées. Puis nous les appliquerons à la base Optimatch.

### 5.3.1 Matériel.

Dans cette section, les bases utilisées, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "contre-indications temporaires", "hors-tours".

Nous incluons dans notre analyse tous les patients listés entre le 4 janvier 2009 et le 31 décembre 2013 en France (sachant qu'au 4 janvier 2009, nous avons tous les patients listés auparavant et encore sur liste au 4 janvier). Pour le modèle transplantation (5.3.3.2), 7468 patients ont été inclus (voir flow chart 5.3 et tableau 5.4).

*Remarque 5.2.* Concernant le flow chart et le tableau descriptif du modèle de décès pré-greffe (5.3.3.4), il est un peu plus compliqué de pouvoir en constituer. En effet, les covariables étant mises à jour au cours du temps, nous avons travaillé sur la base des 8293 listés. Si des bilans intermédiaires existaient, entre les dates d'inclusion dans les sections, pour les patients avec des données manquantes, ils n'ont alors pas été supprimés.

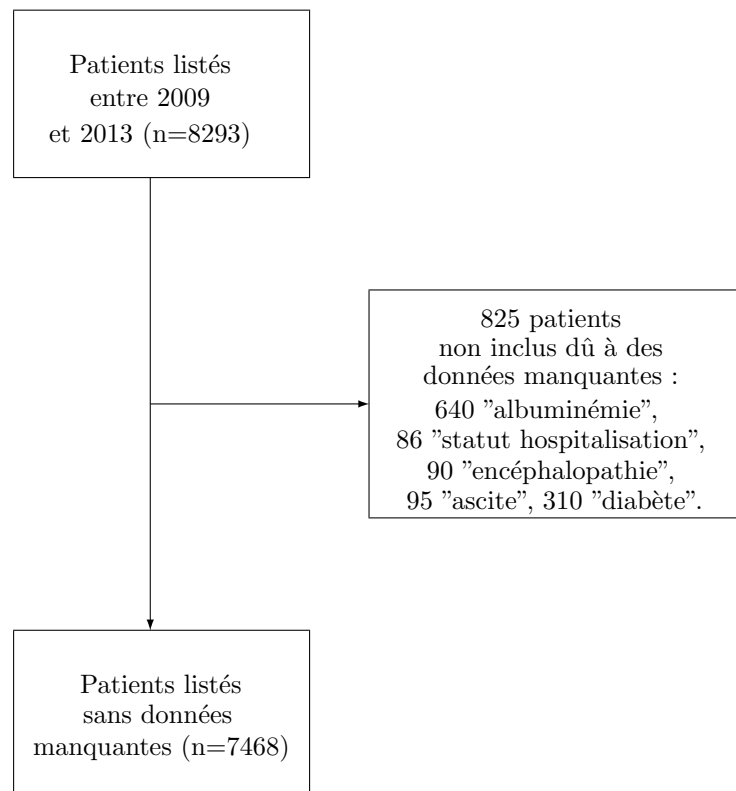


FIGURE 5.3 – Flow chart.

TABEAU 5.4 – Caractéristiques à l'inscription des patients listés entre 2009 et 2013 (7468 patients).

Caractéristiques	Pourcentage ou moyenne (ET)
------------------	-----------------------------

---

Sexe (Femme)	25.33 %
Âge	
< 50	29.63 %
50-60	39.72 %
> 60	30.65 %
Statut d'hospitalisation	
Domicile	74.61 %
Hôpital	12.68 %
Soins-intensifs	12.71 %
Super-urgence (absence)	96 %
Albuminémie	32.6 (18.76)
IMC	25.72 (4.83)
Groupe Sanguin	
A	42.84 %
AB	4.14 %
B	11.31 %
O	41.71 %
Ascite (absence)	46.36 %
Encéphalopathie (absence)	70.61 %
MELD	
< 16	48.14 %
16-30	38.5 %
> 30	13.36 %
Diabète (absence)	76.12 %
Maladie	
1	35.65 %
2	4.03 %
3	2.54 %
4	30.97 %
5	16.81 %
Re-transplantation (absence)	91.7 %

---

*Remarque 5.3.* La définition des covariables et le calcul de ces dernières (MELD, Maladie) sont donnés dans l'Annexe [A](#).

### 5.3.2 Méthodes.

#### 5.3.2.1 Notations.

Afin de définir notre modèle, commençons avec quelques notations, soit :

- $D_i$  le temps de décès du patient  $i$  (pour  $i$  de 1 à  $n$ ).
- Nous considérons que  $D_i$  peut être censuré par  $T_i$  : le moment du traitement ou par une censure indépendante :  $C_i$  (sortie de liste pour une autre raison que le traitement).
- Le temps d'observation sera alors défini comme suit :  $X_i = \min(D_i, T_i, C_i)$ .
- Nous définissons aussi les indicateurs associés  $\Delta_i = \mathbb{1}(X_i = D_i)$ ,  $\Delta_i^T = \mathbb{1}(X_i = T_i)$  et  $\Delta_i^C = \mathbb{1}(X_i = C_i)$ .
- Ainsi que  $Y_i(t) = \mathbb{1}(X_i \geq t)$ .
- Chaque patient  $i$  est caractérisé par un vecteur de covariables  $\mathbf{Z}_i(t)$ , dont certains éléments sont variables au cours du temps.
- Définissons aussi  $A_i(t)$  prenant comme valeur 1 si le patient  $i$  est éligible au traitement au temps  $t$  et 0 sinon.
- $\tilde{\mathbf{Z}}_i(t) = \{\mathbf{Z}_i(s); s \in [0, t]\}$  représentera l'histoire des covariables et  $\tilde{A}_i(t) = \{A_i(s); s \in [0, t]\}$  l'histoire de l'éligibilité au traitement.

Nous choisissons ensuite  $K$  dates de section/échantillon ( $CS_k$ , pour  $k = 1, \dots, K$ ), où les temps d'échantillons sont des dates calendaires.  $\{CS_1, \dots, CS_K\}$  sont également espacées (le nombre d'échantillons dépend des données).

Notons  $S_{ik}$  le temps de suivi du sujet  $i$  avant la date de l'échantillon  $k$  :  $CS_k$ . Nous allons modéliser les temps de suivi à partir des dates d'échantillon, ce qui revient essentiellement à mettre le temps à 0 à chaque début d'échantillon. Par conséquent, puisque  $C_i, T_i, D_i$  sont mesurés dans le temps de l'étude (c'est à dire le temps de suivi depuis que le sujet  $i$  est entré dans l'étude), nous définissons alors le temps depuis l'entrée dans l'échantillon pour le décès comme étant :  $D_{ik} = D_i - S_{ik}$  et faisons de même pour celui du traitement :  $T_{ik} = T_i - S_{ik}$  et celui de la censure :  $C_{ik} = C_i - S_{ik}$ . Ces temps sont donc mesurés à partir de la date de l'échantillon.

Pour l'échantillon  $k$ , pour chaque sujet  $i$  nous observons alors un vecteur  $(X_{ik}, \Delta_{ik}, \Delta_{ik}^T, \Delta_{ik}^C)$ , où  $X_{ik} = \min(D_{ik}, T_{ik}, C_{ik})$ ,  $\Delta_{ik} = \mathbb{1}(X_{ik} = D_{ik})$ ,  $\Delta_{ik}^T = \mathbb{1}(X_{ik} = T_{ik})$  et  $\Delta_{ik}^C = \mathbb{1}(X_{ik} = C_{ik})$ . Pour un sujet censuré  $\Delta_{ik} = \Delta_{ik}^T = 0$  ou  $\Delta_{ik}^C = 1$ . Notons  $A_{ik} = A_i(S_{ik})$ , indiquant si le sujet  $i$  est admissible au traitement au moment du  $k^{\text{ème}}$  échantillon.

Présentons maintenant une version modifiée de la notation de processus de comptage lié au décès, notons  $N_{ik}(t) = \mathbb{1}(X_{ik} \leq t, \Delta_{ik} = 1)A_{ik}$ , et  $dN_{ik}(t) = N_{ik}(t^- + dt) - N_{ik}(t^-)$ .

Le processus de risque est défini comme  $Y_{ik}(t) = \mathbb{1}(X_{ik} \geq t)A_{ik}$ ; en plus de soumettre  $i$  à être vivant et non traité au temps  $S_{ik}$  (ie.  $X_i > S_{ik}$ ), il est également nécessaire, pour être inclus dans l'échantillon  $k$ , que le sujet soit éligible au traitement au temps  $S_{ik}$  (ie.  $A_{ik} = 1$ ). Toutefois, si  $A_{ik} = 1$ , le sujet  $i$  n'est pas censuré s'il devient inactif au temps  $t > S_{ik}$ . Etre inéligible au traitement au temps  $S_{ik}$  est donc un critère d'exclusion mais un sujet peut très bien devenir inéligible au traitement à un temps  $t > S_{ik}$ . En ce qui concerne le processus de traitement, nous définissons  $N_i^T(t) = \mathbb{1}(X_i \leq t, \Delta_i^T = 1)$ . Notons que  $dN_i^T(t) = A_i(t)dN_i^T(t)$ , l'affectation au traitement ne peut se produire qu'à l'instant  $t$  pour le sujet  $i$  si le sujet  $i$  est éligible au traitement à cet instant.

#### 5.3.2.2 Illustration.

La figure 5.4 montre comment le temps d'observation de chaque sujet est transformé en un ensemble de temps depuis la date de l'échantillon. Cinq sujets ( $i = 1, \dots, 5$ ) et deux échantillons ( $k = 1, 2$ ) sont présentés. Les cinq sujets commencent leur suivi à des moments décalés dans le temps calendaire. Le sujet 1 a un temps de décès  $D_{11}$  correspondant à l'échantillon  $k = 1$  et  $D_{12}$  pour l'échantillon  $k = 2$ .

Notons que, même quand le sujet  $i = 1$  devient inéligible au traitement après l'échantillon  $k = 2$ , le décès n'est pas censuré. Le sujet  $i = 2$  est traité (et donc censuré) au temps  $T_{22}$  par rapport à l'échantillon  $k = 2$ . Le sujet  $i = 3$  n'est inclus dans aucun des deux échantillons car le suivi de  $i = 3$  commence et finit entre deux échantillons. Le sujet  $i = 4$  est inclus dans l'échantillon  $k = 1$ , puis devient inéligible au traitement avant l'échantillon  $k = 2$ . Par conséquent,  $i = 4$  est inclus uniquement dans l'échantillon  $k = 1$ . Dans l'échantillon  $k = 1$ , le sujet  $i = 4$  est censuré au moment du traitement,  $T_{41}$ , et non pas au temps d'inéligibilité au traitement. À noter que ce même sujet n'est pas inclus dans l'échantillon  $k = 2$  car il était inéligible au traitement au début de l'échantillon. De même, le sujet  $i = 5$  est censuré au temps  $C_{52}$ , par rapport à l'échantillon  $k = 2$ , et pas au début de la période d'inéligibilité au traitement.

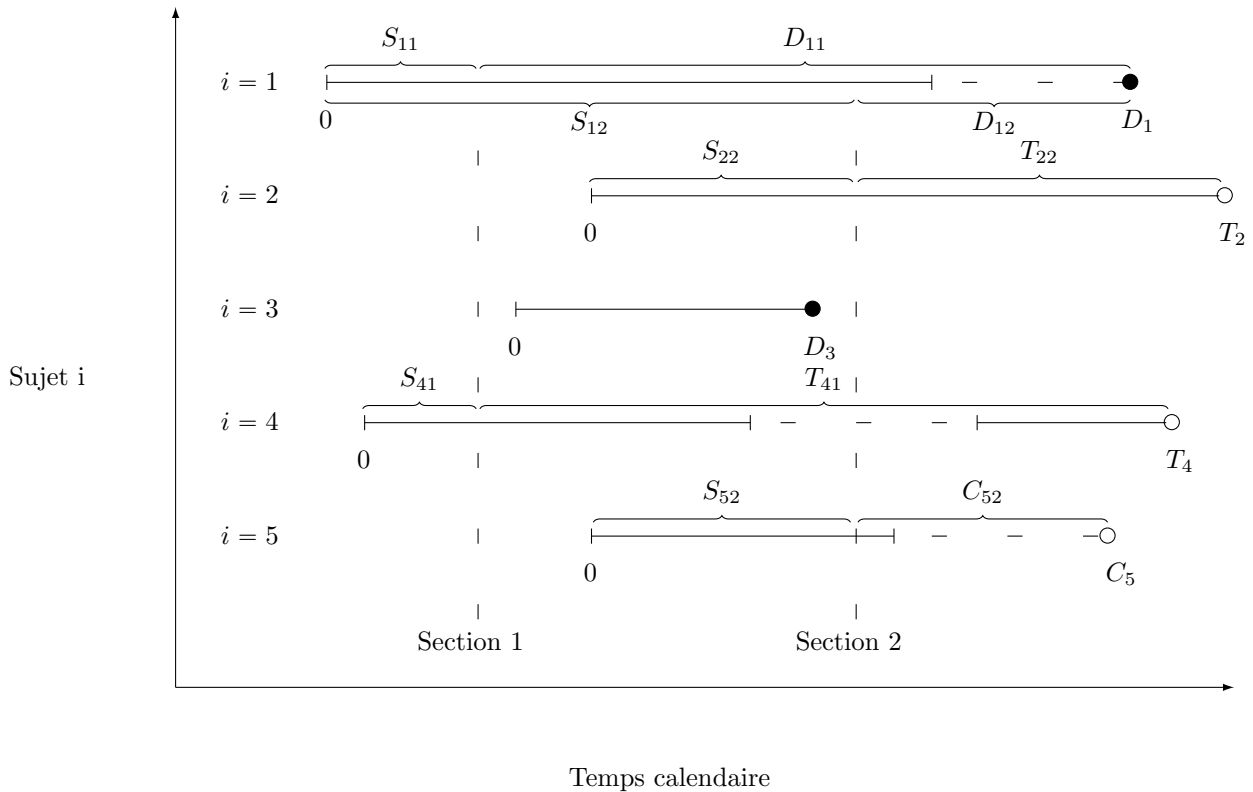


FIGURE 5.4 – Exemple de la relation entre le temps de l'échantillon/section et le temps de suivi. Pour un sujet  $i$  et une section  $j$ ,  $S_{ij}$  = le temps que le sujet  $i$  a passé sur liste d'attente avant son entrée dans l'échantillon/section  $j$ ;  $D_{ij}$  ou  $T_{ij}$  ou  $C_{ij}$  = le temps de suivi du sujet  $i$  dans la section  $j$  jusqu'à l'évènement  $D_i$  ou  $T_i$  ou  $C_i$ , décès ou transplantation ou censure respectivement.

### 5.3.2.3 Les modèles et les poids.

La fonction de risque d'intérêt s'exprime de cette façon :

$$\lambda_{ik}^D(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{1}{\delta} \Pr\{t \leq D_{ik} < t + \delta \mid D_{ik} \geq t, A_{ik} = 1, \tilde{\mathbf{Z}}_i(S_{ik}), \tilde{A}_i(S_{ik}), S_{ik}\}. \quad (5.1)$$

Notons  $\mathbf{Z}_{ik}$  les covariables pertinentes par rapport à la fonction de risque définie dans l'équation (5.1). Nous supposons que les covariables,  $\mathbf{Z}_{ik}$ , rassemblent tous les prédicteurs de risque de décès à partir des covariables observées et de l'histoire de l'éligibilité au traitement, en particulier que :

$$\lambda_{ik}^D\{t \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1, \tilde{\mathbf{Z}}_i(S_{ik}), \tilde{A}_i(S_{ik}), S_{ik}\} = \lambda_{ik}^D(t \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1).$$

Notons que  $t$  représente le temps à partir du  $k^{\text{ème}}$  échantillon, avec les covariables "gelées" à leur valeur



à la date de l'échantillon. L'objectif est de déterminer la relation entre les covariables (telles qu'elles sont connues à la date du  $k^{\text{ème}}$  échantillon) et le futur temps de survie sans traitement. Puisque l'objectif sous-jacent est de déterminer quels facteurs sont associés à l'urgence de traitement, seuls les sujets éligibles à la date du  $k^{\text{ème}}$  échantillon sont d'intérêt d'où le conditionnement  $A_{ik} = 1$ .

Les temps de décès sont modélisés à l'aide d'une régression de Cox stratifiée,

$$\lambda_{ik}^D(t) = \lambda_{0k}(t) \exp(\beta'_0 \mathbf{Z}_{ik}). \quad (5.2)$$

où les risques de base sont spécifiques à chaque échantillon, bien que les effets des covariables soient supposés être équivalents dans tous les échantillons. Nous faisons l'hypothèse de la censure indépendante standard, dans ce contexte elle nous est donnée par :

$$\begin{aligned} \lambda_{ik}^D\{t \mid \tilde{\mathbf{Z}}_i(S_{ik} + t), \tilde{A}_i(S_{ik} + t), S_{ik}, A_{ik} = 1, T_{ik} > t, C_{ik} > t\} \\ = \lambda_{ik}^D\{t \mid \tilde{\mathbf{Z}}_i(S_{ik} + t), \tilde{A}_i(S_{ik} + t), S_{ik}, A_{ik} = 1\}. \end{aligned} \quad (5.3)$$

Cependant, un modèle où  $D_{ik}$  est conditionné uniquement sur  $\mathbf{Z}_{ik}$  n'intègre pas  $\{\mathbf{Z}_i(r); r \in (S_{ik}, S_{ik} + t)\}$  ou  $\{A_i(r); r \in (S_{ik}, S_{ik} + t)\}$ . Généralement,  $\lambda_{ik}(t \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1) \neq \lambda_{ik}(t \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1, T_{ik} > t)$  en raison de la corrélation entre  $T_{ik}$  et  $D_{ik}$  résultant de la dépendance mutuelle entre  $\{\mathbf{Z}_i(r); r > S_{ik}\}$  et/ou  $\{A_i(r); r > S_{ik}\}$ . Donc l'hypothèse figurant dans (5.3) ne permet pas l'estimation des paramètres pour le modèle (5.2) par des méthodes non pondérées.

Nous utiliserons alors une variante de la méthode IPCW pour pallier la dépendance de la censure  $D_{ik}$  par  $T_{ik}$  (ie.  $D_{ik}$  et  $T_{ik}$  sont dépendants et  $T_{ik}$  est une censure pour  $D_{ik}$  dans le cas de la recherche de la mortalité en l'absence de greffe). Nous supposons le modèle de risque de traitement suivant :

$$\lambda_i^T(s) = A_i(s) \lambda_0^T(s) \exp\{\boldsymbol{\theta}'_0 \mathbf{Z}_i(s)\}. \quad (5.4)$$

où  $s$  est le temps depuis le début de l'étude ( $S_{ik} + t$ ). Comme indiqué dans (5.1), le risque de traitement est de zéro quand le patient est traitement-inéligible. Par conséquent, les risques de traitement chez les patients éligibles sont supposés être proportionnels. Comme dans le modèle (5.2), les covariables du modèle (5.4) sont notées  $\mathbf{Z}_i(s)$  pour des raisons pratiques et peuvent dépendre des histoires des covariables et de l'éligibilité au traitement,  $\tilde{\mathbf{Z}}_i(s)$  et  $\tilde{A}_i(s)$  respectivement. Nous supposons que :  $\lambda_i^T\{t \mid \mathbf{Z}_i(s), A_i(s), \tilde{\mathbf{Z}}_i(D_i), \tilde{A}_i(D_i), D_i\} = \lambda_i^T\{s \mid \mathbf{Z}_i(s), A_i(s)\}$ . Le coefficient de régression,  $\boldsymbol{\theta}_0$ , est estimé par  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , comme la solution de la fonction de score :

$$U^T(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \int_0^\tau \{\mathbf{Z}_i(s) - \bar{\mathbf{Z}}(s; \boldsymbol{\theta})\} dN_i^T(s).$$

où  $\tau$  est le temps d'observation le plus grand,

$$\bar{\mathbf{Z}}(s; \boldsymbol{\theta}) = R_T^{(1)}(s; \boldsymbol{\theta}) / R_T^{(0)}(s; \boldsymbol{\theta}),$$

et,

$$R_T^{(p)}(s; \boldsymbol{\theta}) = n^{-1} \sum_{i=1}^n A_i(s) Y_i(s) \mathbf{Z}_i(s)^{\otimes p} \exp\{\boldsymbol{\theta}' \mathbf{Z}_i(s)\},$$

pour  $p = 0, 1, 2$ , avec  $\mathbf{a}^{\otimes 0} = 1$ ,  $\mathbf{a}^{\otimes 1} = \mathbf{a}$ ,  $\mathbf{a}^{\otimes 2} = \mathbf{a} \mathbf{a}^T$  pour un vecteur  $\mathbf{a}$ . L'estimateur de Breslow (Breslow [1972]) est donné par :  $\hat{\Lambda}_0^T(s) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^s R_T^{(0)}(u; \hat{\boldsymbol{\theta}})^{-1} dN_i^T(u)$ .

La méthode IPCW permet d'obtenir des estimateurs consistants en pondérant l'expérience de chaque

sujet par l'inverse de la probabilité de rester non traité. En particulier, l'effet covariable,  $\beta_0$ , peut être estimée comme étant la solution de la fonction de score inverse pondérée stratifiée,

$$U(\beta, W) = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_k} A_{ik} \{ \mathbf{Z}_{ik} - \bar{\mathbf{Z}}_k(t; \beta, W) \} W_{ik}^A dN_{ik}(s). \quad (5.5)$$

où la fonction de poids est donnée par :

$$W_{ik}^A(t) = Y_{ik}(t) \exp\{ \Lambda_i^T(S_{ik} + t) - \Lambda_i^T(S_{ik}) \},$$

et,

$$\bar{\mathbf{Z}}_k(t; \beta, W) = R_k^{(1)}(t; \beta, W) / R_k^{(0)}(t; \beta, W),$$

avec  $R_k^{(p)}(t; \beta, W) = n^{-1} \sum_{i=1}^n A_{ik} W_{ik}(t) Y_{ik}(t) Z_{ik}^{\otimes p} \exp\{ \beta' Z_{ik} \}$  pour  $p = 0, 1, 2$ .

*Remarque 5.4.*  $\Lambda_i^T(t)$  est estimé grâce à l'estimateur de Breslow comme suit :  $\hat{\Lambda}_i^T(t) = \hat{\Lambda}_0^T(t) \exp(\hat{\theta}'_0 \mathbf{Z}_i(t))$ .

La limite supérieure,  $\tau_k$ , satisfait  $\Pr(X_{ik} \geq \tau_k) > 0$  et dans la pratique sera habituellement mis à  $\max\{X_{ik}\}$ .  $W_{ik}^A(t)$  est le poids de type A. La quantité ne constitue pas un poids stabilisé (Robins and Finkelstein [2000]). Cependant, ce poids peut être vu comme un rapport de deux probabilités :

$$\begin{aligned} \Pr(T_i > S_{ik} + t \mid T_i > S_{ik})^{-1} &= \frac{\Pr(T_i > S_{ik})}{\Pr(T_i > S_{ik} + t)} \\ &= \frac{\exp\{-\Lambda_i^T(S_{ik})\}}{\exp\{-\Lambda_i^T(S_{ik} + t)\}} \\ &= \exp\{\Lambda_i^T(S_{ik} + t) - \Lambda_i^T(S_{ik})\}. \end{aligned}$$

Vu sous cet angle, les grandes valeurs de  $\Lambda_i^T(S_{ik} + t)$  devraient coïncider avec les grandes valeurs de  $\Lambda_i^T(S_{ik})$ , de telle sorte que le poids de type A soit moins sujet à de larges variations, contrairement au poids instable des modèles traditionnels de censure dépendante. Dans l'annexe web de Gong and Schaubel [2013], il est démontré que  $U(\beta_0, W)$  de (5.5) a une moyenne de 0. Essentiellement, le zéro signifie que la propriété découle de  $\mathbb{E}\{W_{ik}^A(t) dM_{ik}(t) \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1\} = 0$ , où  $dM_{ik}(t) = dN_{ik}(t) - Y_{ik}(t) d\Lambda_{ik}(t)$ .

De plus,  $\mathbb{E}\{W_{ik}^A(t) dM_{ik}(t) g(\mathbf{Z}_{ik}) \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1\} = 0$  où  $g(\mathbf{Z}_{ik})$  est une fonction déterministe des covariables  $\mathbf{Z}_{ik}$ .  $g(\mathbf{Z}_{ik})$  est choisi pour être une probabilité, puisque la version non stabilisée du poids est l'inverse d'une probabilité. Nous définissons alors le poids de type B,

$$W_{ik}^B(t) = Y_{ik}(t) \frac{\exp\{\Lambda_i^T(S_{ik} + t)\}}{\exp\{\Lambda_i^T(S_{ik})\} \exp\{\Lambda_{ik}^T(t)\}}.$$

où  $\Lambda_{ik}^T(t) = \int_0^t \lambda_{ik}^T(u) du$ , avec

$$\lambda_{ik}^T(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{1}{\delta} \Pr\{t \leq T_{ik} < t + \delta \mid T_{ik} \geq t, \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1\}. \quad (5.6)$$

que nous représentons par le modèle,

$$\lambda_{ik}^T(t) = A_{ik}(t) \lambda_{0k}^T(t) \exp(\theta'_1 \mathbf{Z}_{ik}). \quad (5.7)$$

En accord avec la fonction de risque de décès,  $\lambda_{ik}^D(t)$ , donnée en (5.1), le double indice dans (5.6) correspond à l'échelle de temps depuis chaque échantillon, conditionnellement à  $[\mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1]$ . Nous pouvons interpréter  $\lambda_{ik}^T(t)$  comme la fonction de risque pour le traitement, avec le temps mesuré depuis  $S_{ik}$ , parmi les patients en vie, non traités, et éligibles au traitement en  $S_{ik}$ . Nous pouvons ré-exprimer le

pois de type B de la manière suivante :  $W_{ik}^B(t) = W_{ik}^A(t) \exp\{-\Lambda_{ik}^T(t)\}$ , avec  $\exp\{-\Lambda_{ik}^T(t)\}$  représentant la "survie" pour le traitement au temps  $t$  après  $S_{ik}$  pour les sujets non traités, en vie et éligibles au traitement en  $S_{ik}$  : la probabilité conditionnelle de rester non traité  $t$  unité de temps après  $S_{ik}$ , étant non traité et éligible au traitement en  $S_{ik}$ . En ce sens, le poids de type B peut être considéré comme stabilisé, puisque son numérateur et son dénominateur sont tous deux apparentés à des probabilités conditionnelles. Nous n'attendons pas de (5.7) d'être un bon modèle ; son but est de fournir une version raisonnable de  $g(\mathbf{Z}_{ik})$  qui sera introduite dans la fonction de poids comme stabilisateur. En revanche, une estimation consistante de  $\beta_0$  exige que le modèle (5.4) soit correct. Un autre poids qui peut être utilisé est le poids de type C,

$$W_{ik}^C(t) = Y_{ik}(t) \exp\{\Lambda_i^T(S_{ik} + t)\}. \quad (5.8)$$

qui rappelle le poids non-stabilisé plus traditionnel. En particulier, la pondération inverse des données conduirait à  $W_{ik}^C(t)$ . Cependant, dans la manière dont nous avons présenté les choses, le poids de type A est en fait la version "brute" du poids ; en ce sens que la fonction  $W_{ik}^A(t)$  est définie de telle sorte que  $\mathbb{E}\{W_{ik}^A(t)dM_{ik}(t) \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1\} = 0$ . Par conséquent,  $\mathbb{E}\{W_{ik}^C(t)dM_{ik}(t) \mid \mathbf{Z}_{ik}, A_{ik} = 1\} = 0$  que si nous pouvons exprimer  $W_{ik}^C(t)$  comme le produit de  $W_{ik}^A(t)$  et d'une fonction  $g(\mathbf{Z}_{ik})$ . Donc  $g(\mathbf{Z}_{ik}) = \exp\{\Lambda_i^T(S_{ik})\}$ , et donc  $W_{ik}^C(t) = W_{ik}^A(t) \exp\{\Lambda_i^T(S_{ik})\}$ , ceci révèle que le poids de type C revient à diviser la fonction de poids "brut" par une probabilité. Vu sous cet angle,  $W_{ik}^C(t)$  devrait conduire à une augmentation de la variance (pour les propriétés asymptotiques voir [Gong and Schaubel \[2013\]](#)).

#### 5.3.2.4 Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne.

L'évaluation des capacités prédictives de chaque modèle se fera via le c-index. Concernant la validation interne, il est très coûteux en temps, au vu de la structure des données (strates), de réaliser la méthode bootstrap pour corriger l'indice de concordance par l'optimisme. Nous avons donc opté pour un autre type de validation interne : la validation croisée. Cette méthode permet de réduire la variabilité des estimations de performance ([Steyerberg et al. \[2001b\]](#)). Le but est de fractionner en 10 groupes de taille égale les données. Le modèle est développé dans 9 des 10 groupes (avec sélection des covariables), et sa performance est évaluée dans le groupe restant. Tout ce processus est ensuite répété 10 fois, de telle sorte que chacun des 10 groupes soit utilisé pour évaluer la performance. La performance du modèle est ensuite évaluée comme étant la moyenne sur les 10 itérations. L'écart type,  $s$ , quant à lui, est calculé de la sorte :

$$s = \frac{\sum_{i=1}^{10} (n_i - 1) s_i^2}{\sum_{i=1}^{10} n_i - 10}.$$

avec pour  $i$  de 1 à 10,  $s_i$  les écarts type estimés lors de la validation croisée et  $n_i$  les effectifs par groupe.

### 5.3.3 Résultats.

#### 5.3.3.1 Les échantillons.

Dans cette application, nous avons voulu tester trois intervalles pour échantillons différents : 3 jours, 7 jours et 15 jours ; afin de voir quelle influence la taille des échantillons pouvait avoir.

Les dates de sous échantillons s'étendent :

- du 4 janvier 2009 au 2 janvier 2014 et ce tous les 3 jours.
- ou du 4 janvier 2009 au 5 janvier 2014 et ce tous les 7 jours.
- ou du 4 janvier 2009 au 8 janvier 2014 et ce tous les 15 jours.

Ces dates ont été choisies de telle sorte que tous les patients aient une possibilité d'être inclus dans chacun des échantillons. Ainsi nous avons :

- $K = 609$  échantillons pour les intervalles des 3 jours.
- ou  $K = 262$  échantillons pour les intervalles des 7 jours.
- ou  $K = 123$  échantillons pour les intervalles des 15 jours.

Dans chacune des stratégies, nous avons pu inclure :

- 6485 patients pour les intervalles des 3 jours.
- ou 6307 patients pour les intervalles des 7 jours.
- ou 5859 patients pour les intervalles des 15 jours.

À toutes dates de section données, tous les sujets encore sur liste d'attente (pas inactifs et non sortis) ont été inclus dans la section. Les patients sortis ou inactifs ne sont plus admissibles à recevoir une greffe de foie. Compte tenu des objectifs de notre analyse, il convient de comparer uniquement les patients qui, à une date de section donnée, sont admissibles à recevoir une greffe de foie. Cependant, comme précisé précédemment, après avoir été inclus dans une section, ces patients ne devraient pas être censurés si par la suite ils deviennent inactifs ou sont retirés de la liste d'attente. Ces deux actions (et le décès associé qui peut suivre) sont, en effet, des raisons possibles de ne pas recevoir une greffe du foie. Malheureusement, la base Optimatch ne nous donne pas le détail de ce qui se passe après la sortie de liste d'un patient. Par conséquent, ces patients ont été censurés.

Pour le modèle de décès, le temps d'échec a été défini à partir de la date de section jusqu'à la date de l'évènement survenant le premier entre le décès, la transplantation ou la censure.

Nous avons inclus les patients dans chaque échantillon de la manière décrite précédemment. Il a alors fallu repérer les identifiants patients (NEFG) ayant plusieurs occurrences et établir quels étaient leur parcours afin de pouvoir les traiter en conséquence. Nous avons alors distingué plusieurs catégories de patients : (cf. schéma 1.1 dans chapitre 1)

- inscrit sur liste d'attente, puis greffé, puis post-greffe ou décédé ou perdu de vue (les plus nombreux),
- inscrit sur liste d'attente, puis greffé, puis réinscrit sur liste suite à la perte du greffon, et, enfin greffé, puis post-greffe ou décédé ou perdu de vue,
- inscrit sur liste d'attente, puis greffé, puis réinscrit sur liste d'attente suite à la perte du greffon, et, re-greffé, puis réinscrit pour enfin être perdu de vue ou décédé,
- inscrit sur liste d'attente, puis greffé, puis réinscrit sur liste d'attente suite à la perte du greffon, puis sorti pour aggravation/amélioration, enfin greffé puis post-greffe ou décédé ou perdu de vue,
- inscrit sur liste d'attente, puis sorti pour aggravation/amélioration, puis greffé, réinscrit sur liste d'attente suite à la perte du greffon, puis greffé, puis post-greffe ou décédé ou perdu de vue,
- inscrit une première fois sur liste d'attente, puis sorti pour aggravation/amélioration, puis retour sur liste d'attente, et re-greffé, puis post-greffe ou décédé ou perdu de vue,
- inscrit une première fois sur liste d'attente, puis sorti pour aggravation/amélioration, puis retour sur liste d'attente et perdu de vue ou décédé ...

Pour ceux dont le suivi n'a pas été interrompu durant leur attente sur liste (par une sortie pour aggravation/amélioration) nous n'avons pas eu de problème. Nous avons simplement pris leur date d'inscription ainsi que leur date d'évènement (décès, greffe, perdu de vue) et les avons inclus dans les sous échantillons auxquels ils pouvaient l'être; comme pour les patients  $i = 2$  et  $3$  de la figure 5.4.

Quand aux autres, il a fallu faire un peu plus attention. En effet, si un patient sort de liste puis re-rentre, il a alors deux dates d'inscriptions, deux numéros d'attente (NATT), deux dates d'évènements. Dans ce cas nous avons pris la première date d'inscription que nous avons considérée comme son  $t = 0$  et sa dernière date d'évènement que nous avons considérée comme la fin de son suivi. Son temps de censure correspond alors à la différence entre la date de la deuxième inscription sur liste et la date du premier

événement. Nous avons ensuite inclus ces patients comme décrit précédemment (patient  $i = 1, 4, 5$  de la figure 5.4).

À partir de cette nouvelle base, nous avons ensuite tenu compte des contre-indications temporaires (fichier se composant de date de début et de fin avec le numéro d'identifiant patient et la cause). Ces contre-indications temporaires (CIT) ne changent ni le suivi, ni le statut à la date de fin de suivi des patients. En revanche, elles influencent leur "éligibilité au traitement". Nous avons alors tout simplement pour chaque patient regardé si ses dates d'entrée dans les échantillons étaient comprises entre la/les date(s) de début et de fin de la CIT. Si tel était le cas alors le patient n'était pas éligible à la date de l'échantillon et était donc retiré.

### 5.3.3.2 Le modèle de transplantation.

Afin de construire les poids IPCW,  $\Lambda_i^T(t)$  a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox dépendant du temps dans lequel la greffe est l'événement d'intérêt. Pour le modèle transplantation, le temps  $t$  commence au début du suivi (la date d'inscription sur liste), et non pas à la date de section. Le modèle a été stratifié, de telle sorte que :

$$\lambda_{ir}^T(t) = A_i(t)\lambda_{0r}^T(t)\exp(\boldsymbol{\theta}'_0\mathbf{Z}_i(t)).$$

Nous retrouvons celui de l'équation (5.4) mais stratifié par inter-régions<sup>1</sup> ( $r = 1, \dots, 7$ ). En effet, nous avons trouvé qu'il y avait un "effet inter-régions" : différence significative, testé à l'aide d'un test du Log-rank (Kaplan Meier par inter-régions). Nous rappelons que  $A_i(t)$  est juste une indicatrice permettant de ne faire contribuer que les patients actifs à l'estimation de  $\boldsymbol{\theta}_0$  ou  $\Lambda_{0r}^T(t)$ .

Les covariables incluses dans ce modèle sont les suivantes (ce sont les covariables à l'inscription). Comme précédemment 5.2.2, nous avons catégorisé les variables qui pouvaient l'être, et avons gardé les autres covariables en tant que telles ou sous la forme de leur logarithme népérien (ln).

- ln albuminémie,
- sexe codé  $F$  pour femme et  $H$  pour homme,
- statut d'hospitalisation en trois classes : soins intensifs, domicile et hôpital (hors soins intensifs),
- groupe sanguin codé  $A$ ,  $B$ ,  $O$  et  $AB$ ,
- encéphalopathie codée *oui* et *non*,
- ascite codée *oui* et *non*,
- MELD en trois catégories : 6-15, 16-30,  $> 30$ ,
- ln de l'IMC,
- âge en trois catégories :  $< 50$ , 50-60,  $> 60$ ,
- diabète codé *oui* et *non*,
- super urgence codée *oui* et *non*,
- maladie codée de 1 à 5 (Shechter et al. [2005] table 3, cf Annexe A, tableau A.3),
- re-transplantation codée *oui* et *non*.

Après vérification de l'hypothèse de hasard proportionnel et sélection des covariables par élimination backward avec critère AIC nous présentons les résultats dans le tableau 5.5.

### 5.3.3.3 Les poids.

Ensuite nous avons pu calculer chacun des poids présentés dans la section 5.3.2 précédente afin de les inclure dans le modèle qui nous intéresse : celui de la survie sur liste. Nous avons évalué plusieurs poids différents,  $W_{ikr}(t) = Y_{ikr}(t)$  (non pondéré),  $W_{ikr}^A(t)$ ,  $W_{ikr}^B(t)$  et  $W_{ikr}^C(t)$ . Nous avons obtenu de très

---

1. zone inter-régionale de prélèvement

TABLEAU 5.5 – Modèle de transplantation. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.62	1.87	0.05	1.71-2.04	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	1.01	2.76	0.06	2.44-3.12	< 0.01
Groupe sanguin (A vs AB)	0.25	1.29	0.07	1.13-1.47	< 0.01
Groupe sanguin (A vs B)	-0.21	0.81	0.05	0.74-0.89	< 0.01
Groupe sanguin (A vs O)	-0.31	0.73	0.03	0.69-0.78	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.13	1.14	0.04	1.07-1.23	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.18	1.20	0.03	1.12-1.28	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.46	1.58	0.03	1.47-1.69	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	1.97	7.16	0.07	6.29-8.14	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	0.05	1.05	0.03	0.98-1.12	0.18
Âge (< 50 vs >60)	0.08	1.09	0.04	1.01-1.17	0.03
Diabète (non vs oui)	-0.09	0.92	0.03	0.86-0.98	0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.09	1.09	0.06	0.98-1.22	0.11
Super-Urgence (non vs oui)	1.82	6.16	0.10	5.08-7.46	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.12	0.89	0.05	0.81-0.97	0.01
Maladie (1 vs 3)	0.23	1.26	0.12	1.00-1.59	0.05
Maladie (1 vs 4)	0.08	1.08	0.04	1.00-1.17	0.05
Maladie (1 vs 5)	0.10	1.11	0.05	1.01-1.21	0.03

grandes valeurs pour chacun de ces poids, même pour  $W_{ikr}^B(t)$  (cf tableau 5.6 pour les poids par type d'intervalle).

Pour le poids de type A plus de 90% des poids étaient inférieurs à 35, les poids ont ainsi été plafonnés à 35. Nous avons fait de même avec celui de type B (plus de 98% de poids étaient < 2) et C (plus de 90% de poids étaient < 1090).

TABLEAU 5.6 – Les valeurs des différents poids.

Taille échantillon	intervalle	Poids	minimum	1 <sup>er</sup> quartile	médiane	moyenne	3 <sup>ème</sup> quartile	maximum
3 jours		$W_{ikr}^A(t)$	1	1	2	$5.54 \cdot 10^{15}$	5	$1.79 \cdot 10^{20}$
		$W_{ikr}^B(t)$	0	0.89	0.99	1.02	1.07	326.80
		$W_{ikr}^C(t)$	1	3	6	$2.04 \cdot 10^{16}$	27	$1.93 \cdot 10^{20}$
7 jours		$W_{ikr}^A(t)$	1	1	2	$6.19 \cdot 10^{15}$	5	$1.92 \cdot 10^{20}$
		$W_{ikr}^B(t)$	0	0.89	0.99	1.03	1.07	334.5
		$W_{ikr}^C(t)$	1	3	6	$2.15 \cdot 10^{16}$	27	$1.93 \cdot 10^{20}$
15 jours		$W_{ikr}^A(t)$	1	1	2	$5.99 \cdot 10^{15}$	5	$1.52 \cdot 10^{20}$
		$W_{ikr}^B(t)$	0	0.89	0.99	1.03	1.07	334.5
		$W_{ikr}^C(t)$	1	3	6	$2.15 \cdot 10^{16}$	27	$1.93 \cdot 10^{20}$

Nous nous sommes servis du dernier décile de chaque intervalle pour créer ces plafonds. Pour chaque intervalle les seuils étaient les mêmes.

### 5.3.3.4 Les modèles de survie pré-greffe.

Ces poids ont ensuite été inclus dans le modèle d'intérêt : le décès pré-greffe, qui a lui aussi été stratifié comme suit :

$$\lambda_{ikr}^D(t) = \lambda_{0kr}(t) \exp(\beta'_0 \mathbf{Z}_{ik}).$$

Nous retrouvons celui de l'équation (5.2) avec  $r = 1, \dots, 7$  les inter-régions et  $k = 1, \dots, 609$  les échantillons pour les intervalles de 3 jours (262 pour ceux de 7 jours et 123 pour 15j).

Les covariables  $\mathbf{Z}_{ik}$  incluses dans le modèle sont les suivantes :

- albuminémie en quatre catégories :  $< 20$ ,  $20-29$ ,  $30-39$ ,  $\geq 40$ ,
- sexe codé  $F$  pour femme et  $H$  pour homme,
- statut d'hospitalisation en trois classes : soins intensifs, domicile et hôpital (non soins intensifs),
- MELD en trois catégories  $6-15$ ,  $16-30$ ,  $> 30$ ,
- IMC en trois classes  $< 18.5$ ,  $18.5-25$  et  $> 25$ ,
- super urgence codée *oui* et *non*,
- âge en 3 catégories  $< 50$ ,  $50-60$ ,  $> 60$ ,
- diabète codé *oui* et *non*,
- antécédent de tumeur hépatique codé *oui* et *non*,
- natrémie en trois classes  $< 136$  mmol/L,  $136-146$  mmol/L,  $> 146$  mmol/L,
- dialyse codée *oui* et *non*,
- ascite codée *oui* et *non*,
- encéphalopathie codée *oui* et *non*,
- maladie codée de 1 à 5 (Shechter et al. [2005] : table 3, cf Annexe A, tableau A.3,
- re-transplantation codée *oui* et *non*.
- temps précédent sur liste :  $S_{ik}$  avant l'entrée dans l'échantillon.

Nous avons fait de même que précédemment pour les variables qualitatives. Ceci a été effectué sur la base ayant servi à constituer la base avec échantillons et non sur la base avec échantillons en elle-même avec les covariables à l'inscription. En effet, dans cette dernière il y a beaucoup de répétitions de patients dues aux échantillons.

Grâce à la base "avant-greffe", nous avons pu tenir compte du changement de certaines covariables au cours du temps passé en liste d'attente, du fait de la répétition des bilans de surveillance. Pour chaque patient nous avons alors changé la valeur de ces covariables (bilirubine, ascite, encéphalopathie, albumine, INR, créatinine, dialyse, natrémie) si un bilan avait été effectué avant la date d'inclusion dans l'échantillon. Ainsi, nous avons attribué à chaque patient les valeurs les plus récentes des covariables disponibles pour chacun des échantillons.

Comme nous travaillons sur des bases de données importantes, les fonctions de vérification d'hypothèse de risques proportionnels se sont révélées peu fiables. La vérification de cette hypothèse s'est donc faite sur la base ayant servi à créer les bases à intervalles.

Après vérification de l'hypothèse de risques proportionnels et sélection des covariables par élimination backward avec critère AIC nous présentons les résultats dans les tableaux 5.7, 5.8, 5.9 et 5.10 pour les intervalles de 3 jours et dans l'Annexe D : les tableaux D.1, D.3, D.5 et D.7 pour les intervalles de 7 jours, les tableaux D.2, D.4, D.6 et D.8 pour les intervalles de 15 jours représentant respectivement celui sans poids et pour les poids de type A, B et C.

### 5.3.3.5 Évaluation de la capacité prédictive du modèle et validation interne.

L'évaluation de la capacité prédictive se fait à l'aide de l'indice de concordance que nous retrouvons dans le tableau 5.11. Nous constatons que ces modèles ont des capacités prédictives très satisfaisantes.

Concernant la validation interne, nous avons donc appliqué la méthode de validation croisée. Nos données étant stratifiées par échantillons, le seul moyen de pouvoir splitter en 10 les données et de garder la structure en échantillons était de le faire par échantillon. Nous avons alors divisé chaque strate en 10 sous groupes égaux et avons ainsi pu, après rassemblement des groupes, créer 10 sous-bases en gardant la structure en sous-échantillons.

Les résultats de cette validation sont présentés dans le tableau 5.12. Nous obtenons, lors de cette validation des c-index plus grands que ceux sans validation.

## 5.4 Le score.

À l'aide des modèles précédents : pré- et post-transplantation, nous avons pu créer différents scores de bénéfice de survie. Ayant considéré plusieurs intervalles et plusieurs poids, nous avons en tout 12 modèles pré-TH différents. Nous avons donc pu construire 12 scores de bénéfice de survie.

Comme mentionné précédemment, le score de bénéfice de survie est en fait la différence entre la survie estimée post-transplantation et la survie estimée pré-transplantation. C'est une différence d'aires sous la courbe qui est calculée. Voici donc comment nous avons procédé pour chacun des modèles (l'explication suivante est généralisable à tous les modèles).

Prenons l'exemple du modèle post-TH. Nous avons tout d'abord commencé par estimer la survie de base pour chaque  $t \in [0, 1827]$  (en jours) (1827 jours correspondant ici à 5 ans) à l'aide de l'estimateur de Breslow (Breslow [1972]). S'inspirant de la méthode des rectangles, nous avons pu ensuite calculer une estimation de la survie post-greffe. Pour chaque patient, elle est estimée comme suit :

$$\hat{S}_{post-greffe} = \sum_{i=0}^{1827} S_0(t_i)^{\exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}.$$

avec  $t \in [0, 1827]$ ,  $\beta_n$ ,  $n$  de 1 à 13, les coefficients du tableau 5.3 et  $X_n$  les covariables correspondantes propres à chaque patient.

Pour les modèles pré-transplantation la même logique a été utilisée. Contrairement au modèle post-transplantation, la survie de base a été plus compliquée à estimer. En effet, la stratification par échantillon



TABLEAU 5.7 – Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.32	0.73	0.04	0.67-0.79	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.85	0.43	0.04	0.39-0.46	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.16	0.31	0.05	0.28-0.34	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.06	1.06	0.02	1.02-1.09	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.26	1.30	0.03	1.23-1.37	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.27	1.31	0.05	1.18-1.45	< 0.01
Temps sur liste	$-5.61 \cdot 10^{-4}$	0.99	$3.03 \cdot 10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.63	1.88	0.02	1.82-1.94	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.22	9.16	0.06	8.19-10.26	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.21	1.23	0.05	1.12-1.35	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.13	1.14	0.05	1.03-1.25	0.01
Super-Urgence (non vs oui)	0.92	2.50	0.17	1.79-3.49	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.14	0.87	0.02	0.84-0.90	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.30	1.35	0.02	1.30-1.40	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.26	1.29	0.02	1.25-1.33	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.40	1.49	0.03	1.42-1.57	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.63	1.88	0.02	1.82-1.93	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.51	0.60	0.20	0.41-0.88	0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.40	1.49	0.02	1.44-1.54	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.06	1.07	0.02	1.02-1.11	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	0.02	1.02	0.42	0.44-2.33	0.97
Maladie (1 vs 4)	-0.29	0.75	0.03	0.71-0.79	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.31	0.73	0.03	0.69-0.78	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.56	1.75	0.04	1.63-1.89	< 0.01

TABLEAU 5.8 – Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.16	0.85	0.01	0.82-0.87	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.75	0.47	0.01	0.46-0.49	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.11	0.33	0.02	0.32-0.34	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.10	1.10	0.01	1.09-1.12	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.39	1.48	0.01	1.45-1.50	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.15	0.86	0.02	0.83-0.90	< 0.01
Temps sur liste	-5.77 $10^{-4}$	0.99	1.45 $10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	1.00	2.71	0.01	2.67-2.75	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	0.63	1.87	0.05	1.69-2.07	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.41	1.51	0.02	1.45-1.56	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.18	1.20	0.02	1.15-1.24	< 0.01
Super-Urgence (non vs oui)	1.95	7.05	0.05	6.45-7.72	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.07	0.94	0.01	0.92-0.95	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.58	1.79	0.01	1.77-1.82	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.43	1.53	0.01	1.52-1.55	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.47	1.60	0.01	1.57-1.64	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.67	1.95	0.01	1.93-1.98	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-1.15	0.32	0.12	0.25-0.40	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	-0.06	0.94	0.03	0.89-0.99	0.02
Ascite (non vs oui)	-0.09	0.91	0.01	0.90-0.92	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.27	1.31	0.01	1.29-1.32	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.11	1.12	0.01	1.10-1.13	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-1.49	0.22	0.33	0.12-0.43	< 0.01
Maladie (1 vs 4)	0.02	1.02	0.01	1.00-1.05	0.05
Maladie (1 vs 5)	-0.01	0.99	0.01	0.97-1.01	0.52
Re-transplantation (non vs oui)	0.90	2.46	0.01	2.39-2.53	< 0.01

TABLEAU 5.9 – Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.18	0.83	0.04	0.77-0.91	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.68	0.51	0.04	0.46-0.55	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-0.99	0.37	0.05	0.34-0.41	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.09	1.09	0.02	1.05-1.13	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.34	1.41	0.03	1.33-1.49	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.66	1.94	0.05	1.75-2.16	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.67	1.95	0.02	1.88-2.01	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.17	8.72	0.06	7.76-9.79	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.18	1.20	0.05	1.09-1.32	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.09	1.09	0.05	0.99-1.20	0.07
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.12	0.89	0.02	0.86-0.92	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.19	1.21	0.02	1.16-1.26	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.26	1.30	0.02	1.26-1.34	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.19	1.21	0.03	1.15-1.27	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.58	1.79	0.02	1.74-1.85	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.95	0.39	0.20	0.26-0.58	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	-0.16	0.86	0.11	0.69-1.06	0.15
Ascite (non vs oui)	0.07	1.07	0.02	1.04-1.11	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.34	1.40	0.02	1.35-1.45	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.11	0.90	0.02	0.86-0.94	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-0.12	0.88	0.41	0.39-1.98	0.76
Maladie (1 vs 4)	-0.29	0.75	0.03	0.71-0.79	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.20	0.82	0.03	0.78-0.86	< 0.01

TABLEAU 5.10 – Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.20	0.82	$3.05 \cdot 10^{-3}$	0.81-0.82	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.97	0.38	$3.15 \cdot 10^{-3}$	0.38-0.38	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq 40$ )	-1.30	0.27	$4.28 \cdot 10^{-3}$	0.27-0.28	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.50	1.65	$1.51 \cdot 10^{-3}$	1.65-1.66	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.62	1.85	$1.96 \cdot 10^{-3}$	1.84-1.86	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.32	0.72	$4.96 \cdot 10^{-3}$	0.72-0.73	< 0.01
Temps sur liste	$1.03 \cdot 10^{-3}$	1.00	$2.08 \cdot 10^{-6}$	1.00-1.00	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	2.12	8.37	$3.75 \cdot 10^{-3}$	8.31-8.43	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	1.78	5.91	0.04	5.44-6.42	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.64	1.90	$4.22 \cdot 10^{-3}$	1.89-1.92	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.40	1.49	$4.31 \cdot 10^{-3}$	1.48-1.50	< 0.01
Super Urgence (non vs oui)	3.54	34.60	0.01	33.73-35.49	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.30	0.74	$1.59 \cdot 10^{-3}$	0.74-0.74	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.74	2.09	$1.54 \cdot 10^{-3}$	2.09-2.10	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.37	1.45	$1.41 \cdot 10^{-3}$	1.44-1.45	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	-0.56	0.57	$3.61 \cdot 10^{-3}$	0.57-0.58	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.87	2.38	$1.26 \cdot 10^{-3}$	2.37-2.38	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	0.59	1.80	0.01	1.75-1.84	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	0.47	1.61	$4.65 \cdot 10^{-3}$	1.59-1.62	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.23	1.25	$1.33 \cdot 10^{-3}$	1.25-1.26	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.32	1.37	$1.38 \cdot 10^{-3}$	1.37-1.38	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.02	0.98	$1.65 \cdot 10^{-3}$	0.98-0.99	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-4.32	0.01	0.30	0.01-0.02	< 0.01
Maladie (1 vs 4)	1.10	3.00	$3.74 \cdot 10^{-3}$	2.98-3.02	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	0.59	1.80	$1.87 \cdot 10^{-3}$	1.79-1.80	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	1.13	3.09	$3.24 \cdot 10^{-3}$	3.07-3.11	< 0.01

TABLEAU 5.11 – Indice de concordance des modèles pré-greffe.

Intervalle	Modèle	indice de concordance	écart type
3 jours	sans poids	0.741	0.113
	$W_{ikr}^A(t)$	0.735	0.037
	$W_{ikr}^B(t)$	0.738	0.115
	$W_{ikr}^C(t)$	0.790	0.007
7 jours	sans poids	0.742	0.113
	$W_{ikr}^A(t)$	0.736	0.037
	$W_{ikr}^B(t)$	0.740	0.116
	$W_{ikr}^C(t)$	0.788	0.007
15 jours	sans poids	0.739	0.113
	$W_{ikr}^A(t)$	0.733	0.036
	$W_{ikr}^B(t)$	0.739	0.115
	$W_{ikr}^C(t)$	0.790	0.007

TABLEAU 5.12 – Indice de concordance des modèles pré-greffe corrigés par la méthode de validation croisée.

Intervalle	Modèle	indice de concordance	écart type
3 jours	sans poids	0.762	0.182
	$W_{ikr}^A(t)$	0.800	0.066
	$W_{ikr}^B(t)$	0.774	0.184
	$W_{ikr}^C(t)$	0.810	0.012
7 jours	sans poids	0.791	0.182
	$W_{ikr}^A(t)$	0.837	0.066
	$W_{ikr}^B(t)$	0.800	0.184
	$W_{ikr}^C(t)$	0.799	0.011
15 jours	sans poids	0.789	0.182
	$W_{ikr}^A(t)$	0.830	0.066
	$W_{ikr}^B(t)$	0.792	0.184
	$W_{ikr}^C(t)$	0.883	0.012

et par inter-région a entraîné une estimation de la survie de base par strates (sous-échantillon et inter-région). Nous avons estimé la survie de base à l'aide de l'estimateur de Breslow. Puis, pour chaque inter-région, nous avons ensuite combiné, en prenant la moyenne, la survie de base de chaque intervalle. Ainsi, nous avons obtenu une survie de base pour chacun des modèles par inter-région. La survie a alors été estimée comme suit, pour chaque modèle, par inter-région :

$$\hat{S}_{j\text{pr-greffe}} = \sum_{i=0}^{1827} S_{0j}(t_i)^{\exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}.$$

avec  $j \in [1, 7]$  les inter-régions,  $t \in [0, 1827]$ ,  $\beta_n$  les coefficients obtenus dans les différents modèles (n variant selon les modèles : tableaux 5.7 à 5.10 et en Annexe D : les tableaux D.1 à D.8) et  $X_n$  les

covariables correspondantes.

Le bénéfice de survie correspond alors à  $BS_j = \hat{S}_{post-grefe} - \hat{S}_{pr-grefe}$ .

## 5.5 Discussion.

Dans ce chapitre, qui est la suite logique du chapitre 4 dans lequel nous avons exploré l'appariement optimal entre donneur et receveur, nous avons exploré un type d'allocation de greffon regroupant les deux grands principes d'urgence et d'utilité : le bénéfice de survie. Ce score de bénéfice de survie a été calculé grâce à l'estimation de la survie à 5 ans pré- et post-greffé. Le patient ayant la plus grande différence de survie estimée entre ces deux survies prédites est le patient choisi pour recevoir le greffon. La modélisation de la survie pré- et post-grefe a été faite à l'aide de deux modèles de Cox. Pour la survie post-grefe, la plus simple à modéliser, un modèle de Cox a suffi. Pour la survie pré-grefe, comme discuté dans la partie méthode, le décès est bien souvent non observé et censuré par la transplantation. Afin de pallier ce problème, nous avons utilisé la méthode IPCW. Un modèle "en partie conditionnel" a été utilisé afin d'estimer l'effet des covariables dépendantes du temps, en présence de censure dépendante. Dans ce modèle, le temps de suivi de chaque patient a été découpé, suivant le temps calendaire, en section. Un patient entre dans une section si et seulement si il est éligible à la TH/ non décédé/ non sorti au début de cette section. Grâce à ces sections, les covariables de chaque patient ont pu être mises à jour de manière répétée. Dans ce chapitre, nous avons testé 3 types de poids ainsi que 3 types d'intervalle entre chaque section. L'évaluation des modèles pré- et post-grefe s'est faite à l'aide du l'indice de concordance. La validation interne du modèle post-grefe a été faite par méthode bootstrap. Concernant les modèles pré-grefe, cette procédure étant très couteuse en temps, la validation interne a été effectuée par validation croisée.

Nous avons ainsi obtenu un modèle post-grefe et 12 modèles pré-grefe. Ces modèles se sont avérés avoir une bonne capacité prédictive entre 0.735 et 0.790 pour les modèles pré-grefe et 0.62 [0.60-0.63] pour le modèle post-grefe.

Plusieurs limites sont à relever. Le c-index du modèle post-grefe s'est avéré être moins bon que ceux des modèles pré-grefe. Cela est peut être dû au fait que, pour le modèle post-grefe, les covariables sont considérées au moment de la greffe et n'évoluent pas après cette date. D'autres covariables, comme celles post-grefe (complications, ...) ont sans doute une influence sur la survie post-grefe. Malheureusement, il n'est pas possible d'utiliser de telles covariables dans ce modèle. En effet, ici, le but est de prédire la survie post-grefe au moment où un greffon est disponible. À ce moment précis, nous n'avons alors aucune information sur le statut du patient post-grefe.

La validation interne des différents modèles pré-grefe n'a pas été réellement concluante. Après validation, les c-index étaient meilleurs qu'avant validation. C'est l'une des limites de la validation croisée, la sur-estimation de la valeur prédictive. En effet, et ceci contrairement à la méthode par bootstrap, il n'y a pas de correction de la capacité prédictive originelle qui est complètement ré-estimée : il n'y a pas soustraction d'une valeur au c-index comme l'optimisme. Nous constatons également qu'après validation, les intervalles de confiance sont plus larges. Ceci est dû au fait que, pour chaque estimation du c-index, une partie commune est utilisée à chaque fois : 9 échantillons servent à développer le modèle et 1 échantillon permet d'estimer le c-index.

Une autre limite concerne la censure des patients sortis de liste d'attente. En effet, n'ayant pas le suivi de ces patients post sortie de liste, nous avons été dans l'obligation de les censurer.

Concernant le choix des intervalles entre chaque section, nous avons voulu tester plusieurs intervalles. En effet, [Gong and Schaubel \[2013\]](#) espacent leur section de 7 jours. Dans ce chapitre, nous avons essayé 3, 7 et 15 jours. Nous avons pu inclure 6485 patients pour les intervalles des 3 jours, 6307 patients pour les intervalles des 7 jours et 5859 pour les intervalles de 15 jours. Les intervalles de 3 jours permettent donc

d'inclure plus de patients et donc d'avoir plus d'informations sur l'évolution du patient sur liste d'attente via les covariables. En effet, les patients à court séjour sur liste d'attente comme les super-urgences ou encore les re-transplantés ont peu de chance d'être inclus dans des sections à large intervalle. Le problème avec les intervalles plus petits, c'est le temps d'implémentation qui devient de plus en plus long avec la diminution du temps inter-section.

Dans ce chapitre, nous avons mis en place un score de bénéfice de survie. La prochaine étape est de l'évaluer. Pour la suite, nous ne retenons que les modèles pré-greffe élaborés avec les intervalles de 3 jours. En effet ces modèles semblent beaucoup mieux englober la majorité des patients listés et sont donc plus précis. De plus, les covariables des patients listés peuvent être mises à jour plus régulièrement dans ce modèle. Le chapitre 6 sera donc consacré à l'évaluation des 4 modèles de bénéfice de survie (sans poids + 3 poids) proposés en faisant appel à la simulation d'événements discrets ou DES (Discrete Event Simulation).

## Chapitre 6

# La simulation d'évènements discrets ou Discrete Event Simulation (DES)

L'évaluation de systèmes d'allocation des greffons est un exercice difficile. En effet, les techniques classiques, telles que les essais contrôlés randomisés, ne peuvent pas être utilisées pour évaluer ces politiques d'allocation. Les questions ne sont pas seulement techniques mais aussi éthiques. En effet, il semble irréaliste/ non éthique de diviser une liste d'attente nationale en plusieurs sous-listes pour tester divers changements de politique proposés. Comme alternative aux essais cliniques, nous proposons d'utiliser la simulation d'évènements discrets (DES) pour estimer les effets des changements de politique d'allocation des greffons. L'objectif de ce chapitre est de fournir un outil clinique d'aide à la décision permettant de tester les modifications proposées au système d'allocation avant leur mise en œuvre ([Shechter et al. \[2005\]](#), [Alagoz et al. \[2005\]](#) et [Roberts et al. \[2004\]](#)).

Le DES est une technique d'analyse qui a été développée en génie industriel. Cette méthode a été conçue pour étudier le comportement de systèmes stochastiques complexes incluant des files d'attente, ou une concurrence pour des ressources et permet d'étudier les changements potentiels des systèmes concernés. Ce type de simulation est souvent utilisé par les industries et les entreprises de services afin de concevoir, optimiser et valider leurs organisations. Cependant, le DES peut également informer de potentielles conséquences permanentes associées à une politique de santé ou à une prise de décision clinique ([Klein et al. \[1993\]](#)).

Un modèle utilisé pour tester les politiques d'attribution d'organes doit permettre l'interaction entre les différentes composantes du modèle pour générer la liste d'attente et la concurrence entre les receveurs potentiels pour les différents greffons qui se présentent. Les mesures statistiques réalisées à partir d'une liste d'attente existante ne fourniraient pas une compréhension claire de la façon dont les changements de politique peuvent influencer sur les résultats. Au lieu de cela, la taille et les caractéristiques de la liste d'attente doivent résulter de l'exécution du modèle. En outre, le modèle doit être en mesure de contribuer à prédire l'histoire naturelle de l'insuffisance hépatique terminale indépendamment des règles particulières de priorité de l'allocation d'organes, existant à un moment donné. Parce que les techniques de modélisation de décision standard, tels que les modèles de Markov, ne peuvent pas représenter la génération de files d'attente, ni permettre à des patients du modèle d'interagir (ou d'être en compétition), nous avons basé notre modèle sur un DES.

Nous décrirons, dans ce chapitre, le développement, la calibration et la validation du modèle de simulation calé sur la base Optimatch. Le modèle sera utilisé pour tester les systèmes d'allocation mis en place dans le chapitre précédent 5.



## 6.1 Matériel

Dans ce chapitre, les bases utilisées, parmi celles présentées dans le chapitre 1, sont les suivantes : "inscription", "inscription 2", "receveur", "avant-greffe", "donneur", "bilans donneur", "appariement entre donneur et receveur", "greffe" et "après-greffe".

Les données utilisées pour ce chapitre sont celles de 2014. Les mêmes critères de non inclusion s'appliquent dans ce chapitre : greffes multi-organes, patients de moins de 18 ans.

Afin de ne pas débiter les simulations sans patient, il nous faut, pour commencer, un pool de patients déjà sur liste à la première date du DES. Pour ce faire, nous avons utilisé tous les patients encore sur liste, non décédés, non sortis et donc éligibles à la greffe au 1er janvier 2014. Ces patients ont donc pu être inscrits à n'importe quelle date antérieure à celle du 1er janvier.

Les covariables retenues pour ce chapitre dépendent du chapitre précédent 5. En effet, le but du DES mis en place est de tester les différences entre les systèmes d'allocation développés au chapitre précédent 5.

Les tableaux 6.1 et 6.2 énumèrent et décrivent, respectivement, les caractéristiques des receveurs à l'inscription et des donneurs ayant servi au développement du DES. Pour les patients, nous avons séparé le pool de patients déjà inscrits au 1er janvier 2014 et les patients inscrits entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014 car leur utilité n'est pas la même tout au long de ce chapitre.

Après suppression des données manquantes, 1484 patients listés en 2014 et 998 patients listés avant janvier 2014 ont été retenus (cf flow charts 6.1 et 6.2). Concernant les patients transplantés, 1064 n'avaient aucune donnée manquante (voir flow chart 6.3). Pour les donneurs, aucune donnée manquante n'a été relevée.

TABLEAU 6.1 – Caractéristiques à l'inscription du pool de patients inscrits au 1er janvier 2014 et des patients inscrits entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

	Pool de patients (N=998)	Patients inscrits en 2014 (N=1484)
Âge		
< 50	260 (26.05 %)	363 (24.46 %)
50-60	390 (39.08 %)	562 (37.87 %)
> 60	348 (34.87 %)	559 (37.67 %)
Sexe (féminin)	226 (22.65 %)	393 (26.48 %)
Super-Urgence (absence)	995 (99.7 %)	1421 (95.75 %)
Diabète (absence)	727 (72.85 %)	1120 (75.47 %)
Condition à l'inscription		
Domicile	935 (93.69 %)	1056 (71.16 %)
Hôpital	42 (4.21 %)	207 (13.95 %)
Soins intensifs	21 (2.1 %)	221 (14.89 %)
Groupe sanguin		
A	425 (42.59 %)	624 (42.05 %)
AB	28 (2.81 %)	61 (4.11 %)
B	116 (11.62 %)	166 (11.19 %)
O	429 (42.99 %)	633 (42.65 %)

Re-transplantation (absence)	948 (94.99 %)	1409 (94.95 %)
Dialyse (absence)	969 (97.09 %)	1388 (93.53 %)
Antécédent de tumeur (absence)	505 (50.6 %)	894 (60.24 %)
Maladie		
1	298 (29.86 %)	529 (35.65 %)
2	136 (13.63 %)	141 (9.5 %)
3	1 (0.1 %)	58 (3.91 %)
4	424 (42.48 %)	496 (33.42 %)
5	139 (13.93 %)	260 (17.52 %)
Inter-regions		
1	49 (4.91 %)	82 (5.53 %)
2	47 (4.71 %)	131 (8.83 %)
3	164 (16.43 %)	182 (12.26 %)
4	72 (7.21 %)	100 (6.74 %)
5	141 (14.13 %)	247 (16.64 %)
6	170 (17.03 %)	253 (17.05 %)
7	355 (35.57 %)	489 (32.95 %)
Ascite (absence)	592 (59.32 %)	678 (45.69 %)
Encéphalopathie (absence)	829 (83.07 %)	1053 (70.96 %)
IMC		
< 18.5	32 (3.21 %)	69 (4.65 %)
18.5-25	429 (42.99 %)	620 (41.78 %)
> 25	537 (53.81 %)	795 (53.57 %)
Albuminémie		
< 20	21 (2.1 %)	48 (3.23 %)
20-29	269 (26.95 %)	569 (38.34 %)
30-39	510 (51.1 %)	656 (44.2 %)
> 39	198 (19.84 %)	211 (14.22 %)
Natrémie		
136-146	753 (75.45 %)	904 (60.92 %)
< 136	244 (24.45 %)	567 (38.21 %)
> 146	1 (0.1 %)	13 (0.88 %)
MELD		
6-15	684 (68.54 %)	699 (47.1 %)
16-30	306 (30.66 %)	594 (40.03 %)
> 30	8 (0.8 %)	191 (12.87 %)

---

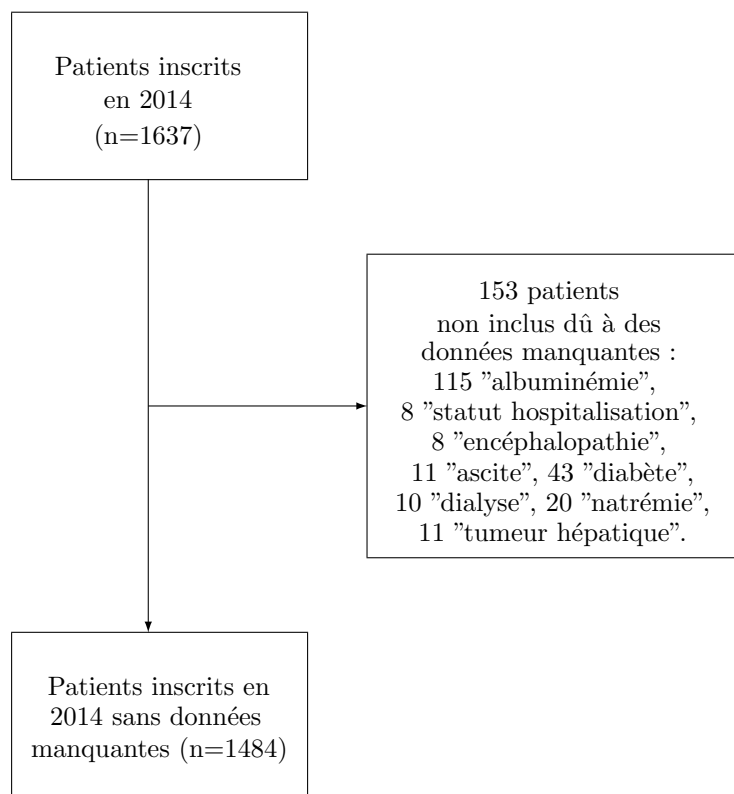


FIGURE 6.1 – Flow chart des patients inscrits durant l'année 2014.

TABLEAU 6.2 – Caractéristiques des greffons utilisés entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014.

	Donneurs 2014 (N=1120)
Groupe sanguin	
A	487 (43.48 %)
AB	33 (2.95 %)
B	109 (9.73 %)
O	491 (43.84 %)
Âge (> 69)	362 (32.32 %)
Cause de décès	
Anoxie	160 (14.29 %)
AVC	691 (61.7 %)
Trauma	250 (22.32 %)
Autres	19 (1.7 %)
Durée de séjour en réanimation (> 4 jours)	203 (18.13 %)
Clairance la plus basse	

< 60	414 (36.96 %)
60-89	410 (36.61 %)
> 89	296 (26.43 %)
Type de foie (entier)	1078 (96.25 %)
DRI-Optimatch	
< 1.58	347 (30.98 %)
1.58-2.34	524 (46.79 %)
> 2.34	249 (22.23 %)

---

*Remarque 6.1.* La définition des covariables et le calcul de ces dernières (MELD, Clairance MDRD de la créatinine, Maladie) sont donnés dans l'Annexe A.

## 6.2 Méthodes.

### 6.2.1 Vue d'ensemble du modèle.

Le modèle dispose de 5 modules de base (figure 6.4) :

- 1) un générateur de patients,
- 2) un générateur d'organes,
- 3) la survie pré-greffe,
- 4) l'algorithme d'allocation,
- 5) la survie post-transplantation.

Dans ce DES, l'utilisateur peut faire varier le nombre de simulations, l'année de début de simulation, l'algorithme d'allocation . . . Afin de mieux comprendre l'utilité de chacun des modules le composant, nous allons les décrire un par un.

### 6.2.2 Module générateur de patients.

Le générateur de patients :

- définit le processus d'entrée des patients sur la liste d'attente;
- affecte aux patients divers attributs cliniques et démographiques comme la catégorie de maladie du foie, l'âge, le sexe, la région géographique . . .

#### 6.2.2.1 Processus d'entrée.

Les patients arrivent sur la liste d'attente selon un processus de Poisson non stationnaire. Le taux d'arrivée journalier pour une année est obtenu en divisant le nombre de patients listés sur cette année par 365. La modélisation des entrées dans le système a été abordée par un processus de Poisson, une approche commune dans ce genre de situation (Kelton and Law [2000]). Étant donné la nature du processus, les temps inter-listes entre patients sont distribués de façon exponentielle avec le taux annuel approprié.

Le taux journalier a été calculé à partir du nombre de patients listés avec données manquantes.

#### 6.2.2.2 Distribution vecteur de covariables.

La distribution des vecteurs de covariables attribués à chaque patient est estimée à partir des données démographiques et cliniques. Chaque patient simulé se voit alors affecté un vecteur de covariables selon

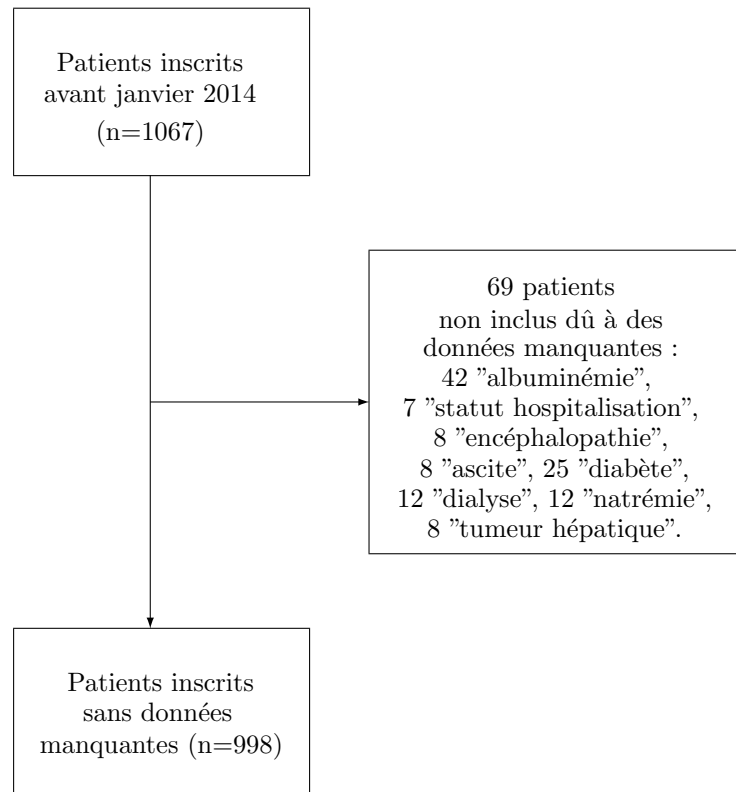


FIGURE 6.2 – Flow chart du pool de patients inscrits avant janvier 2014.

la distribution estimée.

La distribution des vecteurs de covariables a été estimée à partir des patients sans données manquantes. Le taux journalier étant calculé sur la base des patients listés avec données manquantes, nous supposons alors que la distribution des covariables est la même dans ces deux ensembles de données.

*Remarque 6.2.* N’ayant en notre possession qu’une seule année de greffe (2014), le taux d’arrivée des patients ainsi que la distribution des covariables ont été estimés sur cette année entière. Néanmoins, pour de futurs travaux et avec plus d’années, nous ferions varier ces estimations par année. En effet, cette pratique nous permettrait de coller au mieux à l’augmentation des inscriptions de patients observée chaque année (<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>).

### 6.2.3 Module générateur d’organes.

Le générateur d’organes :

- définit le processus d’entrée des greffons viables ;
- génère les caractéristiques des greffons utilisés dans le processus d’appariement donneur-receveur.

#### 6.2.3.1 Processus d’entrée.

Comme pour les entrées des patients, les greffons arrivent selon un processus de Poisson non stationnaire.

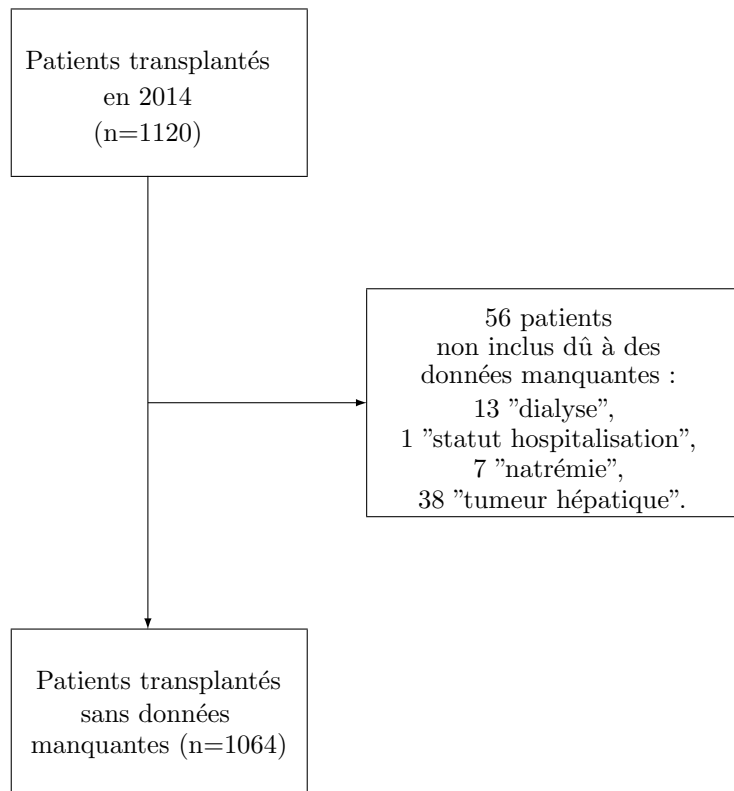


FIGURE 6.3 – Flow chart des patients transplantés en 2014.

*Remarque 6.3.* Les entrées de greffons ont été estimées à partir des greffons utilisés (ie. greffés à un receveur). Nous n'avons donc pas intégré dans notre analyse les greffons non utilisés. Néanmoins, notre analyse en tient compte de manière indirecte puisque notre taux d'arrivée de greffons est basé sur les greffons utilisés et non sur l'ensemble des greffons prélevés.

### 6.2.3.2 Distribution des vecteurs de covariables.

De la même façon que pour les patients, nous avons observé la distribution des vecteurs de covariables. Un vecteur de covariables, selon la distribution estimée, est alors attribué à chaque greffon simulé.

*Remarque 6.4.* De même que pour le module générateur de patients, pour de futurs travaux, nous ferions varier ces estimations par année. En effet, comme pour les patients, une hausse des greffons alloués est aussi observée année après année (<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>).

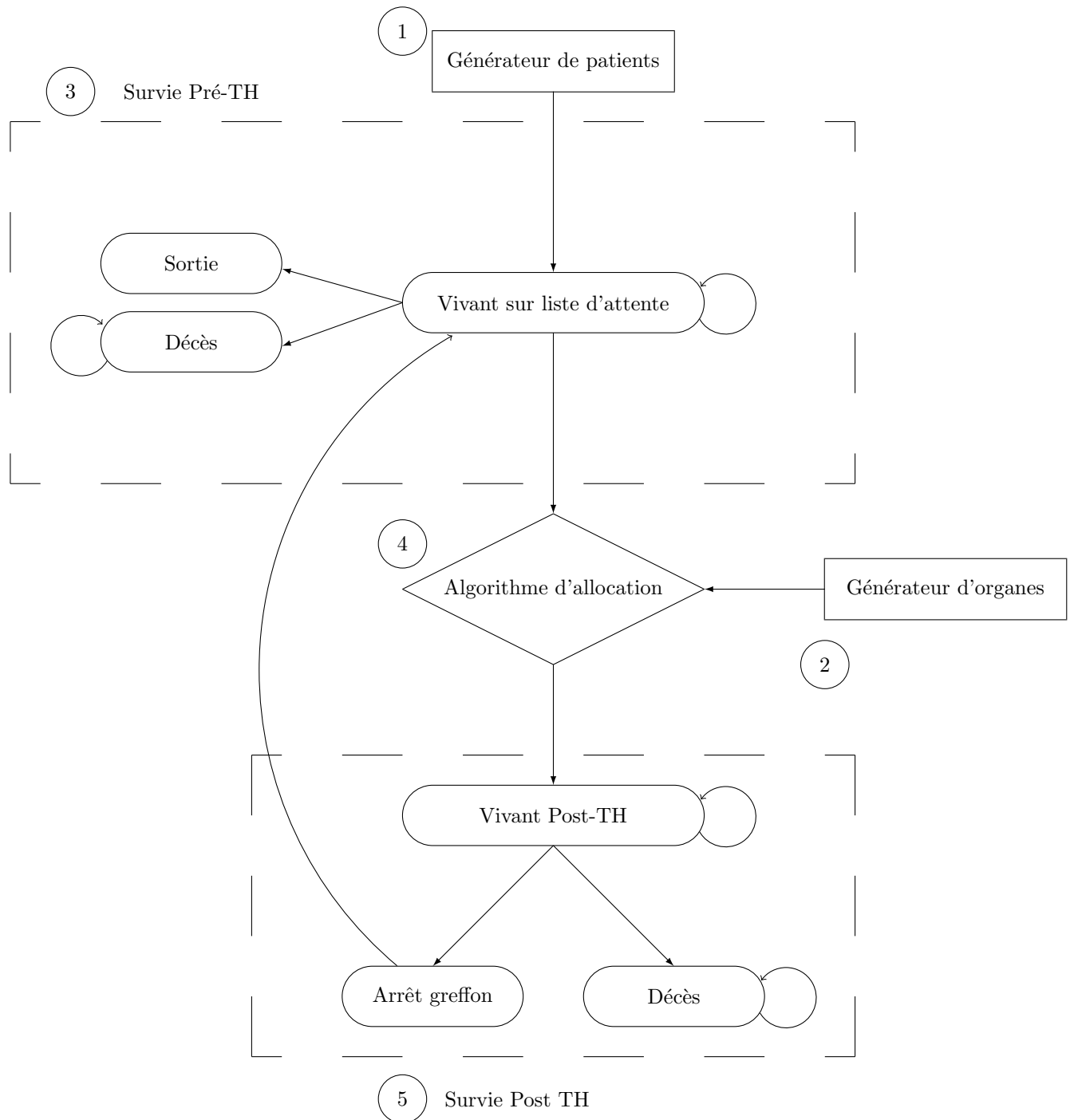
### 6.2.4 Module survie pré-transplantation.

Ce module affecte aux patients un temps estimé de décès sur liste d'attente et un temps estimé de sortie de liste.

Pour simuler la possibilité de décès sur liste ou de sortie de liste, lors de la simulation de patients listés, un temps de décès sur liste et un temps de sortie de liste sont estimés pour chaque patient, selon les modèles décrits ci-après. Si le temps de décès sur liste estimé est plus court que celui de sortie alors, nous affectons au patient simulé l'évènement "décès sur liste", et vice versa. Cet évènement ne sera observé que si le patient simulé n'est pas greffé dans le temps imparti.

Afin de modéliser la survie sur liste (décès et sortie), nous avons utilisé deux modèles de Cox [1972] dont les évènements d'intérêt sont respectivement, le décès sur liste et la sortie de liste. Le début de

FIGURE 6.4 – Modèle de simulation de l'allocation de greffe hépatique.



suivi commence à la date d'inscription et se termine à l'évènement survenant le premier entre le décès, la sortie, la transplantation ou la censure. Ces deux modèles ont été construits sur la base des inscrits en 2014 (sans données manquantes) et du pool de patient inscrits au 1<sup>er</sup> janvier 2014. Les covariables utilisées sont celles simulées pour le DES. Un effet inter-région a été testé. S'il s'est avéré significatif, le modèle a alors été stratifié par inter-régions. Une sélection par critère AIC a été utilisée pour obtenir les modèles finaux. Une fois les deux modèles construits, nous avons pu estimer la survie de base à l'aide de l'estimateur de Breslow [1972] et calculer une survie estimée pour chaque patient simulé. Cette survie, comme pour le chapitre précédent 5, est estimée comme étant l'aire sous la courbe.

### 6.2.5 Module de l'algorithme d'allocation.

Le module d'algorithme d'allocation est flexible : il peut représenter des systèmes d'allocation basés sur n'importe quel niveau d'agrégation et peut utiliser toutes les covariables du modèle pour déterminer la position d'un candidat dans la liste d'attente.

### 6.2.6 Module de survie post-transplantation.

Pour simuler la possibilité de décès du patient et de rejet/perte du greffon, le module de survie post-transplantation génère une estimation de la durée de survie post-greffe. L'évènement d'intérêt est ici composite : décès ou arrêt du greffon. Par la suite, et ce selon la proportion de décès post-greffe et d'arrêt de greffon, un évènement sera attribué au receveur, ainsi que la date s'y rapportant.

Si l'évènement est l'arrêt du greffon, alors le patient sera de nouveau listé et pourra recevoir de nouveau un greffon.

*Remarque 6.5.* Nous aurions pu, comme pour les modèles pré-greffe, générer deux estimations distinctes, une pour la perte de greffon et une autre pour le décès. Malheureusement, le nombre d'arrêt de fonctionnement du greffon n'était pas suffisant pour pouvoir faire une estimation correcte de la survie.

Pour estimer la survie, nous avons utilisé un modèle de Cox [1972] comme précédemment sauf qu'ici l'évènement d'intérêt est composite. Les greffés de 2014 (sans données manquantes) ont été utilisés pour cette estimation. La date de début de suivi est celle de la greffe et la date de fin celle de l'évènement survenant le premier entre le décès, l'arrêt de greffon, la perte de suivi ou encore l'arrêt de l'étude (fixée au 31/12/2015). Les covariables utilisées sont les mêmes que celles simulées. Nous avons ensuite procédé comme précédemment (6.2.4).

### 6.2.7 Réduction de variance.

Lorsque l'on compare les résultats de politiques d'allocation, nous souhaitons savoir si les différences observées sont dues uniquement à des différences de performances réelles et non à des variations aléatoires. Pour éliminer ces variations, nous avons utilisé la technique de réduction de variance de nombres aléatoires communs (CRN : common random numbers) (Kelton and Law [2000]). C'est une technique de réduction de variance classique et utile qui s'applique lorsque l'on compare deux ou plusieurs configurations. Comme les entrées d'un nouveau patient et d'un greffon sont supposées indépendantes des systèmes de répartition, nous avons généré les mêmes entrées de patients et leurs caractéristiques associées, ainsi que les mêmes entrées d'organes et leurs caractéristiques, pour tester les différents systèmes d'allocation. En éliminant toute variation attribuable à des différences liées aux caractéristiques d'entrée respectivement, des patients et des greffons, notre objectif est de réduire la variance de la différence des effets des modes d'allocation et d'obtenir un intervalle de confiance plus petit.

Par exemple, si nous voulions tester la différence entre deux systèmes différents, nous ferions alors 2 simulations, une pour chacun des systèmes d'allocation. En utilisant les mêmes entrées de patients et



d'organes et le même pool de patients sur liste initialement, nous garantissons que les différences ne soient attribuables qu'aux politiques d'allocation et non à la simulation elle-même.

### 6.2.8 Validation du modèle.

Nous avons validé le modèle en comparant les résultats obtenus par simulation avec ceux obtenus sur la base de données. Nous avons évalué : le nombre de nouveaux patients listés en 2014, le nombre de greffons/greffes réalisés, le nombre de décès en attente, le nombre de sorties de liste en attente, le temps médian jusqu'à la transplantation et la survie du greffon/patient à 1 an. Nous avons calculé ces dernières mesures en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (Kaplan and Meier [1958]) afin de tenir compte des données censurées (Collett [2015]). Les tests d'hypothèses traditionnels ne sont pas l'approche statistique appropriée pour mesurer la validité du modèle parce que l'hypothèse nulle (systèmes identiques) est presque toujours fautive (Kelton and Law [2000]). En effet, avec un nombre conséquent de simulations, toute différence entre le paramètre du modèle et la valeur réelle serait jugée statistiquement significative. En revanche, on peut former des intervalles de confiance autour des estimations du modèle, évaluer la précision de ces estimations, et ainsi déterminer s'il y a une différence cliniquement significative à partir des données réelles (Kelton and Law [2000]).

### 6.2.9 Le DES.

Le principe général du DES est le suivant :

- Mise à jour de la date (date de la simulation précédente + 1 jour),
- Sorties des patients dont la date de sortie estimée est celle du jour et ajout de ces patients dans les sorties de liste,
- Décès des patients dont la date de décès estimée est celle du jour et ajout de ces patients dans les décès sur liste,
- Incrémentation du temps d'attente d'un jour pour tous les patients restant sur liste,
- Entrée des nouveaux patients dont la date d'entrée sur liste est celle du jour,
- Entrée des patients en demande de re-transplantation,
- Entrée des greffons dont la date d'entrée est celle du jour,
- Greffon par greffon, pour tous les patients ABO compatible (cf Annexe A tableau A.2), calcul du score de bénéficiaire de survie et attribution du greffon au patient ayant le plus haut score<sup>1</sup>,
- Les patients greffés "passent dans le post-greffe" et un temps de survie post-greffe estimé leur est attribué, ainsi que l'évènement qui s'y rapporte : décès ou re-transplantation.

Nous avons travaillé avec plusieurs sous-bases : une base "liste" qui contenait tous les patients éligibles à la greffe à la date du jour ; une base "décès" et une base "sortie" qui rassemblaient tous les décès et sorties sur liste, respectivement ; une base "re-transplantation" qui contenait tous les patients qui allaient avoir besoin d'une retransplantation ; et enfin, une base "post-transplantation" qui était composée de tous les patients transplantés.

La base "liste" était alimentée par la base des patients simulés, préalablement implémentée (afin de tester les différents modèles d'allocation sur les mêmes patients, voir 6.2.7). Dans cette base, nous retrouvons alors tous les patients simulés avec leur vecteur de covariables ainsi que leur temps d'entrée calculé grâce au processus non-stationnaire de Poisson.

*Remarque 6.6.* Pour commencer les simulations, la base "liste" ne contenait que le pool de patients inscrits avant le 1<sup>er</sup> janvier 2014 ainsi que les patients simulés dont la date d'entrée sur liste était celle du 1<sup>er</sup> janvier 2014.

---

1. Si ex-aequo on privilégiera les super-urgences puis les patients dont le temps d'attente est le plus long et enfin celui ayant le plus haut MELD.

Pour les greffons, nous avons commencé par constituer une base "donneur" dans laquelle était répertoriée tous les greffons simulés ainsi que leur vecteur de covariables et leur temps d'entrée. Cette base a servi pour tester tous les systèmes d'allocation (voir 6.2.7).

Nous avons choisi, étant donné la base à notre disposition, de faire des simulations sur une année entière. La période de simulation s'étend du 01/01/2014 au 01/01/2015. Le suivi post-greffe sera calculé à 1 an post greffe pour chaque patient ayant été greffé. Nous procéderons à 30 simulations pour chacun des 4 modèles du chapitre 5. Ceci signifie donc que nous avons créé 30 bases de patients simulés et 30 bases de greffons simulés, et, qu'ensuite, 30 simulations ont été effectuées sur ces bases pour chacun des 4 modèles à tester.

## 6.3 Résultats

### 6.3.1 Les modèles de survie pré- et post-greffe.

Après vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour chaque covariable incluse et sélection des covariables par AIC, les tableaux 6.3, 6.4 et 6.5 résument les modèles de survie de sortie sur liste d'attente, de décès sur liste d'attente ainsi que de décès/arrêt de greffon post-greffe, respectivement. Un effet inter-région a été mis en évidence pour les deux modèles pré-greffe. Ces modèles ont donc été stratifiés par inter-régions.

Ces différents modèles ont permis, pour le pré-greffe, d'attribuer à chaque patient simulé un temps de sortie et un temps de décès ; pour le post-greffe, un temps de survie post greffe à chaque patient greffé.

### 6.3.2 Les patients listés simulés.

Nous avons estimé le taux d'arrivée journalier du processus de Poisson à 4.48 pour l'année 2014. Par la suite, 30 bases ont été simulées en tenant compte des proportions de chacun des vecteurs de covariables des patients listés en 2014.

### 6.3.3 Les greffons simulés.

Le taux d'arrivée journalier des greffons a été estimé à 3.07. Nous avons, par la suite, procédé de la même façon que pour les patients listés.

### 6.3.4 Les trois modèles d'allocation testés.

Après avoir effectué 30 simulations, nous avons comparé le nombre de patients listés, le nombre de greffons/nombre de greffes réalisées, le nombre de décès sur liste d'attente, le nombre de sorties sur liste d'attente, la survie du greffon/patient à 1 an, et le temps médian jusqu'à la transplantation.

Dans le tableau 6.6 sont présentés les résultats obtenus sur la base Optimatch de 2014, les résultats pour chacune des 30 simulations par modèle de bénéfice de survie testé, ainsi que la différence (en %) trouvée entre ces modèles et la base de 2014. Cliniquement, une différence de plus de 10 % est considérée comme significative.

*Remarque 6.7.* Le nombre de patients listés ainsi que le nombre de transplantations sont égaux pour les 4 modèles d'allocation, afin que si une différence était mise en évidence, elle ne serait alors attribuable qu'au modèle et non aux caractéristiques et/ou entrées des greffons/patients (cf 6.2.7).

Dans le tableau 6.6, notre modèle sous-estime très largement les sorties de liste et les décès sur liste. De manière moindre, il sur-estime aussi le temps médian d'attente et la survie des receveurs post-greffe. Il semble par contre estimer correctement les entrées des patients/greffons dans le système.

TABLEAU 6.3 – Modèle de sortie pré-greffe. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	P
Super-Urgence (non vs oui)	2.45	11.59	0.53	4.08-32.95	< 0.01
Diabète (non vs oui)	-0.21	0.81	0.12	0.63-1.03	0.08
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.57	1.77	0.19	1.21-2.60	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	1.80	6.05	0.26	3.63-10.09	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.05	1.05	0.15	0.78-1.40	0.76
Maladie (1 vs 3)	2.36	10.59	0.56	3.51-31.99	< 0.01
Maladie (1 vs 4)	0.08	1.08	0.13	0.83-1.41	0.55
Maladie (1 vs 5)	-0.34	0.71	0.17	0.51-1.00	0.05
Encéphalopathie (non vs oui)	0.25	1.29	0.14	0.97-1.70	0.08
Age (< 50 vs 50-60)	0.16	1.18	0.13	0.91-1.52	0.21
Age (< 50 vs > 60)	0.44	1.56	0.14	1.19-2.04	< 0.01

TABLEAU 6.4 – Modèle de décès pré-greffe.

Variables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	P
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.76	2.14	0.20	1.45-3.16	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	1.82	6.18	0.24	3.87-9.85	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	0.67	1.96	0.30	1.09-3.52	0.02
Antécédents tumeurs (non vs oui)	0.61	1.84	0.16	1.34-2.52	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.48	1.62	0.15	1.21-2.17	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.51	1.67	0.15	1.24-2.24	< 0.01
BMI (< 18.5 vs 18.5-25)	-0.65	0.52	0.28	0.30-0.91	0.02
BMI (< 18.5 vs > 25)	-0.81	0.45	0.29	0.26-0.78	< 0.01
Age (< 50 vs 50-60)	0.46	1.58	0.17	1.13-2.22	0.01
Age (< 50 vs > 60)	0.57	1.77	0.18	1.24-2.52	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.62	1.85	0.14	1.41-2.43	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-13.77	$1.05 \cdot 10^{-6}$	1393.73	0.00- $\infty$	0.99
MELD (6-15 vs 16-30)	0.73	2.07	0.15	1.53-2.80	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	1.70	5.48	0.31	2.99-10.06	< 0.01

TABLEAU 6.5 – Modèle de décès/arrêt de greffon post-greffe.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	P
Age (< 50 vs 50-60)	0.31	1.36	0.19	0.93-1.99	0.11
Age (< 50 vs > 60)	0.44	1.55	0.19	1.07-2.25	0.02
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.24	1.27	0.22	0.82-1.96	0.28
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.75	2.12	0.19	1.46-3.09	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	0.56	1.76	0.23	1.11-2.78	0.02
Re-transplantation (non vs oui)	0.62	1.86	0.20	1.25-2.76	< 0.01
DRI-Optimatch ( $\leq 1.58$ vs $1.58-2.35$ )	0.41	1.51	0.18	1.06-2.15	0.02
DRI-Optimatch ( $\leq 1.58$ vs $> 2.35$ )	0.71	2.02	0.20	1.36-3.01	< 0.01

TABLEAU 6.6 – Validité du modèle de simulation. Les résultats des différents modèles sont présentés comme la moyenne et l'écart type des 30 simulations.

Mesures : \ Modèle :	sans poids	poids A	poids B	poids C
Nombre de nouveaux patients listés en 2014				
ABM :	1637	1637	1637	1637
Moyenne du modèle :	1645.27	1645.27	1645.27	1645.27
Écart type du modèle :	41.72	41.72	41.72	41.72
Différence (%) :	0.50	0.50	0.50	0.50
Nombre de donneurs/transplantations en 2014				
ABM :	1120	1120	1120	1120
Moyenne du modèle :	1125.80	1125.80	1125.80	1125.80
Écart type du modèle :	31.64	31.64	31.64	31.64
Différence (%) :	0.52	0.52	0.52	0.52
Nombre de décès sur liste au 01/01/2015				
ABM :	220	220	220	220
Moyenne du modèle :	36.3	54.57	19.03	52.37
Écart type du modèle :	6.02	7.64	4.29	7.48
Différence (%) :	- 506.06	- 303.18	- 1055.87	- 320.11
Nombre de sorties de liste au 01/01/2015				
ABM :	223	223	223	223
Moyenne du modèle :	17.5	23.07	13.43	23.17
Écart type du modèle :	3.74	4.31	3.51	4.47
Différence (%) :	-1174.29	-866.76	-1560.05	-862.59
Temps médian d'attente sur liste au 01/01/2015				
ABM :	388	388	388	388
Moyenne du modèle :	735.10	672.57	700.73	624.60
Écart type du modèle :	112.39	74.44	64.90	40.98
Différence (%) :	47.22	42.31	44.63	37.88
Survie du patient à 1 an après TH				
ABM :	0.824	0.824	0.824	0.824
Moyenne du modèle :	0.998	0.999	0.997	0.998
Écart type du modèle :	0.001	0.001	0.001	0.001
Différence (%) :	17.43	17.51	17.37	17.48

Concernant la comparaison des 4 modèles entre eux, en termes de survie post-greffe, aucune différence n'est à noter.

Pour les nombres de décès et de sorties de liste, les meilleurs résultats sont obtenus pour le modèle avec le poids de type B. Ensuite c'est le modèle sans poids, différent de celui avec le poids de type B (47.58 % pour le nombre de décès et 23.26 % pour le nombre de sorties), qui obtient de meilleurs résultats.

Il semblerait que les modèles avec les poids de type A et C, équivalents (4.03 % pour le nombre de

décès et - 0.43 % pour le nombre de sorties), soient les moins performants. En effet, c'est avec ces modèles que nous observons le plus de décès et de sorties de liste. Ceci signifie que, sur les décès/sorties prévus par le DES, moins ont pu "être évités" par rapport aux autres modèles. Notons que, sur les 30 bases simulées, en moyenne (ET), 102.23 (10.90) décès et 71.27 (8.96) sorties étaient prévus par année.

En termes de temps médian d'attente sur liste, il semblerait que moins il y ait de décès et de sorties plus le temps d'attente médian est important.

## 6.4 Discussion.

Le processus d'allocation de greffons est un système complexe dans lequel les patients et les greffons arrivent avec diverses caractéristiques, les caractéristiques du patient évoluent avec le temps : la santé du patient peut se détériorer/s'améliorer pendant l'attente, le patient peut sortir de liste, re-rentre... L'estimation au niveau individuel est toujours très compliquée voire impossible. Le but de ce chapitre était d'évaluer les 4 modèles d'allocation de greffons vus dans le chapitre précédent 5.

Nous avons développé un DES composé de 4 modules. Un module est consacré à l'entrée de nouveaux patients sur liste d'attente et à l'attribution de caractéristiques, un autre à celles des donneurs, un module traite de la survie sur liste, un module gère le système d'allocation et le dernier est dédié à la survie post-greffe. Ce DES est basé sur les données Optimatch de 2014. Nous avons procédé à 30 simulations pour chacun des 4 systèmes à tester. Nous nous sommes limités à 30 simulations par modèle car elles sont très coûteuses en temps de calcul : environ 45 minutes pour chaque boucle. De plus, ce chiffre est basé sur ce qui a déjà été fait dans la littérature (Shechter et al. [2005]). Les résultats de ces simulations ont ensuite été comparés aux résultats qui avaient été obtenus sur l'année 2014 en terme de nombre de patients listés, nombre de greffons/nombre de greffes réalisées, nombre de décès sur liste d'attente, nombre de sorties sur liste d'attente, survie du greffon/patient à 1 an et temps médian jusqu'à la transplantation. Le DES semble estimer correctement le nombre de patients listés et le nombre de greffons/nombre de greffes réalisées. En revanche, il sous-estime les sorties de liste, les décès sur liste, et sur-estime le temps médian d'attente et la survie des receveurs post-greffe. Concernant, la comparaison de 4 modèles d'allocation, le modèle avec le poids de type B semble le plus performant, en terme de nombre de sorties/décès. C'est pour les modèles avec les poids de type A et C, que nous obtenons les moins bons résultats.

Shechter et al. [2005] tiennent compte des greffons prélevés mais non greffés. Nous avons décidé, par manque d'informations sur les greffons non greffés, de ne pas en tenir compte. En effet, les motifs d'absence de greffe n'étaient pas disponibles. Néanmoins, nous avons basé nos simulations uniquement sur les greffons greffés en 2014. Nous en tenons donc compte indirectement puisque notre taux d'arrivée de greffons était basé sur les greffons utilisés pour une greffe et non sur l'ensemble des greffons prélevés.

Plusieurs limites sont à noter. Premièrement, et comme remarqué précédemment et dans les résultats, notre modèle sous estime le nombre de décès/sorties sur liste et sur-estime la survie post-greffe. La sous-estimation du nombre de décès sur liste ainsi que celle du nombre de sorties de liste entraînent, de plus, une sur-estimation du temps médian passé sur liste d'attente. En effet, les patients non sortis et non décédés continuent d'attendre sur liste. Ces patients ne sont alors pas censurés lors du calcul du temps médian (qui se fait via l'estimateur de Kaplan Meier (Kaplan and Meier [1958]), modèle de survie avec comme événement d'intérêt la greffe). Ces deux problèmes sont très dépendants de nos modèles pré- et post-greffe décrivant respectivement les survies pré-greffe (décès et sortie de liste) et la survie post-greffe. Cette prédiction inappropriée est certainement due aux données. En effet, pour le post-greffe, nous sommes limités aux patients de 2014 et à 1 an de suivi pour tous ces patients listés. Pour le pré-greffe, où les deux modèles semblent légèrement plus réalistes, le problème est équivalent. Nous avons en effet un suivi un peu plus long pour ces patients, mais sommes tout de même limités au pool de patients listés au 1er janvier 2014 et aux patients listés en 2014. Ceci est confirmé par certains intervalles très larges

remarqués dans les différents modèles de survie implémentés sur les données de 2014 (tableaux 6.3, 6.4 et 6.5). De plus, nous manquons d'information sur les patients sortis de liste. Plusieurs causes entraînent la sortie de liste : amélioration ou aggravation de la maladie ou hors maladie. Pour les aggravations, ces patients sont peut-être décédés après leur sortie. Sur les 223 sorties, 85 étaient pour amélioration, 20 pour aggravation hors-maladie et 118 pour aggravation de la maladie. Pour le modèle modélisant les sorties sur liste, les sorties pour aggravation pourraient être tempérées par certaines sorties pour amélioration. Pour le modèle relatif aux décès sur liste, des décès supplémentaires auraient peut-être pu être ajoutés.

Deuxièmement, concernant la comparaison des 4 modèles, aucune différence, en termes de survie post-greffe n'a été mise en évidence. Ceci est très certainement dû à la sous estimation de cette survie dans le DES. En effet, dans chaque simulation, très peu ou pas de décès post-greffe ont été observés. Ceci est une conséquence de la première remarque ci-dessus.

Troisièmement, concernant l'état post-transplantation, par manque d'évènements et très certainement d'un manque de suivi et d'effectif, nous avons été contraints de choisir un évènement d'intérêt composite : perte de greffon/décès. L'évènement se rapportant à la survie estimée a alors ensuite été estimé selon les probabilités de décès/perte de greffon observées dans la base. Cet évènement n'est donc pas dépendant des caractéristiques du receveur.

Quatrièmement, l'évolution des covariables n'a pas été traitée dans ce chapitre. En effet, tous les patients simulés ont les mêmes covariables à l'inscription et à la greffe. Ceci n'est évidemment pas représentatif de ce qui se passe dans la réalité. Néanmoins, les données longitudinales disponibles pour chaque patient ne sont pas exhaustives et il est alors compliqué de modéliser l'évolution des différentes covariables au cours du temps. Ceci limite bien-sûr nos différentes estimations. L'évolution des covariables au cours du temps permettrait une meilleure estimation des sorties et des décès sur liste, mais aussi du suivi post-transplantation.

Les 4 modèles, vus dans le chapitre précédent 5, étaient composés d'une partie pré-greffe et d'une partie post-greffe. Les seules covariables communes à ces 2 parties étaient : la maladie, la re-transplantation, la dialyse, la natrémie, le statut hospitalisation et l'antécédent de tumeur. Parmi ces covariables, seuls la dialyse, la natrémie, le statut hospitalisation et l'antécédent de tumeur sont susceptibles de varier au cours du temps. En effet, la maladie est celle à l'inscription et donc indépendante du temps. Une fois un patient listé, il est soit en demande d'une première greffe, soit d'une re-transplantation. Quel que soit le cas, cette covariable n'évolue pas entre l'inscription du patient et la greffe (ou un autre évènement). Pour les 1120 patients greffés en 2014, pour 94 % des patients le statut de dialyse ne change pas entre l'inscription et la greffe (n=1054). Ce pourcentage est de 79 % pour le statut d'hospitalisation (n=881), 70 % pour la natrémie (n=789) et 86 % pour les antécédents de tumeur (avec 43 données manquantes pour cette dernière) (n=924).

Cinquièmement, nous n'avons pas tenu compte des CIT. Ces CIT auraient singulièrement complexifié les simulations. De plus, il est difficile de savoir pourquoi un patient est en CIT. Les raisons sont diverses et variées (vacances, état de santé ...). Un moyen simple aurait été de retirer temporairement de la liste quelques patients tirés au sort pour une période donnée. Il faudrait alors regarder quel est exactement le nombre de patients en CIT chaque jour, quelle est la durée moyenne d'une CIT, quelles sont les raisons ... pour se rapprocher le plus possible de la réalité. Il en est de même pour les patients sortis de liste puis réinscrits.

Par la suite, il serait intéressant d'affiner ce DES. Nous avons été très limités par le manque de données. L'idéal serait d'avoir plusieurs années de greffes supplémentaires avec assez de suivi pour pouvoir faire des estimations raisonnables. Il serait aussi intéressant de disposer d'une information exhaustive sur les patients listés afin de pouvoir faire évoluer leurs covariables au cours du temps et donc de tenir compte de la dégradation/ amélioration de l'état du patient au cours du temps. Ceci nous permettrait aussi d'améliorer nos modèles de survie qui pourraient ainsi tenir compte de ces évolutions. Une fois que nous



aurons un DES un peu plus fin, nous pourrions alors comparer les modèles de bénéfice de survie avec le "score foie" actuellement en place. Néanmoins, cette étape de mise en place du modèle DES, nous est apparue indispensable dans l'élaboration de cette thèse afin de proposer une estimation des effets des changements de politique d'allocation des greffons sur la base de nos modèles.

# Conclusion

L'objectif de cette thèse, dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national nommé Optimatch, était de proposer un modèle d'allocation des greffons qui permettrait à chacun d'entre eux d'être alloué au receveur dont la TH serait associée au meilleur bénéfice de survie, mais aussi d'explorer les stratégies dédiées à déterminer les conditions optimales d'utilisation des greffons ECD.

Dans le but de rechercher un appariement optimal entre un receveur et son greffon, mais aussi de donner des directives sur l'utilisation des greffons dits à critères étendus, qualifier les greffons ainsi que les receveurs était essentiel. Le receveur a été défini par la gravité de sa maladie qualifiée par le score MELD. Concernant le donneur, nous avons retenu le DRI pour qualifier le greffon. Néanmoins, le DRI n'ayant jamais été validé sur une base française, la première étape de cette thèse (chapitre 2) a consisté à effectuer la validation externe du DRI mais aussi de l'ET-DRI, score européen qui en est dérivé. La validation externe d'un modèle permet d'évaluer ses performances sur une base de données indépendante (Royston and Altman [2013]). Cette validation vérifie principalement la bonne discrimination et la bonne calibration du modèle. Dans le chapitre 2, nous avons pu constater de nombreuses différences entre les données ayant servi à l'élaboration du DRI (et ET-DRI) et les données Optimatch. En effet, les effectifs, les périodes d'études ainsi que les covariables et leur distribution n'étaient pas les mêmes. Ces différences ont très certainement contribué à la non validation de ces deux scores pronostiques sur la base de données française. Calibration et discrimination n'étaient pas conservées dans les données de validation. Cette étape préliminaire de validation externe du DRI et de l'ET-DRI, était nécessaire avant de développer un modèle d'appariement entre un greffon et son hôte. En effet, un score donneur approprié à la base française était requis pour étudier le "matching" donneur-receveur. L'étape suivante a donc consisté à créer un nouveau score donneur.

La re-calibration d'un modèle peut être considérée (Moons et al. [2009], Van Houwelingen [2000]), la discrimination, quant à elle, ne peut être modifiée (Royston and Altman [2013]). Partant de ce constat, le chapitre 3 a été consacré à l'élaboration d'un nouveau score pronostique donneur : le DRI-Optimatch. Ce score a été créé à partir d'un modèle de Cox ajusté sur les covariables du receveur comme l'avaient été le DRI et l'ET-DRI avant lui. À partir de ce score, des groupes à risque discriminants ont été créés. Nous avons ensuite effectué une validation interne par méthode bootstrap. La capacité prédictive du modèle semblait alors satisfaisante pour un modèle de survie post-transplantation. Rappelons que pour les modèles de survie post-greffe, d'autres covariables, comme celles post-greffe (complications,...) ont sans doute une influence sur la survie post-greffe. Malheureusement, il n'est pas possible d'utiliser de telles covariables dans ce modèle qui a pour but de prédire la survie post-greffe au moment où un greffon est disponible. La calibration du modèle n'étant pas facile à déterminer (Moons et al. [2015]), elle a été vérifiée à l'aide des tracés de calibration, mais à partir de dates fixes : 3, 6 et 12 mois. Une légère sous-estimation, quoique non significative, a été observée à 3, 6 et 12 mois. Dans un travail complémentaire (cf article en annexe : The French Donor Risk Index for liver transplantation : development, internal and external validation.) nous avons procédé à la validation externe du DRI-Optimatch. Nous avons pris

comme base de validation 1048 THs réalisées en France entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014 avec un suivi jusqu'au 31 décembre 2015. Cette validation a montré la conservation des propriétés de calibration apparente et de discrimination du DRI-Optimatch dans les données de validation.

Avec ce nouveau DRI-Optimatch, l'étape suivante, le chapitre 4, consista à estimer le bénéfice de survie lié à la transplantation hépatique par catégories de MELD (Kamath et al. [2001]) et de DRI-Optimatch, et plus précisément à répondre à la question "quel greffon pour quel receveur?". Dans une étape préliminaire, nous avons étudié le bénéfice de survie associé aux greffes ECD, en définissant ces greffes ECD comme étant celles du dernier groupe à risque défini dans le chapitre 3. Un bénéfice de survie a été mis en exergue pour le groupe de patients greffés avec des greffons ECD comparé au groupe de patients restés sur liste en attente d'un meilleur greffon. Toutefois, ce résultat ne tenant pas compte de la sévérité de la maladie du receveur, la deuxième partie du chapitre 4 fut consacrée à la question "quel greffon pour quel receveur?". Le DRI-Optimatch a permis de qualifier la qualité du greffon. Trois groupes ont été utilisés : les greffons à faible risque, à risque modéré et à risque élevé. Ces groupes ont été présentés dans le chapitre 3. Le receveur était défini par la gravité de sa maladie qualifiée par le MELD. Le MELD a lui aussi été catégorisé en trois groupes de gravité croissante : MELD bas, moyen et élevé. Un bénéfice de survie, significatif, a été observé pour toutes les catégories de MELD  $\times$  DRI-Optimatch, excepté pour un MELD bas avec un greffon à risque élevé. Ce résultat signifie que, excepté pour la catégorie sus-citée, pour un patient, avec un MELD donné, être greffé avec un greffon, présentant un DRI-Optimatch donné, est bénéfique en termes de survie, plutôt que de rester sur liste dans l'attente d'un greffon de meilleure qualité (ie. avec un DRI-Optimatch inférieur). Malgré plusieurs limites relevées dans le chapitre 4, ce résultat est intéressant et va à l'encontre d'une approche clinique qui préconiserait les appariements suivants : MELD élevé avec DRI-Optimatch faible et MELD faible avec DRI-Optimatch élevé.

Le chapitre 5 a été consacré à l'élaboration d'un nouveau système d'allocation basé sur le bénéfice de survie qui est en fait une différence entre deux survies estimées : une survie pré-greffe et une survie post-greffe. Le principe de ce système est la combinaison entre les deux grands principes connus en transplantation ; à savoir l'utilité et l'urgence. Ce score est calculé comme étant la différence entre les deux aires sous la courbe estimée à 5 ans. Les survies pré et post-greffe ont été estimées à l'aide de deux modèles de Cox. Concernant le modèle pré-greffe, nous avons utilisé un modèle "en partie conditionnel" permettant d'estimer l'effet de covariables dépendantes du temps. Dans cette méthode, chaque point de repère est basé sur une date calendaire, et non pas sur le temps de suivi. À chaque date de section (point de repère), les patients étant éligibles à la greffe ont été inclus dans la section. Le temps de suivi, par rapport à une section, est mesuré à partir de la date du point de repère ; de telle sorte que les temps sont remis à zéro à chaque date de section. Trois intervalles entre section ont été testés : 3 jours, 7 jours et 15 jours. Les risques de base pouvant différer par section, un modèle de Cox stratifié a donc été utilisé. De plus la méthode IPTW a aussi été utilisée pour ce modèle. En effet, nous étions en présence de censure dépendante ; le décès en pré-greffe est bien souvent non observé et censuré par la transplantation. Trois poids ont été testés et un modèle sans poids a aussi été créé. Nous avons donc obtenu 12 scores de bénéfice de survie différents (12 modèles pré-greffe et un modèle post-greffe). Une validation interne a été effectuée pour chacun des modèles. Pour le modèle post-greffe, une méthode par bootstrap a été utilisée et pour les modèles pré-greffe la validation croisée, moins coûteuse en temps, a été retenue. Les capacités prédictives de chacun des modèles étaient satisfaisantes. Pour les raisons sus-citées, celle du modèle post-greffe était moins élevée que celles des modèles pré-greffe. L'intervalle de 3 jours entre chaque section a permis d'inclure plus de patients et donc de fournir une estimation plus précise ; seuls les modèles réalisés avec cet intervalle ont été retenus.

Les 4 modèles de bénéfice de survie ont par la suite été comparés dans le chapitre 6. Le DRI-Optimatch et les scores de bénéfice de survie ayant été élaborés sur les données de 2009-2013, l'année 2014 a été utilisée pour effectuer les simulations. Nous avons ainsi réalisé 30 simulations pour chacun des 4 modèles

à tester et comparé le nombre de patients listés, le nombre de greffons/nombre de greffes réalisées, le nombre de décès sur liste d'attente, le nombre de sorties de liste d'attente, la survie du greffon/patient à 1 an et le temps médian jusqu'à la transplantation entre la base de 2014 et les 4 modèles. Par manque de précision dû à un manque de données, notre DES sous-estimait le nombre de décès/sorties sur liste et sur-estimait la survie post-greffe ; cette sous-estimation du nombre de décès sur liste ainsi que celle du nombre de sorties de liste entraînant la sur-estimation du temps médian passé sur liste d'attente. Concernant, la comparaison de 4 modèles d'allocation, le modèle avec le poids de type B est apparu le plus performant, en termes de nombre de sorties/décès sur liste. Nous obtenons les moins bons résultats pour les modèles avec les poids de type A et C.

Cette thèse a donc permis, malgré ses limites, de mettre en place un nouveau score donneur et soumettre ceux existants à une procédure de validation externe, d'étudier l'appariement entre donneur et receveur mais aussi l'utilisation des greffons dits à critères étendus, de proposer un nouveau système d'allocation fondé sur le bénéfice de survie et enfin de valider ce dernier à travers des simulations d'évènements discrets.

Plusieurs points originaux sont à mettre en évidence. Premièrement, nous avons proposé la recalibration année après année du score DRI-Optimatch afin de tenir compte des différents changements dans l'allocation des greffons au cours des années. En effet, généralement, les scores pronostiques restent "figés dans le temps" et ne sont pas ré-évalués régulièrement ; un exemple simple, le DRI et l'ET-DRI n'ont pas été ré-évalués depuis leur conception, respectivement conçus en 2006 et 2012. Deuxièmement, dans le chapitre 4, et ce contrairement à ce qui avait été proposé par [Schaubel et al. \[2008\]](#), les patients n'ont pas été appariés sur leur date d'inscription. Nous avons apparié tous les patients éligibles à la greffe, ce qui nous a permis de prendre en compte la totalité des patients éligibles à la greffe. Troisièmement, dans le chapitre 5, nous avons testé trois types d'intervalle entre chaque section mais aussi trois types de poids retrouvés dans la littérature. Enfin, nous avons, à travers le chapitre 6, modélisé des trajectoires patients, en tenant compte des ressources disponibles au fil du temps (greffons), ce qui nous a permis de comparer les quatre modèles retenus dans le chapitre 5 avec les pondérations différentes.

Cette thèse nous suggère plusieurs perspectives. Pour commencer, la validation externe du DRI-Optimatch sera complétée avec un recul plus long pour les données de validation. Le but de cette validation sera, si la discrimination reste préservée dans ce nouveau set de données, de re-calibrer le modèle si besoin. Il serait ainsi intéressant, au vu des changements observés d'une année sur l'autre, de pouvoir année après année reproduire cette procédure afin de toujours garder un score valide. Ce travail sera mis en place.

Par la suite, une autre perspective serait d'affiner le DES à l'aide d'années d'observations supplémentaires. Nous pourrions aussi tenir compte de l'évolution de l'état du patient au cours du temps, à travers ses covariables, afin d'estimer les survies de manière plus fidèle à la réalité. Ceci nous permettrait alors de comparer les modèles d'allocation mis en place avec celui existant : le "score foie". De plus, nous pourrions alors tester la stratégie d'appariement du chapitre 4, à savoir, éviter les greffes entre MELD bas et DRI-Optimatch élevé (ou greffons ECD).

Avec plus d'années et donc plus de patients, il serait aussi sans doute possible d'obtenir des résultats dans le chapitre 4 plus fins. En effet, ceci permettrait de créer plus de groupes de donneurs et de receveurs et donc de fournir une estimation plus précise.

Récupérer le devenir des patients sortis de liste serait aussi très intéressant. Ceci nous permettrait alors d'affiner les modèles de stratification séquentielle et de bénéfice de survie.

Enfin, il sera possible de recueillir dans la littérature, ou grâce à des questionnaires standardisés et validés, la qualité de vie des patients ou la fonction d'utilité (connue directement ou déduite de la qualité de vie) pour chaque état, puis les coûts cumulatifs afin d'estimer, avec leur intervalle de confiance (ou ellipse de crédibilité), les coûts-utilités marginaux de différents couples de stratégie d'affectation du greffon.



# Valorisations scientifiques

## Publications

- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Etienne Audureau, René Écochard, Christian Jacquelinet, Françoise Roudot-Thoraval, Christophe Duvoux, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. External validation of the Donor Risk Index and the Eurotransplant-Donor Risk Index on the French Liver Transplantation Registry. *Liver International* 2017 ; 37 :1229-1238.
- **Audrey Winter**, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. Author response to letter to the editor LIVint-17-00699. *Liver International*. Accepté, 2017.
- **Audrey Winter**, Eric Levesque, Zaid Noorah, Cyrille Féray, Daniel Azoulay, Paul Landais and Jean-Pierre Daurès. Development and internal validation of a three month mortality score after liver transplantation in a heterogeneous population of cirrhotic patients with reduction of the effect of a potential selection bias. *BMC Medical Research Methodology*. En révision, 2017.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Etienne Audureau, Corinne Antoine, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. The French Donor Risk Index for liver transplantation : development, internal and external validation. *Journal of Hepatology*. Soumis, 2017.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. Looking for the best matching between Donor and Recipient in Liver Transplantation : Sequential Stratification approach. *American Journal of Transplantation*. En cours d'écriture.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. Comparing Graft and Recipient survival in Rescue Allocation vs Regular Allocation in Liver Transplantation in France : a Propensity Score approach. En cours d'écriture.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Jean-Pierre Daurès, and Paul Landais. Survival benefit in Liver Transplantation : Discrete Event Simulation approach. *International Journal of Epidemiology*. En cours d'écriture.

## Communications orales


- **Audrey Winter**, Eric Levesque, Zaid Noorah, Cyrille Féray, Daniel Azoulay, Paul Landais and Jean-Pierre Daurès. A prognostic score of futility for early mortality in liver transplantation in cirrhotic patients. *36th Annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)*. Utrecht (the Netherlands) 23 au 27 août 2015.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Paul Landais and Jean-Pierre Daurès. Survival benefit in liver transplantation by categories of severity scores using the Model For End-Stage Liver Disease (MELD) and the Donor Risk Index (DRI). *International Seminar on Renal Epidemiology (EPINEPHRO)* Paris (France) 15-16 septembre 2016.
- Cyrille Féray, **Audrey Winter**, Mara Disabato, Philippe Compagnon, Jean-Pierre Daurès, Daniel Azoulay and Paul Landais. Rescue allocation in the French nationwide liver cohort : no reason

to reject unwanted liver grafts. *18th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT 2017)* Barcelone (Espagne) 24-27 septembre 2017.

## Communications affichées

- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Paul Landais and Jean-Pierre Daurès. Survival benefit in liver transplantation by categories of severity scores using the Model For End-Stage Liver Disease (MELD) and the Donor Risk Index (DRI). *37th Annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)*. Birmingham (England) 21 au 25 août 2016.
- **Audrey Winter**, Cyrille Féray, Paul Landais and Jean-Pierre Daurès. A new Donor Risk Index in liver transplantation developed in a national French dataset : Optimatch Donor Risk Index. *79<sup>ème</sup> journées scientifiques de l'AFEF*. Bordeaux (France) 28 septembre au 1er octobre 2016.

# External validation of the Donor Risk Index and the Eurotransplant Donor Risk Index on the French liver transplantation registry

Audrey Winter<sup>1,2</sup>  | Cyrille Féray<sup>3</sup> | Etienne Audureau<sup>4</sup> | René Écochard<sup>5</sup> | Christian Jacquelin<sup>6</sup> | Françoise Roudot-Thoraval<sup>3</sup> | Christophe Duvoux<sup>3</sup> | Jean-Pierre Daurès<sup>1,2</sup> | Paul Landais<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Biostatistics, UPRES EA2415, Clinical Research University Institute, University of Montpellier, Montpellier, France

<sup>2</sup>Beau Soleil Clinic, Languedoc Mutualité, Montpellier, France

<sup>3</sup>Department of Hepatology, Henri Mondor University Hospital, Créteil, France

<sup>4</sup>Department of Biostatistics and Public Health, Henri Mondor University Hospital, Créteil, France

<sup>5</sup>Laboratory Biostatistics-Health, CNRS 5558 - LBBE, Lyon, France

<sup>6</sup>Agence de la Biomédecine, Saint Denis, Villejuif, France

<sup>7</sup>Department of Biostatistics & Public Health, Nîmes University Hospital, Montpellier, France

## Correspondence

Audrey Winter, Clinical Research University Institute, Montpellier CEDEX 5, France.  
Email: audrey.winter89@gmail.com

## Funding information

The present study belongs to the program entitled « Optimatch ». It was funded by the French Ministry of Health within the framework of the national Clinical Research Hospital Program.

Handling Editor: Alessio Aghemo

## Abstract

**Background & Aims:** A major limitation to liver transplantation is organ shortage leading to the use of non-optimal liver grafts. The Donor Risk Index has been validated and recommended to select donors/organs. The Eurotransplant Donor Risk Index was derived from the Donor Risk Index. The objective of our study was to perform an external validation of both Donor Risk Index and Eurotransplant-Donor Risk Index against the French liver transplantation Cristal registry according to recommendations of the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis.

**Methods:** Liver transplantations performed in France between 2009 and 2013 were used to perform the validation study for the Donor Risk Index and the Eurotransplant-Donor Risk Index respectively. We applied on the French data the models used to construct the Donor Risk Index and the Eurotransplant-Donor Risk Index respectively.

**Results:** Neither the Donor Risk Index nor the Eurotransplant-Donor Risk Index were validated against this dataset. Discrimination and calibration of these scores were not preserved according to our data. Important donor and candidates differences between our dataset and the Organ Procurement and Transplantation Network or the Eurotransplant datasets may explain why the Donor Risk Index and the Eurotransplant-Donor Risk Index appeared unadapted to the French transplant registry.

**Conclusion:** Neither of these risk indexes were suitable to optimize the French liver allocation system. Thus, our next step will be to propose a general adaptive model for a Donor Risk Index.

## KEYWORDS

donor risk, external validation, liver transplantation, prognostic score

## 1 | INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is a life-saving procedure in cases of liver failure or liver malignancy. In France, the "Agence de la Biomédecine"

(ABM) is responsible for managing the waiting list and distributing the grafts. Similarly to other countries, the number of newly registered patients continues to increase in France: +12.3% in 2012, +5.7% in 2013. As a consequence, the past decade has seen a growing number

**Abbreviations:** ABM, Agence de la Biomédecine; BMI, body mass index; COD, cause of death; DCD, donation after cardiac death; DRI, Donor Risk Index; ECD, expanded criteria donor; ET-DRI, Eurotransplant-Donor Risk Index; GammaGT, gamma glutamyl transpeptidase; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit; LT, liver transplantation; MELD, model for end stage liver disease; OPTN, Organ Procurement and Transplantation Network; PI, prognostic index; SE, standard error; TRIPOD, transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis Or diagnosis.



of LT candidates placed on a waiting list. Despite a progressive increase in the number of liver transplants conducted and substantial efforts to promote organ donation, the number of candidates by far exceeds the number of organs available. Patients have to wait longer and mortality whilst on the waiting list persists.

To decrease organ shortage, surgical techniques have been improved and donor selection criteria were expanded (expanded criteria donor, ECD). However, an unequivocal definition of these ECD livers<sup>1</sup> was not available. Several risk factors must be considered such as donor age >65 or high level of alanine amino-transferase.<sup>1,2</sup> If any one of these variables is present then the graft is classified as ECD. Considering the stringent parameters set, it is likely that a significant number of grafts are classified as ECD. To address this issue, the Donor Risk Index (DRI) was developed in 2006 from the American Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) database.<sup>3</sup> The donor covariates were: age, cause of death (COD), race, donation after cardiac death (DCD), partial/split liver, height, location (local/regional/national) and cold ischaemia time.

Recently, Blok et al.<sup>4</sup> validated the DRI on the Eurotransplant dataset and created the Eurotransplant-Donor Risk Index (ET-DRI)<sup>1</sup> derived from the DRI. The ET-DRI includes all the covariates of the DRI except race and height. However, two covariates were added (latest serum gamma glutamyl transpeptidase [GammaGT] and rescue offer) and one covariate, location, was modified. Originally, the DRI recorded location as: local/regional/national; for the ET-DRI it was modified to local/regional/extra-regional. The mean value of the DRI was 1.45 in the OPTN database vs 1.70 for the Eurotransplant database.

The DRI or ET-DRI have been defined for the OPTN or Eurotransplant databases respectively. However, an external validation of these scores is necessary to explore whether they are applicable to other populations, the French population in the present case.

In France, liver allocation is conducted at the national level by the “score foie”, which takes into account the LT indication, the model for end stage liver disease (MELD) score and other variables such as the waiting-time, the distance between organ procurement and recipient’s centre, and the alpha-protein score.<sup>5</sup> However, the quality of the graft is not taken into account despite the impact this has on post-transplant survival.<sup>1,3</sup>

The DRI can be applied to assess the quality of a graft, and whilst the DRI alone is not sufficient for matching the donor and recipient, it might provide a complementary support for a better French allocation system. The goal is to use it as a donor indicator for optimal matchings between donors and recipients according to new modelling approaches,<sup>6</sup> as currently the only existing matching is ABO group. The DRI has never been validated on the French database, thus the aim of our study was to perform an external validation of the DRI on the French database. An external validation of the ET-DRI was also performed.

## 2 | MATERIAL

### 2.1 | Data

Information relating to LT performed in France between January 4, 2009 and December 31, 2013 was obtained from the ABM. The

#### Key points

- Validating DRI is a key step prior to apply it to match a donor to a recipient within a liver transplantation framework.
- We performed an original statistical procedure to achieve the validation of the DRI and the ET-DRI, to assess the model performance in several steps, including discrimination and calibration.
- Neither of them were validated against the French dataset.
- Given these results we propose to improve the DRI approach creating a general adaptive model of the DRI to improve liver transplantation matching.

patients’ informed consent was required. The study was conducted according to the approval given by the Comité de Protection des Personnes and by the Comité Consultatif pour le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé. Authorization was also obtained from the Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (agreement No. 915206). The data provided were de-identified beforehand.

In accordance with previous works,<sup>1,3</sup> recipients under 18 years or multiple organ transplants were not included. Follow-up began at LT and ended with one of the following events: lost to follow-up, death, graft loss (re-transplantation) or end of the study, as of December 31, 2014. The outcome was death or graft loss. The final analysis was performed in 3677 LT for the external validation of the DRI and 4558 for the ET-DRI. The DRI and the ET-DRI were calculated according to refs (3) and (1) respectively. According to French law, and similarly to the Eurotransplant database, race was not registered in our database, therefore all patients were considered as Caucasians. The definition of “national” sharing within OPTN differed to that used for Eurotransplant. For Eurotransplant, all countries except Germany were regarded as a single region.<sup>1</sup> Consequently, “national” was replaced by “extra-regional”. In France, we considered a transplant as a “local” share if the estimated time between the procurement and transplantation centres was  $\leq 1$  hour and “regional” otherwise. For the “rescue allocation” variable of Eurotransplant, we used a similar covariate in France named an “Hors Tour” donor, whereby, after at least five consecutive refusals, the graft is supplied to a transplant team that chooses the candidate according to the graft proposed which is not necessarily poor.

### 2.2 | Definitions of the variables

In France, all donors are hospitalized in intensive care. The ICU length of stay is based on the number of nights spent, rather than the number of days. Therefore, a stay of 0 days is still observable. The estimated distance between donor and recipient was calculated on the basis of a geographic model taking into account road distances in minutes.

### 2.3 | The adjustment covariates

According to the DRI,<sup>3</sup> the Cox model was adjusted on all covariates, whether available and similar (Table 1) in the French database. A similar procedure was performed for the ET-DRI<sup>1</sup> (Table 2).

## 3 | METHODS

### 3.1 | Comparison of the datasets

A comparison of the OPTN and Eurotransplant datasets with the French dataset was performed using Chi<sup>2</sup> tests or ANOVA, when appropriate. The data were extracted from the tables of the two original articles.<sup>1,3</sup>

### 3.2 | External validation

We performed an external validation of the DRI, and the ET-DRI with our database, according to Royston and Altman.<sup>7</sup> Model performance was evaluated considering two fundamental aspects: discrimination and calibration. Discrimination, known as “separation”, allows differentiation of patients’ prognoses through risk estimates from the model. Calibration reflects the prediction accuracy; if well-calibrated, a score assigns the appropriate probability at each level of predicted risk.<sup>7</sup> We used the same model, namely a Cox model, in exactly the same way as in refs (3) and (1) respectively. For the sake of simplification, we shall present the whole procedure for the DRI. The same procedure was performed for validating the ET-DRI.

#### 3.2.1 | Regression on the prognostic index in the validation data

In order to obtain a prognostic index (PI), we used  $\ln(\text{DRI})$  and  $\ln(\text{ET-DRI})$ . Then, for each DRI, we built a Cox model with the PI and all the variables of adjustment. We used the following model:

$$\beta_{\text{DRI}} \ln(\text{DRI}) + \beta_{\text{adjustment}} X, \quad (1)$$

where  $X$  represents the adjustment covariates (see the “Adjustment covariates” section).

An accepted way of performing an external validation is to estimate the coefficient of the PI on the validation data.<sup>8,9</sup> The discrimination is considered good when this coefficient is equal to 1 and poor if the slope is lower than 1; a coefficient  $>1$  is considered very good.

In order to test  $\hat{\beta}_{\text{DRI}} = 1$ , we used a likelihood ratio test between the model (Equation 1) and the same model with the coefficient of  $\ln(\text{DRI})$  set at the slope obtained minus 1. Then we were able to test the following equations:  $\hat{\beta}_{\text{DRI}} - 1 = 0$  or  $\hat{\beta}_{\text{DRI}} = 1$ .

#### 3.2.2 | Check model misspecification/fit

A possible reason for a PI coefficient  $<1$  is poor adjustment of one or more covariates. To test whether one or more of the DRI covariates needed an adjustment we used model 2:

$$\beta_{\text{DRI}} \ln(\text{DRI}) + \beta_{\text{adjustment}} X + \beta^* Z, \quad (2)$$

where the adjustment covariates  $X$  and  $Z$  were those used for the construction of the DRI.

In these models, the  $\beta_{\text{DRI}}$  was set at 1, and the  $\beta_{\text{adjustment}}$  was estimated using model 1, and fixed at the estimated value in model 2. Next, we performed a likelihood ratio test between these two models to test the following equation:  $\beta^* = 0$ . The proportional hazards risk assumption was checked using the Schoenfeld residuals.

#### 3.2.3 | Measures of discrimination

We retained three discrimination indexes<sup>7</sup>: Harrell C-index,<sup>10</sup> Gönen and Heller  $K$  statistic,<sup>11</sup> and Royston and Sauerbrei  $R_D^{2,12}$  to independently evaluate the model discrimination.

Harrell C-index is defined as the proportion of all usable patient pairs in which the predictions and outcomes are concordant.<sup>10</sup> Gönen and Heller’s  $K$  statistic is used to evaluate the discriminatory power and the predictive accuracy of nonlinear statistical models. It is a function of the regression parameters and the covariate distribution only and is therefore asymptotically unbiased.<sup>11</sup> Royston and Sauerbrei’s  $R_D^2$  is a measure of the proportion of explained variation, based on  $D$ , a measure of the ability of a model to discriminate between good and poor patient outcomes.<sup>12</sup>

When these measures were available in the construction model, we compared them with those obtained from the validation model.

#### 3.2.4 | Kaplan–Meier curves for groups at risk

We plotted the survival curves according to the groups at risk using the Kaplan–Meier estimates. When possible, we did a visual comparison of these curves with those of the construction dataset which was sufficient to evaluate the calibration. Indeed, if the survival curves of the construction and validation data for each group at risk were superimposable, then the visual calibration was considered as preserved. Discrimination can also be evaluated from the curves, with more separated survival curves indicating better discrimination.

#### 3.2.5 | Hazard ratios between groups at risk

According to Royston and Altman,<sup>7</sup> in contrast to  $P$ -values for comparing groups at risk, evaluating hazard ratio (HR) is a sensible check of discrimination. The more the Kaplan–Meier curves are separated, the larger the HR. HR were then estimated for each group at risk using Cox model. All analyses were performed using R software, version 3.3.0 (R Development Core Team, 2016).

## 4 | RESULTS

### 4.1 | Comparing the databases

To perform the external validation of the DRI and ET-DRI models, we applied the models following the exact procedures proposed

**TABLE 1** Differences in donor, transplantation and recipient characteristics between the OPTN dataset<sup>3</sup> and the French dataset (P-values, Chi<sup>2</sup> tests and ANOVA when appropriate)

	OPTN: 1998-2002	French: 2009-2013	P-value
<b>Donor characteristics</b>			
<b>Age (%)</b>			
0-17	12.0	1.9	<.001
18-39	39.2	19.8	
40-49	18.7	16.4	
50-59	16.3	18.8	
60-69	9.5	19.8	
70	4.3	23.2	
<b>Race (%)</b>			
Afro-American	11.7	0.0	-
Other	2.6	0.0	
White	85.6	100.0	
<b>COD (%)</b>			
CVA	43.6	59.5	<.001
Trauma	44.6	25.3	
Anoxia	8.6	12.2	
Other	3.0	3.0	
Donation after cardiac death (DCD) (%)	1.1	0.0	-
Partial/split liver (%)	2.0	5.0	<.001
<b>Gender (%)</b>			
Male	59.5	55.3	<.001
Female	40.5	44.7	
Age mean (SD)	39	54.2 (18.4)	-
Length mean (SD)	171.3 (12.4)	169.5 (10.0)	<.001
HBcAb status (%)	4.9	4.5	.23
Sodium >170 mEq/L (%)	2.6	0.7	<.001
<b>Transplantation characteristics</b>			
<b>ABO compatibility (%)</b>			
Identical	90.6	97.36	<.001
Compatible	8.4	2.61	
Incompatible	1.1	0.03	
<b>Sharing (%)</b>			
Local	73.3	42.6	<.001
Regional	21.2	57.4	
National	5.5	0.0	
Cold ischaemia time, mean (SD)	8.2 (3.8)	8.4 (4.4)	.08
DRI, mean (SD)	1.34 (-)	1.65 (0.40)	-
<b>Recipient characteristics</b>			
<b>Age (%)</b>			
18-24	2.4	2.1	<.001
25-34	4.4	3.8	
35-44	16.8	10.9	

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

	OPTN: 1998-2002	French: 2009-2013	P-value
45-54	41.7	32.5	
55-64	26.8	41.9	
65+	7.9	8.8	
Female (%)	35.5	25.6	<.001
<b>Race (%)</b>			
Afro-American	7.7	0.0	-
Other	6.0	0.0	
White	86.3	100.0	
Hepatitis C status (%)	39.2	24.5	<.001
<b>Status at time of LT (%)</b>			
ICU	21.8	13.4	<.001
Hospitalized not in ICU	13.8	14.1	
Not hospitalized	64.4	72.5	
Angina (%)	2.3	-	-
Cerebrovascular disease (%)	0.5	-	-
Previous transfusion (%)	34.9	-	-
Status 1 (%)	8.3	3.7	<.001
On life support (%)	9.4	-	-
Previous liver transplant (%)	8.8	7.4	.005
CMV positive (%)	58.3	58.7	.68
Tumour found at transplant (%)	3.8	-	-
Previous abdominal surgery (%)	36.8	29.8	<.001
Inotropes for BP support (%)	5.4	-	-
On dialysis (%)	4.6	2.9	<.001
Diabetes (%)	-	22.8	-
Portal vein thrombosis (%)	2.6	-	-
Grade III ou IV encephalopathy (%)	28.3	5.4	<.001
Hepatitis B positive (%)	6.9	20.0	<.001
Total bilirubin (mg/dL), mean (SD)	7.09 (9.83)	7.00 (9.96)	.61
Serum creatinine (mg/dL), mean (SD)	1.31 (1.08)	0.99 (0.60)	<.001
Serum albumin (g/dL), mean (SD)	2.84 (0.77)	3.26 (2.07)	<.001
BMI, mean (SD)	28.11 (11.51)	25.85 (4.82)	<.001
SGOT/AST, mean (SD)	269.87 (1000.90)	-	-
Follow-up, median (years)	3	2.5	

in the original articles.<sup>1,3</sup> We rendered our dataset compatible with the DRI and ET-DRI datasets after preliminary assessment of the available variables. We had to take into account: dates, criteria of inclusion or non-inclusion, coding of the variables, graft procurement and transplantation locations, and length of follow-up. The comparisons of the datasets appear on Tables 1 and 2 for the OPTN and Eurotransplant vs the French dataset, respectively, and several differences are apparent. In France for instance, organ removal necessitated an ICU stay, whilst in the OPTN and the Eurotransplant datasets it was not the case. Age distribution differed between the French dataset and both the OPTN and Eurotransplant sets. In the OPTN database, 51.2% of donors were aged <39 (Table 1), vs 28.9% in the Eurotransplant set (Table 2), while in France this population only accounted for around 20%. Mean donor age was 39 years in the OPTN database, and 54 in the French one. The French dataset had a much higher burden of older patients in comparison with the previous datasets; whilst 9% of donors were aged over 70 years in the Eurotransplant dataset and 4.3% in the OPTN dataset, whereas 23% of the French dataset were more than 70 years old.

The distribution of the DRI from the OPTN dataset and the ET-DRI from the Eurotransplant dataset, vs the French dataset are presented on Figures 1 and 2 respectively. For the OPTN dataset, the percentage of patients peaked at a DRI of 1.0-1.2 and then steadily dropped with increasing DRI. In contrast, in the French dataset there was an 9% jump in the percentage of patients with a DRI of <1.0 to a DRI 1.0-1.2, with a more gradual increase followed by a plateau at a DRI of 1.4-1.6. However, 21% of donors had a DRI >2, against 6% in the OPTN dataset (Figure 1). In the Eurotransplant dataset, a similar trend was seen for both datasets, with a low percentage patients with an ET-DRI of <1.0, gradually increasing as the ET-DRI increased to 1.6-1.8, followed by a slight drop at ET-DRI 1.8-2.0. However, in the ET-DRI >2 category, the percentage of patients in the Euro-transplant dataset jumped to nearly 30%, whilst the French dataset decreased to just over 15%. Of the two validation datasets, the ET-DRI showed a more similar distribution of the Eurotransplant dataset to the French dataset, except at the two extremes.

## 4.2 | External validation of the Donor Risk Index and Eurotransplant-Donor Risk Index

### 4.2.1 | Regression on prognostic index in the French validation dataset

The slopes on the PI were 0.57 (SE 0.15) and 0.64 (SE 0.16) for the DRI and ET-DRI respectively. The slope was significantly different from 1 ( $P$ -value<.001), thus, the discrimination should be considered poor.

### 4.2.2 | Checking model misspecification/fit

For DRI, the  $\beta^*$  was 0, therefore the  $P$ -value was not significant ( $P$ =.28). No adjustment on the DRI covariates was needed. One variable did not meet the proportional hazards assumption: hepatitis C status.

For ET-DRI, as the  $P$ -value was significant ( $P$ <.001), an adjustment of the  $\beta^*$  coefficients on the ET-DRI covariates was needed. Three variables did not meet the proportional hazards assumption: the recipient gender, diagnosis and highest level of GammaGT.

### 4.2.3 | Measures of discrimination

For the DRI, the Harrell C-index was 0.601 (SD: 0.010), the Gönen and Heller  $K$  statistic was 0.608 (SD: 0.006) and the Royston and Sauerbrei  $R_D^2$  was 0.442 (SD: 0.037). For the ET-DRI, the Harrell C-index was 0.622 (SD: 0.009), the Gönen and Heller  $K$  statistic was 0.623 (SD: 0.006) and the Royston and Sauerbrei  $R_D^2$  was 0.498 (SD: 0.030).

### 4.2.4 | Kaplan–Meier curves for groups at risk

Failure free survival per DRI and ET-DRI category is given on Table 3 at month 3, year 1 and year 3. There was no survival decrease according to the groups at risk.

### 4.2.5 | Hazard ratios between groups at risk

Hazard ratio between groups at risk are presented on Table 4 for the DRI and ET-DRI respectively. Each HR is expressed according to the lowest group at risk (Group 0). For both of them, survival was not different between the different groups at risk. Moreover, the risk did not increase as expected when comparing group 0 with the other groups.

## 5 | DISCUSSION

Looking for the best match between a graft and its recipient is a challenge. Within the scope of a national project called OPTIMATCH, our aim was to optimize the current liver allocation system in France. A donor risk index, which scores the characteristics of the graft, is one of the key factors for a better matching. Rather than developing a new donor risk score, we wondered whether the existing scores, the DRI and ET-DRI, were valid for the French dataset. In this study, we performed an external validation of these two scores according to the current methodology proposed by the TRIPOD statement.<sup>14</sup>

External validation of a model allows the assessment of its performance on an independent database. Through the external validation steps,<sup>7</sup> the two DRIs did not meet the requirements to be validated on the French database. This result should not be interpreted as a failure of the model, although it does underline that to be used in clinical practice, a prognostic score has to be validated and demonstrate its effectiveness.<sup>7</sup>

Considering the differences between the three populations studied, it might seem inevitable that we would be unable to validate either of the previous DRIs against our dataset. However, in our opinion, our demonstration was necessary prior to developing a general adaptive model for a donor risk index.

For the DRIs, according to the slopes on the PI, the discrimination was not sufficient. For the DRI, since the estimation of the  $\beta^*$

**TABLE 2** Differences in donor, transplantation and recipient characteristics between the Eurotransplant dataset<sup>1</sup> and the French dataset (P-values Chi<sup>2</sup> tests and ANOVA when appropriate)

	EuroTransplant: 2003-2007	French: 2009-2013	P-value
Donor characteristics			
Age (%)			
<40	28.9	21.9	<.001
40-49	23.1	16.7	
50-59	22.9	18.9	
60-69	16.5	19.5	
70	8.7	23.0	
Gender (%)			
Male	53.8	55.2	.17
Female	46.2	44.8	
COD (%)			
CVA	63.0	60.4	<.001
Trauma	26.7	24.8	
Anoxia	6.9	11.8	
Other	3.4	3.1	
On dialysis (%)	5.0	7.5	<.001
Hypertension (%)	26.7	35.4	<.001
Malignancy (%)	0.4	1.8	<.001
Alcohol (%)	9.0	15.2	<.001
Smoking (%)	30.9	38.1	<.001
Drugs (%)	2.0	4.1	<.001
Hepatitis C virus antibody (%)	0.9	0.4	.006
Hepatitis B core antibody (%)	5.8	4.5	.005
Resuscitation (%)	10.1	100.0	-
Hypotension (%)	16.9	-	-
Inotropes (%)	81.0	38.8	<.001
DCD (%)	2.1	0	-
Partial/split liver (%)	4.4	4.9	.16
Age, mean (SD)	47.6 (16.5)	54.0 (18.3)	<.001
Length, mean (SD)	173.5 (9.4)	169.5 (9.8)	<.001
Weight, mean (SD)	75.9 (13.7)	72.7 (15.0)	<.001
BMI, mean (SD)	25.1 (3.7)	25.2 (4.6)	.11
Sodium: latest (mmol/L), median (range)	147 (78-196)	146 (115-180)	.03
Sodium: highest (mmol/L), median (range)	149(121-199)	149 (120-180)	.24
Creatinine: latest (μmol/L), median (range)	92.2 (4.4-849)	76 (20-1000)	<.001
Creatinine: highest (μmol/L), median (range)	103 (2.5-1186)	89 (20-1000)	<.001
ASAT/SGOT: latest (U/L), median (range)	67.5 (1-2684)	39 (0-2000)	<.001
ASAT/SGOT: highest (U/L), median (range)	96 (1-7366)	51 (9-2000)	<.001
ALAT/SGPT: latest (U/L), median (range)	54.5 (1-5300)	27 (0-2000)	<.001
ALAT/SGPT: highest (U/L), median (range)	75.1 (1-13 572)	33 (1-2000)	<.001
Total bilirubin: latest (μmol/L), median (range)	13 (1.5-102)	10 (0-150)	<.001
Total bilirubin: highest (μmol/L), median (range)	14.3 (1.5-102)	12 (1-150)	<.001

(Continues)

**TABLE 2** (Continued)

	EuroTransplant: 2003-2007	French: 2009-2013	P-value
Alkaline phosphatase: latest (U/L), median (range)	86.0 (3-6617)	63 (0-400)	<.001
Alkaline phosphatase: highest (U/L), median (range)	92.3 (3-6617)	72 (0.8-400)	<.001
GammaGT: latest (U/L), median (range)	68.4 (1-1970)	30 (0-1477)	<.001
GammaGT: highest (U/L), median (range)	76.8 (1-1970)	36 (1-1835)	<.001
ICU (days), median (range)	4.7 (0.5-72)	2 (0-85)	<.001
<b>Transplantation characteristics</b>			
ABO compatibility (%)	99.97	99.91	.46
<b>Type of allocation (%)</b>			
Normal	77.5	94.1	<.001
Rescue	22.5	5.9	
<b>Allocation (%)</b>			
Local	10.3	40.1	<.001
Regional	35.2	59.9	
Extra-regional	54.5	-	
Cold ischaemia, mean (SD)	9.7 (2.9)	8.4 (4.9)	<.001
DRI, mean (SD)	1.71 (0.42)	1.65 (0.40)	<.001
ET-DRI, mean (SD)	-	1.63 (0.37)	
<b>Recipient characteristics</b>			
<b>Age (%)</b>			
18-39	14.9	11.0	<.001
40-49	24.8	20.7	
50-59	35.8	39.4	
60-69	23.6	28.4	
70	0.9	0.5	
<b>Gender (%)</b>			
Male	64.4	73.5	<.001
Female	35.6	26.5	
<b>Diagnosis (%)</b>			
Primary biliary cirrhosis	4.3	1.6	<.001
Primary sclerosing cholangitis	6.6	2.7	
Biliary atresia	0.2	0.2	
Other cholestatic diagnosis	1.1	0.2	
Autoimmune cirrhosis	2.3	1.9	
Cryptogenic cirrhosis	6.1	1.4	
Post-alcoholic cirrhosis	18.8	29.9	
Hepatitis B cirrhosis	3.5	2.6	
Hepatitis C cirrhosis	9.0	10.6	
Post-hepatitis cirrhosis	8.0	0.1	
Other cirrhosis	5.9	2.3	
Metabolic liver disease	3.6	2.4	
Acute liver failure	8.5	4.9	
Hepatocellular carcinoma/malignant tumours	12.7	28.2	
Vascular liver disease	1.9	0.3	

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	EuroTransplant: 2003-2007	French: 2009-2013	P-value
Other/unknown	7.5	10.8	
Highly urgent (%)	15.8	8.6	<.001
MELD (%)			
6-14	14.6	36.9	-
15-24	13.0	26.6	
25	13.6	36.5	
Unknown	58.8	0	
Retransplantation (%)	14.4	10.6	<.001
Age, mean (SD)	51.0 (11.2)	53.1 (10.5)	<.001
MELD, mean (SD)	20.3 (10.0)	20.8 (11.1)	.03
Follow-up, median (years)	2.5	2.5	

coefficients were not different from 0, we hypothesized that this insufficient discrimination was probably because of variables not included in the DRI. For ET-DRI, since one or more of the  $\beta^*$  coefficients were different from 0, it meant that there was a lack of fit for the corresponding included covariates.

For both DRIs, the assumption of proportional hazards was not verified for all covariates. This means that the assumption required for the model was not met, thus impairing the interpretation of the model. On one hand, lacking the discrimination measures on the construction set for the DRI, we were unable to draw any conclusions about this result. However, these measures appeared acceptable for survival data. On the other hand, on the ET-DRI construction data set, the C-index was 0.624 (SD=0.008) and the cross-validated C-index was 0.613. Our C-index was very similar (0.622, SD=0.009). Lacking the K statistic and  $R_D^2$  we could not draw any conclusions for those two measures except that they appeared reasonable.

For the DRI and ET-DRI groups, Kaplan-Meier curves were not available from the construction data sets. However, survival at month 3, year 1 and year 3 were available, grouped according to DRI (or ET-DRI) categories. Again, there was a lack of discrimination. Indeed, there was no survival decrease according to the different DRI groupings or ET-DRI groupings (Table 3). Moreover, there was a lack of apparent calibration:

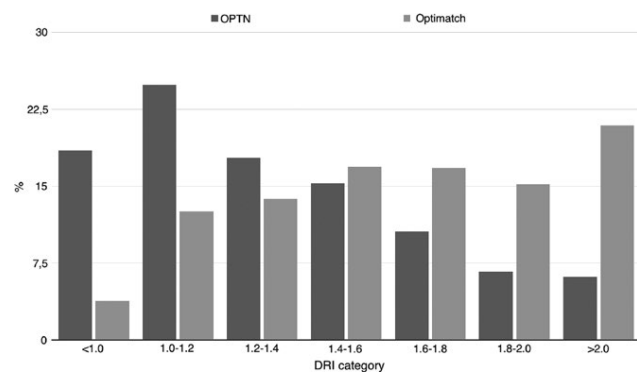


FIGURE 1 Distribution of the DRI for the OPTN and the French datasets

survival, according to DRI (or ET-DRI) categories, was not consistent in both datasets (construction and validation datasets). Finally, HRs for the various DRI groups (or ET-DRI) confirmed the results obtained in the previous steps. The survival among the different DRI (or ET-DRI) groups was not different; moreover, the risk did not increase as expected when comparing group 0 with the other groups. There was no significant difference of mortality/graft loss between groups.

Since the distributions of the DRI and the ET-DRI both differed between the construction and validation datasets, we performed a direct standardization on the joint populations to remove the DRI (or the ET-DRI, respectively) effect. Interestingly, after standardization, survival analyses at month 3, year 1 and year 3 showed a better survival for the French dataset in patients grafted with donors with high DRI (or high ET-DRI, respectively) (See Tables S1 and S2).

The calibration and baseline hazard function method<sup>7</sup> was not applied since baseline survival was not available in the construction files.

The Eurotransplant study had validated the DRI on its own database,<sup>4</sup> however, the model used in the validation dataset was not based on the same covariates as in the construction dataset, contrary to what is recommended.<sup>7</sup> Indeed, the adjustment variables used for validation differed from those used in the construction set (extra- and missing variables). In addition, the ET-DRI score was built by changing

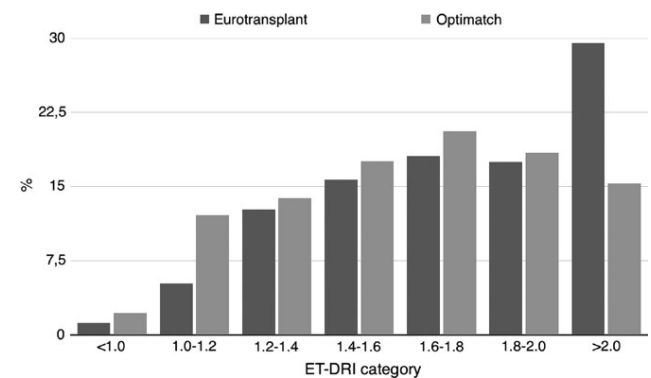


FIGURE 2 Distribution of the ET-DRI for the Eurotransplant and the French datasets

**TABLE 3** Three-month, 1-year and 3-year failure free survival per DRI and ET-DRI category on the French dataset

Group	DRI	%	Graft survival (95% confidence interval)		
			3 months	1 year	3 years
0	0.0<DRI≤1.0	3.8	91.5 (87.0-96.2)	85.8 (80.2-91.8)	78.3 (71.3-85.9)
1	1.0<DRI≤1.1	6.3	90.4 (86.7-94.3)	85.6 (81.1-90.2)	80.1 (75.0-85.6)
2	1.1<DRI≤1.2	6.3	88.3 (84.3-92.6)	84.0 (79.4-88.8)	76.8 (71.3-82.7)
3	1.2<DRI≤1.3	6.6	91.7 (88.3-95.3)	87.6 (83.5-91.9)	77.0 (71.4-83.0)
4	1.3<DRI≤1.4	7.2	91.3 (88.0-94.8)	82.6 (78.2-87.3)	75.0 (69.6-80.8)
5	1.4<DRI≤1.5	8.1	90.2 (86.9-93.7)	84.5 (80.4-88.7)	77.1 (72.2-82.4)
6	1.5<DRI≤1.6	8.8	92.6 (89.8-95.5)	88.3 (84.9-91.9)	80.4 (76.0-85.2)
7	1.6<DRI≤1.8	16.8	90.9 (88.7-93.2)	85.8 (83.0-88.6)	78.4 (75.1-81.9)
8	1.8<DRI≤2.0	15.2	86.4 (83.6-89.3)	80.6 (77.4-84.0)	70.9 (66.9-75.1)
9	2.0<DRI	20.9	88.8 (86.6-91.1)	81.2 (78.4-84.0)	74.3 (71.1-77.6)

Group	ET-DRI	%	Graft survival (95% confidence interval)		
			3 months	1 year	3 years
0	0.0<ET-DRI≤1.0	2.4	89.1 (83.5-95.1)	82.7 (76.0-90.1)	78.0 (70.3-86.5)
1	1.0<ET-DRI≤1.2	12	89.9 (87.4-92.5)	84.6 (81.6-87.6)	77.1 (73.5-80.9)
2	1.2<ET-DRI≤1.4	14	90.7 (88.5-93.0)	84.3 (81.5-87.2)	75.8 (72.3-79.4)
3	1.4<ET-DRI≤1.6	17.5	88.8 (86.7-91.1)	83.8 (81.3-86.4)	76.2 (73.1-79.3)
4	1.6<ET-DRI≤1.8	20.8	87.4 (85.3-89.5)	81.2 (78.8-83.8)	74.7 (71.8-77.6)
5	1.8<ET-DRI≤2.0	18.2	87.8 (85.6-90.1)	80.5 (77.8-83.2)	72.3 (69.2-75.6)
6	2.0 <ET-DRI	15.1	87.4 (84.9-89.9)	79.9 (77.0-83.0)	71.3 (67.8-75.0)

the coefficients of the DRI and adding variables, which is not recommended.<sup>7</sup> When adjustment is needed, if the original data is available, it is preferable to refit the original model, but that is not the aim of an external validation procedure per se.

Reichert et al.<sup>15</sup> did not validate the ET-DRI on their own database. However, the number of patients was limited (n=291 LTs) for a validation study, limiting its power as a validation tool.

There are several possibilities for why the external validation of the scores did not work on our dataset. First, several differences were identified between the validation database and construction datasets, especially in terms of donor age which is one of the strongest and most variable graft failure risk factors. Second, for the DRI, some variables were not registered in our dataset, such as donor race, and for recipient: race, angina, cerebrovascular disease, transfusion at time of listing, serum glutamic oxaloacetic transaminase, tumour identified during LT, on life support, inotropic support, and portal vein thrombosis. Third, we had to create new variables such as local/regional/national sharing. Thus, it appears that the model had not been applied exactly in the same way as in refs (1) and (3) as recommended. Fourth, the number of LTs used for OPTN was 20 023 against 3681 LT in our database, given greater statistical power to the OPTN dataset. Finally, our dataset shows a large difference in distribution of the DRI (Figure 1); most donors have low scores in the OPTN data set, whereas we observed higher scores in ours.

For the ET-DRI, two variables were not registered in our database: the organ perfusion solution and the occurrence of a hypotensive

period. We also had to create new variables such as local/regional/extra-regional sharing and a “rescue allocation” variable that was not totally identical to the one used by Eurotransplant. Conclusions identical to the DRI were then drawn. Finally, we noticed a large proportion of recipients with missing MELD in the Eurotransplant database.

The periods of the studies were not identical: for the OPTN database the inclusion period was between 1998 and 2002, for the Eurotransplant database it was between 2003 and 2007, and for the French database between 2009 and 2013. This covariate impacts on the DRIs as the number of recipients has increased in recent years without a corresponding increase in the number of donors, resulting in an increase in the use of poorer grafts with higher DRI (Figures 1 and 2). It should, however, be noted, that there is no consensus in the literature about selecting the number of groups at risk or in positioning the cut-off points to delineate these groups.<sup>16</sup> Too many groups could be unstable and consequently discrimination becomes insufficient. The recommendation is to create 3-5 groups, not necessarily of the same size, in order to highlight extreme groups. That was not the case for either the DRI or for the ET-DRI, which instead formed 10 and 7 groups respectively. Moreover, we did not observe the expected matching,<sup>6</sup> for instance between a high DRI with either a low MELD or a hepatocellular carcinoma (HCC). For example, for an ET-DRI >2, the percentage of HCC was 38%, vs 32% for an ET-DRI lower than 2 (See Tables S3 and S4).

It could be considered that data derived from the French data would not be applicable to transplant recipients outside of France.



**TABLE 4** Hazard ratios between the DRI groups and between the ET-DRI groups on the French dataset

	DRI HR	Confidence interval
HR: group 0 vs 1	0.87	0.54-1.41
HR: group 0 vs 2	0.98	0.61-1.57
HR: group 0 vs 3	0.93	0.58-1.49
HR: group 0 vs 4	1.05	0.66-1.67
HR: group 0 vs 5	1.18	0.74-1.88
HR: group 0 vs 6	1.23	0.77-1.96
	ET-DRI HR	Confidence interval
HR: group 0 vs 1	0.89	0.57-1.39
HR: group 0 vs 2	1.02	0.66-1.57
HR: group 0 vs 3	1.02	0.67-1.58
HR: group 0 vs 4	1.18	0.78-1.78
HR: group 0 vs 5	1.02	0.67-1.54
HR: group 0 vs 6	0.91	0.60-1.38
HR: group 0 vs 7	0.99	0.68-1.44
HR: group 0 vs 8	1.34	0.92-1.95
HR: group 0 vs 9	1.29	0.90-1.87

However, validation against such a dataset is obligatory, as validation of a prognostic score requires both an internal and external validation.<sup>14</sup> Afterwards, an impact analysis is recommended if the first two steps are validated. This three-step procedure is necessary to reach a further step in order to study the appropriate matching between a graft and its recipient. A DRI, if validated, is a support for a better matching. In this perspective, our approach is not a model restricted to French patients but serves a broader purpose to define a general framework for ultimately improving the matching of the graft to its host.

Re-calibrating a model must be considered.<sup>8,17</sup> However, the discrimination cannot be altered.<sup>7</sup> Then the current scores cannot be used on our dataset. As mentioned previously, the period of study has an impact on the DRIs, so it is essential that a DRI evolves over time through the reevaluation of coefficients, including addition or removal of some covariates, in order to accurately define the quality of a graft. Thus, our next step will be to propose a general adaptive model for a DRI.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We warmly thank Mrs Sarah Kabani for her constructive and sensitive editorial assistance. We thank all the professionals who contributed to gather the information collected in the LT Cristal database.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors do not have any disclosures to report.

#### REFERENCES

1. Braat A, Blok J, Putter H, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12:2789-2796.
2. Tector AJ, Chestovich P, Vianna R, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg.* 2006;244:439-450.
3. Feng S, Goodrich N, Bragg-Gresham J, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-790.
4. Blok JJ, Braat AE, Adam R, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl.* 2012;18:112-119.
5. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-994.
6. Schaubel D, Sima C, Goodrich N, Feng S, Merion R. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008;8:419-425.
7. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:33.
8. Van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med.* 2000;19:3401-3415.
9. Miller ME, Hui SL, Tierney WM. Validation techniques for logistic regression models. *Stat Med.* 1991;10:1213-1226.
10. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA.* 1982;247:2543-2546.
11. Gönen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika.* 2005;92:965-970.
12. Royston P, Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med.* 2004;23:723-748.
13. R Development Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna: Development Core Team; 2016.
14. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162:W1-W73.
15. Reichert B, Kaltenborn A, Goldis A, Schrem H. Prognostic limitations of the Eurotransplant-donor risk index in liver transplantation. *J Negat Results Biomed.* 2013;12:1.
16. Altman D. Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. *Cancer Invest.* 2009;27:235.
17. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ.* 2009;338:b606.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

**How to cite this article:** Winter A, Féray C, Audureau E, et al. External validation of the Donor Risk Index and the eurotransplant Donor Risk Index on the french liver transplantation registry. *Liver Int.* 2017;00:1-10.

## Author response to letter to the editor LIVint-17-00699

We read the comments of Blok et al.<sup>1</sup> related to our article.<sup>2</sup>

As stated by Royston:<sup>3</sup>“In all cases, the guiding principle is to apply the model in exactly the same way in the validation data as in the derivation data, or at least to be aware of any differences.”

We maintain that, in the Eurotransplant validation study, “the model used in the validation dataset was not based on the same covariates as in the construction dataset” and that “the ET-DRI score was built by changing the coefficients of the DRI and adding variables”, which is not recommended.<sup>2,3</sup>

Firstly, we adapted Royston’s methodology<sup>3</sup> to the Donor Risk Index (DRI)<sup>4</sup> which contains only donor covariates, but which is adjusted on recipient covariates. Feng’s model<sup>4</sup> is therefore the following simplified form:

$$\beta_{\text{donor}}X_{\text{donor}} + \beta_{\text{recipient}}X_{\text{recipient}}$$

To correctly validate this model, according to,<sup>3</sup> it would have been necessary to know  $\beta = (\beta_{\text{donor}}, \beta_{\text{recipient}})$ .

Unfortunately, such information was not available in.<sup>4</sup> We made therefore the assumption that Feng’s  $\beta_{\text{recipient}} = \text{our } \beta_{\text{adjustment}}$ . We then tested model 1.<sup>2</sup> Of note, testing only  $\beta_{\text{DRI}} = 1$  is not adapted and presupposes that  $\beta_{\text{recipient}} = 0$ , which is false.

Secondly, the purpose of checking model misspecification is to test the adjustment of one or more covariates included in the DRI. Testing  $\beta_{\text{adjustment}} + \beta^* = 0$  does not answer this question. Thus, in this step, we estimated the  $\beta_{\text{adjustment}}$  using model 1,<sup>2</sup> set at the estimated value in model 2.<sup>2</sup> Again, the optimal way would have been to know Feng’s  $\beta_{\text{recipient}}$ .

Thirdly, the purpose of the survival curves and hazard ratios was to test the discrimination of the different DRI risk groups, which were built only with the DRI (i.e.  $\beta_{\text{donor}}$ ) (table 6 in<sup>4</sup>). Here, only the score is relevant and not the  $\beta_{\text{adjustment}}$ .

Concerning the c-index, it is not possible, in our opinion, to do much better for post-transplantation models because other covariates, not known at the time of transplantation, predict post-transplantation survival. This problem is well known and doesn’t depend of the size of the dataset.<sup>5</sup>

Finally, Blok et al. proposed the Eurotransplant-DRI because of obvious differences in allocation systems between Eurotransplant and the American Organ Procurement and Transplantation Network; the same logic also holds true from one country to another.

### CONFLICTS OF INTEREST

The authors do not have any disclosures to report.

Audrey Winter<sup>1,2</sup>   
 Jean-Pierre Daurès<sup>1,2</sup>  
 Paul Landais<sup>1,3</sup>


<sup>1</sup>Department of Biostatistics, UPRES EA2415, Clinical Research University Institute, Montpellier University, Montpellier, France

<sup>2</sup>Beau Soleil Clinic, Languedoc Mutualité, Montpellier, France

<sup>3</sup>BESPIM Department of Biostatistics & Public Health, Nîmes University Hospital, Nîmes, France

### REFERENCES

- Blok JJ, Putter H, De Boer JD, Braat A. Reply to: external validation of the donor risk index and the eurotransplant donor risk index on the french liver transplantation registry. *Liver Int.* 2017 Jun 20. <https://doi.org/10.1111/liv.13499>.
- Winter A, Féray C, Audureau E, et al. External validation of the donor risk index and the eurotransplant donor risk index on the french liver transplantation registry. *Liver Int.* 2017. <https://doi.org/10.1111/liv.13378>.
- Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:33.
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-790.
- Schaubel D, Guidinger M, Biggins S, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant.* 2009;9:970-981.

	
Journal Name	LIV
Manuscript No.	13507
WILEY	
No. of pages: 1	Dispatch: 10-7-2017
PI: Rathi TS	CE: Lenard S

**ISCB 2015 - Abstract: A prognostic score of futility for early mortality in liver transplantation in cirrhotic patients.**

Audrey Winter

Department of Biostatistics, LBERC - EA 2415, Montpellier, France

Eric Levesque, Zaid Noorah

Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care - Liver ICU, AP-HP Henri Mondor Hospital, Créteil, France

Jean-Pierre Daurès, Paul Landais

Department of Biostatistics, LBERC - EA 241 5, Montpellier, France

**Background :** Liver transplantation (LT) is associated with a good prognosis, a 1-year graft survival rate of 80%. However, early death remains a major concern. The aim of this study is to evaluate the futility of LT, defined as the mortality at month 3 after LT.

**Material and methods :** A prospective cohort study of 350 cirrhotic patients has been conducted at Mondor Hospital France from 2008 to 2013. Patients were either in intensive care unit (ICU) before LT or not. We looked for risk factors of futility to create a futility prognostic score. In order to reduce a selection bias, a propensity score was set up using a logistic-regression to explain ICU stay. Then this score was used, as a weight (Inverse Probability of Treatment Weighting), in a Cox model. Risk factors were found after control of the proportional risk hypothesis and backward elimination by AIC. The performance of the model was determined using a bootstrap validation approach and the concordance-index. Finally, we defined the futility score as  $1 - S_0(t)^{exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}$  with,  $S_0(t)$  the month 3 baseline survival,  $\beta_i$  the coefficients of the model and  $X_i$  the covariates. Kaplan Meier curves were fitted for two groups of patients according to the median of the futility score and compared using the Logrank test.

**Results :** 6 risk factors were found : receiver sex, donor sex, LT indication, sepsis, receiver age, Acute on chronic liver failure groups. The optimism-corrected estimate of performance of the model was 0.65. A difference ( $p < 0.05$ ) appeared in favor of patients with a score inferior to the median (0.15).

**Conclusion :** The score of futility had good properties and might be of importance to better assess the indication of LT in cirrhotic patients.

**Abstract - Epinephro 2016 : Survival benefit in liver transplantation by categories of severity scores using the Model For End-Stage Liver Disease (MELD) and the French Donor Risk Index (DRI-Optimatch).**

Audrey Winter, Jean-Pierre Daurès and Paul Landais  
Department of Biostatistics, LBERC - EA 2415, Montpellier, France

**Background :**

Liver transplantation (LT) is a life saving procedure for patients with end stage liver disease. The grafts are distributed according to a score calculated by recipients. The MELD is the most use. The donor risk can be measured through a score: the DRI. Persistent shortage of donors has encouraged the use of "lower quality" grafts often accompanied with higher risk of graft loss. To whom should those grafts be given? What kind of matching would be optimal ? We developed a model to explore the optimal matching. A graft, with a specific DRI, is given to a recipient, with a known MELD. Would it be better to wait on the waiting list for a better graft (lower DRI) risking clinical deterioration or death?

**Material and methods :**

7252 LT performed in France between 2009 and 2013 were analyzed. We estimated the survival benefit associated with LT in different categories of MELD and DRI using Sequential Stratification derived from [Schaubel et al., 2008]. This method essentially reorganized the observed data, and reproduced as far as possible randomized controlled trial data. For each transplant, a strata is created. The index patient is the patient receiving the graft, the control group is composed of all LT waitlisted patients at the same date. Then a stratified Cox regression model is used. Several matching and adjustment variables were considered in the model. The survival benefit is estimated through hazard ratios.

**Results and Conclusion :**

This method proved to be efficient to show that for patients with low and medium MELD, there was a significant survival benefit which decreased together with the decreasing graft quality. In case of patients with a high MELD, it appeared more appropriate to wait for a graft with a low DRI than performing a graft with a higher DRI. Our method allowed recipient-donor matching which optimized the benefit of survival.

## References

[Schaubel et al., 2008] Schaubel, D., Sima, C., Goodrich, N., Feng, S., and Merion, R. (2008). The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *American journal of transplantation*, 8(2):419–425.

**Abstract - ESOT 2017 : RESCUE ALLOCATION IN THE FRENCH  
NATIONWIDE LIVER GRAFT COHORT: NO REASON TO REJECT  
UNWANTED LIVER GRAFTS.**

Cyrille Feray<sup>1</sup>, Audrey Winter<sup>2</sup>, Mara Disabato<sup>2</sup>, Philippe Compagnon<sup>1</sup>, Jean-Pierre Daurès<sup>2</sup>,  
Daniel Azoulay<sup>1</sup> and Paul Landais<sup>2</sup>

<sup>1</sup> APHP Henri Mondor, Créteil, France.

<sup>2</sup> Department of Biostatistics, LBERC - EA 2415, Montpellier, France.

**Background :**

The shortage of Liver donor which has progressively led to the use of graft from donors with extended criteria. In France, each graft is proposed to a candidate with the maximal score. When the graft is refused by up to 5 teams, the graft is attributed to a transplant team which in turn chooses among their candidates the most suitable. This rescue allocation (RA) raises a practical issue : should we use liver graft repeatedly unwanted by our colleagues?

**Material and methods :**

5025 adults who received a liver graft from 2009 to 2013 in France were included. Among them, 282 received a RA liver. Recipients and donors covariates were compared. An exploratory analysis was performed. We matched 1 :1 RA with regular allocated recipients on age, sex, indication and MELD. We performed 200 matching and the corresponding Cox models adjusted on donor and recipient covariates.

**Results :**

Among the 5025 recipients, 282 (5.6 %) received a RA graft. Of note, 3 teams performed more than 20 RA, 3 did not performed any RA, 5 teams performed between 10-20 RA and 15 teams transplanted less than 10 RA. Donor of RA liver graft were older ( $p < 0.01$ ) and had an higher BMI ( $p < 0.01$ ). Recipients of RA graft were older ( $p < 0.01$ ), transplanted more frequently for HCC ( $p < 0.01$ ) and had more frequently compensated cirrhosis ( $p < 0.01$ ). Cox models after adjustment with donor covariates (age, gender, BMI, cause of death, ICU stay, cold ischemic time, liver type) and recipient variables (BMI, decompensated cirrhosis, non-cirrhotic indication, status at LT

**Conclusion :**

This is the largest study on RA. Liver grafts unwanted by at least 5 teams gave results comparable to regular allocated graft. Most RA are used by only few centers RA and were allocated to recipients in good conditions. The macroscopic aspect of the liver graft should have been correct to be given and this may be determinant to explain the overall good results of results of RA grafts.



# SURVIVAL BENEFIT IN LIVER TRANSPLANTATION BY CATEGORIES OF SEVERITY SCORES USING THE MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE (MELD) AND THE FRENCH DONOR RISK INDEX (DRI-OPTIMATCH).

Audrey Winter<sup>1\*</sup>, Jean-Pierre Daurès<sup>1</sup>, Paul Landais<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IURC - Research Laboratory of Biostatistics, Epidemiology and Public Health (EA2415) - 641, avenue du doyen Gaston Giraud-34093 Montpellier Cedex 5; University of Montpellier-France  
\* Corresponding author : [audrey.winter89@gmail.com](mailto:audrey.winter89@gmail.com)

## Introduction

Liver transplantation (LT) is a life saving procedure for patients with end stage liver disease. The grafts are distributed according to a score calculated by recipients. The MELD is the most use. The donor risk can be measured through a score : the DRI; but the DRI was not validated in the French dataset. We then developed a new DRI on the French dataset : the DRI-Optimatch. Persistent shortage of donors has encouraged the use of "lower quality" grafts often accompanied with higher risk of graft loss. To whom should those grafts be given? What kind of matching would be optimal? A graft, with a specific DRI-Optimatch, is given to a recipient, with a known MELD. Would it be better to wait for a better graft (lower DRI-Optimatch)? However, it would expose a patient who is on the waiting list (WL) to clinical deterioration or even death. We developed a model to explore the optimal matching.

## Material

Data with patients listed in France between January 4, 2009 and December 31, 2013 was obtained from the Agence de la Biomédecine which, at the national level, is responsible for LT. The study was conducted according to the approval given by the "Comité de Protection des Personnes" and by the "Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé". Authorization was also obtained from the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (agreement No. 915206). The data provided were de-identified. Follow-up began at listing and ended when one of the following event came first : lost to follow-up, removal, death, graft loss (re-transplantation) or end of the study, as of December 31, 2014. The outcome was death or graft loss. The final analysis was performed in 7614 wait-listed patients out of which . have been grafted during the study period.

## Methods

We estimated the survival benefit associated with LT in different categories of MELD and DRI-Optimatch using Sequential Stratification derived from [Schaubel et al. \(2008\)](#) and [Schaubel et al. \(2006\)](#). This method essentially reorganized the observed data, and reproduced as far as possible randomized controlled trial data. (All analyses were performed using R version 3.3.0.)

### Notations

For patient  $i$ , ( $i=1, \dots, n$ ) :

- $D_i$  : time to death (from wait-listing),
- $C_i$  : censoring time,
- $T_i$  : time to transplant,
- $R_i$  : remove time from the wait-list,
- $X_i = \min(D_i, C_i)$ ,
- Death indicator :  $\Delta_i = \mathbb{1}(D_i < C_i)$  with counting process  $N_i(t) = \mathbb{1}(X_i \leq t)\Delta_i$ ,
- $\mathbf{Z}_i(t)$  : covariates vector,
- $s_i$  : strata.

We supposed that  $C_i$  is conditionally independent from  $D_i$  knowing  $\mathbf{Z}_i(t)$  and  $s_i$  :

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} \Pr\{t \leq D_i < t + \delta \mid D_i > t, C_i > t, \mathbf{Z}_i(t), s_i\} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \Pr\{t \leq D_i < t + \delta \mid D_i > t, \mathbf{Z}_i(t), s_i\}.$$

### Strata

For each LT, DRI-Optimatch and MELD ([Kamath et al. \(2001\)](#)) was calculated. MELD and DRI-Optimatch were categorized: 4 groups at risk for DRI-Optimatch (found during the development of the score) and 3 for MELD ( $6 \leq \text{MELD} \leq 15$ ,  $16 \leq \text{MELD} \leq 30$  and  $\text{MELD} > 30$ ).

A stratum was created for each LT. Each stratum included the transplanted patient (reference) and all the matching "control" patients, who:

- were active on the WL (not grafted, still alive, not removed from the WL, not under temporary contraindication, not lost to follow-up)
- were in the same MELD group that reference patient at the time of LT,
- had more or less than 5 years apart with the index patient,
- had the same emergency status as the index patient,
- and were of the same blood type as the index patient.

Once included in a stratum, "control" patients were censored only if they received a transplant with a DRI-Optimatch higher than the index transplantation.

Stratum were then combined and a stratified Cox regression model was fitted in order to estimate HRs specific to each sub-groups MELD×DRI-Optimatch adjusted for covariates :

$$\lambda_{i(t)}(t; \theta_0) = \lambda_{0(t)}(t) \exp\{\theta_1^T (\text{MELD} \times \text{DRI})_{i(t)} + \theta_2^T \mathbf{Z}_{i(t)}\},$$

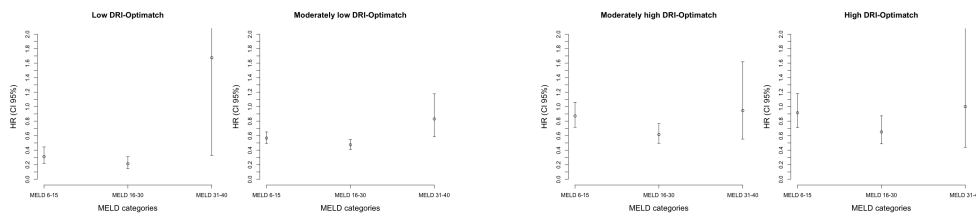
where  $\theta_0 = (\theta_1^T, \theta_2^T)^T$  et  $\theta_1 = (\theta_{11}, \dots, \theta_{12})^T$  the parameters of interest to estimate (12 which is the number of categories crossing MELD and DRI-Optimatch).

With the experiment indicator corresponding to the  $l^{\text{th}}$  LT :

$$e_{i(t)} = \mathbb{1}\{T_i \wedge X_i \wedge R_i \geq t_{(l)}, s_i = s_{(l)}\}.$$

The covariate vector  $\mathbf{Z}_{i(t)}$  included recipient's sex, body mass index, diabetes, status at listing (in ICU, hospitalized not in ICU and at home), decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, regions, region-matching, time on WL, time on WL before matching. The survival benefit was estimated through hazard ratios (HRs). These HRs allowed us to compare patients, for each categories MELD×DRI-Optimatch, with the group of candidates remaining on the WL and waiting for a transplant with a graft of better quality i.e. with a lower DRI-Optimatch.

## Results



## Discussion and conclusion

This method proved to be efficient to show that for patients with medium MELD, there was a significant survival benefit which decreased together with the decreasing graft quality. For low MELD, we found a significant benefit for the first two categories of DRI-Optimatch. In case of patients with a high MELD, we can't draw any conclusion (due surely to a lack of power). We made exactly the same analysis but without DRI-Optimatch categories (not shown). We then found a benefit for the first two categories of MELD. It seems that for low and medium MELD, it would be better to be grafted with "the first in time" graft rather than waiting for a better one. Our method allowed recipient-donor matching which optimized the benefit of survival.

## References

- Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kobberg, C. L., D'Amico, G., Dickson, E. R., and Kim, W. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2) :364-370.
- Schaubel, D., Sims, C., Goodrich, N., Feng, S., and Merion, R. (2008). The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *American journal of transplantation*, 8(2) :419-425.
- Schaubel, D. E., Wolfe, R. A., and Port, F. K. (2006). A sequential stratification method for estimating the effect of a time-dependent experimental treatment in observational studies. *Biometrics*, 62(3) :910-917.



# UN NOUVEL INDEX DE RISQUE DONNEUR EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE CONSTRUIT SUR LA BASE DE DONNÉES NATIONALE : L'OPTIMATCH DONOR RISK INDEX.

Audrey Winter<sup>1\*</sup>, Cyrille Feray<sup>2</sup>, Jean-Pierre Daurès<sup>1</sup>, Paul Landais<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IURC - Research Laboratory of Biostatistics, Epidemiology and Public Health (EA2415) - 641, avenue du doyen Gaston Giraud-34093 Montpellier Cedex 5; University of Montpellier-France

<sup>2</sup>Department of Hepatology, Henri Mondor Hospital, AP-HP, Créteil, France.

\*Corresponding author : [audrey.winter69@gmail.com](mailto:audrey.winter69@gmail.com)

## Introduction

Un score pronostique, le DRI (donor risk index) a été développé par [Feng et al. \(2006\)](#), à l'aide de la base OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network : 20 023 TH), afin d'évaluer "la qualité" des greffons. Récemment, [Block et al. \(2012\)](#) a validé le Donor Risk Index (DRI) et a créé son propre score : ET-DRI ([Braat et al. \(2012\)](#)). Ces scores n'ont jamais été validés sur une base française. À travers les différentes étapes de validation ([Royston et Altman \(2013\)](#)), nous n'avons pas validé le DRI et le ET-DRI (soumis pour publication). Il est apparu opportun de créer un DRI français qui fait l'objet de ce travail.

## Matériel

Dans le cadre du programme Optimatch, toutes les TH effectuées en France de 2009 à 2013 ont été analysées. Les receveurs de moins de 18 ans, les greffes multi-organes ou encore les greffes effectuées à l'étranger n'ont pas été inclus. Les patients dont les données étaient incomplètes n'ont pas retenu. L'analyse a été réalisée chez 3961 transplantations hépatiques. Le critère de jugement principal était le décès du patient ou la perte du greffon. Les variables utilisées ont été les suivantes : Donneur : Sexe, Cause de décès, Diabète, Hypertension, Malignité, Alcool, Tabac, Drogue, Anticorps hépatite C +, Anticorps hépatite B +, Administration d'inotropes, Split/ Foie partiel, Age, Taille, Séjour en soins intensifs ainsi que les derniers et plus hauts niveaux de natrémie, clairance MDRD, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, bilirubinémie totale, phosphatases alcalines,  $\gamma$ GT. Facteur de transplantation : Distance estimée, Ischémie froide, Hors tour. Pour le receveur les variables d'ajustement ont été les suivantes : Sexe, Cancer, Cirrhose décompensée, Maladie hépatique non cirrhotique, Super urgence, Composante expert, Précédente greffe de foie, MELD, BMI, Dialyse, Condition médicale avant la TH, Anti-corps hépatite B positif, Anti-corps hépatite C positif, Diabète, Encéphalopathie, Groupe sanguin, Age, Temps d'attente.

## Méthodes

### Les différents modes de sélection

Un modèle de Cox a été retenu en utilisant différents modes de sélection :

1 : Modèle complet avec sélection des covariables par critère AIC.

2 : Pré-sélection des covariables en univarié (Log rank avec un seuil à 20%), puis modèle multivarié avec ces covariables et re-sélection avec un seuil à 20%.

3 : Pré-sélection des covariables en univarié (Log rank avec un seuil à 20%), puis trois modèles multivariés (avec variables donneur, receveur et transplantation) et re-sélection avec un seuil à 20% et enfin modèle multivarié avec les covariables sélectionnées et re-sélection avec un seuil à 20%.

Le modèle retenu comprend alors toutes les variables qui apparaissent au moins dans deux des trois modèles.

### Création du score pronostique

Le score a ensuite été créé à l'aide du modèle de Cox retenu, seules les covariables du donneur apparaissent dans le score comme dans [Feng et al. \(2006\)](#) et [Braat et al. \(2012\)](#).

### Création des groupes à risque

Afin de créer des groupes à risque, nous commençons tout d'abord par créer 10 groupes à l'aide des déciles. Ensuite, nous traçons les courbes de Kaplan Meier correspondant à ces groupes. Visuellement, il est alors plus facile de voir quels groupes peuvent être à réunir (la survie entre ces deux groupes est alors significativement non différentes). Nous utilisons aussi les HRs entre groupes pour pouvoir les regrouper.

Toutes les analyses ont été réalisées avec R version 3.3.0.

### Validation interne

Pour évaluer la capacité de prédiction du modèle ayant servi à l'élaboration du DRI-opti, nous avons calculé plusieurs indices : le c-index de concordance de [Harell et al. \(1982\)](#), la statistique de concordance K de [Gönen et Heller \(2005\)](#), et le  $R_D^2$  de [Royston et Sauerbrei \(2004\)](#).

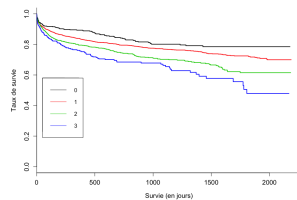
La capacité prédictive réelle du modèle, qui est souvent surestimée, car calculée sur les données ayant servies à la construction du modèle en lui-même ([Moons et al. \(2015\)](#)) a été estimée via une validation interne (méthode bootstrap) :

- 1- Construction d'un modèle sur l'échantillon original et détermination de sa performance apparente à l'aide de l'index de Concordance (c-index).
- 2- Construction d'un échantillon Bootstrap de même taille que l'original (tirage au sort avec remise dans l'échantillon original).
- 3- Construction d'un modèle sur l'échantillon Bootstrap (avec sélection de variables par méthode backward et vérification de l'hypothèse de risques proportionnels). Détermination de la performance Bootstrap comme la performance apparente du modèle construit sur l'échantillon bootstrap (c-index).
- 4- Application du modèle construit en 3 sur l'échantillon initial et détermination de sa performance.
- 5- Calcul de l'optimisme comme la différence entre la performance Bootstrap (modèle bootstrap sur lui même) et celle sur l'échantillon initial (modèle bootstrap appliqué à l'échantillon initial).
- 6- Répétition des étapes 2 à 5, 200 fois pour obtenir une estimation stable de l'optimisme.
- 7- Soustraction de l'estimation de l'optimisme à la performance apparente (étape 1) pour obtenir une estimation de la performance corrigée par l'optimisme.

## Résultats

### Score et groupes à risque

L'Optimatch Donor Risk Index créé comprend alors l'âge, la cause de décès, la durée en réanimation, la dernière natrémie, la clairance MDRD la plus basse, les dernières phosphatases alcalines ainsi que le type de foie (entier/split). Quatre groupes à risque distincts ont été obtenus.



### Hazard ratios selon les groupes à risque de DRI-optimatch

	HR	intervalle de confiance	valeur de p
HR : groupe 0 vs 1	1.32	1.05-1.66	0.018
HR : groupe 1 vs 2	1.34	1.15-1.55	< 0.001
HR : groupe 2 vs 3	1.28	1.01-1.63	0.040

### Exemples de combinaisons possibles et impact sur le score

Facteur de risque	Patient de référence	Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4
Age	≤ 69	70	92	81	
Cause du décès	anoxie	autre	CVA	trauma	CVA
Durée en réanimation	> 4	1			3
Dernière Natrémie	≥ 146			100	
Clairance MDRD la plus basse	> 51.5	40			47
Dernières phosphatases alcalines	≥ 63		46		
Type de foie	total	splité			
Score	1	2.39	1.94	1.62	2.74

### Performances du modèle

Les performances du modèle corrigées par la méthode bootstrap et leur intervalle de confiance sont les suivants; C-index : 0.607 (0.589-0.626), K statistique : 0.613 (0.596-0.628) et Variation expliquée ( $R_D^2$ ) : 0.457 (0.392-0.508).

## Discussion et conclusion

Nous proposons l'Optimatch Donor Risk Index adapté à la base française qui permet d'obtenir quatre groupes à risque pour lesquels les différences de survie sont significatives.

## Références

- Feng, S. et al. *AJT* 2006 ; 6 :783-790.
- Block et al. *Liver transplantation* 2012; 18 :112-119.
- Braat et al. *AJT* 2012; 12 :2789-2796.
- Royston et Altman *BMC* 2013; 13 :33.
- Harell et al. *Jama* 1982; 247 :2543-2546.
- Gönen et Heller *Biometrika* 2005; 92 :965-970.
- Royston et Sauerbrei *Statistics in medicine* 2004; 23 :723-748.
- Moons et al. *Annals of internal medicine* 2015; 162 :AW1-W73.

# Table des figures

1.1	Parcours possibles des patients inscrits sur liste d'attente pour une greffe hépatique. . . .	15
2.1	Répartition du DRI selon les bases : OPTN, Eurotransplant et Optimatch. . . . .	44
2.2	Répartition de l'ET-DRI selon les bases : Eurotransplant et Optimatch. . . . .	48
2.3	Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque dans les données de validation (les codes couleurs réfèrent aux classes de DRI). . . . .	51
2.4	Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque pour les données de validation (les codes couleurs correspondent à différentes valeurs de l'ET-DRI). . . . .	55
3.1	Flow chart. . . . .	60
3.2	Courbes de Kaplan-Meier pour les groupes à risque. . . . .	72
3.3	Calibration plot à 3 mois pour le DRI Optimatch. . . . .	73
3.4	Calibration plot à 6 mois pour le DRI Optimatch. . . . .	74
3.5	Calibration plot à 12 mois pour le DRI Optimatch. . . . .	74
4.1	Flow chart. . . . .	81
4.2	Survenue d'évènements (sortie de liste, greffe à risque, greffe non à risque) pour $n = 6$ patients ( $i = 1, \dots, 6$ ). . . . .	83
4.3	Les différents états de la maladie hépatique en phase terminale considérés dans le modèle. . . . .	84
4.4	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{R,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	89
4.5	Hazard ratios de mortalité et leurs intervalles de confiance à 95% par catégories de MELD et de DRI-Optimatch et par catégories de MELD tous DRI-Optimatch confondus. Pour chacune de ces analyses, le groupe de comparaison est celui des patients restés sur liste dans l'attente d'un possible greffon à DRI-Optimatch plus faible. . . . .	94
5.1	Le bénéfice de survie est calculé en mesurant la différence entre l'aire sous la courbe de la survie prédite sur liste d'attente et l'aire sous la courbe de la survie prédite post-transplantation ici sur une durée de 5 ans. . . . .	102
5.2	Flow chart. . . . .	104
5.3	Flow chart. . . . .	108
5.4	Exemple de la relation entre le temps de l'échantillon/section et le temps de suivi. Pour un sujet $i$ et une section $j$ , $S_{ij}$ = le temps que le sujet $i$ a passé sur liste d'attente avant son entrée dans l'échantillon/section $j$ ; $D_{ij}$ ou $T_{ij}$ ou $C_{ij}$ = le temps de suivi du sujet $i$ dans la section $j$ jusqu'à l'évènement $D_i$ ou $T_i$ ou $C_i$ , décès ou transplantation ou censure respectivement. . . . .	111
6.1	Flow chart des patients inscrits durant l'année 2014. . . . .	130



6.2	Flow chart du pool de patients inscrits avant janvier 2014. . . . .	132
6.3	Flow chart des patients transplantés en 2014. . . . .	133
6.4	Modèle de simulation de l'allocation de greffe hépatique. . . . .	134
C.1	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{1,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	203
C.2	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{2,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	204
C.3	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{3,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	204
C.4	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{4,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	205
C.5	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{5,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	205
C.6	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{6,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	206
C.7	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{7,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	206
C.8	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{8,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	207
C.9	Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des $\hat{\beta}_{9,b}$ basés sur $B = 200$ ré-échantillonnages bootstrap. . . . .	207

# Liste des tableaux

1.1	Descriptif de la base inscription. . . . .	16
1.2	Descriptif de la base inscription 2. . . . .	18
1.3	Descriptif de la base receveur. . . . .	18
1.4	Descriptif de la base avant-greffe. . . . .	19
1.5	Descriptif de la base des contre-indications temporaires. . . . .	20
1.6	Descriptif de la base donneur. . . . .	20
1.7	Descriptif de la base bilans donneur. . . . .	23
1.8	Descriptif de la base d'appariement entre donneur et receveur. . . . .	25
1.9	Descriptif de la base d'appariement entre donneur et receveur. . . . .	25
1.10	Descriptif de la matrice de distance 1. . . . .	25
1.11	Descriptif de la matrice de distance 2. . . . .	26
1.12	Descriptif de la base greffe. . . . .	26
1.13	Descriptif de la base complication après-greffe. . . . .	28
1.14	Descriptif de la base après-greffe. . . . .	28
2.1	Étapes de validation externe et niveau d'information nécessaire à l'étude de base. (L1, L2 et L3 désignent des quantités croissantes d'information (voir le texte) ; D : la discrimination ; C : la calibration ; A : l'ajustement du modèle.) Avec PI = index pronostique et HR = hazard ratio. . . . .	35
2.2	Différences entre les caractéristiques du donneur et de la transplantation selon les données de la base OPTN (Feng et al. [2006]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de $p$ correspondent aux tests faits entre les données d'OPTN et celles de la base Optimatch (test du $\chi^2$ ou comparaison de moyennes). . . . .	41
2.3	Différences entre les caractéristiques du receveur selon les données de la base OPTN (Feng et al. [2006]) et celle de la base Optimatch. Les valeurs de $p$ correspondent aux tests faits entre les données d'OPTN et celles de la base Optimatch (test du $\chi^2$ ou comparaison de moyennes). . . . .	42
2.4	Différences entre les caractéristiques du donneur et de la transplantation entre les données de la base Eurotransplant (Braat et al. [2012]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de $p$ correspondent aux tests faits entre les données d'Eurotransplant et celles de la base Optimatch (test du $\chi^2$ ou comparaison de moyennes). . . . .	44
2.5	Différences entre les caractéristiques du receveur entre la base de données Eurotransplant (Braat et al. [2012]) et celles de la base Optimatch. Les valeurs de $p$ correspondent aux tests faits entre les données d'Eurotransplant et celles de la base Optimatch (test du $\chi^2$ ou comparaison de moyennes). . . . .	46
2.6	Mesures de discrimination sur la base de validation avec et sans $\beta_{DRI}$ fixé à 1. . . . .	49
2.7	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans selon le DRI (Feng et al. [2006]). . . . .	50

2.8	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI dans la base Optimatch. . . . .	51
2.9	Hazard ratios entre les groupes à risque sur la base de validation. . . . .	52
2.10	Mesures de discrimination sur la base de validation avec $\beta_{\text{ET-DRI}}$ fixé ou pas à 1. . . . .	53
2.11	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans selon l'ET-DRI (Braat et al. [2012]). . . . .	54
2.12	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de ET-DRI dans la base Optimatch. . . . .	54
2.13	Hazard ratios entre groupes à risque sur la base de validation. . . . .	55
3.1	Caractéristiques du donneur et de la transplantation dans la base ayant servi à l'élaboration d'un nouveau score DRI avec les valeurs de $p$ du test du Log-rank pour les covariables qualitatives. . . . .	60
3.2	Caractéristiques du receveur dans la base ayant servi à l'élaboration d'un nouveau score DRI avec les valeurs de $p$ du test du Log-rank pour les covariables qualitatives. . . . .	63
3.3	Seuil des covariables quantitatives et test du Log-rank selon les groupes à risque. . . . .	67
3.4	Les covariables retenues selon les différents modes de sélection. . . . .	69
3.5	Modèle de Cox avec comme covariables d'ajustement : re-transplantation, composante experte, dialyse, statut avant greffe, anticorps anti-hépatite C, diabète, cirrhose décompensée, groupe sanguin du receveur et du donneur. . . . .	70
3.6	Exemple de combinaisons possibles des variables du score et impact sur le score. . . . .	71
3.7	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimé par l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI-Optimatch. . . . .	72
3.8	Hazard ratios selon les groupes à risque de DRI-Optimatch. Avec le groupe 0 : $1.0 < \text{DRI-Optimatch} \leq 1.58$ , le groupe 1 : $1.58 < \text{DRI-Optimatch} \leq 2.35$ et le groupe 2 : $\text{DRI-Optimatch} > 2.35$ . . . . .	73
3.9	Mesures de discrimination avec et sans correction par l'optimisme et leur intervalle de confiance à 95 %. . . . .	73
4.1	Caractéristiques de la population d'étude à l'inscription sur liste d'attente de greffe (8526 patients). . . . .	82
4.2	Nombre d'événements dans la population d'étude. . . . .	87
4.3	Hazard ratio estimé par la méthode de stratification séquentielle. . . . .	88
4.4	Hazard ratio estimé par la méthode de stratification séquentielle avec bootstrap. . . . .	89
4.5	Distribution des greffons selon le MELD (au moment de la greffe) et le DRI-Optimatch (effectifs par catégories). . . . .	93
4.6	Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle. . . . .	93
4.7	Effectif des patients index par catégories de MELD et de DRI-Optimatch. . . . .	94
4.8	Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle toutes classes de DRI-Optimatch confondues. . . . .	94
4.9	Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle après 200 simulations bootstrap. . . . .	95
4.10	Hazard ratios estimés par la méthode de stratification séquentielle. Cette estimation a été faite en fonction de l'attente sur liste d'attente. 1 <sup>ère</sup> année : les greffes ayant eu lieu lors de la première année suivant l'inscription, et 2 <sup>ème</sup> année ou plus : pour celles ayant eu lieu après la 1 <sup>ère</sup> année sur liste d'attente. . . . .	95
5.1	Exemple bénéfique de survie et calcul du bénéfice pour la population de patient. . . . .	100
5.2	Caractéristiques à la greffe du receveur, du donneur et de la transplantation (4318 patients).102	102

5.3	Modèle post greffe. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	106
5.4	Caractéristiques à l'inscription des patients listés entre 2009 et 2013 (7468 patients). . . .	108
5.5	Modèle de transplantation. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.	117
5.6	Les valeurs des différents poids. . . . .	118
5.7	Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	120
5.8	Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	121
5.9	Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	122
5.10	Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 3 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	123
5.11	Indice de concordance des modèles pré-greffe. . . . .	124
5.12	Indice de concordance des modèles pré-greffe corrigés par la méthode de validation croisée.	124
6.1	Caractéristiques à l'inscription du pool de patients inscrits au 1er janvier 2014 et des patients inscrits entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	128
6.2	Caractéristiques des greffons utilisés entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014. . . .	130
6.3	Modèle de sortie pré-greffe. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.	138
6.4	Modèle de décès pré-greffe. . . . .	139
6.5	Modèle de décès/arrêt de greffon post-greffe. . . . .	140
6.6	Validité du modèle de simulation. Les résultats des différents modèles sont présentés comme la moyenne et l'écart type des 30 simulations. . . . .	141
A.1	Score de Child Pugh. Classe A : 5 à 6 points, Classe B : 7 à 9 points et Classe C : 10 à 15.	198
A.2	ABO-compatibilité entre donneur et receveur. . . . .	199
A.3	Les catégories de maladie. . . . .	199
B.1	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI standardisé dans notre base. . . . .	201
B.2	Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de ET-DRI standardisé dans notre base. . . . .	201
D.1	Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	210
D.2	Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	211
D.3	Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	212
D.4	Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	213
D.5	Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	214
D.6	Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	215
D.7	Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3. . . . .	216

- D.8 Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau [A.3](#). . . . . 217

# Bibliographie

- Alagoz, O., Bryce, C. L., Shechter, S., Schaefer, A., Chang, C.-C. H., Angus, D. C., and Roberts, M. S. (2005). Incorporating biological natural history in simulation models: empirical estimates of the progression of end-stage liver disease. *Medical Decision Making*, 25(6):620–632. Cité page [127](#).
- Alkofer, B., Samstein, B., Guarrera, J. V., Kin, C., Jan, D., Bellemare, S., Kinkhabwala, M., Brown, R., Emond, J. C., and Renz, J. F. (2006). Extended-donor criteria liver allografts. *Seminars in Liver Disease*, 26(03):221–233. Cité page [12](#).
- Altman, D. (2009). Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. *Cancer investigation*, 27(3):235. 5 citations pages [36](#), [57](#), [75](#), [90](#), et [97](#).
- Altman, D. G., Vergouwe, Y., Royston, P., and Moons, K. G. (2009). Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *Bmj*, 338:b605. Cité page [39](#).
- Amin, M. G., Wolf, M. P., TenBrook, J. A., Freeman, R. B., Cheng, S. J., Pratt, D. S., and Wong, J. B. (2004). Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the meld system: a decision analysis. *Liver transplantation*, 10(12):1468–1475. 3 citations pages [13](#), [14](#), et [82](#).
- Andersen, P. K. and Gill, R. D. (1982). Cox’s regression model for counting processes: a large sample study. *The annals of statistics*, pages 1100–1120. Cité page [86](#).
- Barshes, N., Horwitz, I., Franzini, L., Vierling, J., and Goss, J. (2007). Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *American journal of transplantation*, 7(5):1265–1270. Cité page [12](#).
- Bland, J. M. and Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*, 327(8476):307–310. Cité page [40](#).
- Blok, J. J., Braat, A. E., Adam, R., Burroughs, A. K., Putter, H., Kooreman, N. G., Rahmel, A. O., Porte, R. J., Rogiers, X., and Ringers, J. (2012). Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the eurotransplant region. *Liver transplantation*, 18(1):112–119. 3 citations pages [12](#), [32](#), et [56](#).
- Bonney, G. K., Aldersley, M. A., Asthana, S., Toogood, G. J., Pollard, S. G., Lodge, J. P. A., and Prasad, K. R. (2009). Donor risk index and meld interactions in predicting long-term graft survival: a single-centre experience. *Transplantation*, 87(12):1858–1863. Cité page [32](#).
- Braat, A., Blok, J., Putter, H., Adam, R., Burroughs, A., Rahmel, A., Porte, R., Rogiers, X., and Ringers, J. (2012). The eurotransplant donor risk index in liver transplantation: Et-dri. *American Journal of Transplantation*, 12(10):2789–2796. 16 citations pages [12](#), [31](#), [32](#), [34](#), [35](#), [44](#), [46](#), [52](#), [53](#), [54](#), [57](#), [59](#), [60](#), [79](#), [185](#), et [186](#).

- Breslow, N. E. (1972). Contribution to the discussion of the paper by dr cox. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B*, 34(2):216–217. 4 citations pages [66](#), [112](#), [119](#), et [135](#).
- Castaldi, P. J., Dahabreh, I. J., and Ioannidis, J. P. (2011). An empirical assessment of validation practices for molecular classifiers. *Briefings in bioinformatics*, page bbq073. Cité page [67](#).
- Chatfield, C. (1995). Model uncertainty, data mining and statistical inference. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*, 158(3):419–466. Cité page [66](#).
- Collett, D. (2015). *Modelling survival data in medical research*. CRC press. Cité page [136](#).
- Cox, D. R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 187–220. 9 citations pages [35](#), [36](#), [60](#), [65](#), [86](#), [104](#), [108](#), [133](#), et [135](#).
- Cox, D. R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*, 62(2):269–276. Cité page [85](#).
- Cuende, N., Miranda, B., Cañón, J. F., Garrido, G., and Matesanz, R. (2005). Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation*, 79(10):1445–1452. Cité page [77](#).
- Duvoux, C., Roudot-Thoraval, F., Decaens, T., Pessione, F., Badran, H., Piardi, T., Francoz, C., Compagnon, P., Vanlemmens, C., Dumortier, J., et al. (2012). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of milan criteria. *Gastroenterology*, 143(4):986–994. 3 citations pages [11](#), [32](#), et [59](#).
- Efron, B. and Efron, B. (1982). *The jackknife, the bootstrap and other resampling plans*, volume 38. SIAM. Cité page [86](#).
- Fauci, A. S. et al. (2008). *Harrison's principles of internal medicine*, volume 2. McGraw-Hill, Medical Publishing Division. 2 citations pages [65](#) et [104](#).
- Feng, S., Goodrich, N., Bragg-Gresham, J., Dykstra, D., Punch, J., DebRoy, M., Greenstein, S., and Merion, R. (2006). Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*, 6(4):783–790. 18 citations pages [12](#), [31](#), [32](#), [33](#), [35](#), [41](#), [42](#), [48](#), [49](#), [50](#), [52](#), [57](#), [59](#), [60](#), [76](#), [77](#), [79](#), et [185](#).
- Gönen, M. and Heller, G. (2005). Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*, 92(4):965–970. 3 citations pages [38](#), [49](#), et [53](#).
- Gong, Q. and Schaubel, D. E. (2013). Partly conditional estimation of the effect of a time-dependent factor in the presence of dependent censoring. *Biometrics*, 69(2):338–347. 5 citations pages [105](#), [107](#), [113](#), [114](#), et [125](#).
- Graf, E., Schmoor, C., Sauerbrei, W., and Schumacher, M. (1999). Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Statistics in medicine*, 18(17-18):2529–2545. Cité page [38](#).
- Harrell, F. E. (2013). *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. Springer Science & Business Media. Cité page [35](#).
- Harrell, F. E., Califf, R. M., Pryor, D. B., Lee, K. L., and Rosati, R. A. (1982). Evaluating the yield of medical tests. *Jama*, 247(18):2543–2546. 3 citations pages [38](#), [49](#), et [53](#).
- Harrell, F. E., Lee, K. L., Califf, R. M., Pryor, D. B., and Rosati, R. A. (1984). Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in medicine*, 3(2):143–152. Cité page [66](#).

- Harrell, F. E., Lee, K. L., and Mark, D. B. (1996). Tutorial in biostatistics multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in medicine*, 15:361–387. Cité page 66.
- Heymans, M. W., van Buuren, S., Knol, D. L., van Mechelen, W., and de Vet, H. C. (2007). Variable selection under multiple imputation using the bootstrap in a prognostic study. *BMC Medical Research Methodology*, 7(1):1. Cité page 66.
- Hoofnagle, J. H., Lombardero, M., Zetterman, R. K., Lake, J., Porayko, M., Everhart, J., Belle, S. H., and Detre, K. M. (1996). Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*, 24(1):89–96. Cité page 77.
- Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D’Amico, G., Dickson, E. R., and Kim, W. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2):464–470. 4 citations pages 11, 91, 146, et 197.
- Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, 53(282):457–481. 5 citations pages 56, 65, 104, 136, et 142.
- Kelton, W. D. and Law, A. M. (2000). *Simulation modeling and analysis*. McGraw Hill Boston. 3 citations pages 131, 135, et 136.
- Kent, J. T. and O’QUIGLEY, J. (1988). Measures of dependence for censored survival data. *Biometrika*, 75(3):525–534. Cité page 38.
- Klein, R. W., Dittus, R., Roberts, S., and Wilson, J. (1993). Simulation modeling and healthcare. *Medical decision making*, 5(21):374–354. Cité page 127.
- Levey, A., Bosch, J., Lewis, J., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Annals of Internal Medicine*, 130(6):461–470. Cité page 198.
- Markmann, J. F., Markmann, J. W., Markmann, D. A., Bacquerizo, A., Singer, J., Holt, C. D., Gornbein, J., Yersiz, H., Morrissey, M., Lerner, S. M., et al. (2001). Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*, 72(6):1113–1122. Cité page 77.
- Merion, R. M. (2004). Doc, should i accept this offer or not? *Liver Transplantation*, 10(12):1476–1477. Cité page 14.
- Merion, R. M., Schaubel, D. E., Dykstra, D. M., Freeman, R. B., Port, F. K., and Wolfe, R. A. (2005). The survival benefit of liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5(2):307–313. 3 citations pages 13, 99, et 101.
- Miles, C., Schaubel, D., Jia, X., Ojo, A., Port, F., and Rao, P. (2007). Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ecd deceased-donor kidneys. *American journal of transplantation*, 7(5):1140–1147. 2 citations pages 99 et 101.
- Miller, M. E., Hui, S. L., and Tierney, W. M. (1991). Validation techniques for logistic regression models. *Statistics in medicine*, 10(8):1213–1226. Cité page 36.
- Molinaro, A. M., Simon, R., and Pfeiffer, R. M. (2005). Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics*, 21(15):3301–3307. Cité page 66.



- Moons, K. G., Altman, D. G., Reitsma, J. B., Ioannidis, J. P., Macaskill, P., Steyerberg, E. W., Vickers, A. J., Ransohoff, D. F., and Collins, G. S. (2015). Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (tripod): explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 162(1):W1–W73. 4 citations pages 57, 65, 66, et 145.
- Moons, K. G., Altman, D. G., Vergouwe, Y., Royston, P., et al. (2009). Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *Bmj*, 338:b606. 5 citations pages 35, 39, 57, 59, et 145.
- Ojo, A. O., Hanson, J. A., Meier-Kriesche, H.-U., Okechukwu, C. N., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Agodoa, L. Y., Kaplan, B., and Port, F. K. (2001). Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(3):589–597. Cité page 101.
- Palmiero, H., Kajikawa, P., Boin, I., Ataide, E., Coria, S., and Pereira, L. (2010). Liver recipient survival rate before and after meld implementation-donor risk index influence: 2778. *Transplantation*, 90:770. Cité page 32.
- Pepe, M. S. and Couper, D. (1997). Modeling partly conditional means with longitudinal data. *Journal of the American Statistical Association*, 92(439):991–998. Cité page 107.
- R Development Core Team (2008). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0. Cité page 29.
- Rana, A., Hardy, M., Halazun, K., Woodland, D., Ratner, L., Samstein, B., Guarrera, J., Brown Jr, R., and Emond, J. (2008). Survival outcomes following liver transplantation (soft) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 8(12):2537–2546. Cité page 32.
- Reichert, B., Kaltenborn, A., Goldis, A., and Schrem, H. (2013). Prognostic limitations of the eurotransplant-donor risk index in liver transplantation. *Journal of negative results in biomedicine*, 12(1):1. Cité page 56.
- Roberts, M. S., Angus, D. C., Bryce, C. L., Valenta, Z., and Weissfeld, L. (2004). Survival after liver transplantation in the united states: a disease-specific analysis of the unos database. *Liver transplantation*, 10(7):886–897. Cité page 127.
- Robins, J. M. and Finkelstein, D. M. (2000). Correcting for noncompliance and dependent censoring in an aids clinical trial with inverse probability of censoring weighted (ipcw) log-rank tests. *Biometrics*, pages 779–788. 2 citations pages 107 et 113.
- Robins, J. M. and Rotnitzky, A. (1992). Recovery of information and adjustment for dependent censoring using surrogate markers. In *AIDS Epidemiology*, pages 297–331. Springer. Cité page 107.
- Royston, P. and Altman, D. G. (2013). External validation of a cox prognostic model: principles and methods. *BMC medical research methodology*, 13(1):33. 11 citations pages 35, 48, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 66, et 145.
- Royston, P. and Sauerbrei, W. (2004). A new measure of prognostic separation in survival data. *Statistics in medicine*, 23(5):723–748. 3 citations pages 38, 49, et 53.

- Sauerbrei, W., Boulesteix, A.-L., and Binder, H. (2011). Stability investigations of multivariable regression models derived from low-and high-dimensional data. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 21(6):1206–1231. Cité page 66.
- Sauerbrei, W., Royston, P., and Binder, H. (2007). Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Statistics in medicine*, 26(30):5512–5528. Cité page 66.
- Schaubel, D., Guidinger, M., Biggins, S., Kalbfleisch, J., Pomfret, E., Sharma, P., and Merion, R. (2009). Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *American Journal of Transplantation*, 9(4p2):970–981. 6 citations pages 13, 14, 76, 84, 99, et 101.
- Schaubel, D., Sima, C., Goodrich, N., Feng, S., and Merion, R. (2008). The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *American journal of transplantation*, 8(2):419–425. 11 citations pages 13, 14, 32, 59, 77, 79, 81, 91, 97, 101, et 147.
- Schaubel, D. E. and Kalbfleisch, J. D. (2014). Assessing the effect on survival of kidney transplantation with higher-risk donor kidneys. *Statistics in Action: A Canadian Outlook*, page 209. 3 citations pages 79, 81, et 90.
- Schaubel, D. E., Wolfe, R. A., and Port, F. K. (2006). A sequential stratification method for estimating the effect of a time-dependent experimental treatment in observational studies. *Biometrics*, 62(3):910–917. 7 citations pages 79, 81, 84, 86, 90, 93, et 101.
- Shechter, S. M., Bryce, C. L., Alagoz, O., Kreke, J. E., Stahl, J. E., Schaefer, A. J., Angus, D. C., and Roberts, M. S. (2005). A clinically based discrete-event simulation of end-stage liver disease and the organ allocation process. *Medical Decision Making*, 25(2):199–209. 6 citations pages 105, 116, 118, 127, 142, et 199.
- Singhal, A., Sheng, X., Drakos, S., and Stehlik, J. (2009). Impact of donor cause of death on transplant outcomes: Unos registry analysis. *Transplantation Proceedings*, 41(9):3539–3544. Cité page 77.
- Song, X., Davidian, M., and Tsiatis, A. A. (2002). A semiparametric likelihood approach to joint modeling of longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*, 58(4):742–753. Cité page 107.
- Steyerberg, E. (2008). *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. Springer Science & Business Media. Cité page 66.
- Steyerberg, E. W., Bleeker, S. E., Moll, H. A., Grobbee, D. E., and Moons, K. G. (2003). Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *Journal of clinical epidemiology*, 56(5):441–447. Cité page 66.
- Steyerberg, E. W., Borsboom, G., van Houwelingen, H. C., Eijkemans, M. J., and Habbema, J. D. F. (2004). Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Statistics in medicine*, 23(16):2567–2586. Cité page 66.
- Steyerberg, E. W., Eijkemans, M. J., Harrell, F. E., and Habbema, J. D. F. (2000). Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Statistics in medicine*, 19(8):1059–1079. Cité page 66.
- Steyerberg, E. W., Eijkemans, M. J., Harrell, F. E., and Habbema, J. D. F. (2001a). Prognostic modeling with logistic regression analysis in search of a sensible strategy in small data sets. *Medical Decision Making*, 21(1):45–56. Cité page 66.

- Steyerberg, E. W., Harrell, F. E., Borsboom, G. J., Eijkemans, M., Vergouwe, Y., and Habbema, J. D. F. (2001b). Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology*, 54(8):774–781. 2 citations pages 66 et 114.
- Taylor, J. M. (2011). Discussion of “predictive comparison of joint longitudinal-survival modeling: A case study illustrating competing approaches”, by hanson, branscum and johnson. *Lifetime data analysis*, 17(1):29–32. Cité page 107.
- Tsiatis, A., Degruittola, V., and Wulfsohn, M. (1995). Modeling the relationship of survival to longitudinal data measured with error. applications to survival and cd4 counts in patients with aids. *Journal of the American Statistical Association*, 90(429):27–37. Cité page 107.
- Van Houwelingen, H. C. (2000). Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Statistics in medicine*, 19(24):3401–3415. 6 citations pages 35, 36, 40, 57, 59, et 145.
- Van Houwelingen, J. and Le Cessie, S. (1990). Predictive value of statistical models. *Statistics in medicine*, 9(11):1303–1325. Cité page 66.
- Varma, S. and Simon, R. (2006). Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC bioinformatics*, 7(1):91. Cité page 67.
- Vergouwe, Y., Moons, K. G., and Steyerberg, E. W. (2010). External validity of risk models: Use of benchmark values to disentangle a case-mix effect from incorrect coefficients. *American journal of epidemiology*, 172(8):971–980. Cité page 37.
- Wei, L.-J., Lin, D. Y., and Weissfeld, L. (1989). Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American statistical association*, 84(408):1065–1073. Cité page 107.
- Weismüller, T. J., Negm, A., Becker, T., Barg-Hock, H., Klempnauer, J., Manns, M. P., and Strassburg, C. P. (2009). The introduction of meld-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transplant International*, 22(10):970–978. Cité page 11.
- Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., et al. (2003). Model for end-stage liver disease (meld) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1):91–96. Cité page 12.
- Winter, A., Daurès, J.-P., and Landais, P. (2017a). Author response to letter to the editor livint-17-00699. Accepted dans *Liver International*. Cité page 49.
- Winter, A., Féray, C., Audureau, E., Écochard, R., Jacquelinet, C., Roudot-Thoraval, F., Duvoux, C., Daurès, J.-P., and Landais, P. (2017b). External validation of the donor risk index and the eurotransplant donor risk index on the french liver transplantation registry. *Liver International*. 4 citations pages 31, 59, 75, et 76.
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J., and Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 341(23):1725–1730. Cité page 99.
- Wulfsohn, M. S. and Tsiatis, A. A. (1997). A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*, pages 330–339. Cité page 107.

- Xu, J. and Zeger, S. L. (2001). Joint analysis of longitudinal data comprising repeated measures and times to events. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 50(3):375–387. Cité page [107](#).
- Zheng, Y., Cai, T., Pepe, M. S., and Levy, W. C. (2008). Time-dependent predictive values of prognostic biomarkers with failure time outcome. *Journal of the American Statistical Association*, 103(481):362–368. Cité page [38](#).
- Zheng, Y. and Heagerty, P. J. (2005). Partly conditional survival models for longitudinal data. *Biometrics*, 61(2):379–391. Cité page [107](#).



# Annexe A

## Définition des covariables

Dans cette annexe sont présentées les définitions des covariables utilisées tout au long de cette thèse

### A.1 Le MELD.

Le MELD a été calculé selon l'algorithme de l'ABM 1 (Kamath et al. [2001]).

---

**Algorithme 1** Calcul du MELD

---

```
Ce qu'il faut : DateEval, DateBilan, Dialyse, Créatininémie, Bilirubinémie, International Normalized Ratio (INR)
si DateEval-DateBilan >105 alors
  MELD ← 6
sinon
  si (is.na(Dialyse)) et (is.na(Créatininémie)) alors
    CREATc ← 1
  sinon si is.na(Dialyse) alors
    CREATc ← min(Créatininémie × 0.0113, 4)
  sinon si Dialyse=="O" alors
    CREATc ← 4
  sinon si is.na(Créatininémie) alors
    CREATc ← 1
  sinon
    CREATc ← min(Créatininémie × 0.0113, 4)
  fin si
  si is.na(Bilirubinémie) alors
    BILlC ← 1
  sinon
    BILlC ← Bilirubinémie × 0.06
  fin si
  si is.na(INR) alors
    INRc ← 1
  sinon
    INRc ← INR
  fin si
  MELD ← min{round (10 × [ 0.957 × ln {max(CREATc, 1)} + 0.378 × ln {max(BILlC, 1)} + 1.12
  × ln {max(INRc, 1)} + 0.643 ],digits= 0), 40}
fin si
retourner MELD
```

---

La date d'évaluation (DateEval) correspond à la date à laquelle nous calculons le MELD. Selon l'ABM,

si le dernier bilan (DateBilan) date de plus de 105 jours alors le MELD est égal à 6 (le MELD minimum). Les valeurs biologiques manquantes prennent la valeur 1. La créatininémie est majorée à 4 si le patient est sous dialyse. Les valeurs biologiques inférieures à 1 sont majorées à 1.

## A.2 Cirrhose décompensée.

Les cirrhoses décompensées ont été repérées dans la base à l'aide du score MELD et du Child Pugh. Tous les patients avec une cirrhose ayant un score MELD  $\geq 16$  (algorithme 1) et un score de Child-pugh B ou C (tableau A.1) ont été considérés comme ayant une cirrhose décompensée.

## A.3 Les maladies hépatiques non cirrhotiques (MHNC).

Les maladies hépatiques non cirrhotiques (MHNC) ont été repérées comme indiqué dans l'algorithme 2.

---

**Algorithme 2** Repérage des maladies hépatiques non cirrhotiques (MHNC) dans la base.

---

**Données :** Nombre de greffes antérieures (NGAM), Maladies, Urgence, Date d'urgence  
**si** NGAM=0 **et** Maladies  $\neq$  "Replantation électorique", CIRRHOSE, TUMEUR **et** (Urgence  $\neq$  Composante experte **ou** Date d'urgence > Date de point) **alors**  
 MHNC  $\leftarrow$  1  
**sinon**  
 MHNC  $\leftarrow$  0  
**fin si**  
**retourner** MHNC

---

TABLE A.1 – Score de Child Pugh. Classe A : 5 à 6 points, Classe B : 7 à 9 points et Classe C : 10 à 15.

Calcul des points :	1	2	3
Bilirubinémie (en mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumine (en g/L)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1.7	1.7-2.2	> 2.2
Ascite	absente	facile à contrôler	constante
Encéphalopathie	absente	contrôlée médicalement	mal contrôlée médicalement

## A.4 La clairance MDRD de la créatinine.

Plutôt que d'utiliser la créatininémie comme cela est fait généralement dans les articles, sous avis d'expert, nous avons utilisé la clairance de la créatinine selon le MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) issue de l'équation établie en 1999 (Levey et al. [1999]) et simplifiée par Levey en 2000. Nous l'avons calculée de la manière suivante, avec la dernière et la plus haute créatininémie enregistrées :

$$\text{Clairance MDRD} = 186.3 \left\{ \frac{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}{88.4} \right\}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \cdot 742 \text{ si femme.}$$

La clairance de la créatinine varie en sens inverse de la créatininémie. Une clairance basse indique une mauvaise fonction rénale.

## A.5 Compatibilité entre les groupes sanguins donneur et receveur.

TABLE A.2 – ABO-compatibilité entre donneur et receveur.

Groupe Sanguin Donneur \ Groupe Sanguin Receveur	O	A	B	AB
	O	oui	oui	oui
A	non	oui	non	oui
B	non	non	oui	oui
AB	non	non	non	oui

## A.6 Classification des maladies.

Dans [Shechter et al. \[2005\]](#), les maladies sont classées comme suit dans le tableau [A.3](#).

TABLE A.3 – Les catégories de maladie.

Classification		
5 groupes	10 groupes	Catégories
1	1	Cirrhose biliaire primaire : cirrhose biliaire primaire
	2	Cholangite sclérosante primaire : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, cholangite sans maladie intestinale
	3	Maladie alcoolique hépatique : cirrhose de Laënnec
	4	Troubles auto-immuns : cirrhose (exposition médicamenteuse ou industrielle, cryptogène, idiopathique), hépatite auto-immune chronique (étiologie inconnue, post-nécrotique)
2	5	L'hépatite C et les infections similaires : la cirrhose post-nécrotique (non-A, non-type B, type D, types B et C, types B et D), la cirrhose Laënnec (post-nécrotique, autre)
	6	Hépatite B : cirrhose post-nécrotique (HBsAg-positif)
3	7	Insuffisance hépatique aiguë : nécrose hépatique aiguë (exposition au médicament, hépatite A, hépatite B, HBsAg-positif, hépatite A non-B, hépatite C, hépatite D, hépatite B et C, hépatite B et D, autre infection virale aiguë), Étiologie inconnue
4	8	Cancers : malignité hépatique primaire (hépatome, carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire, cholangiocarcinome, hépatoblastome, hémangio-endothéliome, hémangiosarcome, angiosarcome)



5	9	Troubles métaboliques : carence en alpha-1-antitrypsine, maladie de stockage du glycogène type I, maladie de stockage du glycogène type II, hémochromatose, hémosiderose, hyperlipidémie de type II, hypercholestérolémie homozygote, oxalose primaire ou oxalurie, hyperoxalurie, tyrosinémie, maladie de Wilson ou autre trouble du métabolisme du cuivre, trouble du cycle de l'urée, syndrome de Crigler-Najjar, maladie de Wolman, protoporphyrurie, maladie de Niemann-Pick, abétalipoprotéïnémie, maladie de Gaucher, syndrome de Rendu-Osler-Weber, carence en carbamoylphosphate synthase, amyloïdose, syndrome de Wiskott-Aldrich
5	10	Autres maladies du foie : cirrhose (hépatite A post-nécrotique), cirrhose biliaire secondaire (maladie de Caroli, kyste de cholédoque, autre), cholestase familiale (maladie de Byler, autre), maladie hépatique cholestastique non mentionnée ci-dessus, hépatite néonatale, atrésie biliaire (l'atrésie biliaire extra-hépatique, l'hypoplasie, le syndrome d'Alagille, autre), la fibrose hépatique congénitale, la fibrose kystique, le syndrome de Budd-Chiari, tumeur bénigne (adénome hépatique, maladie hépatique polykystique, autre), maladie du foie induite par une nutrition parentérale totale ou une hyperalimentation, maladie du greffon contre l'hôte, traumatisme, sténose biliaire ou sténose, laparoschisis, ductopénie adulte idiopathique, inconnue

---

# Annexe B

## Chapitre 2

TABLE B.1 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de DRI standardisé dans notre base.

Groupe	DRI	%	Survie du greffon		
			3 mois	1 an	3 ans
0	$-1.00 < DRI_{st} \leq -0.75$	25.8	90.6 (88.8-92.5)	85.2 (83-87.5)	77.5 (74.8-80.4)
1	$-0.75 < DRI_{st} \leq -0.56$	5.8	90.1 (86.2-94.2)	82.6 (77.7-87.9)	74.8 (68.6-81.5)
2	$-0.56 < DRI_{st} \leq -0.36$	6.3	90.6 (86.9-94.4)	85.4 (81-90.1)	78.1 (72.7-83.9)
3	$-0.36 < DRI_{st} \leq -0.17$	6.8	91.6 (88.3-95.1)	86.5 (82.3-90.8)	78.9 (73.7-84.4)
4	$-0.17 < DRI_{st} \leq 0.02$	7	91.8 (88.5-95.2)	86.3 (82.2-90.6)	81.1 (76.2-86.2)
5	$0.02 < DRI_{st} \leq 0.22$	6	90.5 (86.7-94.4)	84.6 (80-89.5)	76.5 (70.7-82.7)
6	$0.22 < DRI_{st} \leq 0.41$	6.8	92.3 (89.1-95.7)	89.5 (85.8-93.4)	81.4 (76.4-86.6)
7	$0.41 < DRI_{st} \leq 0.80$	12.6	86.1 (83.1-89.4)	80.1 (76.5-83.8)	69.8 (65.4-74.6)
8	$0.80 < DRI_{st} \leq 1.19$	10.2	89.3 (86.2-92.5)	84 (80.3-87.8)	76.7 (72.3-81.4)
9	$1.19 < DRI_{st}$	12.7	87.8 (84.9-90.8)	78.8 (75.2-82.6)	71.7 (67.6-76.2)

TABLE B.2 – Survie du greffon à 3 mois, 1 an et 3 ans estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier selon les groupes de ET-DRI standardisé dans notre base.

ET-DRI	%	Survie du greffon		
		3 mois	1 an	3 ans
$-5.55 < ET - DRI_{st} \leq -2.27$	0			
$-2.27 < ET - DRI_{st} \leq -1.63$	3.1	89.4 (84.4-94.6)	84.4 (78.6-90.6)	78.5 (71.6-86.1)
$1.63 < ET - DRI_{st} \leq -0.98$	16.1	90.4 (88.3-92.6)	84.5 (81.9-87.2)	77.1 (74-80.4)
$-0.98 < ET - DRI_{st} \leq -0.33$	20.9	90.8 (88.9-92.6)	85.3 (83.1-87.6)	76.9 (74.1-79.8)
$-0.33 < ET - DRI_{st} \leq 0.33$	21.9	86.9 (84.9-89.1)	81.7 (79.4-84.2)	74.6 (71.8-77.6)
$0.33 < ET - DRI_{st} \leq 0.98$	21.2	87 (84.9-89.2)	78.8 (76.3-81.5)	71.6 (68.7-74.7)
$0.98 < ET - DRI_{st}$	16.8	87.8 (85.5-90.1)	80.7 (78-83.6)	71.8 (68.5-75.3)



# Annexe C

## Chapitre 4

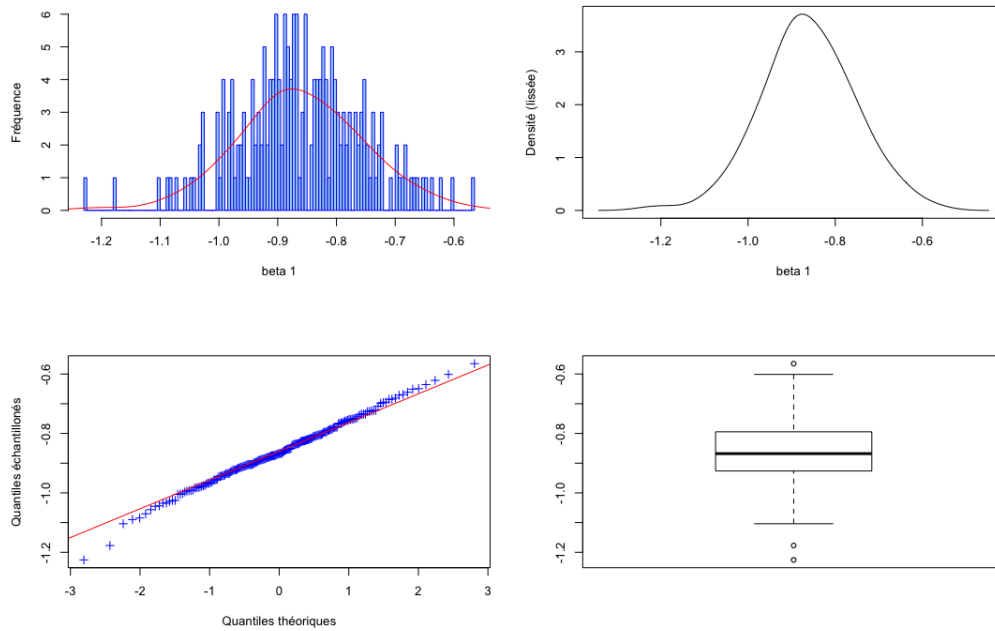


FIGURE C.1 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{1,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

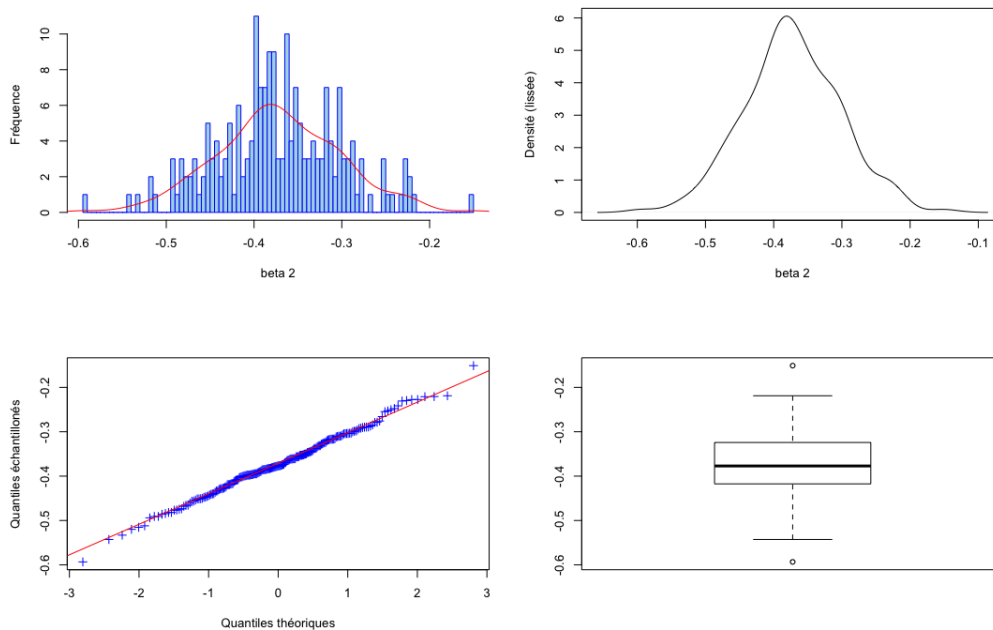


FIGURE C.2 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{2,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

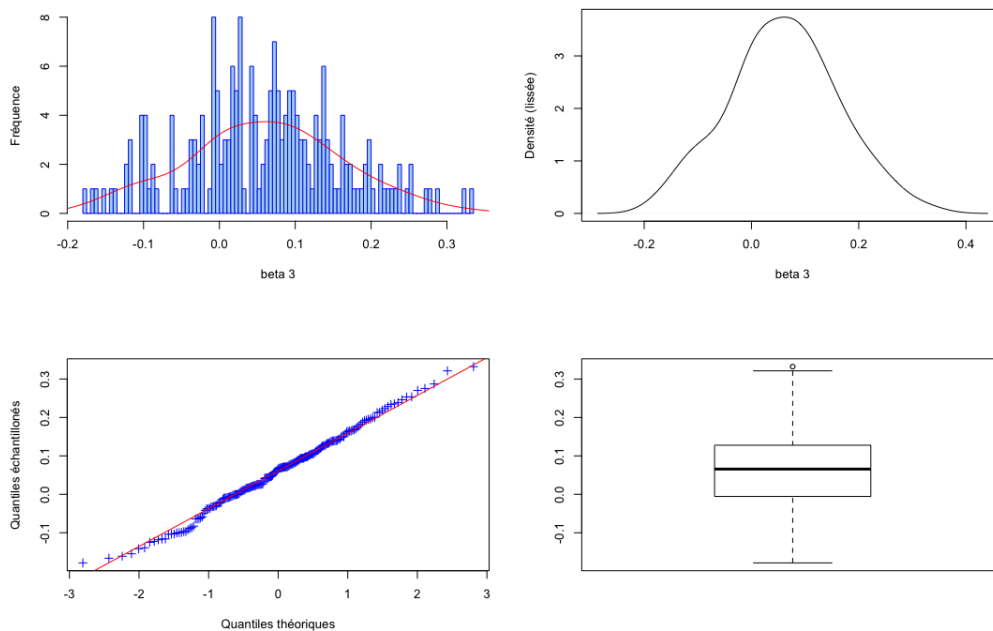


FIGURE C.3 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{3,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

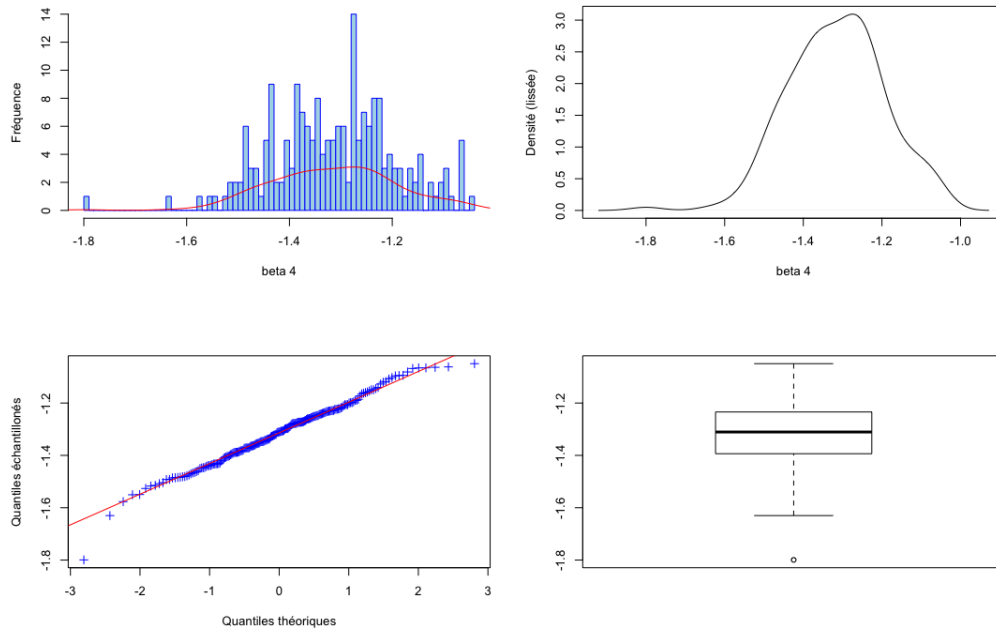


FIGURE C.4 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{4,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

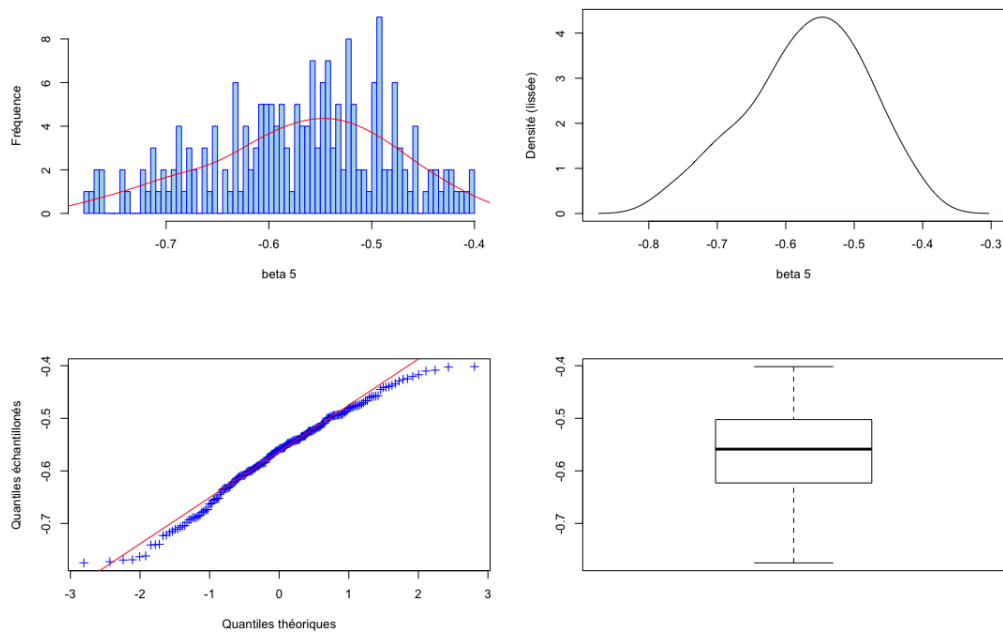


FIGURE C.5 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{5,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

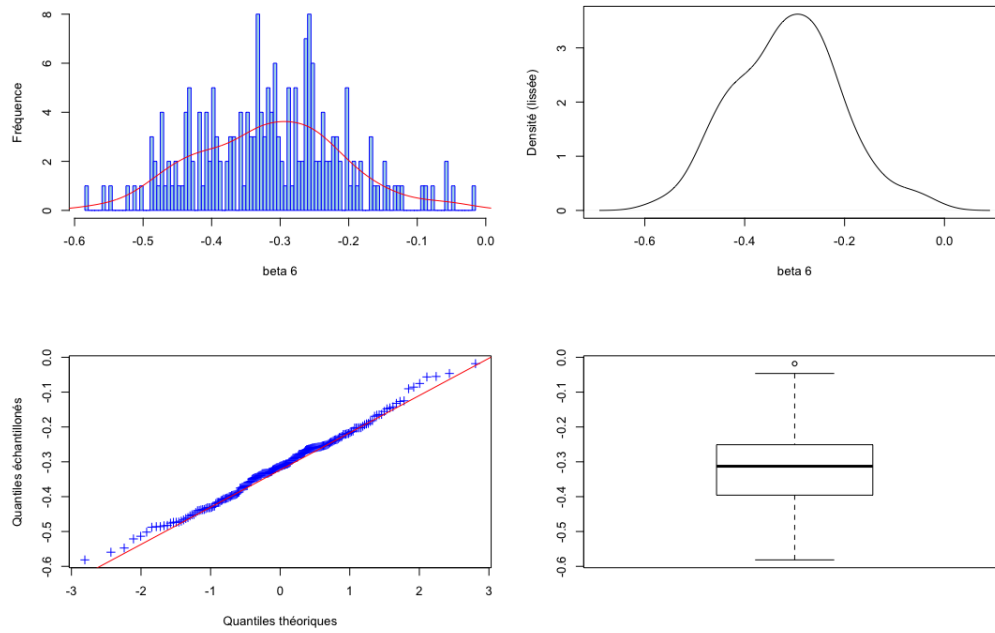


FIGURE C.6 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{6,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

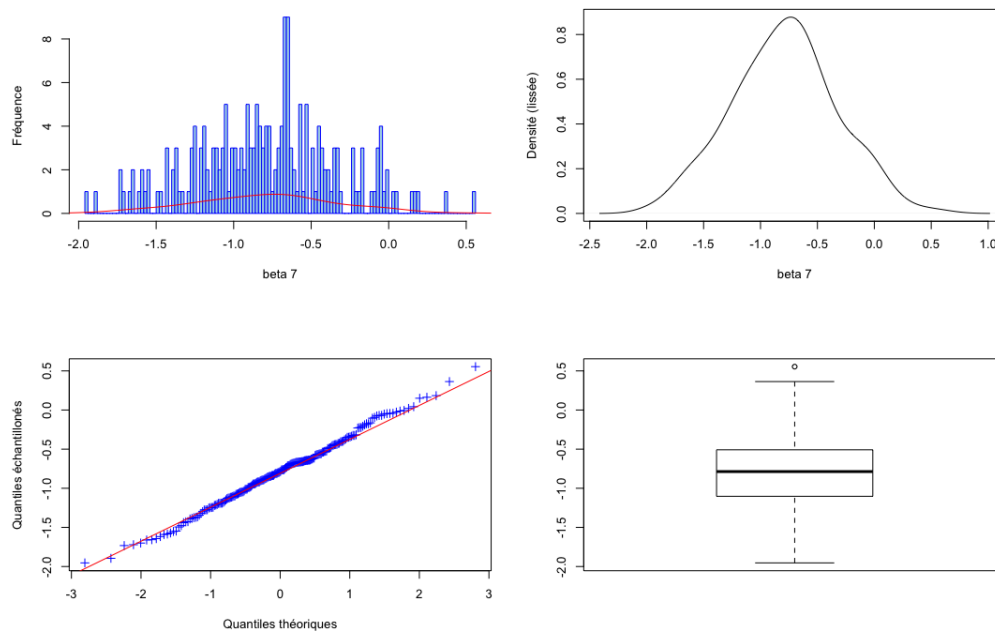


FIGURE C.7 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{7,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

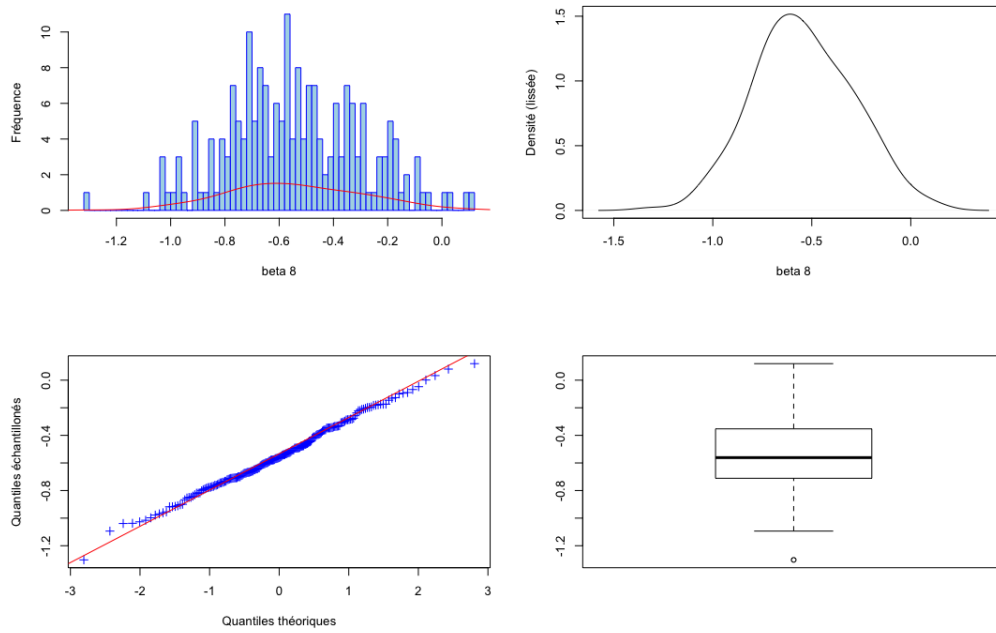


FIGURE C.8 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{8,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.

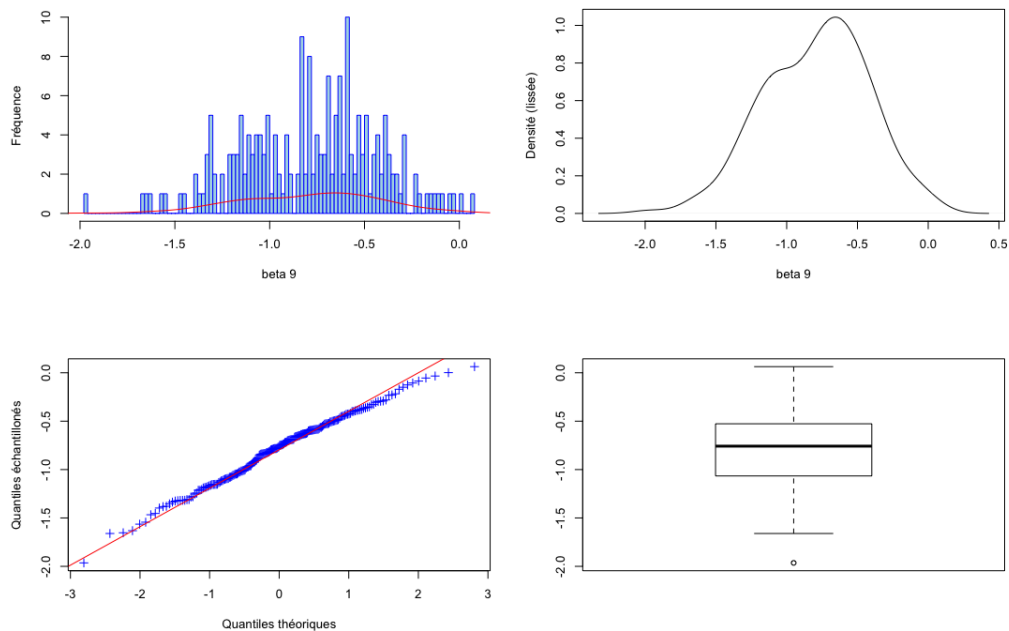


FIGURE C.9 – Histogramme, boxplot, q/q plot et densité lissée des  $\hat{\beta}_{9,b}$  basés sur  $B = 200$  ré-échantillonnages bootstrap.





Annexe D

Chapitre 5

TABLE D.1 – Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.33	0.72	0.06	0.63-0.81	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.86	0.42	0.07	0.37-0.48	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.17	0.31	0.07	0.27-0.36	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.06	1.06	0.03	1.01-1.11	0.03
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.24	1.28	0.04	1.17-1.39	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.37	1.44	0.08	1.24-1.68	< 0.01
Temps sur liste	$-5.77 \cdot 10^{-4}$	0.99	$4.64 \cdot 10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.63	1.88	0.02	1.79-1.97	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.30	10.00	0.09	8.46-11.83	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.18	1.20	0.07	1.04-1.39	0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.10	1.11	0.07	0.96-1.28	0.16
Super-Urgence (non vs oui)	0.89	2.44	0.25	1.49-3.97	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.13	0.88	0.03	0.83-0.93	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.31	1.36	0.03	1.28-1.44	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.26	1.29	0.02	1.23-1.36	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.40	1.49	0.04	1.38-1.61	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.64	1.89	0.02	1.81-1.98	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.59	0.55	0.31	0.30-1.01	0.06
Encéphalopathie (non vs oui)	0.40	1.49	0.03	1.42-1.57	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.07	1.07	0.03	1.01-1.14	0.02
Maladie (1 vs 3)	0.45	1.57	0.50	0.59-4.22	0.37
Maladie (1 vs 4)	-0.30	0.74	0.04	0.69-0.81	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.32	0.73	0.04	0.67-0.79	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.55	1.73	0.06	1.54-1.94	< 0.01

TABLE D.2 – Modèle de décès pré-greffe sans poids, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.31	0.73	0.09	0.61-0.88	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.84	0.43	0.09	0.36-0.52	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.15	0.32	0.11	0.26-0.39	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.06	1.06	0.04	0.99-1.15	0.10
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.25	1.29	0.06	1.14-1.45	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.31	1.36	0.12	1.08-1.71	0.01
Temps sur liste	$-5.35 \cdot 10^{-4}$	0.99	$6.68 \cdot 10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.64	1.90	0.04	1.77-2.03	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.23	9.32	0.13	7.25-11.97	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.19	1.21	0.11	0.99-1.49	0.07
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.11	1.12	0.11	0.91-1.38	0.30
Super_Urgence1	0.73	2.06	0.40	0.94-4.54	0.07
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.11	0.90	0.04	0.83-0.98	0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.32	1.37	0.04	1.26-1.49	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.25	1.28	0.03	1.20-1.37	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.42	1.52	0.06	1.36-1.70	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.63	1.87	0.03	1.75-2.00	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.41	0.66	0.42	0.29-1.51	0.33
Encéphalopathie (non vs oui)	0.39	1.48	0.04	1.37-1.59	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.08	1.08	0.04	0.99-1.17	0.08
Maladie (1 vs 3)	-0.58	0.56	1.05	0.07-4.41	0.58
Maladie (1 vs 4)	-0.30	0.74	0.06	0.66-0.83	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.32	0.73	0.06	0.64-0.82	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.58	1.79	0.08	1.52-2.11	< 0.01

TABLE D.3 – Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR = $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.17	0.85	0.02	0.81-0.88	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.75	0.47	0.02	0.45-0.49	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.09	0.34	0.03	0.32-0.35	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.10	1.11	0.01	1.09-1.13	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.38	1.47	0.01	1.43-1.51	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.04	0.96	0.03	0.91-1.01	0.11
Temps sur liste	-5.94 $10^{-4}$	0.99	2.20 $10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.99	2.69	0.01	2.64-2.75	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	0.78	2.18	0.08	1.88-2.53	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.37	1.44	0.03	1.36-1.52	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.14	1.14	0.03	1.08-1.21	< 0.01
Super-Urgence (non vs oui)	1.91	6.73	0.07	5.88-7.71	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.05	0.95	0.01	0.93-0.97	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.59	1.81	0.01	1.77-1.85	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.43	1.54	0.01	1.51-1.56	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.47	1.61	0.02	1.55-1.66	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.68	1.96	0.01	1.93-2.00	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-1.85	0.16	0.25	0.10-0.25	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	-0.09	0.92	0.04	0.85-0.99	0.03
Ascite (non vs oui)	-0.09	0.91	0.01	0.90-0.93	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.27	1.30	0.01	1.28-1.33	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.13	1.14	0.01	1.11-1.16	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-1.08	0.34	0.44	0.14-0.81	0.01
Maladie (1 vs 4)	0.01	1.01	0.02	0.98-1.05	0.50
Maladie (1 vs 5)	-0.01	0.99	0.01	0.96-1.02	0.44
Re-transplantation (non vs oui)	0.87	2.38	0.02	2.27-2.48	< 0.01

TABLE D.4 – Modèle de décès pré-greffe avec poids A, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.17	0.84	0.03	0.79-0.90	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.74	0.48	0.03	0.45-0.51	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.07	0.34	0.04	0.32-0.37	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.10	1.11	0.01	1.08-1.14	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.42	1.52	0.02	1.46-1.57	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.03	0.97	0.04	0.90-1.06	0.53
Temps sur liste	-5.98 $10^{-4}$	0.99	3.20 $10^{-5}$	0.99-0.99	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	1.01	2.75	0.02	2.67-2.83	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	0.64	1.90	0.12	1.51-2.38	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.38	1.46	0.04	1.35-1.58	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.13	1.14	0.04	1.06-1.24	< 0.01
Super-Urgence (non vs oui)	1.86	6.39	0.10	5.22-7.84	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.05	0.95	0.02	0.93-0.98	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.60	1.81	0.02	1.76-1.87	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.41	1.51	0.01	1.47-1.55	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.47	1.60	0.02	1.52-1.68	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.64	1.90	0.01	1.86-1.95	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-1.30	0.27	0.30	0.15-0.49	< 0.01
Ascite (non vs oui)	-0.09	0.91	0.01	0.89-0.94	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.24	1.27	0.01	1.23-1.30	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	0.12	1.13	0.02	1.09-1.17	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-2.17	0.11	0.98	0.02-0.77	0.03
Maladie (1 vs 4)	0.05	1.05	0.03	0.99-1.10	0.09
Maladie (1 vs 5)	-0.05	0.96	0.02	0.92-1.00	0.03
Re-transplantation (non vs oui)	0.94	2.57	0.03	2.41-2.73	< 0.01

TABLE D.5 – Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.19	0.83	0.06	0.73-0.94	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.68	0.51	0.07	0.45-0.58	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-0.97	0.38	0.07	0.33-0.44	< 0.01
Sexe(F vs M)	0.09	1.09	0.03	1.03-1.15	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.31	1.36	0.04	1.25-1.48	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.71	2.03	0.08	1.74-2.37	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.67	1.95	0.03	1.86-2.05	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.22	9.20	0.09	7.77-10.91	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.17	1.18	0.07	1.02-1.37	0.02
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.08	1.09	0.07	0.94-1.26	0.25
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.12	0.89	0.03	0.84-0.94	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.19	1.21	0.03	1.14-1.28	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.25	1.29	0.02	1.23-1.35	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.21	1.23	0.04	1.14-1.33	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.59	1.81	0.02	1.73-1.90	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.96	0.38	0.32	0.21-0.71	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.07	1.08	0.03	1.02-1.13	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.36	1.43	0.03	1.35-1.50	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.12	0.88	0.03	0.83-0.94	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	0.41	1.50	0.49	0.58-3.89	0.40
Maladie (1 vs 4)	-0.30	0.74	0.04	0.68-0.80	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.38	0.68	0.04	0.62-0.74	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.61	1.84	0.06	1.64-2.06	< 0.01

TABLE D.6 – Modèle de décès pré-greffe avec poids B, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.19	0.83	0.09	0.69-1.00	0.04
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.68	0.51	0.09	0.42-0.61	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-0.97	0.38	0.11	0.31-0.47	< 0.01
Sexe(F vs M)	0.09	1.10	0.04	1.01-1.18	0.02
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.31	1.36	0.06	1.21-1.53	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	0.66	1.93	0.12	1.53-2.45	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	0.68	1.97	0.04	1.83-2.12	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	2.14	8.50	0.13	6.59-10.96	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.17	1.19	0.11	0.96-1.47	0.11
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.09	1.09	0.11	0.88-1.35	0.41
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.11	0.90	0.04	0.83-0.98	0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.20	1.22	0.04	1.12-1.33	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.24	1.28	0.04	1.19-1.37	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	0.22	1.25	0.06	1.11-1.39	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.59	1.80	0.03	1.68-1.92	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	-0.90	0.41	0.46	0.17-0.99	0.05
Ascite (non vs oui)	0.06	1.07	0.04	0.99-1.15	0.08
Encéphalopathie (non vs oui)	0.34	1.41	0.04	1.30-1.52	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.12	0.89	0.05	0.81-0.97	0.01
Maladie (1 vs 3)	-0.66	0.52	1.04	0.07-3.96	0.52
Maladie (1 vs 4)	-0.31	0.73	0.06	0.65-0.82	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	-0.39	0.68	0.06	0.60-0.77	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	0.65	1.91	0.08	1.62-2.25	< 0.01



TABLE D.7 – Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 7 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.19	0.82	$4.65 \cdot 10^{-3}$	0.82-0.83	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.97	0.38	$4.81 \cdot 10^{-3}$	0.38-0.38	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq 40$ )	-1.24	0.29	0.01	0.29-0.29	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.51	1.66	$2.32 \cdot 10^{-3}$	1.66-1.67	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.60	1.83	$3.00 \cdot 10^{-3}$	1.82-1.84	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.16	0.85	0.01	0.84-0.86	< 0.01
Temps sur liste	$1.02 \cdot 10^{-3}$	1.00	$3.17 \cdot 10^{-6}$	1.00-1.00	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	2.10	8.19	0.01	8.10-8.28	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	1.89	6.61	0.06	5.84-7.48	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.65	1.91	0.01	1.89-1.93	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.41	1.50	0.01	1.48-1.52	< 0.01
Super-Urgence (non vs oui)	3.34	28.21	0.02	27.18-29.28	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.30	0.74	$2.43 \cdot 10^{-3}$	0.74-0.74	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.75	2.11	$2.35 \cdot 10^{-3}$	2.10-2.12	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.37	1.45	$2.15 \cdot 10^{-3}$	1.44-1.45	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	-0.52	0.60	0.01	0.59-0.60	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.87	2.39	$1.93 \cdot 10^{-3}$	2.38-2.40	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	0.52	1.69	0.02	1.62-1.75	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	0.40	1.50	0.01	1.48-1.52	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.22	1.24	$2.02 \cdot 10^{-3}$	1.24-1.25	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.32	1.37	$2.10 \cdot 10^{-3}$	1.37-1.38	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.03	0.97	$2.52 \cdot 10^{-3}$	0.97-0.98	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-4.06	0.02	0.43	0.01-0.04	< 0.01
Maladie (1 vs 4)	1.03	2.80	0.01	2.77-2.83	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	0.58	1.78	$2.85 \cdot 10^{-3}$	1.77-1.79	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	1.06	2.89	0.01	2.86-2.91	< 0.01

TABLE D.8 – Modèle de décès pré-greffe avec poids C, pour intervalles de 15 jours. Les maladies sont classées comme indiqué dans le tableau A.3.

Variables	Estimation de $\beta$	HR= $\exp(\beta)$	Écart-type de $\beta$	IC 95%	$p$
Albuminémie (< 20 vs 20-29)	-0.10	0.91	0.01	0.90-0.92	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs 30-39)	-0.87	0.42	0.01	0.41-0.42	< 0.01
Albuminémie (< 20 vs $\geq$ 40)	-1.12	0.33	0.01	0.32-0.33	< 0.01
Sexe (F vs M)	0.54	1.72	$3.35 \cdot 10^{-3}$	1.71-1.73	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs hôpital)	0.62	1.86	$4.33 \cdot 10^{-3}$	1.85-1.88	< 0.01
Statut d'hospitalisation (domicile vs soins intensifs)	-0.32	0.73	0.01	0.71-0.74	< 0.01
Temps sur liste	$1.04 \cdot 10^{-3}$	1.00	$4.52 \cdot 10^{-6}$	1.00-1.00	< 0.01
MELD (6-15 vs 16-30)	2.16	8.66	0.01	8.52-8.81	< 0.01
MELD (6-15 vs > 30)	1.89	6.65	0.09	5.53-8.00	< 0.01
IMC (< 18.5 vs 18.5-25)	0.66	1.93	0.01	1.90-1.97	< 0.01
IMC (< 18.5 vs > 25)	0.38	1.47	0.01	1.44-1.50	< 0.01
Super-Urgence (non vs oui)	3.32	27.77	0.03	26.33-29.29	< 0.01
Âge (< 50 vs 50-60)	-0.28	0.76	$3.51 \cdot 10^{-3}$	0.75-0.76	< 0.01
Âge (< 50 vs > 60)	0.75	2.12	$3.39 \cdot 10^{-3}$	2.11-2.14	< 0.01
Diabète (non vs oui)	0.34	1.41	$3.09 \cdot 10^{-3}$	1.40-1.42	< 0.01
Antécédents de tumeur (non vs oui)	-0.54	0.58	0.01	0.57-0.59	< 0.01
Natrémie (136-146 vs < 136)	0.85	2.33	$2.77 \cdot 10^{-3}$	2.32-2.34	< 0.01
Natrémie (136-146 vs > 146)	0.68	1.97	0.02	1.88-2.07	< 0.01
Dialyse (non vs oui)	0.38	1.46	0.01	1.44-1.49	< 0.01
Ascite (non vs oui)	0.23	1.26	$2.92 \cdot 10^{-3}$	1.26-1.27	< 0.01
Encéphalopathie (non vs oui)	0.30	1.35	$3.04 \cdot 10^{-3}$	1.34-1.36	< 0.01
Maladie (1 vs 2)	-0.02	0.98	$3.65 \cdot 10^{-3}$	0.97-0.98	< 0.01
Maladie (1 vs 3)	-4.96	0.01	0.94	0.001-0.04	< 0.01
Maladie (1 vs 4)	1.10	3.01	0.01	2.97-3.06	< 0.01
Maladie (1 vs 5)	0.58	1.79	$4.15 \cdot 10^{-3}$	1.77-1.80	< 0.01
Re-transplantation (non vs oui)	1.19	3.30	0.01	3.25-3.34	< 0.01

## Modèles d'appariement du greffon à son hôte, gestion de file d'attente et évaluation du bénéfice de survie en transplantation hépatique à partir de la base nationale de l'Agence de la Biomédecine.

**Résumé :** La transplantation hépatique (TH) est la seule intervention possible en cas de défaillance hépatique terminale. Une des limitations majeures à la TH est la pénurie d'organes. Pour pallier ce problème, les critères de sélection des donneurs ont été élargis avec l'utilisation de foie de donneurs dits "critères étendus" (extended criteria donor (ECD)). Cependant, il n'existe pas de définition univoque de ces foies ECD. Un score donneur américain a donc été mis en place : le Donor Risk Index (DRI), pour qualifier ces greffons. Mais à qui doit-on donner ces greffons "limités"? En effet, une utilisation appropriée des greffons ECD pourrait réduire la pénurie d'organes. Le but de cette thèse est d'établir un nouveau système d'allocation des greffons qui permettrait à chaque greffon d'être transplanté au candidat dont la transplantation permettra le plus grand bénéfice de survie et d'évaluer l'appariement entre donneurs et receveurs en tenant compte des greffons ECD.

La première étape a consisté à effectuer une validation externe du DRI ainsi que du score qui en découle : l'Eurotransplant-DRI. Toutefois la calibration et la discrimination n'étaient pas maintenues dans la base française. Un nouveau score pronostique donneur a donc été élaboré : le DRI-Optimatch, à l'aide d'un modèle de Cox donneur ajusté sur les covariables receveur. Le modèle a été validé par bootstrap avec correction de la performance par l'optimisme.

La seconde étape consista à explorer l'appariement entre donneur et receveur afin d'attribuer les greffons ECD de manière optimale. Il a été tenu compte des critères donneurs et receveurs, tels qu'évalués par le DRI-Optimatch et par le MELD (Model for End-stage Liver Disease, score pronostique receveur), respectivement. La méthode de stratification séquentielle retenue s'inspire du principe de l'essai contrôlé randomisé. Nous avons alors estimé, à l'aide de rapport de risques, quel bénéfice de survie un patient donné (repéré à l'aide du MELD) pourrait avoir avec un greffon donné (repéré à l'aide du DRI-Optimatch) en le comparant avec le groupe de référence composé des patients (même MELD), éligibles à la greffe, restés sur liste dans l'attente d'un meilleur greffon (DRI-Optimatch plus petit).

Dans une troisième étape, nous avons développé un système d'allocation basé sur le bénéfice de survie alliant deux grands principes dans l'allocation de greffons; l'urgence et l'utilité. Dans ce type de système, un greffon alloué est attribué au patient avec la plus grande différence entre la durée de vie post-transplantation prédite et la durée estimée sur la liste d'attente pour un donneur spécifique. Ce modèle est principalement basé sur deux modèles de Cox : un pré-greffe et un post-greffe. Dans ces deux modèles l'évènement d'intérêt étant le décès du patient, pour le modèle pré-greffe, la censure dépendante a été prise en compte. En effet, sur liste d'attente le décès est bien souvent censuré par un autre évènement : la transplantation. Une méthode dérivée de l'Inverse Probability of Censoring Weighting a été utilisée pour pondérer chaque observation. De plus, données longitudinales et données de survie ont aussi été utilisées. Un modèle "en partie conditionnel", permettant d'estimer l'effet de covariables dépendantes du temps en présence de censure dépendante, a été utilisé pour modéliser la survie pré-greffe. Après avoir développé un nouveau système d'allocation, la quatrième et dernière étape, nous a permis de l'évaluer à travers de simulation d'évènement discret ou DES : Discrete Event Simulation.

**Mots-clefs :** Score pronostique, Validation interne, Validation externe, Stratification séquentielle, Inverse Probability of Censoring Weighting, Modèle en partie conditionnel, Discrete event simulation.

## Liver transplantation graft-to-recipient matching models, queue management and evaluation of the survival benefit: study based on the Agency of Biomedicine national database.

**Abstract:** Liver transplantation (LT) is the only life-saving procedure for liver failure. One of the major impediments to LT is the shortage of organs. To decrease organ shortage, donor selection criteria were expanded with the use of extended criteria donor (ECD). However, an unequivocal definition of these ECD livers was not available. To address this issue, an American Donor Risk Index (DRI) was developed to qualify those grafts. But to whom should those ECD grafts be given? Indeed, a proper use of ECD grafts could reduce organ shortage. The aim of this thesis is to establish a new graft allocation system which would allow each graft to be transplanted in the candidate whose LT will allow the greatest survival benefit; and to evaluate the matching between donors and recipients taking into account ECD grafts.

The first step was the external validation of the DRI as well as the resultant Eurotransplant-DRI score. However, calibration and discrimination were not maintained on the French database. A new prognostic donor score: the DRI-Optimatch was then developed using a Cox donor model with adjustment on recipient covariates. The model was validated by bootstrapping with correction of the performance by the optimism.

The second step was to explore the matching between donors and recipients in order to allocate ECD grafts optimally. Consideration should be given to the donor and recipient criteria, as assessed by the DRI-Optimatch and the Model for End-stage Liver Disease (MELD), respectively. The sequential stratification method retained is based on the randomized controlled trial principle. We then estimated, through hazard ratios, the survival benefit for different categories of MELD and DRI-Optimatch compared against the group of candidates remaining on the wait list (WL) and waiting for a transplant with a graft of better quality (lower DRI-Optimatch).

In the third step, we have developed an allocation system based on survival benefit combining the two main principles in graft allocation; urgency and utility. In this system, a graft is allocated to the patient with the greatest difference between the predicted post-transplant life and the estimated waiting time for a specific donor. This model is mainly based on two Cox models: pre-LT and post-LT. In these two models the event of interest being the death of the patient, for the pre-graft model, the dependent censoring was taken into account. Indeed, on the WL, death is often censored by another event: transplantation. A method derived from Inverse Probability of Censoring Weighting was used to weight each observation. In addition, longitudinal data and survival data were also used. A partly conditional model, to estimate the effect of time-dependent covariates in the presence of dependent censoring, was therefore used for the pre-LT model.

After developing a new allocation system, the fourth and final step was to evaluate it through Discrete Event Simulation (DES).

**Keywords:** Prognostic score, Internal validation, External validation, Sequential stratification, Inverse Probability of Censoring Weighting, Partly conditional model, Discrete event simulation

