



HAL
open science

Apport de la géographie de la santé et de la modélisation spatiale aux problématiques d'attribution des organes en transplantation

Florian Bayer

► **To cite this version:**

Florian Bayer. Apport de la géographie de la santé et de la modélisation spatiale aux problématiques d'attribution des organes en transplantation. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR006 . tel-04090738

HAL Id: tel-04090738

<https://theses.hal.science/tel-04090738>

Submitted on 6 May 2023

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.

Apport de la géographie de la santé et de la modélisation spatiale aux problématiques d'attribution des organes en transplantation

*Health geography and spatial modelling contribution to
organ allocation challenges in transplantation*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 École doctorale de Santé Publique EDSP
Spécialité de doctorat : Recherche clinique, innovation technologique,
santé publique
Graduate School : Santé publique, Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche de l'Agence de la biomédecine, sous
la direction de Christian JACQUELINET, Docteur

Thèse soutenue à l'Institut de Géographie, le 05 mai 2022, par

Florian BAYER

Composition du jury

Karen Leffondré Université de Bordeaux, INSERM U1219-BPH Equipe Biostatistique	Présidente & Examinatrice
Joël Boulier Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne Géographie-Cité UMR 8504	Rapporteur & Examineur
Philippe Tuppin Dr, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Tra- vailleurs Salariés	Examineur
Olaf Mercier Pr, Hôpital Marie Lannelongue	Examineur
Michel Tsimaratos Pr, Université Aix-Marseille	Examineur
Christian Jacquelinet Dr, Agence de la biomédecine	Directeur de thèse

Remerciements

Cette thèse a pu être menée à temps partiel au sein de l'Agence de la biomédecine. Je tiens donc à remercier toutes les personnes ayant permis et soutenu ces travaux : Madame la Directrice Générale de l'Agence de la biomédecine, Emmanuelle Cortot-Boucher; les Directeurs Généraux chargés des ressources Messieurs Hugo Gilardi et Marc Destenay; les Directeurs Généraux médicaux et scientifiques les Professeurs Yves Perrel et Michel Tsimaratos qui a rejoint l'Agence au moment du rendu de cette thèse, ainsi que le docteur Karim Laouabdia-Sellami. Je tiens également à remercier la Direction des Ressources Humaines pour leur aide administrative, en particulier Caroline Orsini et Marie-Charlotte Païtard. Toujours pour son aide et sa grande disponibilité, je tiens à remercier Soraya Sekouri, l'assistante du pôle REIN - Simulation - Cartographie.

Je tiens ensuite à exprimer mes plus vifs remerciements au Docteur Christian Jacquelinet pour l'encadrement de cette thèse et d'avoir fait confiance en 2008 à un stagiaire de Master 2 afin de développer un nouveau modèle de répartition géographique des greffons. Modèle qui était l'une des principales motivations de cette thèse. Nos collaborations me permettent encore aujourd'hui d'apprendre de nouveaux concepts et méthodes scientifiques en santé publique.

Je souhaite remercier Karen Leffondré, Professeure des universités en Biostatistique à l'ISPED et Joël Boulier, Maître de Conférences en Géographie à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne de me faire l'honneur de relire cette thèse et d'en être les rapporteurs. J'adresse également mes plus chaleureux remerciements au Professeur Olaf Mercier, au Professeur Michel Tsimaratos et au Docteur Philippe Tuppin d'avoir accepté d'être membre du jury de soutenance de cette thèse.

Je dois de nombreux acquis en statistique et santé publique à l'ensemble de mes collègues de l'Agence de la biomédecine, qui ont participé aux études présentées dans cette thèse et qui ont été de précieux conseils et soutiens : Nasser Al Hawajeri, Corinne Antoine, Benoît Audry, Katell Bernois, Christelle Cantrelle, Richard Dorent, Carine Jasseron, Céline Lange, Mathilde Lassalle, Camille Legeai, Gaëlle Lemardeley et Gaëlle Santin. J'ai par ailleurs une pensée particulière pour deux personnes de notre couloir biostatistique : mon ancienne responsable et notre experte en statistique, Emilie Savoye, qui m'a toujours soutenu dans mon parcours professionnel et qui m'a permis de développer mes connaissances en statistique et méthode de travail. Et Cécile Couchoud, qui m'a poussé à réaliser cette thèse, jamais avare de bons conseils et d'idées d'études. Je tiens également à remercier les membres du PNRG, notamment Olivier Huot, François Kerbaul et Géraldine Malaquin, de nouveau pour leurs précieux savoirs et pour m'avoir fait confiance sur de nombreux sujets traités dans cette thèse. Merci à messieurs Garrigue-Guyonnaud, Martinez, Alvarez, Jean, Pavageau, Sauvecanne et Zeglil pour leurs informations et connaissances sur les hélicoptères et les drones.

Un grand remerciement à mes collègues du Pôle Qualité des Données et du Pôle Infoservice, singu-

lièrement Antonio Sequeira pour sa grande disponibilité, son soutien constant et avec qui j'ai beaucoup appris en gestion de projet informatique. J'exprime aussi mes remerciements à notre ancienne Directrice Générale, madame Emmanuelle Prada-Bordenave, qui m'a permis de me faire une place à l'Agence de la biomédecine et qui m'a toujours soutenu dans mes travaux, notamment lors de la mise en place du modèle gravitaire en greffe hépatique. Une pensée particulière pour Anna Pardal, Marion Duret et Nadine Ribet-Reinhart pour nos années au Pôle Évaluation. Enfin, un grand merci au Professeur René Ecochard, notamment pour nos échanges sur la topologie et, à ma grande joie, sur sa maîtrise du modèle gravitaire.

Merci à l'équipe Reins et Cœur du CESP, notamment Bénédicte, Elodie, Marie et Natalia pour leur accueil du vendredi et la répétition de la soutenance, ainsi qu'aux membres de l'Ecole Doctorale de Santé Publique, pour leur soutien constant à tous les doctorants. Merci à Anne Fouillet pour ses conseils et sa bienveillance en tant que tutrice de cette thèse.

J'ai par ailleurs une pensée pour mes enseignants sans qui je ne me serais sans doute jamais intéressé à la géographie et à la géographie quantitative : Stéphane Angles, Myriam Baron, Joël Boulier, Claude Grasland, Christian Grataloup, Hélène Mathian, Antonine Ribardière, Marc Ternisien et évidemment Christine Zanin. Toujours dans le monde universitaire, merci à tous mes stagiaires et étudiants. Enfin, beaucoup de remerciements à ma famille, ma mère, mon père, ma sœur, mon beau-frère, mes nièces, Audrey et Michel; à mes amis du lycée Alexandre, Arnaud, Cyril, Édouard, Henri, Kevin et Sébastien; à mes amis de l'université Audrey, Aurélie, Cécile, Frédérique, Ludivine et Manu. Et plus que tout, à Marina et Thomas, notre fils né durant cette thèse et futur grand frère.

Valorisation des travaux de thèse

Articles publiés

- Bayer, F, Audry, B, Antoine, C, Jasseron, C, Legeai, C, Bastien, O, et al. Removing Administrative Boundaries Using a Gravity Model for a National Liver Allocation System. *Am J Transpl* (2021) 21(3) :1080–91. doi :10.1111/ajt.16214
- Bayer F, Dorent R, Cantrelle C, Legeai C, Kerbaul F and Jacquelinet C (2022) France’s New Lung Transplant Allocation System : Combining Equity With Proximity by Optimizing Geographic Boundaries Through the Supply/Demand Ratio. *Transpl Int* 35 :10049. doi : 10.3389/ti.2022.10049
- Dorent, R, Jasseron, C, Audry, B, Bayer, F, Legeai, C, Cantrelle, C, et al. New French Heart Allocation System : Comparison with Eurotransplant and US Allocation Systems. *Am J Transpl* (2020) 20(5) :1236–43. doi :10.1111/ajt.15816

Communication orales

- Bayer, F., Audry, B., Jacquelinet, C. Using a gravity model for organ allocation in France. 17th International Medical Geography Symposium. Du 2 au 7 Juillet 2017.
- Bayer, F. Comment optimiser les transports d’organes et d’équipes ? Symposium de la fédération de transplantation Sorbonne université. 15 Mars 2022.

Communication affichée

- Bayer, F., Audry, B., Antoine, C., Jasseron, C., Legeai, C., Bastien, O., & Jacquelinet, C. (2019, April). Moving from Local Allocation to National Allocation Using Gravity Model. *American Journal of Transplantation* (Vol. 19, pp. 992-992). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA : Wiley.
- Bayer, F., Jacquelinet, C. Cantrelle, C. Legeai, C., Kerbaul, F., & Dorent, R. (2022, April). Impact of the New French Lung Allocation System on Geographic Disparities : The 3-month Results. ISHLT 2022

Table des matières

Remerciements	i
Valorisation des travaux de thèse	iii
Table des matières	v
Table des figures	ix
Liste des tableaux	xiii
Glossaire	xv
Liste des abréviations	xix
Contexte et motif à agir	1
La greffe d'organes : une pénurie qui impose un choix des receveurs	1
Des règles de répartition basées sur des critères médicaux et géographiques	3
Motifs à agir et objectifs de la thèse	6
Résumé des questions scientifiques abordées	11
État de l'art	13
État de l'art	15
Géographie et géographie de la santé	17
Le prélèvement et la greffe d'organes en France	23
La géographie dans une organisation en charge de la transplantation	31
Populations et données	35
Populations et données	37
Cristal	37

SESAME	39
Le référentiel géographique de l'Agence de la biomédecine	40
Cas d'étude	41
1 Optimisation des zones de prélèvement pour l'attribution des greffons	45
1.1 Contexte	46
1.1.1 La greffe pulmonaire : augmentation de l'activité et faible pénurie	46
1.1.2 Le LAS, un score d'allocation international non probant en France	46
1.1.3 Une allocation des greffons aux équipes	46
1.1.4 Une disparité spatiale entre les donneurs et les receveurs pulmonaires	47
1.2 Motifs à agir	48
1.2.1 Un processus d'allocation des greffons ralenti	48
1.2.2 Des réseaux de prélèvement historiquement hétérogènes	48
1.2.3 Qui conduisent à une hétérogénéité du nombre de propositions par équipe	48
1.3 Solution proposée : des réseaux optimisés	50
1.4 Méthode et outils	50
1.4.1 Principe général : homogénéiser un indicateur d'offre et de besoins sur une zone	50
1.4.2 Algorithme mis en place	51
1.4.3 Méthode d'évaluation des nouveaux réseaux de prélèvement pulmonaires	54
1.5 Résultats	55
1.5.1 Rééquilibrage de l'offre de greffons et des besoins des réseaux locaux	55
1.5.2 Évaluation six mois après la mise en place des nouvelles règles	59
1.6 Discussion	61
1.6.1 Avantages de cette nouvelle méthode	61
1.6.2 Limites et perspectives	63
1.7 Conclusion	65
2 Optimisation de la distance continue dans les règles d'allocation	67
2.1 Contexte	67
2.1.1 La greffe hépatique en France	67
2.1.2 Le score foie pour réduire la mortalité sur liste d'attente en favorisant la greffe « juste-à-temps »	68
2.1.3 Ancien modèle distance continu avec une gestion de la distance additive	68

2.2	Motifs à agir	70
2.2.1	Le local comme une limite d'accès aux greffons	70
2.2.2	Limitations du principe du juste-à-temps	71
2.3	Solution proposée	72
2.4	Méthodes et outils	72
2.4.1	Les outils de l'interaction spatiale	72
2.4.2	Mise en place du modèle gravitaire dans les règles d'allocation	74
2.5	Évaluation des effets du modèle gravitaire	80
2.5.1	Population et méthodes	80
2.5.2	Résultats : mortalité sur liste d'attente	82
2.5.3	Résultats sur l'allocation	84
2.5.4	Résultats : survie post-greffe	85
2.6	Discussion	86
2.6.1	Avantages du modèle gravitaire	86
2.6.2	Limites	88
2.6.3	Perspectives	90
2.6.4	Conclusion	92
3	Optimisation du transport d'organes par hélicoptère et drone	93
3.1	Contexte	93
3.1.1	L'ischémie en transplantation	94
3.1.2	Le transport des organes	96
3.2	Motifs à agir : Les difficultés liées au prélèvement et au transport en greffe d'organes	96
3.2.1	La « nationalisation » des règles de répartition	96
3.2.2	Une augmentation de la distance décorrélée de la durée d'ischémie?	97
3.2.3	Des difficultés logistiques dans l'organisation nocturne du prélèvement	99
3.2.4	Des distances trop courtes pour l'avion, trop longues pour l'ambulance	99
3.3	Solutions proposées	100
3.3.1	L'hélicoptère : un vecteur non exploité pour le transport d'organes en France	100
3.3.2	Les drones : des solutions potentielles sur les courtes distances	101
3.3.3	Solutions proposées	101
3.4	Méthodes et outils	101
3.4.1	Principe général : calcul de l'ischémie froide attendue	101
3.4.2	Le calcul des trajets à l'aide d'un distancier	104

3.4.3	Évaluation de l'utilisation des nouveaux vecteurs aériens	108
3.5	Résultats	110
3.5.1	Effets sur le temps de transport tous organes confondus	110
3.5.2	Effets sur l'ischémie froide attendue tous organes confondus	111
3.5.3	Modèle prédictif de survie post-greffe cardiaque	111
3.6	Discussion	114
3.6.1	Une réduction de la durée d'ischémie froide essentiellement pour les transports hélicoptérés	114
3.6.2	Limites et perspectives	115
3.6.3	Comment développer l'utilisation de l'hélicoptère pour le transport d'organes en France?	118
3.6.4	Les drones, une perspective à moyen et long terme	121
3.6.5	Conclusion	121
	Discussion générale	123
	Discussion générale	125
	Rappel des enjeux	125
	Le choix du receveur : efficacité, équité, faisabilité	126
	Allouer un greffon dans des zones géographiques discrètes	127
	Allouer un greffon avec une gestion de la distance continue	130
	Utiliser les outils de la géomatique pour réduire la durée d'ischémie froide	133
	Perspectives	137
	Annexes	141
	Annexe 1 : Logigramme du processus d'allocation des îlots de Langerhans	143
	Annexe 2 : Fonction de création des combinaisons uniques	144
	Annexe 3 : Méthodologie de pondération des vitesses sur le distancier	145
	Bibliographie	147
	Bibliographie	149

Table des figures

1	Donneurs, inscrits, greffés et décédés sur liste en France depuis 2010	2
2	Les établissements autorisés au prélèvement d'organes au 31/12/2020	24
3	Évolution du prélèvement par type de donneurs en France depuis 2010	25
4	Les équipes de greffe adultes autorisées au 31/12/2020	26
5	Évolution du nombre de greffes en France depuis 2010	27
6	Départements de résidence et d'inscription en greffe rénale et hépatique entre 2016 et 2019	28
7	Extraction et affichage de l'information géographique dans un SIG	33
8	Tableau de bord de suivi en temps réel des machines à perfusion développé en parallèle de cette thèse pour le PNRG	34
9	L'ancienne séquence d'allocation des greffons pulmonaires en France	47
10	Disparités spatiales de l'offre et des besoins en greffe pulmonaire entre 2013 et 2018	47
11	Nombre de greffons pulmonaires greffés par modalités d'allocation entre 2013 et 2018	48
12	Les réseaux de prélèvement pulmonaire jusqu'en 2020	49
13	Nombre de greffons pulmonaires proposés pour un candidat entre 2013 et 2018 . .	49
14	Illustrations du principe d'équilibrage des zones de prélèvement en fonction de l'offre et des besoins	51
15	Nombre de combinaisons uniques possibles par équipe de transplantation pulmonaire	53
16	Les modèles optimisés des réseaux de prélèvement pulmonaire	57
17	Ancienne et nouvelle séquence d'allocation des greffons pulmonaires	58
18	Survie à trois mois avant et après la modification du modèle géographique de l'allocation des greffons pulmonaires. A - Incidence cumulée des décès sur liste ou retrait de liste pour aggravation et de transplantation. B - Survie post-greffe à trois mois .	60
19	La fonction de la distance et les coefficients correcteurs K de l'ancien modèle géographique du score foie	69
20	Définition des coefficients correcteurs K en fonction de la position géographique de l'équipe de transplantation	69

21	Illustration du choix restreint de donneurs avec une allocation à l'équipe	70
22	Part du local pour l'ensemble des greffes hépatiques entre janvier 2007 et février 2011	71
23	Illustration des principes de l'interaction spatiale	73
24	Illustration du modèle gravitaire appliqué au score foie	75
25	Calage du frein de la distance avec une régression de Poisson sur les données observées des allocations au score foie et au local entre 2007 et 2010	76
26	Illustration de l'ancienne fonction de la distance du score foie et de la fonction exponentielle modifiée	78
27	Illustration en 3 dimensions des zones d'attraction des équipes de greffe hépatique <i>Ceteris paribus</i>	79
28	Illustration en 3 dimensions des zones d'attraction des équipes de greffe hépatique. Panel A : ancien modèle géographique. Panel B : modèle gravitaire	79
29	Flow chart de l'inclusion et de l'exclusion des patients pour l'évaluation des effets du modèle gravitaire	81
30	Broken-Line Regression du taux d'incidence des décès ou retraits de liste pour aggravation	83
31	Probabilité d'évènements de transplantation et des décès ou retraits de liste par classe de MELD à l'inscription	83
32	Distribution par classe de MELD des distances d'allocation pour les cirrhoses isolées avant et après le modèle gravitaire	85
33	Survie post-greffe à 3 ans non ajustée et ajustée sur l'intubation et le DFG	87
34	Les composantes de la durée d'ischémie froide	94
35	Impact de la durée d'ischémie froide sur la survie des greffons cardiaques aux USA entre juin 2011 et 2016 (source ISHLT 2018)	95
36	Évolution des distances moyennes de greffe à partir de DDME	98
37	Évolution des durées d'ischémie froides moyennes pour les greffes à partir de DDME	98
38	Quels modes de transport entre 100 et 300 km?	99
39	Évaluation des distances entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe entre 2015 et 2019 par organe	100
40	Répartition des distances parcourues par avion dans le marché UniHA des équipes de greffe entre 2015 et 2020	103
41	Répartition par organe des distances parcourues par avion dans le marché UniHA des équipes de greffe entre 2015 et 2020	103
42	Exemples d'informations géographiques utilisées pour la construction du distancier	105
43	Cessna C510 et Airbus Helicopters EC135	106

44	Exemple de trajet par hélicoptère entre Saint-Nazaire et Tours	107
45	Photographies aériennes du CH Sambre Avesnois en 2004 et 2009	108
46	Répartition des ischémies froides observée et simulées par classes de distance et modes de transport hors local strict et plus de 300 km (minimum, écart-type, moyenne, maximum)	112
47	Courbes de survie à un an avec et sans hélicoptère, sur la distance 100 à 200 km en greffe cardiaque, après ajustements à l'aide d'un modèle prédictif de Cox ajusté sur la durée d'ischémie froide, l'âge du donneur et antécédents de cancer du receveur .	113
48	Exposition « Aviateurs engagés », caserne Napoléon Paris, septembre 2017.	122
49	D'où viennent les greffons rénaux greffés à partir des réseaux locaux de prélèvement en Île-de-France entre 2016 et 2019?	134
50	Exemple d'utilisation des flux d'inscriptions en greffe rénale pour déterminer des regroupements homogènes	135
51	Proposition de logigramme pour le processus d'allocation des îlots de langerhans .	143
52	Méthodologie de pondération des vitesses sur les tronçons de routes du distancier	145

Liste des tableaux

1	Exemple de combinaisons uniques possibles $n = \{A, B, C, D\}$ et $k = \{1, 2, 3\}$.	52
2	Exemple de calculs des ratios pour chaque combinaison possible	53
3	Comparaison des ratios des réseaux optimisés de prélèvement pulmonaire	56
4	Mesure des changement avant et après la modification du modèle géographique de l'allocation des greffons pulmonaires à partir de donneurs DDME	59
5	Cause-specific hazard ratio de transplantation et des décès ou retraits de liste pour aggravation	84
6	Analyse univariée pour les malades transplantés avant et après la mise en place du modèle gravitaire	85
7	Analyse de la mortalité à 3 ans post-transplantation pour les allocations au score foie à l'aide d'un modèle de Cox	87
8	Caractéristiques des vecteurs aériens utilisées dans le distancier	106
9	Temps de trajets moyens simulés entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe par modalité de transport tous organes confondus (minute)	110
10	Répartition de la part des décès à un an et des ischémies moyennes par classe de distance sur la cohorte d'étude entre 2015 et 2019 en greffe cardiaque	113
11	Mesure de l'effet de l'ischémie froide sur la survie post-greffe à un an par un modèle de Cox chez les malades greffés de cœur entre 2015 et 2019 entre 100 et 200 km de l'équipe de greffe	113

Glossaire

Plusieurs termes et concepts sont utilisés dans ce manuscrit. Ce glossaire -placé en début de manuscrit- est destiné aux non-initiés d'un des domaines couverts par cette thèse : géographie, épidémiologie ou santé publique. Il permet d'aborder succinctement certaines notions clés.

Définition 1. Analyse de survie

L'analyse de survie fait partie des outils de l'épidémiologie et des biostatistiques permettant de déterminer le moment où un événement attendu va intervenir pour un individu. Dans le cas de cette thèse, cet événement est fréquemment le décès d'un patient. Il permet de calculer sa durée de survie depuis qu'il est inscrit sur la liste nationale d'attente et plus généralement d'estimer combien de malades sont encore vivants après un an passé sur liste depuis leur inscription ou après avoir été greffés. Pour cela, l'estimateur de survie de Kaplan-Meier est utilisé dans cette thèse [125]. Plusieurs événements concurrents peuvent également survenir, par exemple le décès sur liste ou la transplantation. Dans ce cas, c'est l'estimateur d'Aalen-Johansen qui peut être utilisé sous la forme de probabilité d'événements [2].

Ces événements peuvent être représentés sous la forme de courbes de survie. Pour l'estimateur de survie de Kaplan-Meier, la courbe commence à 100 % de patients vivants au début de l'étude, avant de décroître en fonction des décès. Pour l'incidence cumulée, la courbe croît lorsqu'un nouvel événement se produit (décès ou greffe). Des tests de significativités comme le log-rank test permettent de comparer les résultats de ces analyses.

Enfin, il est possible de modéliser cette survie à l'aide par exemple d'un modèle de Cox (Cox proportional-hazards model [49]). Ce modèle consiste à réaliser une régression mesurant les liens entre la survie et des covariables; généralement des données individuelles continues ou parfois discrètes. L'effet de ces variables dans le modèle est mesuré par un Hazard Ratio (HR). Dans le cas d'une analyse de survie, un HR inférieur à 1 est protecteur, inversement lorsqu'il est supérieur à 1. Son intervalle de confiance permet de juger de la significativité du résultat.

Comme toujours en statistique, ces méthodes s'appliquent dans un cadre spécifique et avec des diagnostics précis sur les sorties permettant de valider leur utilisation. Ces points méthodologiques ne peuvent pas être abordés ici, mais ont été appliqués dans les cas d'études. Par exemple la validation du proportional hazards assumption pour le modèle de Cox à l'aide d'un test de Schoenfeld [189].

Définition 2. Contre-indication temporaire - CIT

Dans certains cas, une équipe de transplantation peut demander qu'un malade, inscrit sur la liste nationale d'attente de greffe, ne puisse plus se voir proposer de greffons pour un laps de temps temporaire. Par exemple pour traiter une maladie qui risquerait d'entraver le bon déroulement de la greffe. Il est alors placé en contre-indication temporaire.

Définition 3. Distance continue et discrète

Dans les règles d'allocation des greffons, la distance peut être abordée de deux manières. Premièrement, comme une mesure **continue entre deux lieux**, le plus souvent les établissements du receveur et du donneur. La mesure de cette distance peut être faite en distance temps ou kilométrique, à partir de réseaux de transport ou en distance euclidienne ou même via la notion de connexité dans le cadre d'un réseau. Deuxièmement, la distance peut être abordée sous un angle **discret**, lorsqu'une zone géographique fixe est allouée à un établissement. Par exemple, un donneur est dans la zone ou non, peu importe sa distance continue au receveur. Cette approche peut ne pas être binaire. Aux USA, elle a été déclinée sous la forme d'un voisinage d'ordre N via des cercles concentriques. Il est également possible de combiner les approches discrètes et continues en mesurant la distance entre deux établissements au sein d'une zone discrète. La distance n'étant pas prise en compte si la frontière de la zone est franchie.

Définition 4. Distancier

Un outil de la géomatique permettant de calculer des trajets entre plusieurs lieux. Ces distances sont généralement mesurées en kilomètres ou en heures et peuvent faire appel à plusieurs modalités de transport.

Définition 5. Durée d'ischémie froide

La période pendant laquelle un greffon n'est plus vascularisé et privé d'apport en nutriments et en oxygène. Cette durée correspond à la période entre le clampage et le déclampage. Pour minimiser la dégradation inhérente à ce processus, les greffons sont conservés à des températures légèrement au-dessus de 0 °C. Un paragraphe sera consacré à la durée d'ischémie froide.

Définition 6. Efficacité

Dans cette thèse, l'efficacité sera définie comme un moyen d'atteindre un objectif défini en santé publique. Elle ne doit pas être confondue avec l'efficience, qui est la méthode optimisant les ressources disponibles pour atteindre ce but. Ainsi, pour résoudre un problème, deux algorithmes efficaces peuvent être utilisés s'ils résolvent le problème. Mais celui qui minimisera le temps de calcul sera le plus efficient.

Définition 7. Équité en santé

L'équité en santé peut se définir comme un levier d'accès à l'offre de santé en fonction des caractéristiques socio-démographiques et économiques des individus d'un territoire; caractéristiques qui sont généralement hétérogènes dans les sociétés. L'équité paraît donc assimilable à la justice sociale [25]. Des indicateurs statistiques tels que la variance ou le coefficient de Gini peuvent être utilisés pour évaluer l'équité en santé et l'équité en géographie [146]. Dans le cadre de cette thèse, l'équité sera considérée comme l'attribution à un individu (une équipe de greffe ou un patient) d'un traitement à la fois impartial, factuel et juste, sans prendre en compte la notion de moralité. Chaque individu recevant alors

un traitement proportionnellement à un critère. Par exemple, l'attribution d'un greffon à une équipe en fonction du nombre de patients sur sa liste d'attente. Autrement dit, un ajustement qui se veut juste entre un critère d'offre et de besoin. Si l'efficacité se mesure dans cette thèse par le proxy de la santé publique, l'équité fera référence aux individus concernés par l'allocation d'un organe (patients ou équipe de greffe).

Définition 8. Géographie

Dans le cas de cette thèse, la géographie sera considérée comme une méta-discipline : l'ajout, l'analyse et la modélisation de la dimension spatiale aux autres sciences. Un paragraphe sera consacré à la géographie et à la géographie de la santé.

Définition 9. Géomatique

La contraction de géographie et d'informatique. Cette discipline comprend la collecte, l'analyse, la modélisation et la représentation d'informations géographiques à l'aide d'outils informatiques spécifiques. Un paragraphe sera consacré aux outils de la géomatique.

Définition 10. Pénurie d'organes structurelle et conjoncturelle

Dans le cas de cette thèse, la pénurie d'organes **structurelle** sera définie comme l'écart entre l'incidence du nombre d'organes prélevables et l'incidence des nouveaux inscrits en liste d'attente de greffe. La pénurie d'organes **conjoncturelle** fait référence au fait qu'un jour donné, le nombre de receveurs optimaux pour un greffon est limité. C'est par exemple le cas en greffe pédiatrique pour les organes de très jeunes donneurs qui ne trouvent pas toujours de receveurs et doivent être soumis à l'international. Ou bien, lorsqu'un greffon est attribué à une équipe, qui s'en servira pour greffer un malade qui aurait pu attendre, au détriment de malades d'autres équipes ne s'étant pas vu proposer le greffon.

Définition 11. Système d'information géographique - SIG

Des outils informatiques, sous la forme de logiciels sur étagère ou de bibliothèques pour des langages de programmation qui permettent de créer, stocker et croiser dans un référentiel spatial des informations de localisation et des informations attributaires. Un paragraphe sera consacré aux SIG

Liste des abréviations

aHR : adjusted hazard ratio

AMU : aide médicale urgente

ARH : agence régionale de l'hospitalisation

ARS : agence régionale de santé

CIT : contre-indication temporaire

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHR : cause-specific hazard

CHU : centre hospitalier universitaire

DDAGs : Directed Acyclic Graphs

DDAC : donneur décédé après arrêt circulatoire (Maastricht I, II ou III)

DDME : donneur décédé en état de mort encéphalique

DFG : débit de filtration glomérulaire

DGAC : direction générale de l'aviation civile

DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EfG : établissement français des greffes

eVTOL : electric vertical take-off and landing

FINESS : fichier national des établissements sanitaires et sociaux

HLA : human leukocyte antigen

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IGN : institut national de l'information géographique et forestière

MAUP : modifiable areal unit problem

MELD : model for end-stage liver disease

OMS : organisation Mondiale de la Santé

pmh : par million d'habitants

PNRG : pôle national de répartition des greffons

ROC : receiver operating characteristic curve

SAE : statistique annuelle des établissements de santé

SIG : système d'information géographique

SU : super-urgence

UNOS : united network for organ sharing

VSV : vol sans visibilité

Contexte et motif à agir

La greffe d'organes : une pénurie qui impose un choix des receveurs

La greffe d'organes est parfois la meilleure, la seule ou la dernière option thérapeutique pour traiter une défaillance d'organe liée par exemple à une cardiomyopathie, une hépatite fulminante ou encore une bronchopneumopathie obstructive. La greffe est également un traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, en lieu et place des séances de dialyses.

Une activité de prélèvement et de greffe en constante augmentation

En France en 2019, 8 648 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe. Seuls 6 430 ont été greffés sur la même période et 791 sont décédés. L'activité de transplantation en France est en constante augmentation, tout comme les besoins : en 10 ans le nombre de nouveaux malades inscrits a augmenté de 30 %, le nombre de greffes a augmenté de 28 % et le nombre de décès a évolué de 54 % (figure 1 page suivante). L'impact de l'épidémie de SARS-CoV-2 sur l'activité de prélèvement et de greffe en 2020 a été majeur en lien avec l'arrêt de certaines activités de greffe et la saturation des services de réanimation. Entre 2019 et 2020, le nombre d'inscrits a baissé de 13 %, le nombre de donneurs de 22 %, les greffes de 25 %. Enfin, les décès sur liste ont augmenté de 18 %. Ces tendances sont également observables à l'échelle internationale [11].

Mais moins rapide que le nombre d'inscrits

En parallèle, le nombre de donneurs a également augmenté depuis 2010, mais à un rythme insuffisant pour compenser l'augmentation du nombre d'inscrits sur liste d'attente. En résulte une pénurie liée au plus faible nombre d'organes disponibles que de receveurs en attente. Cette *pénurie structurelle* (définition 10) diffère en France selon les organes, allant en 2019 de 1,5 nouveaux candidats pour un greffon en greffe rénale, 1,4 en greffe hépatique ou encore 1,2 en greffe pulmonaire.

Deux points sont à préciser. Premièrement, un allongement de l'attente pour accéder à la greffe, qui se traduit par la baisse du pourcentage d'incidence cumulée de greffes¹ pour les nouveaux inscrits. Pour la greffe rénale² entre 2016 et 2019, l'accès à la greffe était de 34 % [IC 34-35] à 12 mois, contre 44 % [IC 43-44] entre 2008 et 2011. En greffe hépatique, elle était de 69 % [IC 68-70] contre 65 % [IC 64-67]

1. En prenant en compte le *risque concurrent* (définition 1) de décès ou sortie de liste pour aggravation

2. Uniquement pour les malades sur liste active, c'est-à-dire sans *contre-indication temporaire* (définition 2)

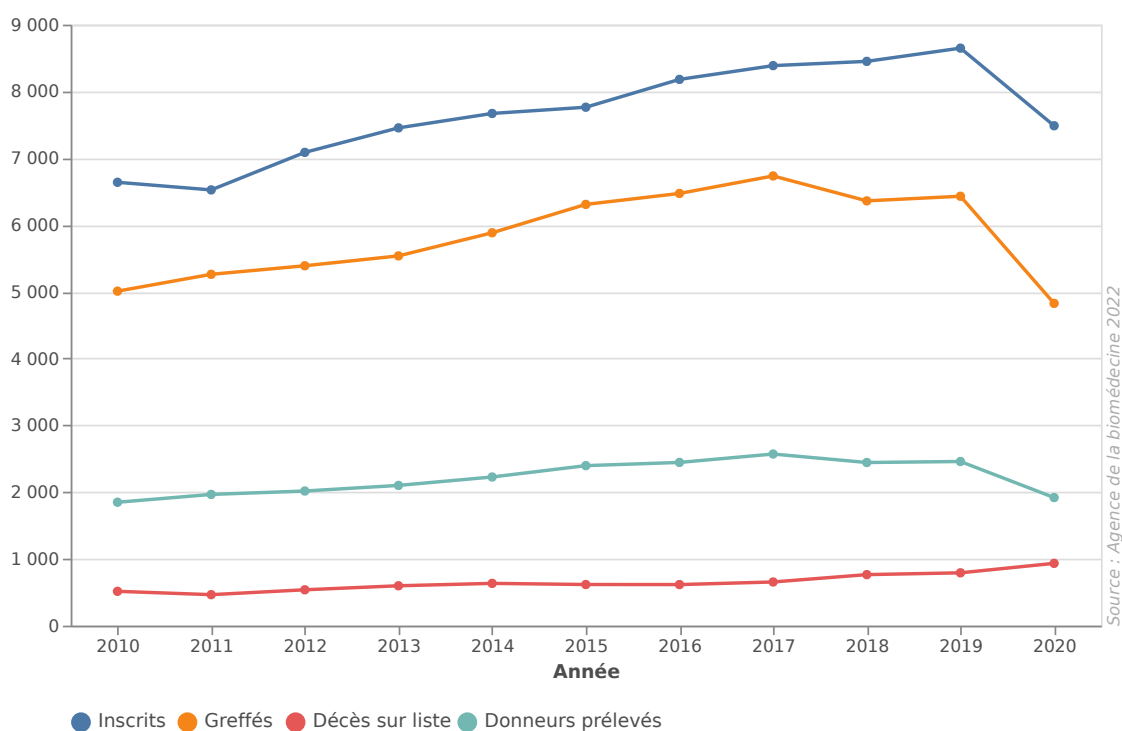
entre 2010 et 2012. En greffe cardiaque, 68 % [IC 66-71] entre 2018 et 2020 contre 70 % [IC 68-72] entre 2011 et 2014.

Deuxièmement, l'accumulation de malades sur la liste d'attente conduit généralement à l'aggravation de leur état de santé, principale cause de décès sur liste d'attente.

Une pénurie d'organes qui impose des choix

La pénurie structurelle impose une sélection des receveurs lorsqu'un donneur est qualifié, chaque donneur étant assimilé par la loi comme appartenant au bien commun. Ces définitions et les règles qui régissent leurs répartitions en France sont inscrites dans l'arrêté du 6 novembre 1996 portant sur l'homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes³.

FIGURE 1 – Donneurs, inscrits, greffés et décédés sur liste en France depuis 2010



3. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000196724/>

Des règles de répartition basées sur des critères médicaux et géographiques

L'Agence de la biomédecine, coordonnatrice du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus en France

L'Agence de la biomédecine est chargée -entre autres- des problématiques opérationnelles et d'évaluation liées à la transplantation en France. Il s'agit d'une agence sanitaire, dépendante du Ministère des Solidarités et de la Santé. L'Agence de la biomédecine traite par exemple des questions liées à l'offre de soins en transplantation. Une de ces nombreuses autres missions est d'élaborer, appliquer et évaluer les règles de répartition des greffons.

La **conception**, les tests et l'assistance à la mise en production des règles de répartition sont faits au sein du pôle REIN-Simulation-Cartographie, avec l'appui de la Direction Prélèvement Greffe d'Organes et de Tissus pour les questions médicales. Les équipes de transplantations et parfois les associations de patients participent à leur conception et leur validation. Ces règles visent à garantir une répartition des greffons à la fois *équitable* et *efficace* (définitions 7 et 6).

La **répartition** des greffons est faite 24 heures sur 24 et sept jours sur sept à l'Agence de la biomédecine, au sein du Pôle National de Répartition des Greffons (PNRG). Elle consiste à attribuer un greffon à un candidat sur la liste nationale d'attente à l'aide d'une règle de décision (aide à la décision séquentielle avec appui sur des scores d'allocation, cf. infra) ou directement à une équipe de greffe. Dans ce cas, c'est cette dernière qui choisira le receveur sur sa propre liste.

L'**évaluation** de l'activité de prélèvement, de greffe et des modifications des règles d'allocations est réalisée par le Pôle Évaluation de l'Agence de la biomédecine ou par les acteurs de la transplantation.

Les modalités qui guident l'allocation des greffons se décomposent en deux parties, longtemps distinctes l'une de l'autre : les critères médicaux et les critères géographiques, le sujet principal de cette thèse.

Les critères médicaux

Les critères médicaux sont par exemple une mesure de l'état de santé du receveur afin de pouvoir réduire son risque de décès sur la liste d'attente. Ou encore une mesure du bénéfice de survie post-greffe ou de qualité de vie que le receveur tirera de la greffe, la compatibilité ABO ou HLA (human leukocyte antigen) [23, 162, 180] avec le donneur ou encore le temps passé sur la liste d'attente.

En France pour les poumons, les pancréas, cœur-poumons ou les intestins, le choix médical du receveur est laissé à la discrétion des équipes. Concernant les reins, le foie et le cœur, ces critères médicaux sont inclus dans des scores d'allocation qui classent l'ensemble des malades actifs sur la liste nationale d'attente quand un donneur est qualifié. Il s'agit d'industrialiser un processus de décision d'allocation médicale et géographique de manière factuelle, sûre et reproductible. La décision finale d'accepter le

greffon pour le patient reste du ressort de l'équipe de transplantation lorsqu'une proposition est faite par le PNRG. En cas de refus, la proposition est faite au receveur situé au rang inférieur.

Ces scores d'allocations sont des combinaisons de différents paramètres cliniques et biologiques. Pour chaque malade, ils sont traduits dans des fonctions mathématiques mesurant une valeur médicale. Ils tendent à maximiser l'efficacité et l'équité d'un critère de santé publique en transplantation : survie post-greffe, sur liste d'attente ou les deux. La mesure de score obtenue pour chaque malade sert alors de critère de classement lorsqu'un donneur est qualifié. En fonction des caractéristiques du donneur ou de sa localisation, le score d'un même malade en attente peut varier dans le temps et l'espace.

Avec le score rein, c'est la survie du greffon qui est recherchée, en optimisant l'appariement HLA entre le donneur et le receveur afin de réduire les risques de rejet [114]. Un autre critère d'efficacité, d'équité et même éthique de ce score est la recherche d'un appariement en âge : des donneurs jeunes priorisés pour des receveurs jeunes. Pour le score foie, c'est la survie sur liste qui est privilégiée, en faisant en sorte que les receveurs soient greffés en « juste-à-temps » en fonction de leur état de santé [69, 82, 117]. Enfin en greffe cardiaque, le score cœur essaye de maximiser à la fois la survie sur liste et la survie post-greffe [62, 120, 121]. Le choix de ces critères à maximiser est défini lors de la conception des scores, évoluant au gré des connaissances scientifiques, de l'épidémiologie des indications de greffe et des besoins de la société [104].

Pour garantir la pertinence de ces critères, les organes alloués à l'aide de scores sont potentiellement proposés sur l'ensemble du territoire. Cela permet, un jour donné, qu'un receveur adéquat soit bien classé lorsqu'un greffon est qualifié, maximisant alors son score d'allocation. Ou bien qu'un malade à fort risque de décès sur liste se voit proposer rapidement un greffon. Élargir l'allocation à tous les receveurs potentiels permet en effet de calculer les scores pour tous les candidats et donc d'accroître les chances de trouver le ou les meilleurs receveurs en fonction des critères des scores. En contrepartie, cela peut allonger la distance entre le donneur et le receveur, ce qui, comme nous le verrons par la suite, peut avoir un impact sur la survie du greffon.

Les critères géographiques

Aux critères médicaux viennent s'ajouter non pas un, mais des critères géographiques dans l'attribution des greffons. Ces critères géographiques visent avant tout à réduire la *durée d'ischémie froide* (définition 5). Certains organes comme le cœur sont plus sensibles à la durée d'ischémie froide, les effets sur la survie du greffon se faisant ressentir à partir de trois heures. À l'inverse, les reins peuvent supporter des ischémies pouvant aller jusqu'à 48 heures (cf. cas d'étude n°3). En contraignant l'allocation à un territoire, les durées de trajets sont réduites et mieux maîtrisées.

Inclure des contraintes géographiques dans les règles d'attribution n'a pas seulement pour but de réduire l'ischémie froide. Cela a aussi été un moyen de garantir une activité minimale pour certaines équipes de transplantation, à l'aide de zones de prélèvement dédiées : les greffons prélevés dans les hôpitaux d'une zone étaient proposés en priorité à l'équipe de transplantation associée à cette même zone. Il s'agit d'une séquence d'allocation géographique dite locale, qui sera évoquée dans le paragraphe

suivant. Enfin, la proximité géographique est également un argument de réduction des coûts de transports en transplantation. Mais, comme nous allons le voir, il n'existe pas un, mais plusieurs critères géographiques qui interviennent dans l'allocation des organes.

Le premier critère géographique correspond à des séquences d'allocation qui s'appliquent à tous les organes. Lorsqu'un donneur est qualifié, le PNRG vérifie s'il existe des malades prioritaires susceptibles de recevoir le greffon avant d'autres. Ce sont par exemple les priorités pédiatriques ou les malades dont le pronostic vital à très court terme est engagé : la Super Urgence (SU). Cette première séquence ne prend pas en compte la distance : l'attribution géographique est nationale. Si aucun receveur n'apparaît éligible à cette séquence, l'allocation est faite à la proximité entre l'établissement du donneur et les équipes de transplantation selon trois autres séquences : d'abord à l'équipe de la zone de prélèvement dédiée (local), puis aux équipes de second ordre dans la proximité (régional) et enfin au tour des équipes nationales. Si aucun receveur n'est trouvé, le greffon est alors proposé à l'international.

Dans le cas des allocations aux scores, un autre critère géographique peut s'appliquer pour remplacer au moins les séquences régionales et nationales, ainsi que le local en cœur et en foie : une mesure de distance entre le site de prélèvement du donneur et l'équipe de greffe du receveur. Elle est ainsi prise en compte comme les critères médicaux des scores, une distance plus grande réduisant les points aux scores.

Cette distinction entre les deux critères géographiques de l'allocation des organes est à la base d'une des principales questions scientifiques de cette thèse : trouver des méthodes d'optimisation de la composante distance dans les règles d'allocations. Soit par une gestion de la distance au sein de *zones discrètes*, ou alors par une gestion de la *distance continue* (définition 3).

Un intérêt international

La prise en compte de la géographie comme un critère majeur de l'allocation des greffons est finalement assez récente dans la littérature internationale. La plupart des organisations en charge du prélèvement et de la greffe dans le monde suivent le même modèle que celui décrit pour la France : une priorité nationale ou étatique pour les malades prioritaires (pédiatrique, urgence vitale), puis locale, régionale et nationale.

Le maillage géographique a été considéré à partir des années 2000 comme un support à l'organisation du prélèvement et de la greffe d'organes [202], dont l'objectif principal était de conserver des durées d'ischémie compatibles avec les territoires des pays concernés [6]. Des études visant à optimiser ces zones selon des critères d'équité de l'offre de soins ont été développées, par exemple en Italie [30]. Plus récemment aux USA, cette problématique d'équité a été abordée sous l'angle de l'adéquation entre offre et besoin [99], à la manière de l'approche choisie pour mener à bien dans cette thèse la réorganisation des réseaux locaux de prélèvement pulmonaire.

C'est l'intérêt récent des professionnels de la greffe pour les *systèmes d'information géographiques* (SIG, définition 11) qui a permis de penser la distance comme un critère en soi [89]. La mise en avant récente de l'approche géographique dans les scores d'allocation est probablement liée à un procès engagé aux

USA en greffe pulmonaire [106] et qui ont conduit l'UNOS⁴ à revoir la gestion de la distance dans les modalités d'allocations [39, 66, 129, 154]. Il s'agit ici d'un passage à une gestion de la distance discrète au sein de leurs zones de prélèvement (OPOS) à une gestion continue de la distance entre le donneur et le receveur. Cette idée a part ailleurs été utilisée en greffe hépatique, avec l'ajout d'une fonction de la distance continue au score d'allocation des greffons [200]. Cette fonction, additive, est comme détaillée dans le second cas d'étude, très proche des choix faits par l'Agence de la biomédecine lors de la mise en place en 2007 du score foie, avant d'être suppléée par une approche multiplicative.

Motifs à agir et objectifs de la thèse

Optimiser géographiquement l'allocation d'une ressource rare

Comme décrit précédemment, la pénurie de greffons nécessite de mettre en place des critères de choix afin de définir à qui sera proposé chaque organe. Dans le cas d'une SU et au-delà des considérations d'appariement (ABO, morphologie), c'est l'ancienneté de la demande de mise en SU qui permet de départager les candidats. Mais dans le cas de malades non prioritaires, il devient nécessaire de mettre en place des règles qui dépendent de critères objectifs et qui visent à optimiser des critères d'efficacité comme :

- la survie sur la liste nationale d'attente, la survie post-greffe ou les deux;
- la réduction des disparités d'accès à la greffe, soit au niveau individuel (hyperimmunisé, groupe sanguin B), soit au niveau des équipes de transplantation;
- potentiellement, un autre critère de jugement d'équité. Par exemple, la priorisation des malades ayant des difficultés d'accès à la greffe.

Se pose alors le problème de l'allocation optimale du greffon au receveur qui en tirera le plus de bénéfice, selon le critère précédemment déterminé. Or, nous allons voir que les modèles géographiques d'allocation des greffons peuvent réduire les possibilités de maximisation de ce critère.

L'attribution à l'équipe réduit les possibilités d'appariement optimal

Premièrement, dans le cas d'une allocation à l'équipe, l'attribution d'un greffon à un nombre limité de receveurs, à savoir la avliste d'attente d'une seule équipe, peut empêcher un meilleur candidat d'une autre équipe d'y accéder, alors que son bénéfice aurait été supérieur. Il s'agit en quelque sorte d'une *pénurie conjoncturelle* (définition 10). Ce problème a été particulièrement bien illustré avec les greffes hépatiques cirrrose isolée MELD⁵ <14. Le risque à greffer ces malades étant supérieur à celui de ne pas les greffer [149]. Or dans un choix de liste limité, certains de ces malades ont été greffés, au détriment d'autres plus urgents, mais ne pouvant pas accéder aux greffons, car se trouvant dans une autre équipe.

4. L'organisme en charge de la transplantation aux USA

5. Des informations complémentaires seront fournies dans le second cas d'étude de ce manuscrit

De même que l'allocation d'un greffon dans une zone spécifique

Le problème qui vient d'être soulevé se pose également à toutes les échelles de l'allocation équipe : locale, régionale et nationale. En contraignant l'allocation à la zone de prélèvement de proximité, la probabilité de trouver un receveur optimal est réduite. La perspective d'un appariement plus efficace est cependant plus grande en faisant le tour des équipes. Mais le greffon peut être accepté bien avant d'arriver à l'équipe du "meilleur" receveur. C'est bien là la principale limite de l'attribution équipe : aucune information permettant de maximiser un critère comme la survie sur liste ou post-greffe n'est connue lors de l'allocation. L'équipe de greffe optimisera l'allocation du greffon en fonction de sa liste, mais d'autres malades sur d'autres listes pourraient en tirer davantage de bénéfices. Ce paradoxe éthique et les dimensions sociologiques de l'utilisation de systèmes de décision algorithmique sont hors du cadre de cette thèse, mais les travaux de Clément Henin sur l'applicabilité du score cœur [100] pour l'attribution des greffons cardiaques les illustrent bien.

Motifs à agir sur les modèles géographiques d'allocation des greffons

Deux approches d'optimisation de la composante géographique des règles d'allocation des greffons sont envisagées dans cette thèse : l'optimisation des zones fixes de prélèvement quand elles conditionnent l'allocation des greffons et l'optimisation de la composante distance des scores d'allocation.

Optimiser les zones de prélèvement pour garantir une meilleure équité d'accès aux greffons pour les équipes

Comme nous venons de le voir, l'allocation des greffons peut se faire -hors SU-, via un score d'allocation patient (greffes rénales, hépatiques et cardiaques), ou à tour de rôle des équipes via la séquence locale, régionale et nationale (greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires, greffe pancréatique). L'équipe ayant accepté le greffon choisit alors le receveur dans sa liste. Ce dernier système possède des avantages et inconvénients.

Les critères d'appariements morphologiques entre le donneur et le receveur sont importants pour les organes concernés par une attribution à l'équipe. En laissant le choix du receveur à l'équipe médicale et non à un algorithme, l'appariement est jugé meilleur par les transplantateurs. De plus, les listes des équipes pour ces organes sont relativement petites, avec de faibles volumes d'activité en comparaison de la greffe rénale, hépatique ou cardiaque. Une certaine autocensure des équipes s'applique alors lorsqu'elles considèrent qu'aucun receveur de leur liste ne tirera un bénéfice du greffon proposé. Le greffon est alors soumis à l'équipe suivante.

En revanche, le système actuel limite la proposition de greffon aux seuls receveurs de l'équipe éligible. Cela ne permet pas de prendre en compte les besoins de l'ensemble des équipes ou d'un territoire. Par exemple, la taille de la liste d'attente, qui peut largement varier en fonction des équipes et qui n'a pas d'importance dans les scores d'allocation. Il est possible de postuler que la taille des listes des équipes est proportionnelle au volume de population desservie par cette équipe. Une manière de garantir un

minimum d'activité de greffe proportionnelle à la taille de la liste serait donc une plus grande couverture des réseaux locaux de prélèvement ou plus généralement, des zones de prélèvement associées aux équipes de transplantation. Or comme nous le verrons dans la première partie de ce manuscrit, ce n'est pas toujours le cas en France.

Cette thèse présente une nouvelle méthode originale mise en place afin d'optimiser les réseaux locaux de prélèvement associés aux équipes de greffe pulmonaires. Si cette méthode ne répond pas à la problématique du meilleur appariement entre donneur et receveur, elle permet d'adapter la taille des réseaux locaux de prélèvement, c'est-à-dire une partie de l'offre de greffons aux besoins; comme le nombre de malades sur liste d'attente. Les résultats après la mise en place de ce modèle géographique optimisé montrent une réduction des écarts entre les équipes en matière de propositions de greffons, sans augmentation des déplacements ou encore de la mortalité sur liste d'attente et post-greffe. Le premier cas d'étude de ce manuscrit décrit cette méthode ainsi que les résultats associés.

Optimiser les composantes des scores en mettant en interaction les volets médicaux et la distance

Lorsque la répartition des greffons hors SU est faite au receveur et non à l'équipe, comme c'est le cas en greffe rénale, hépatique et cardiaque, le modèle géographique est associé à un score médical. Soit le score s'applique sur un territoire prédéfini et peut-être optimisé par la même méthode qu'appliquée en greffe pulmonaire dans le cadre de cette thèse. Soit la distance entre le donneur et le receveur est un paramètre au même titre que les paramètres médicaux servant à classer les potentiels receveurs.

De nouveau, le fait d'allouer les greffons dans un espace discret (local ou régional) limite les possibilités d'appariements. Une allocation sur une vaste zone est souhaitable ou en d'autres termes, en prenant en compte davantage d'équipes de transplantation et donc de receveurs sur liste. La principale limite à une allocation d'emblée nationale (sans prise en compte de la distance) est évidemment la capacité des greffons à supporter une longue période d'ischémie froide. L'ajout d'une composante distance aux scores d'allocations permet ainsi de limiter les impacts délétères d'un transport trop long pour le greffon.

Comme nous le verrons, ce modèle géographique est souvent double et additif : il s'applique généralement au sein de régions, parfois au national si la distance à parcourir est inférieure à la durée d'ischémie maximale de l'organe. Des points sont alloués via une fonction inverse de la distance, qui s'additionnent au score médical. Or, en lien avec l'ischémie, cette approche limite les possibilités d'accès aux greffons pour les malades les plus urgents.

Un nouveau modèle d'allocation multiplicatif a été développé et évalué dans le cadre de cette thèse. Il pondère l'effet de la distance en fonction du score médicale, permettant de faire un compromis entre urgence et distance. L'application de ce nouveau modèle géographique en greffe hépatique a permis de réduire significativement les décès sur liste d'attente, mais également les décès post-greffe grâce à une meilleure redistribution des greffons. Ce modèle et ses résultats sont détaillés dans le second cas d'étude de ce manuscrit.

Motifs à agir sur les modèles géographiques : résumé

Pour résumer ce premier motif à agir, la présence de modèles géographiques dans les règles d'allocation vise en premier lieu à réduire la durée d'ischémie froide, en favorisant la proximité. Il s'agit d'un objectif contradictoire avec celui cherchant à maximiser un critère de survie sur liste, post-greffe ou autre, puisque l'allocation se fera sur un nombre restreint de receveurs potentiels. Par exemple en cas de SU, la distance n'est pas prise en compte étant donné le risque de décès dans les 48 heures du receveur concerné. Néanmoins, l'ajout d'un modèle géographique est nécessaire pour la grande majorité des greffes. Il permet de réduire les risques liés à la détérioration des greffons, mais aussi de réduire les coûts de transports et de garantir une activité minimale de greffe lorsqu'une zone de prélèvement est dédiée à une équipe de greffe. L'accès aux greffons dépendra alors de nombreux facteurs : allocation à l'équipe ou au patient, présence ou non d'un score médical, modèle géographique continu ou discret, parfois emboîtés. Les modèles géographiques impactent le choix du receveur et conduisent à des propositions qui semblent optimales localement (choix du receveur par l'équipe ou par un score), mais qui ne le sont pas toujours à l'échelle nationale.

Ce manuscrit aborde donc ces problématiques par le biais de deux volets : premièrement, comment optimiser des zones discrètes d'allocation des greffons en fonction de l'offre de greffons et des besoins. Deuxièmement, comment optimiser la gestion d'une distance continue dans les scores d'allocations des organes.

Réduction de la durée d'ischémie froide à l'aide de la composante distance

Un autre volet géographique de l'allocation des greffons concerne le transport et sa durée. Les grands enjeux qui y sont liés sont décrits dans les paragraphes suivants. Les paragraphes suivants introduisent des notions générales au sujet de la durée d'ischémie froide, mais des détails supplémentaires seront donnés dans le cas d'étude n°3. Ce choix permet au lecteur d'aborder les deux premières études avec les connaissances nécessaires à leur bonne compréhension, sans perturber la lecture avec les détails uniquement nécessaires au dernier cas d'étude.

La géographie comme facteur de la durée d'ischémie froide

La survie d'un greffon et sa reprise de fonctions après la greffe sont liées de la durée d'ischémie froide, c'est-à-dire la durée pendant laquelle le greffon n'est plus alimenté en sang oxygéné et doit être préservé à basse température. C'est elle qui porte souvent la notion « d'urgence » accolée au prélèvement, « une course contre-la-montre » pour transporter l'organe au site du receveur au son des sirènes de l'escorte. C'est aussi, en l'absence de procédé de préservation illimité des organes, l'ischémie des organes qui place l'ensemble du processus « transplantation », allant du prélèvement à la greffe en passant par l'allocation des greffons, dans un contexte d'urgence. Cette urgence est aggravée par l'impossibilité de programmer l'ensemble du processus déclenché par la qualification d'un donneur potentiel, notamment le temps chirurgical de la greffe qui peut devenir un goulet d'étranglement.

La durée d'ischémie froide contribue à la dégradation du greffon et est liée à plusieurs facteurs : les facteurs chirurgicaux du prélèvement et de la greffe, la distance entre le donneur et le receveur et les modalités de transport. C'est cette dernière partie qui aujourd'hui peut être optimisée à l'aide d'outils de la géographie.

L'organisation des transports de greffons en France

En France, c'est généralement l'équipe de greffe qui envoie un chirurgien prélever l'organe qui lui a été attribué. Sauf dans le cas de la greffe rénale, où un urologue peut prélever le rein sur place. Le rein sera alors transporté via TGV ou vol Air France. Pour les cœurs, poumons et foies, l'aller-retour du chirurgien préleveur se fait par ambulance ou par avion privé. Les transports intermédiaires se font par ambulance.

Des difficultés logistiques qui affectent la durée d'ischémie froide

La durée moyenne d'ischémie froide des greffons rénaux et hépatiques tend à baisser depuis plusieurs années (-21 et -20 % entre 2006 et 2019). Pour les greffons thoraciques en revanche, elle a tendance à augmenter : +10 % en greffe cardiaque, +24 % en greffe pulmonaire. S'ajoutent à ce premier problème les fermetures de plus en plus nombreuses d'aéroports en France, allongeant les temps de transports des équipes. Enfin, un problème rencontré par toutes les organisations gérant le prélèvement et la greffe d'organe concerne les déplacements des équipes à certaines distances. Particulièrement entre 100 et 200 km entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe, qui sont des distances trop courtes pour utiliser l'avion, trop longues pour l'ambulance.

Des facteurs liés à l'ischémie froide pouvant être optimisés afin d'améliorer la survie

Pour répondre à cette problématique, des outils informatiques géographiques, le domaine de la géomatique (définition 9), ont été utilisés pour aider à réduire les temps de transports des greffons. Des simulations de temps de transports par hélicoptère et drone ont été réalisées, dans le but d'en déduire le gain sur la durée d'ischémie froide. Ces résultats ont été combinés avec un outil statistique couramment utilisé en santé publique, épidémiologie et biostatistique : l'analyse de survie (définition 1). Le modèle prédictif de survie mis en place et intégrant les nouvelles durées d'ischémie froide montre un gain significatif de survie à un an chez les transplantés cardiaques.

Résumé des questions scientifiques abordées

Les différents systèmes d'attribution des greffons affichent en règle générale des principes d'équité et d'efficacité qui peuvent être annihilés par les règles de territorialité et globalement par le modèle géographique souvent empirique avec lesquels ils s'articulent.

La principale hypothèse « challengée » dans cette thèse est que la géographie de la santé permet de rationaliser la construction du modèle géographique, d'objectiver son rôle et d'optimiser le compromis équité et efficacité des systèmes d'allocation des greffons pour la transplantation d'organes.

Cette thèse vise ainsi à proposer des solutions issues des sciences géographiques pour améliorer la prise en compte de la distance dans les règles d'allocation des greffons. Soit lorsque la distance est considérée comme discrète, c'est-à-dire dans des zones d'allocations de greffons fixes. Soit lorsque la distance est gérée de manière continue entre un site de prélèvement et une équipe de greffe. Elle présente également une solution visant à réduire la durée de transport des greffons, en s'appuyant sur des outils de la géomatique.

En contrepartie, les questions de géographie de la santé sur les maladies pouvant conduire à la mise en place d'un parcours de soin en transplantation ne sont pas directement abordées. De même que les questions sur la planification des soins.

Pour aborder de manière scientifique le sujet des modèles géographiques d'allocation des greffons, les hypothèses « challengées » dans différents cas d'étude, les aspects méthodologiques et les modèles originaux qu'y ont été construits et l'évaluation des résultats en matière d'impact pour les patients et/ou pour les politiques de santé publiques seront présentés.

État de l'art

État de l'art

Cette thèse est à la croisée de la géographie, de la santé publique, de l'épidémiologie et des statistiques, son contenu est par essence interdisciplinaire. Les trois parties de l'état de l'art posent donc certains prérequis pouvant être utiles aux différents lecteurs en fonction de leur horizon.

La première partie est dédiée aux principaux concepts et outils qui ont permis de développer et d'optimiser l'approche géographique dans le cadre des problématiques d'attribution des greffons. Elle vise à les présenter sous l'angle du géographe, mais dans un contexte de santé publique. Le caractère multivalent de la géographie est abordé dans la première partie de cette introduction. Des définitions de la géographie et de la santé sont données, avant de détailler la géographie de la santé, essentiellement dans le cadre universitaire Français.

La seconde partie se focalise sur le prélèvement et la greffe d'organes en France. Après une brève introduction de l'Agence de la biomédecine, des éléments-clés de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes en France sont présentés et un point sur les grandes évolutions des règles de répartition des organes est abordé.

La troisième et dernière partie réconcilie les deux premières, en présentant le rôle de la géographie de la santé en transplantation. Les trois principaux volets de la géographie de la santé pouvant être utilisés dans le cadre d'une institution en charge de la transplantation sont présentés : cartographie d'édition, analyse spatiale et enfin les outils informatiques des géographes.

Géographie et géographie de la santé

L'enjeu de la première partie de l'état de l'art est de poser des notions générales sur ce qu'est la science géographique. Elle se base sur des définitions universitaires, mais également personnelles. Un rapide rappel de la définition de la santé sera ensuite fait, avant de considérer la géographie de la santé, essentiellement d'un point de vue universitaire français. Il s'agit d'un tour d'horizon rapide, visant à donner des notions clés aux non avertis.

La géographie

Définir la géographie est un exercice difficile allant bien au-delà des frontières de cette thèse et dé-mystifier le rôle et les apports de cette discipline au monde moderne reste encore un combat de longue haleine¹. La première phrase de l'essai d'Yves Lacoste « La géographie ça sert, d'abord, à faire la guerre » [131] résume bien la place de la géographie dans l'imaginaire collectif et est toujours d'actualité 35 ans plus tard :

« Tout le monde croit que la géographie n'est qu'une discipline scolaire et universitaire dont la fonction serait de fournir des éléments d'une description du monde, dans une certaine conception "désintéressée" de la culture dite générale... » Yves Lacoste

Une autre géographe, Denise Pumain, y voit la cause dans la multitude de sujets abordés par la géographie [171] :

« une [discipline qui] s'est donné pour objet la description et l'interprétation de l'organisation de la surface terrestre [...] par les sociétés humaines. [...] La question centrale de la géographie est ambitieuse, il s'agit de comprendre la diversité des systèmes géographiques et de formaliser les processus qui expliquent cette différenciation de la surface de la terre. Cette question en fait une discipline qui peine à définir sa place dans une classification des sciences, entre les sciences de la nature et les sciences sociales. » Denise Pumain

Il apparaît alors plus pertinent d'aborder la géographie comme une science plurielle dont le caractère pluridisciplinaire lui confère non pas une, mais des utilités. Travailler pour une agence d'urbanisme requiert à la fois des compétences en aménagement du territoire, en droit de l'urbanisme et de l'environnement, en gestion des risques ou encore en système d'information géographique.

Une définition plus personnelle de la géographie est de la considérer comme une méta-discipline : **la science qui applique l'espace à l'ensemble des autres sciences**. De l'infiniment grand dans la cartographie de l'univers [112] à l'échelle microscopique dans l'analyse du voisinage dans les mutations de gènes [179]. L'interdisciplinarité de cette formation permet d'aborder sous l'angle spatial une multitude de domaines non exhaustifs : les sciences de la Terre (géomorphologie, biogéographie, climatologie, environnement et écologie scientifique); les sciences humaines et sociales (démographie, géographie

1. Avec près de quinze ans d'expériences à l'Agence de la biomédecine, mon métier se résume encore parfois à celui qui fait des cartes et qui doit connaître les chefs-lieux de chaque département

rurale et urbaine, mondialisation, construction des territoires, histoire et épistémologie de la géographie); l'aménagement du territoire (urbanisme, droit, réseaux de transport); les statistiques (analyse de données, analyse spatiale, modélisation); la géomatique c'est-à-dire les méthodes et outils permettant de traiter l'information géographique (système d'information géographique, télédétection, cartographie, programmation) et évidemment, la santé.

Les approches en statistique, géomatique et modélisation spatiale sont celles qui sont privilégiées dans cette thèse. Certains pourront y voir l'application d'un courant de la géographie dite quantitative. Si les outils utilisés le sont sans aucun doute, cette thèse en santé publique ne cherche pas à s'inscrire dans un cadre d'épistémologie de la géographie, mais s'efforce avant tout à croiser intérêts géographiques et santé publique.

La santé

Si l'épidémiologie est la science qui étudie les facteurs qui affectent la santé des populations, il convient de s'arrêter quelques instants sur la santé. En 1946, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en propose une définition, qui rompt avec le champ médical :

« Un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. » OMS

La santé devient alors un enjeu de société et non l'unique relation du malade à son médecin. Les facteurs exogènes à l'individu comme le milieu social et l'environnement viennent s'ajouter aux facteurs endogènes, ce qui n'est pas sans rappeler une certaine approche « géographique » dans la manière d'aborder la santé. Cependant, le terme de bien-être reste flou et mal défini et est souvent confondu avec la qualité de vie [79]. L'OMS modifie en conséquence sa définition en 1986 par le biais de la charte d'Ottawa et place la santé comme une ressource de la vie quotidienne :

« La santé est une mesure dans laquelle un groupe ou un individu peut, d'une part, réaliser ses ambitions et satisfaire ses besoins et, d'autre part, évoluer avec le milieu ou s'adapter à celui-ci. » OMS

Cette conceptualisation d'un état de santé vers une ressource peut être rapprochée de l'une des définitions données par le philosophe et médecin Georges Canguilhem dans sa thèse publiée en 1943 qui constitue la première partie de son essai « Le Normal et le Pathologique » de 1966 [35] :

« Être en bonne santé c'est pouvoir tomber malade et s'en relever, c'est un luxe biologique. » Georges Canguilhem

Canguilhem y développe une certaine approche écologique de la santé, sans aucun doute influencé par l'un des pères de la géographie médicale, Maximilien Sorre.

La géographie de la santé

Afin de mieux définir le cadre de cette thèse, il est important de s'arrêter quelques instants sur la géographie de la santé, tant cette discipline partage une histoire commune avec l'épidémiologie. Cette courte présentation se concentre en partie sur la géographie de la santé en France, dans le but de ne pas complexifier le message qui nécessiterait alors une analyse épistémologique complexe, située bien au-delà des sujets traités dans cette thèse.

S'il est possible de remonter à Hippocrate et son *traité des eaux, des airs et des lieux* comme une première approche de la géographie de la santé, c'est bien au XIX^e siècle que la discipline va petit à petit prendre son essor. L'acte fondateur de l'épidémiologie moderne et de la géographie de la santé correspond aux travaux de John Snow sur la répartition spatiale des cas et décès liés au choléra dans le quartier de Soho à Londres, via ses publications de 1849 et surtout 1855 : « *On the mode of communication of Cholera* » [198]. Snow n'est pas le premier à placer sur une carte les foyers des maladies afin de montrer des regroupements de cas², mais par sa rigueur scientifique, il parvient à la combiner avec ses tableaux de données et la carte des fournisseurs et des modalités de traitement de l'eau pour intervenir et appliquer ainsi une véritable mesure de santé publique.

Si Snow est reconnu à son époque pour ses travaux en anesthésie, les fondements de la démarche épidémiologique qu'ils posent ne seront reconnus qu'après sa mort en 1858 pour être mis en avant dans les années 1930.

L'épidémiologie comme science universitaire

Ces années vont en effet marquer un tournant en épidémiologie et en géographie de la santé de part et d'autre de l'Atlantique. La mise en avant des travaux de Snow et de sa méthodologie de travail par Wade Hampton Frost de l'université John Hopkins vont permettre d'ancrer l'épidémiologie moderne comme une science universitaire.

« Snow's work has the permanence of a masterpiece in the ordering and analysis of a kind of evidence which enters at some stage and in some degree into every problem in epidemiology. » Stephanie J. Snow [199]

Sans développer les apports de ces deux figures à l'épidémiologie moderne, la démarche de Snow est toujours étudiée dans les cursus universitaires de géographie et se pose comme un véritable jalon de l'histoire de la géographie médicale puis de la géographie de la santé. Si les premiers liens entre géographie et santé sont avant tout descriptifs, étudiant la répartition des maladies dans le monde, l'avènement de la géographie régionale française va peu à peu mettre en relation ces maladies avec les sociétés.

2. Filippo Arrieta et sa carte de la peste à Naples et 1694, les cartes de la fièvre jaune de Valentine Seaman en 1798 à New-York ou encore la Cholera Map de 1849 de Bethnal Green en 1849

La géographie médicale de Max Sorre

En lien avec l'épidémie de grippe espagnole et au fait des enjeux de santé publique, plusieurs géographes Français vont s'intéresser à la géographie des maladies, comme Jean Brunhes en 1925 ou Jules Sion en 1926 [29,194], mais c'est le géographe Français Maximilien Sorre, ou Max Sorre, qui peut être considéré comme l'un des précurseurs de la géographie médicale, du moins en France³. Il décrit en 1933 dans son article « *Complexes pathogènes et géographie médicale* » l'idée de complexe pathogène [201], véritable approche écologique de l'émergence des maladies et plus globalement, de la santé des populations. Max Sorre introduit avec ce concept les liens entre les sociétés humaines et leurs environnements, parfois facteurs de risque pour la santé par le biais d'agents infectieux, de leurs vecteurs et cause de la transmission de certaines maladies.

« L'homme intervient dans les modifications du milieu naturel et dans la propagation des maladies qui en dépendent. La malaria est étroitement liée à certains caractères orohydrographiques, climatiques et biologiques des contrées où elle sévit. [...] Ces groupements comprennent des organismes à tous les degrés de la différenciation, et l'homme y entre à la fois comme patient et comme agent. Nous qualifions ces complexes de pathogènes, parce que leur existence et leur activité aboutissent chez l'homme à la production d'une maladie. [...] Un même insecte peut servir de vecteur à plusieurs agents infectieux; un même hématozoaire, inversement, peut être transporté par plusieurs espèces d'insectes; enfin, l'agent vecteur peut s'attacher à plusieurs hôtes. » Max Sorre [201]

Le possibilisme⁴ vidalien consacré par la formule « *la nature propose, l'Homme dispose* » s'inscrit dans cette pensée, Max Sorre étant en effet un disciple de Paul Vidal de La Blache.

Un petit retour dans le temps s'impose. Le géographe Paul Vidal de La Blache, en partie à contre-courant de la pensée géographique de son époque, a cherché à mettre en évidence les relations complexes entre l'Homme et son milieu sous l'angle des changements induits par les sociétés sur les territoires au cours de son histoire [54, 55]. Cette géographie humaine vidalienne a été marquée par l'Éthique de Spinoza -par ailleurs un ouvrage majeur des questions d'éthique et par extension bioéthique- qui soumet une vision de l'Homme comme entité de la nature parmi de nombreuses autres entités, mais avec une capacité à transcender cette nature à l'aide d'interactions. Vidal de La Blache fait directement référence en 1903 dans son article « La géographie humaine : ses rapports avec la géographie de la vie » [225] à la préface de la troisième partie de l'Éthique, lorsque Spinoza critique certains moralisateurs de son époque⁵ :

« L'œuvre géographique de l'homme est essentiellement biologique dans ses procédés comme dans ses résultats. De vieilles habitudes de langage nous font souvent considérer la nature et l'homme comme deux termes opposés, deux adversaires en duel. L'homme

3. Jacques M. May est plus souvent considéré comme tel par les Anglo-saxons. L'article de R. Akhtar publié en 2003 permet d'approfondir le sujet [5]

4. Terme que l'on doit à l'historien Lucien Febvre [75]

5. « ils paraissent concevoir l'homme dans la Nature comme un empire dans un empire »

cependant n'est pas « comme un empire dans un empire » ; il fait partie de la création vivante, il en est le collaborateur le plus actif. Il n'agit sur la nature qu'en elle et par elle. »

Paul Vidal de La Blache [225]

Des échanges entre l'Homme et les autres entités de la nature sont donc possibles et ouvrent le pas à une géographie analysant l'homme dans un système écologique, système dont il pourra « disposer » à sa guise. Cette vision de la géographie du vivant (biogéographie) est sans doute à la base de la pensée de Max Sorre lorsqu'il élabore le concept pathogène.

Poursuivant ses réflexions dans son ouvrage « *Les fondements biologiques de la géographie humaine* » publié en 1943, Sorre va introduire un élément majeur à sa pensée, dont la pertinence est toujours d'actualité dans la crise sanitaire mondiale liée au SARS-CoV-2 : la question des transports et des nœuds mondiaux dans les processus de transmission internationale des maladies.

« [Le canal de Panama] a réalisé des conditions nouvelles et l'on peut imaginer que, si la surveillance s'affaiblissait, l'Extrême-Orient serait quelque jour infecté d'une manière permanente avec des explosions épidémiques dont les conséquences seraient terribles. Et l'avion entre en scène. » Max Sorre

L'influence de Sorre et de géographie médicale est toujours présente aujourd'hui, aussi bien en géographie de la santé, épidémiologie et santé publique. Ses travaux ont permis de mieux appréhender la notion de facteurs de risques environnementaux dans l'espace et le temps pour une population à risque.

Géographie, géographie de la santé et santé publique

Aujourd'hui, la géographie médicale a fait place à la géographie de la santé. Elle prolonge les travaux de Sorre en s'intéressant à la répartition spatiale des malades, des maladies et de leurs déterminants environnementaux, culturels ou encore sociodémographiques, comme autant de facteurs de risque. Cette dynamique étant relativement proche de l'évolution de la définition de la santé abordée précédemment. À cela s'ajoute l'étude de l'offre et des besoins en santé et du lien entre les deux : le recours aux soins. Les géographes de la santé étudient alors comment l'organisation des soins peut en partie modeler les territoires via des dynamiques classiques en géographie : centralité, frontières, attraction ou répulsion [28, 172, 173].

Toutefois, la géographie de la santé en France peine encore à trouver sa place en santé publique : entre sciences sociales, planification des soins ou encore prise en compte de l'effet de l'environnement sur la santé [79]. Les difficultés de positionnement d'une discipline parfois jugée trop peu quantitative et parfois trop qualitative, notamment face à l'intérêt de l'épidémiologie spatiale pour les modèles quantitatifs des géographes, peuvent en petite partie expliquer cette ambivalence [51, 182].

Dans le cadre de cette thèse, c'est avant tout la capacité de la géographie à décrire l'espace et les relations entre les lieux qui sera privilégiée, laissant de côté le pan science sociale de la discipline et la géographie médicale. Ce qui n'empêchera pas d'aborder des notions d'organisation et planification des soins, notions cohérentes avec des attentes de santé publique. La place des statistiques, de l'analyse spatiale,

de l'informatique et de la modélisation en géographie y sera également centrale, traces d'une forte imprégnation de la géographie quantitative qui permet de répondre à certaines problématiques rencontrées à l'Agence de la biomédecine; ce qui positionne finalement ce manuscrit comme une modeste réconciliation entre les disciplines, celle que le géographe de la santé Emmanuel Vigneron appelait dans son article de 1995 : *La géographie de la santé : un agenda qui se précise*.

«L'épidémiologie attend de la géographie qu'elle fasse preuve de son aptitude à décrire et expliquer l'organisation et la dynamique d'espaces, et les inégalités spatiales variées qui en sont la manifestation. » Emmanuel Vigneron [227]

Le prélèvement et la greffe d'organes en France

L'enjeu de la seconde partie de l'état de l'art est de rappeler le contexte et l'organisation du prélèvement et de la greffe d'organes en France. Un historique des grands paradigmes ayant guidé la mise en place des règles de répartition des greffons en France depuis les années 90 est ensuite abordé. À noter que l'ischémie froide et ses effets sur la survie des greffons seront traités en détail dans la troisième étude de cas de cette thèse.

Plusieurs acteurs participent à la filière du prélèvement de la greffe d'organes et de tissus en France. En premier lieu, les coordinations hospitalières chargées du recensement des potentiels donneurs. Les équipes de transplantations sont chargées d'inscrire les malades en liste d'attente, de les greffer et de les suivre avant, pendant et après la greffe. Elles se chargent également d'envoyer sur place un chirurgien préleveur, à l'exception des prélèvements rénaux qui sont généralement réalisés par un néphrologue ou urologue à proximité du site de prélèvement. L'Agence de la biomédecine quant à elle coordonne ces acteurs, élabore et évalue les règles de répartition des greffons.

L'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine est un Établissement Public Administratif de l'État, créé par la loi de bioéthique du 6 août 2004 et placé sous tutelle du ministère chargé de la santé. Ancien Établissement français des Greffes (EfG), elle a pour mission de contribuer au développement de toutes les thérapeutiques utilisant des éléments du corps humain, organes, tissus, cellules, gamètes, à l'exception du sang (Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique). Deux grands domaines d'activité sont donc concernés :

- Le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques.
- La procréation, l'embryologie et la génétique humaines, avec les activités thérapeutiques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal, de génétique et de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humain.

Dans le domaine de la greffe d'organes, l'Agence de la biomédecine gère la liste nationale d'attente de greffe ainsi que le registre national des refus au prélèvement. Elle élabore avec l'appui des professionnels de la greffe et des associations de patients les règles de répartition des greffons. Elle assure la régulation et la mise en application de ces règles 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Enfin, l'Agence de la biomédecine assure l'évaluation de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes par le biais d'un rapport d'activité annuel ainsi que par des études spécifiques. Ces études peuvent être destinées à des groupes de travail internes, avec les professionnels ou en réponse à des demandes des tutelles ou des partenaires.

L'activité de prélèvement et de greffe d'organes en France

En guise de préambule, il convient de préciser que l'épidémie de SARS-CoV-2 a profondément réduit l'activité de greffe en France en 2020, notamment la greffe rénale et pulmonaire [136, 140]. À la fois par l'indisponibilité des lits de réanimation, essentiels pour le prélèvement des donneurs décédés, mais

aussi pour éviter tout risque de contamination des malades. De plus, une mortalité anormalement élevée chez les malades dialysés, les malades inscrits sur la liste nationale d'attente et post-greffe a été constatée. Pour cette raison, les chiffres présentés dans cette thèse seront limités à 2019. A noter que plusieurs études ont été menées en parallèle de cette thèse et ont fait l'objet d'articles publiés dans le Lancet, Transplant International et Kidney International [47, 136, 140, 212]

Organisation territoriale

Le prélèvement d'organes en France s'organise autour des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et/ou de tissus (168 en 2021, figure 2). Elles recensent les potentiels donneurs d'organes décédés en France et organisent le prélèvement.

FIGURE 2 – Les établissements autorisés au prélèvement d'organes au 31/12/2020

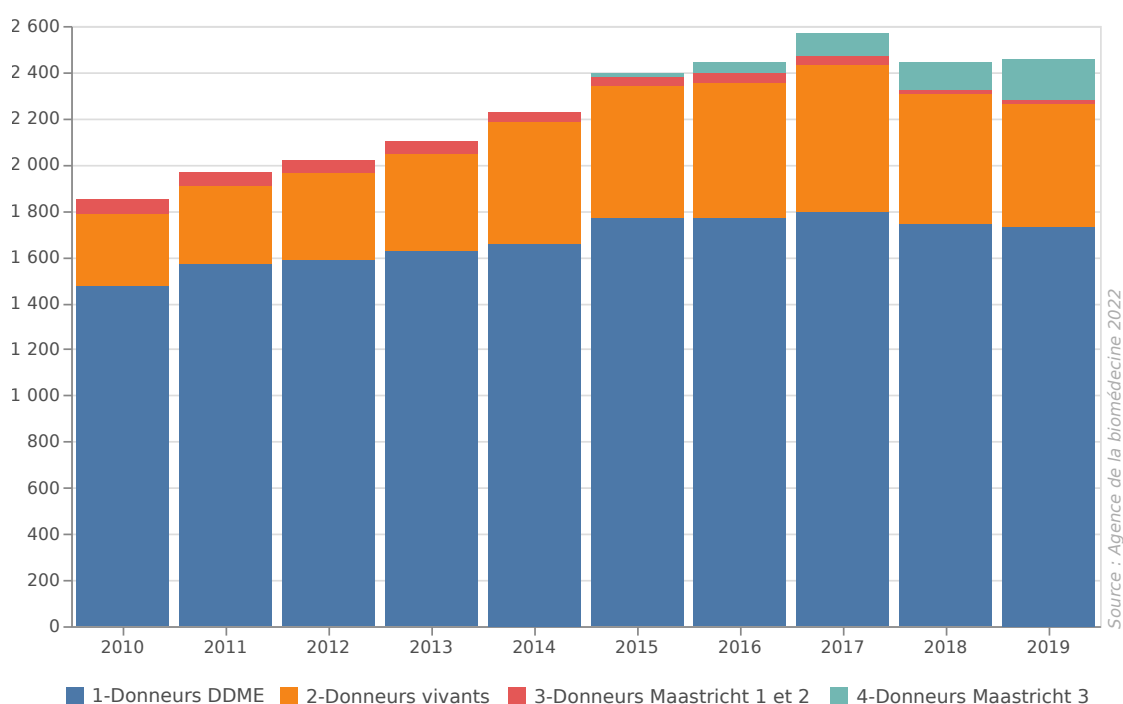


Elles sont autorisées par les ARS pour une période de cinq ans. Dans le cadre de l'article L1418-1 du Code de la Santé Publique sur la promotion de la qualité et de la sécurité sanitaire, l'Agence de la biomédecine procède également à des audits de ces coordinations hospitalières.

Activité de prélèvement

Différents types de donneurs existent : vivants, donneurs décédés en état de mort encéphalique (DDME) ou décédés après arrêt circulatoire Maastricht I et II ou Maastricht III (DDAC)⁶ [10, 134]. L'évolution du prélèvement par type de donneur en France montre une stagnation voire une baisse depuis 2018 du nombre de donneurs DDME (1 796 en 2017, 1 729 en 2019), bien qu'ils restent les principaux types de donneurs en France (figure 3). Cette dynamique s'observe également pour les donneurs vivants (637 en 2017, 534 en 2019). Elle est en partie compensée par une augmentation constante du nombre de donneurs Maastricht III (99 en 2017, 177 en 2019). Cette activité comprend la greffe rénale [61, 151], hépatique [68], pancréatique et pulmonaire [53].

FIGURE 3 – Évolution du prélèvement par type de donneurs en France depuis 2010



Le déroulement du prélèvement d'organes et de tissus

Lorsqu'un potentiel donneur décédé est recensé dans un hôpital, un entretien entre la coordination hospitalière et la famille du défunt est engagé, après vérification de la non-opposition au prélèvement sur le registre des refus. Si nécessaire et si la famille atteste que le défunt, de son vivant, n'avait pas exprimé son refus à donner ses organes, un transfert du site de recensement vers un site autorisé au prélèvement d'organes peut être engagé. En effet, l'article L1233-1 du code de la santé publique, issu de la loi de bioéthique du 6 août 2004 prévoit que « *tous les établissements de santé, qu'ils soient autorisés ou non, participent à l'activité de prélèvement d'organes et de tissus en s'intégrant dans des réseaux de prélè-*

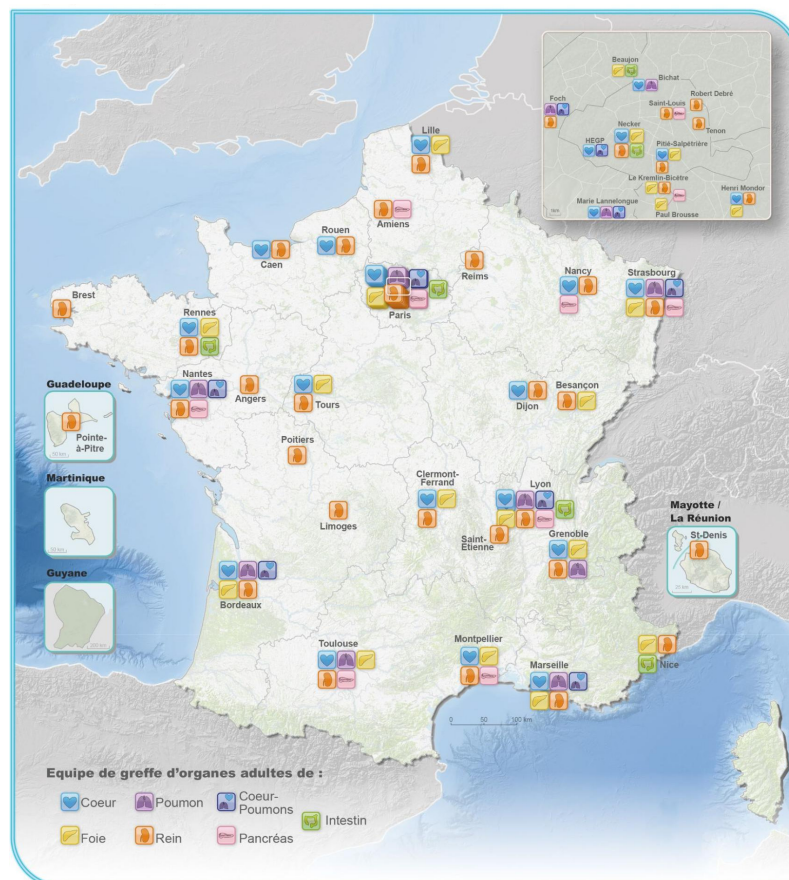
6. I : Arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée et qui sont décédées à l'arrivée des secours qualifiés. II : Arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération hémodynamique. III : Une décision d'arrêt de soins thérapeutique est prise en raison du pronostic des pathologies et nécessitera une prise en charge en réanimation

vement ». La coordination hospitalière de prélèvement contacte alors le Pôle National de Régulation des Greffons (PNRG) de l'Agence de la biomédecine et renseigne le registre national des donneurs (Cristal donneurs). Le PNRG se charge d'appliquer les règles d'allocation pour chaque organe grâce à une aide au choix informatique. Le détail du processus est complexe, comme illustré dans l'annexe 1. Il s'agit d'une proposition de logigramme réalisée en parallèle de cette thèse pour illustrer la proposition d'îlots de Langerhans.

De la régulation à la greffe

Le PNRG contacte les équipes de greffe concernées par les résultats de l'aide au choix qui désigne l'ordre des équipes ou des patients. L'équipe qui accepte le greffon pour elle ou son patient dépêche un chirurgien préleveur sur le site du donneur. Pour la greffe rénale, le prélèvement est généralement délégué à un chirurgien à proximité du site du donneur. Dans le même temps, le futur receveur est préparé dans l'établissement de l'équipe de transplantation. Ces opérations sont faites quasi simultanément pour l'ensemble des équipes de transplantation concernées, mais le prélèvement commence par le cœur et se termine par les reins. La logistique du prélèvement et de la greffe sera détaillée dans un chapitre suivant. Une fois l'organe rapatrié à l'équipe du receveur, l'opération chirurgicale de transplantation débute. Le receveur sera alors suivi tout au long de sa vie par une équipe médicale.

FIGURE 4 – Les équipes de greffe adultes autorisées au 31/12/2020



Sources : Agence de la biomédecine 2021, CIAT-CSI (SRTM <http://srtm.csi.cglar.org>) 2010

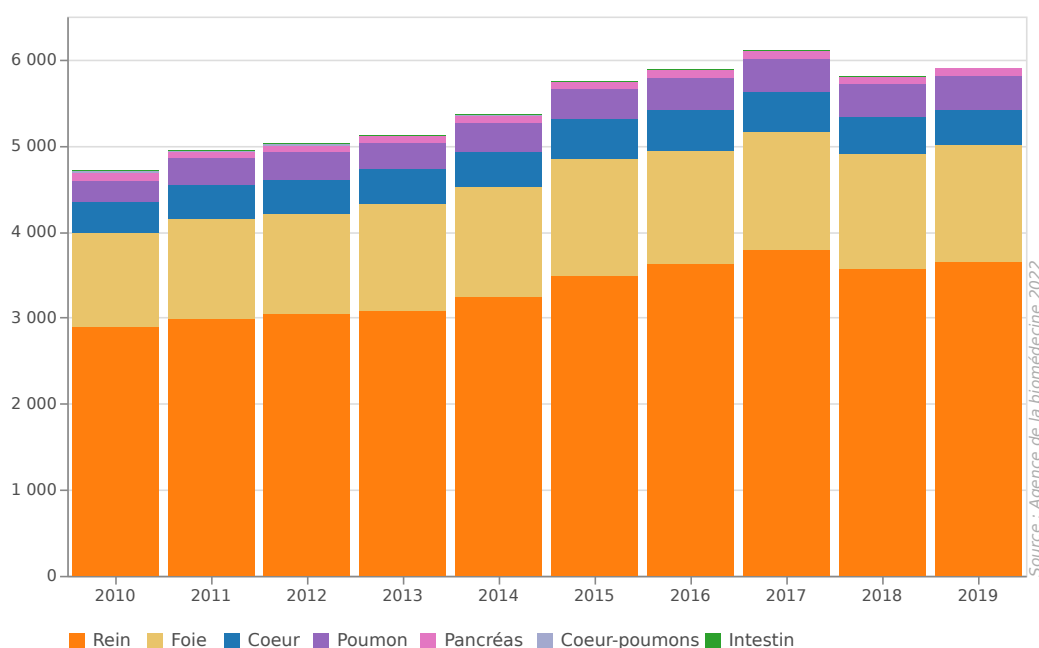
Les autorisations de transplantation

Les équipes de transplantation disposent d'autorisations délivrées par les agences régionales de santé (ARS), en fonction des besoins des territoires. Ces autorisations sont renouvelables, avec avis consultatif de l'Agence de la biomédecine. En 2021 près de 140 autorisations de transplantation existent sur 70 hôpitaux, pour la grande majorité à des centres hospitaliers universitaires (CHU) à l'exception de l'hôpital Marie Lannelongue et de l'hôpital Foch (figure 4 page ci-contre).

L'activité de greffe d'organes en France

Les organes greffés en 2019 sont, par volume : le rein (3 643), le foie (1 356), le cœur (425), le poumon (384), le pancréas (84), le bloc cœur-poumons (9) et l'intestin (0 en 2019). Le nombre d'organes greffés suit une tendance à la hausse, passant en 10 ans de 4 709 en 2010 à 5 901 en 2019 (figure 5).

FIGURE 5 – Évolution du nombre de greffes en France depuis 2010

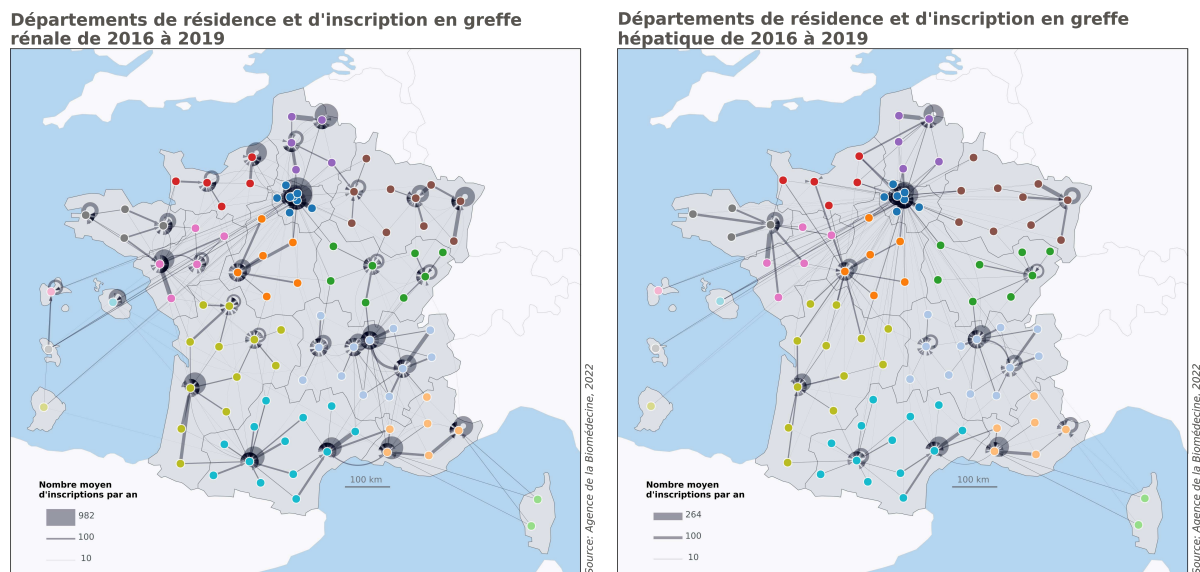


Des inscriptions suivant des logiques de proximités

Enfin, les malades s'inscrivent généralement dans une équipe de transplantation à proximité de leur domicile comme illustré avec les inscriptions en greffe rénale ou hépatique entre 2016 et 2019 (figure 6 page suivante). Ces logiques spatiales sont classiques en géographie [28, 172]. Elles peuvent s'expliquer par un principe de minimisation des coûts et efforts à fournir par les malades, la nécessité d'être suivi régulièrement avant et après la greffe par les praticiens hospitaliers⁷, le besoin de se rendre à l'hôpital pour la transplantation, ou encore les filières de soins qui s'organisent selon des réseaux de praticiens médicaux dans la proximité.

7. Même si le suivi post-greffe peut être fait dans une autre équipe de greffe ou même dans un centre de dialyse pour la greffe rénale

FIGURE 6 – Départements de résidence et d'inscription en greffe rénale et hépatique entre 2016 et 2019



Les règles de répartition des organes : d'une organisation pragmatique à l'optimisation médicale et géographique

Ce chapitre vise à introduire les grands paradigmes qui ont conduit à la mise en place et à l'évolution des règles de répartition des organes. Des règles qui tentent de faire un compromis équitable entre urgence, état de santé du malade et distance. Les exemples s'appuient sur le contexte français, mais ils peuvent être généralisés à d'autres organismes nationaux dont les missions sont de concevoir les règles de répartition des greffons.

Si l'histoire de la transplantation est liée à des pratiques hospitalières innovantes, l'organisation de la transplantation va rapidement se tourner vers une centralisation nationale ou transnationale du fait de la rareté des greffons [138]. Comme le regroupant de 12 centres de transplantations de l'Allemagne, du Benelux et de l'Autriche en 1967 au sein d'Eurotransplant, [135]. En France, la première organisation fonctionnelle de la greffe d'organes est à mettre au titre de l'association France Transplant fondée par le Professeur Jean Dausset en 1969. En 1994, la création de l'EFG va mettre cette organisation dans le giron du Ministère de la Santé et y ajouter des fonctions réglementaires et plus généralement de santé publique [107]. En lien avec une activité qui n'a cessé de se développer, l'organisation de la logistique du prélèvement et de la greffe d'organes s'est peu à peu construite de manière pragmatique. Les traces de cette organisation se retrouvent encore aujourd'hui dans les règles d'allocations des greffons.

L'arrêté du 6 novembre 1996 sur l'homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes pose les bases de ces règles et spécifie deux critères d'allocation, communs à la plupart des structures organisant la greffe dans le monde : les critères médicaux du receveur et du donneur, ainsi que les critères géographiques en lien avec la logistique [102].

Les années 90 et 2000 : comment organiser la greffe ?

L'organisation nationale de la greffe en France s'est faite à partir de l'arrêté du 6 novembre 1996, mais c'est au niveau local qu'elle a été appliquée pragmatiquement. La greffe s'est d'abord développée dans un nombre limité de centres experts et dans un contexte de pénurie de donneur, obligeant à choisir le receveur dans la liste d'attente de l'équipe. Les techniques de conservation des organes ne permettaient pas des déplacements trop importants, faute d'un risque accru sur la survie du greffon en cas d'augmentation de la durée d'ischémie froide. Cette limite a conduit à attribuer les organes en fonction d'un critère de proximité. Des zones d'allocations associées aux équipes de transplantation ont vu le jour, se traduisant en France par la construction de **réseaux locaux de prélèvement**, c'est-à-dire l'association entre des sites de prélèvement à une équipe de transplantation. Ce principe d'allocation à l'équipe a construit implicitement les modèles géographiques basés sur une logique centre puis périphérie. En découle une approche séquentielle d'allocation des greffons qui est encore utilisée dans de nombreux pays dont la France. Les malades avec un risque de décès dans les 48 heures sont prioritaires sur l'ensemble du territoire. Si aucun receveur n'est identifié, l'allocation du greffon se fait à une équipe à l'échelon local, puis au tour des équipes de l'interrégion de prélèvement et enfin au tour des équipes nationales.

Les années 90 et 2000 ont également vu émerger un besoin de sécurité sanitaire, de rationalisation et de coordination de certaines activités de soins. Cela a notamment conduit à la mise en place de différentes structures étatiques : les agences régionales de l'hospitalisation (ARH) puis les agences régionales de santé (ARS) et les agences sanitaires [31, 80, 94, 132].

De 2000 à 2010 : spécifier le compromis efficacité, équité, utilité des critères médicaux d'allocation des greffons

Un cadre national de la greffe s'est alors mis en place, permettant à la fois d'agir pour le bien commun et de répondre aux besoins de la population en termes de sécurité sanitaire et d'éthique. Ainsi, l'offre de soins de la transplantation s'est construite via les schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)⁸. En parallèle, la mise en place de la base de données Cristal en France (cf. Populations et données) a permis de garantir de manière indépendante l'allocation des organes et leur traçabilité [205]. Cristal est également un outil d'évaluation des pratiques, facilitant la mesure des forces et faiblesses des modèles d'allocation [117]. Les greffons étant des ressources rares, les questions de l'optimisation de l'appariement entre donneur et receveur afin d'améliorer la survie sont apparues par le biais de scores d'allocation [102]; avec comme paradigme les questions de l'équité d'accès entre les receveurs et de l'efficacité de ces actions en termes de santé publique.

Ces scores existaient déjà au milieu des années 90, par exemple en Angleterre avec un score équipe pour l'allocation des reins [41]. Dans la zone Eurotransplant, la mise en place d'un score d'allocation

8. Les SIOS sont des schémas qui ont pour objectif la mise en place d'une coopération interrégionale sur l'ensemble d'une filière de soins pour les activités à haut niveau de spécialisation, comme la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques, le traitement des grands brûlés, la chirurgie cardiaque et la neurochirurgie. Les SIOS sont révisés tous les cinq ans.

rénal patient (ETKAS) fût une première révolution en cherchant à mieux appairer les donneurs et les receveurs de manière factuelle [56]. En greffe hépatique, la transition du score CHILD vers le score MELD a permis d'améliorer le choix du receveur pour les équipes, avec pour objectif de réduire la mortalité sur la liste nationale d'attente [70, 123, 230].

En France, les recherches d'équité d'accès à la greffe et d'efficacité ont conduit au développement de plusieurs scores d'allocations patients : score rein, score foie, score cœur [34, 62, 116] dont le principal objectif était d'optimiser un critère : survie sur liste ou survie post-greffe.

Depuis 2010 : l'ajout de critères d'équité non médicaux

En résumé, les règles de répartition des greffons se sont construites par étapes sur des bases pragmatiques, qui ont peu à peu évolué au rythme des progrès médicaux et des enjeux de la société. Répondant à un besoin de compromis entre urgence et logistique, l'organisation séquentielle urgence-local-régional-national a été largement adoptée par les différentes organisations de la transplantation. Puis, les questions éthiques se sont ajoutées à l'équation, notamment en lien avec l'augmentation constante de la pénurie d'organes. Des systèmes de score d'allocation patient ont vu le jour, afin de maximiser la survie sur liste ou la survie post-greffe.

Aujourd'hui ces questions sont toujours d'actualité dans les organisations chargées de la transplantation, qui cherchent à optimiser l'allocation des greffons. Mais de nouvelles perspectives sont envisagées. Elles visent à prendre en compte les évolutions de l'épidémiologie des maladies en transplantation, l'appariement en âge entre le donneur et le receveur, les disparités d'accès selon le sexe ou encore les disparités géographiques d'accès à la greffe [22, 32, 40, 98, 105, 122, 168, 218].

L'ajout de critères d'équités non médicaux, qu'ils soient sociétaux ou géographiques, est sans aucun doute un nouveau paradigme en transplantation. Pour preuve, entre 2017 et 2021, pas moins de 115 articles scientifiques ont abordé le sujet des disparités géographiques en transplantation, en lien notamment avec la refonte des règles d'allocations géographiques aux USA. Le chapitre suivant décrit justement les outils de la géographie qui peuvent être utilisés dans le contexte des organisations en charge de la transplantation.

La géographie dans une organisation en charge de la transplantation

La géographie de la santé est un atout pour participer aux missions des organisations en charge du prélèvement et de la greffe dans le monde. Par son caractère transversal, elle permet de répondre à des objectifs majeurs en termes de santé publique : évaluation de l'offre de soins, optimisation des missions opérationnelles ou encore aide à la communication.

Cette troisième partie de l'état de l'art vise à illustrer l'intérêt de la géographie et de la géographie de la santé dans le domaine de la transplantation en trois grands axes, tirés de l'expérience de l'Agence de la biomédecine :

1. la production de cartes d'édition pour les rapports ou études;
2. la réalisation des études en analyse spatiale, qui rentrent dans le cadre de cette thèse;
3. les systèmes d'information géographiques (SIG).

La cartographie d'édition

La cartographie d'édition permet de visualiser l'offre de soins et les besoins pour l'ensemble des thématiques en lien avec les missions de géographie de la santé des organisations telles que l'Agence de la biomédecine. Destinée aux professionnels de la transplantation, des tutelles ou au grand public, elle met à disposition des cartes justes, efficaces et homogènes pour les publications, articles et études.

La cartographie se base sur les règles de la sémiologie graphique développées par Jacques Bertin [19]. Ces règles visent à communiquer par la graphique et le plus rapidement possible des informations quantitatives ou qualitatives. La carte devient alors un proxy pour communiquer efficacement sur une problématique géographique auprès d'un public [33]. Et si son rendu semble simple pour le lecteur, sa réalisation reste complexe et nécessite de maîtriser tous les concepts et outils du schéma de production cartographique [133]. Outre des cartes de localisation et des cartes choroplèthes (en aplats de valeur), une carte au rendu simple peut-être le fruit d'une méthodologie statistique complexe basée par exemple sur les principes de l'analyse spatiale.

L'analyse spatiale

L'analyse spatiale peut être vue comme l'intégration de concepts géographiques dans les analyses statistiques. Elles ne considèrent plus l'espace géographique comme support de l'information, mais comme l'un des éléments explicatifs des phénomènes étudiés : distances, interactions, voisinage, réseaux, etc. [28, 172, 173, 196]. Cette discipline de la géographie quantitative apporte de nouvelles perspectives aux missions des organisations en charge de la transplantation, puisqu'elle permet de décrire, modéliser et optimiser l'offre et les besoins en santé publique.

L'analyse spatiale dans le domaine de la transplantation peut être abordée selon deux grandes thématiques. Premièrement, une **thématique opérationnelle**, comme l'optimisation géographique des

règles de répartition des organes, l'aide à l'optimisation des transports pour réduire les durées d'ischémie froide, la conception de schémas interrégionaux de l'offre de soins ou la localisation optimale d'un nouvel établissement de santé. Deuxièmement, une **thématique d'évaluation**. Par exemple l'évaluation de l'offre de soins en dialyse, la mesure de l'impact de l'ouverture d'une équipe de greffe sur l'offre de soins, la détection de clusters d'échecs de greffe, la répartition spatiale des porteurs de greffons fonctionnels, la mesure des variations spatiales et démographiques du taux d'opposition au don d'organes ou encore la production d'indicateurs spatialisés mesurant l'adéquation entre offre et besoins comme l'accessibilité potentielle localisée à la dialyse.

La plateforme SIG

L'information géographique

Avant d'aborder les systèmes d'information géographique (SIG, définition II), il convient de définir un concept important en géographie : l'information géographique, qui n'est autre qu'une information localisable dans l'espace, soit par des coordonnées, soit par un identifiant de précision variable : la localisation précise d'un établissement par un couple de coordonnées latitude longitude ; une liste de coordonnées enregistrée dans le temps, définissant ainsi le parcours d'un individu ; ou encore, l'adresse postale d'un patient, sa commune, son département de résidence.

L'information géographique est donc la composante spatiale d'une donnée, dont la précision et la qualité dépendent des objectifs et des moyens mis à disposition lors de l'acquisition des informations. Par exemple, le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dispose d'une précision au code postal ou regroupement de codes postaux [17]. À l'inverse, la base Cristal de l'Agence de la biomédecine dispose d'informations patients à l'adresse de résidence.

Géomatique et systèmes d'information géographique

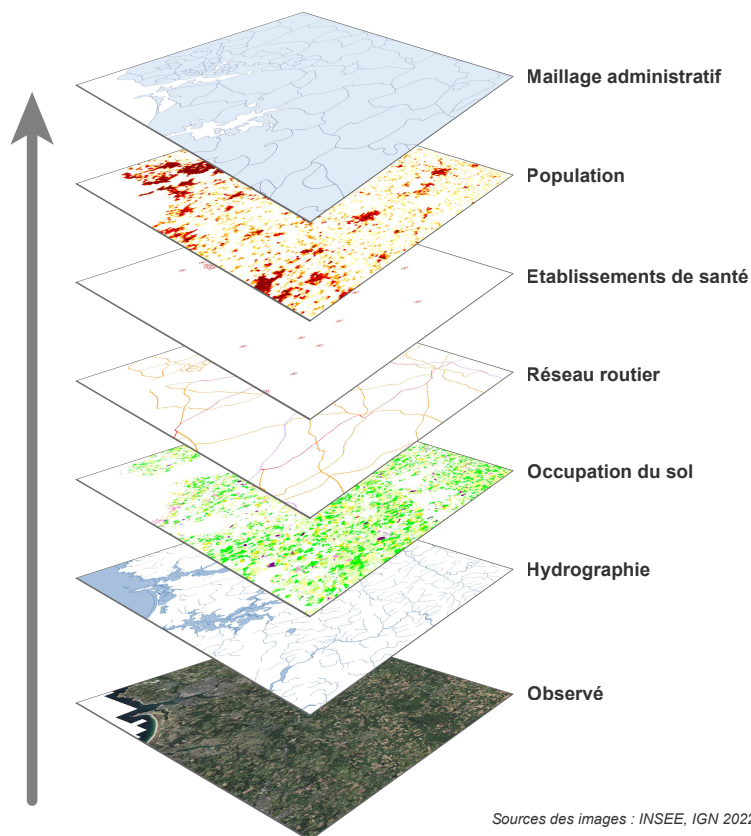
« Un Système d'Information Géographique ou SIG est un système informatique permettant, à partir de diverses sources, de rassembler et d'organiser, de gérer, d'analyser et de combiner, d'élaborer et de présenter des informations localisées géographiquement, contribuant notamment à la gestion de l'espace ». Société Française de Photogrammétrie et de Télédétection

L'avènement de l'information géographique coïncide avec quelques années de décalage avec celle de la révolution informatique. Le premier SIG a vu le jour au début des années 60 avec le Canada Geographic Information System, développé par le Britannique Roger Tomlinson [207]. En créant un outil informatique permettant de collecter, traiter et afficher sous forme de cartes les données de l'utilisation du sol du Canada, Tomlinson a permis de poser les fondements d'une nouvelle discipline : la géomatique.

La géomatique peut être définie comme l'ensemble des applications de l'informatique en géographie : cartographie assistée par ordinateur, logiciels d'analyse spatiale, logiciels de télédétection.

Les SIG sont les principaux outils des géomaticiens. Ils servent en premier lieu à collecter l'information géographique au sein de bases de données le plus souvent relationnelles. Les données prennent la forme d'objets vectoriels ou raster (pixels), affichée sur une carte à l'écran et qui contiennent des informations : des coordonnées spatiales (x,y,z) associées à un référentiel géographique, ainsi que des données classiques en base de données (clés primaires et informations attributaires). Ces informations se présentent une à une sous forme de couches de données (figure 7).

FIGURE 7 – Extraction et affichage de l'information géographique dans un SIG



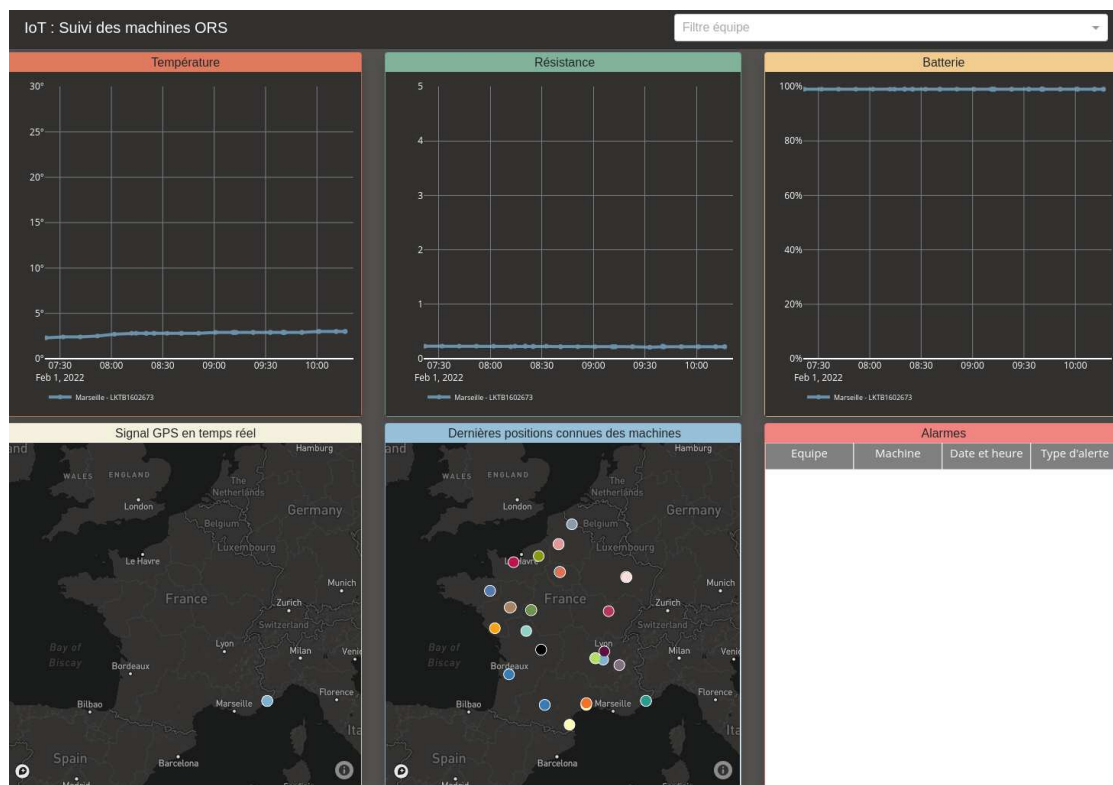
Une fois collectée, l'information géographique peut être manipulée comme dans n'importe quelle base de données (calculs, jointures, éditions), mais en y ajoutant la dimension spatiale. Il est ainsi possible de calculer des distances euclidiennes ou par un réseau de transport entre plusieurs lieux, de faire des requêtes pour sélectionner les objets géographiques à une certaine distance d'un autre, définir une zone tampon autour de différents lieux, etc. Un autre aspect analytique spécifique aux SIG est le croisement spatial des informations : élévation du terrain + occupation du sol + réseaux routiers + bâtiments. Il est alors possible de transférer l'information de la donnée d'élévation du terrain dans la table attributaire des bâtiments pour en connaître l'altitude au rez-de-chaussée, ou encore de calculer la distance de chaque bâtiment à la route la plus proche.

L'intérêt des SIG en épidémiologie et en géographie de la santé est donc de pouvoir intégrer la notion de distance aux problématiques de santé publique. Par exemple, quel est le niveau de défaveur socio-démographique des territoires dans lesquels vivent les malades d'une cohorte et s'agit-il d'un facteur de risque identifié [65] ? La cohorte a-t-elle été exposée à des polluants sur une période de temps [226] ?

Quelle est la part de la population à plus de 20 minutes d'une unité de soins [83]? Existent-ils des regroupements spatiaux anormaux de cas d'une maladie [64]?

L'accès à l'information géographique traitée par les SIG peut se faire via les outils SIG eux-mêmes, des langages informatiques (Python, R) ou encore via des tableaux de bords (figure 8) ou serveurs cartographiques. Ces deux derniers outils permettent à des non géomaticiens d'accéder facilement à des cartes et études prédéfinies via une page web. Tous ces outils sont en place à l'Agence de la biomédecine et servent à la fois des utilisateurs internes et les partenaires.

FIGURE 8 – Tableau de bord de suivi en temps réel des machines à perfusion développé en parallèle de cette thèse pour le PNRG



Populations et données

Populations et données

Les précédentes parties ont permis de poser le contexte et motifs à agir de cette thèse, ainsi que les notions clés servant à la bonne compréhension des futures démonstrations.

Avant d'aborder les cas d'étude permettant de répondre aux problématiques soulevées, cette nouvelle partie détaille l'ensemble des populations communes aux trois cas d'étude présentés dans cette thèse. Sont concernés : les données exhaustives du prélèvement et de la greffe en France issue de la base **Cristal**. Les données **SESAME** sur les activités des établissements de santé en lien avec l'Agence de la biomédecine ainsi que son **référentiel géographique**.

Cristal

Présentation

Avec des milliers de receveurs en attente d'une greffe d'organes, l'équité, l'efficacité et la transparence de l'attribution des greffons ne peuvent être envisagées sans l'appui d'un système d'information [148, 205]. À l'Agence de la biomédecine, ce système porte le nom de **Cristal**. Il regroupe des applications informatiques et bases de données du domaine prélèvement et greffe d'organes. Cristal permet le recensement des donneurs d'organes en France, la gestion des malades en attente de greffe d'organes, la répartition des organes ou encore le suivi post-greffe. C'est aussi un registre de santé, autorisé par la CNIL, qui concerne l'ensemble des donneurs d'organes en France (Cristal Donneur) ainsi que tous les malades greffés ou en attente de greffe d'organes (Cristal Receveur).

Cristal a été développé par l'EfG en 1996, avec une reprise des données de France Transplant. Elles remontent ainsi à la première greffe de rein avec donneur vivant à Necker le 29 juin 1959 [95, 178].

Les acteurs de Cristal

De multiples acteurs participent au renseignement de Cristal : coordinations hospitalières, greffeurs et membres du PNRG. C'est l'Agence de la biomédecine qui est chargée des évolutions de la plateforme, de son maintien en condition opérationnelle, des volets sécurité et sauvegarde. Une équipe d'assistants de recherche clinique et de techniciens d'étude clinique est également dédiée à l'aspect qualité des données (exhaustivité, relance, cohérence, formation, etc.). Cette équipe est par ailleurs en lien permanent avec leurs homologues en charge de Cristal dans les hôpitaux.

Les informations recueillies dans Cristal

Chaque donneur, organe et receveur est identifié dans Cristal par un numéro unique permettant le chaînage des données. Les informations recueillies dans Cristal Donneur concernent les éléments administratifs comme le lieu de recensement et le cas échéant, de prélèvement du donneur ou bien son année et lieu de naissance. Des données sur un éventuel motif de non prélèvement sont également disponibles. Les informations médicales concernent par exemple le groupe sanguin, les caractéristiques HLA, la recherche de certaines maladies et les organes éventuellement prélevés.

Concernant Cristal Receveur, des informations administratives sont aussi renseignées, les informations médicales allant du bilan avant greffe au bilan post-greffe : groupe ABO, mise en urgence, le cas échéant date et cause de décès ou tout autre évènement survenu lors de son parcours de greffe.

En plus du maintien en condition opérationnelle, la plateforme Cristal est en constante évolution, avec l'ajout de nouvelles variables, comme récemment des informations sur la vaccination contre le SARS-CoV-2. En 2021, Cristal entame sa prochaine migration vers une troisième version.

Utilisation des données Cristal dans cette thèse

Dans le cadre de cette thèse, toutes les données médicales proviennent de Cristal Donneur et Cristal Receveur. L'accès aux données Cristal s'est fait via un entrepôt qui centralise les données pour l'ensemble des outils informatiques utilisés pour l'évaluation des pratiques. L'entrepôt est donc accessible via SAS, l'Infoservice (l'outil de Business Intelligence de l'Agence de la biomédecine), le serveur cartographique, mais également directement via Oracle et ses connecteurs. L'ensemble des analyses faites dans le cadre de cette thèse ont été réalisées via Python ou R en connexion directe avec l'entrepôt de données.

Le choix des variables et des cohortes dépend de l'étude et des organes associés : la greffe pulmonaire pour la première partie de ce manuscrit, la greffe hépatique pour la seconde partie et enfin la greffe cardiaque pour la dernière partie. Les détails sur les sélections des variables et des exclusions seront donnés dans les chapitres dédiés.

Impacts de l'épidémie de COVID-19

Afin de ne pas inclure d'éléments exceptionnels rencontrés depuis 2020 avec l'épidémie de SARS-CoV-2, tous les chiffres liés au prélèvement et à la greffe d'organes dans cette thèse s'arrêtent à fin 2019.

SESAME

Présentation

SESAME est l'annuaire des établissements, entités, activités et acteurs qui sont rattachés aux domaines de compétences de l'Agence de la biomédecine. Il contient également un volet contenant l'ensemble du maillage administratif français (communes, départements, régions) et un référentiel des pays. Il a été mis en place en 2006 et est aujourd'hui une source de données essentielle du Système d'Information de l'Agence de la biomédecine. Il permet par exemple à Cristal d'associer un receveur à une équipe de greffe ou un donneur à un site de prélèvement. C'est par ailleurs la principale source de données du référentiel géographique.

Les informations renseignées dans SESAME

Chaque établissement renseigné dans SESAME dispose d'un identifiant unique. Les informations administratives telles que le nom, l'adresse, le statut juridique de l'établissement sont fournies chaque jour par le Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) maintenu par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Seules les thématiques en lien avec les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine sont conservées.

Les établissements de santé ont en leur sein des entités, par exemple une équipe de greffe. Les entités ont des activités soumises à autorisation et concernent des éléments du corps humain. Ainsi, l'établissement Hôpital Universitaire du Kremlin-Bicêtre pratique l'activité greffe d'organes concernant le rein au sein d'une entité équipe de greffe d'organes (PK7RA). Concernant son activité de greffe hépatique pédiatrique, elle est réalisée au sein de l'équipe de greffe d'organes PK7FA. Ou encore, une activité de prélèvement multiorganes est réalisée au sein de l'entité : Coordination hospitalière du CHU. Entités, activités et éléments sont renseignés par l'Agence de la biomédecine avec des contrôles qualités. Les acteurs travaillant dans ces entités sont également renseignés, mais cette information sert essentiellement pour les contacts ou la gestion des droits des applications du Système d'Information de l'Agence. Ils ne seront pas abordés dans le cadre de cette thèse.

Enfin, SESAME contient des informations permettant de rattacher les établissements à des territoires (de la commune jusqu'au pays). Ces informations, couplées avec l'adresse des établissements, permettent d'alimenter le référentiel géographique de l'Agence de la biomédecine. C'est ce dernier qui sera utilisé dans le cadre des études présentées dans les résultats de cette thèse.

Le référentiel géographique de l'Agence de la biomédecine

Présentation

L'objectif du référentiel géographique de l'Agence de la biomédecine est de fournir de l'information géographique juste et standardisée pour la production des cartes, des études et le bon fonctionnement des applications informatiques de l'Agence de la biomédecine.

Les données du référentiel géographique

Le référentiel géographique est basé en partie sur les ressources de l'Agence : SESAME pour les établissements, activités et entités, Cristal pour les donneurs et receveurs en greffe d'organes et DIADEM pour les malades dialysés. Ces données sont géocodées à l'adresse toutes les nuits à l'aide d'un géocodeur spécialement conçu pour et par l'Agence, évitant ainsi le transfert de données sensibles vers un tiers. Des données externes sont également ajoutées à ce référentiel : les données IGN (ensemble des rues et adresses de France), INSEE, DREES, statistique annuelle des établissements de santé, NASA. Enfin, des fonds de cartes vectoriels créés à l'Agence de la biomédecine sont inclus dans ce référentiel et servent de supports aux productions cartographiques.

Le distancier de l'Agence de la biomédecine

De nombreux calculs d'itinéraires sont faits à l'Agence de la biomédecine à des fins opérationnelles ou d'évaluations. Par exemple, le calcul des scores d'allocation prend en compte la distance entre le site du donneur et l'équipe de transplantation de chaque candidat. Des indicateurs d'accès aux soins sont également calculés en dialyse pour mesurer le temps et les coûts de transport entre le domicile et le centre de dialyse des malades.

Pour cela, un distancier a été mis en place à l'Agence de la biomédecine, en collaboration avec l'IRDES [18]. Basé sur la BD TOPO de l'IGN, il assigne à chaque rue et tronçon de route de France une vitesse en fonction des caractéristiques du tronçon (nombre de voies, classe administrative). Ce distancier sera abordé plus en détail avec le troisième cas d'étude.

Cas d'étude

Cas d'étude

Cette section illustre comment la géographie de la santé peut aider à répondre aux enjeux de l'équité et de l'efficacité en santé publique et plus particulièrement dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes. Trois études sont présentées sous la forme d'articles qui ont été publiés, en cours de révision ou en cours d'écriture pour publication dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture.

Le premier cas d'étude décrit le procédé inventé pour optimiser le découpage territorial et la taille des zones de prélèvement attribuées aux équipes de transplantation. Le flux de greffons qui leur sont proposés en premier rang est ainsi proportionné à leur activité de greffe. Cette étude est assortie d'une évaluation de type avant-après montrant l'impact du découpage territorial obtenu sur l'activité de greffe des équipes, sur la survie en liste d'attente et la survie post-greffe. Elle montre une réduction des disparités quant aux propositions pulmonaires faites aux équipes, sans changement sur leur activité ou sur la survie des malades.

Le second cas d'étude se concentre sur deux aspects. Tout d'abord l'optimisation de la distance dans les scores d'allocation patients à l'aide d'un modèle d'interaction spatiale, puis son évaluation à trois ans sur l'activité de greffe, la logistique des équipes et la survie. Il s'appuie sur les travaux menés à l'Agence de la biomédecine depuis 2008 et qui ont conduit au développement d'un modèle d'allocation géographique original mis en place progressivement dans le score foie, le score rein et le score cœur. Pour le score foie, les résultats montrent une répartition plus efficace des greffons aux meilleurs candidats à la greffe, conduisant à la réduction de la mortalité sur la liste nationale d'attente et de la mortalité post-greffe.

Enfin le troisième cas d'étude se focalise sur une possibilité de réduction de la durée d'ischémie froide. Il propose des simulations d'optimisation du transport d'organes à l'aide des hélicoptères et des drones. La faisabilité, les aspects logistiques et politiques d'une telle démarche sont abordés. Son évaluation est faite à l'aide d'un modèle prédictif de survie post-greffe en lien avec le gain d'ischémie froide observé. Les résultats montrent une opportunité de réduction des décès à un an en greffe cardiaque avec le vecteur héliporté.

Chapitre 1

Optimisation des zones de prélèvement pour l'attribution des greffons

Ce premier chapitre vise à répondre à l'une des questions posées dans les motifs à agir de cette thèse : comment un système d'allocation des organes basé sur un modèle géographique discret peut être optimisé pour améliorer l'équité d'accès des équipes de transplantation aux greffons. En l'absence de méthode d'optimisation spatiale disponible, ce cas d'étude décrira la méthode originale pour tenter de résoudre le problème posé ainsi que son évaluation.

L'hypothèse de travail est que cette nouvelle méthode d'optimisation spatiale permet de déterminer la taille des zones de prélèvement en fonction d'un critère d'équité basé sur l'offre de greffons et les besoins en greffe. Ce critère étant mesuré par le nombre de propositions par candidat à la greffe et par équipe. Cette hypothèse est « challengée » par une évaluation de type avant-après.

La première partie présente le contexte et le motif à agir qui ont amené au changement de règles de répartition géographique en greffe pulmonaire. Elle fait un point sur la greffe pulmonaire en France : les besoins, l'offre de soins et l'activité de greffe et les règles de répartition. La seconde partie décrit la nouvelle méthode développée. La troisième partie présentera les résultats à six mois après la mise en place des nouvelles règles de répartition pulmonaires. Enfin, la dernière partie se consacrera aux avantages, limites et perspectives de ce travail.

Cette étude a fait l'objet d'un article soumis, accepté et publié dans *Transplant International* : « Bayer F, Dorent R, Cantrelle C, Legeai C, Kerbaul F and Jacquelinet C (2022) France's New Lung Transplant Allocation System : Combining Equity With Proximity by Optimizing Geographic Boundaries Through the Supply/Demand Ratio. *Transpl Int* 35 :10049. doi : 10.3389/ti.2022.10049 ». Elle a également conduit à la mise en place opérationnelle de nouvelles zones de prélèvement pulmonaire en France en septembre 2020, ainsi qu'à un changement des règles de répartition.

1.1 Contexte

1.1.1 La greffe pulmonaire : augmentation de l'activité et faible pénurie

La greffe pulmonaire est un traitement de choix pour les malades atteints de BPCO-emphysème, fibrose pulmonaire ou mucoviscidose [74, 206, 228]. L'augmentation de ces indications, couplée à l'amélioration des pratiques médicales et chirurgicales, participent à la constante augmentation de l'activité de greffe pulmonaire dans le monde [22]. En France, suite à l'action conjointe des équipes de greffe pulmonaire, des coordinations hospitalières de prélèvement et de l'Agence de la biomédecine, le nombre de greffes pulmonaires a quasiment doublé en 10 ans. Elle est passée de 196 greffes en 2008 (3,1 par millions d'habitants, pmh) pour 277 nouveaux inscrits à 373 greffes (5,5 pmh) pour 419 nouveaux inscrits en 2018 [1].

La faible pénurie (1,1 nouveau inscrit pour un greffon en 2019) permet aux malades d'accéder rapidement à la greffe pulmonaire : 59 % des candidats inscrits entre 2015 et 2018 étaient greffés en trois mois, 87 % à un an. Les sorties de liste d'attente pour décès ou aggravation à un an en 2018 étaient seulement de 5 %. La faible pénurie n'est cependant pas la cause essentielle de cette faible mortalité. La greffe pulmonaire n'est en effet pas dans la majorité des cas et comme on pourrait le croire, une thérapeutique vitale. Elle améliore en revanche très significativement la qualité de vie des malades [193, 195].

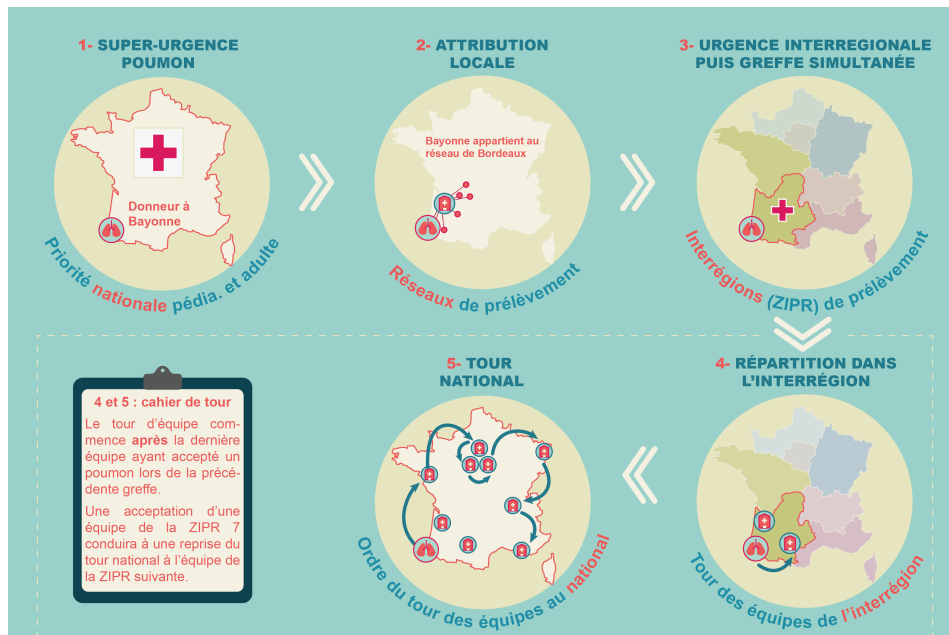
1.1.2 Le LAS, un score d'allocation international non probant en France

Un score d'allocation pulmonaire patient, le Lung Allocation Score -LAS- [71] existe et est utilisé aux USA [39], en Allemagne [90] ou encore aux Pays-Bas. Mais en l'absence de critères médicaux consensuels [72, 105, 197], fondés sur des données probantes et validées dans le contexte français, l'utilisation du LAS n'y est pas encore envisagée. Comme déjà évoqué, l'absence de pénurie en greffe pulmonaire est également un argument pour laisser à chaque équipe le choix du receveur dans sa liste d'attente.

1.1.3 Une allocation des greffons aux équipes

L'allocation des greffons pulmonaires en France suit le système séquentiel multiscalair décrit en introduction, au sein de limites administratives emboîtées sur trois niveaux. Elle est illustrée dans la figure 9 page suivante. En l'absence de receveur prioritaire à l'échelle nationale (1), le greffon est proposé à l'équipe de greffe associé à une zone locale (2), qui correspond à un regroupement de sites de prélèvement. Si l'équipe de greffe pulmonaire de la zone locale refuse le greffon pour ses patients en attente ou si le site de prélèvement n'appartient à aucune zone locale, la proposition est faite au sein des autres équipes de greffe pulmonaire à proximité, regroupées au sein d'interrégions. D'abord aux malades en urgence dans cette interrégion (3) avant de passer au tour des équipes de greffe pulmonaire de l'interrégion (4). Dans l'éventualité où le greffon ne trouve pas de receveur, il est soumis au tour national des équipes de greffe pulmonaire (5).

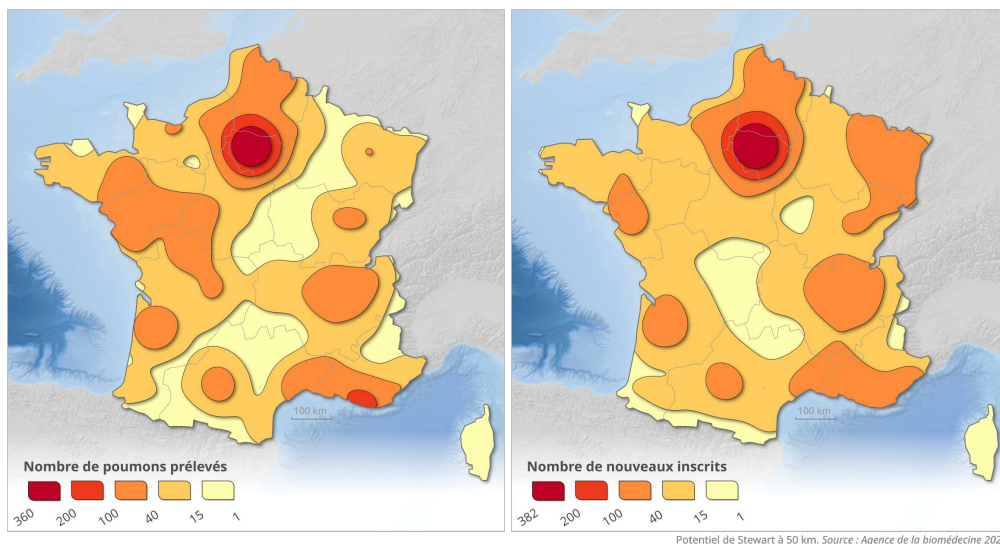
FIGURE 9 – L'ancienne séquence d'allocation des greffons pulmonaires en France



1.1.4 Une disparité spatiale entre les donneurs et les receveurs pulmonaires

Un second élément de contexte concerne l'épidémiologie spatiale du prélèvement et de la greffe pulmonaire. Le prélèvement d'organes en France connaît des disparités spatiales, avec une plus forte activité à l'Ouest qu'à l'Est. Ces disparités sont valables pour le prélèvement pulmonaire. La figure 10 illustre cette situation en regardant l'offre de greffons (le nombre de poumons prélevés) et les besoins (le lieu de résidence des nouveaux malades inscrits). Ceci est particulièrement vrai entre le nombre brut de greffons pulmonaires prélevés et greffés en Bretagne, Pays de la Loire et région Centre Val-de-Loire : 40 à 100 greffons prélevés entre 2013 et 2018 pour 15 à 40 nouveaux inscrits. Avec en miroir les mêmes chiffres, mais inversés en Alsace et en Lorraine.

FIGURE 10 – Disparités spatiales de l'offre et des besoins en greffe pulmonaire entre 2013 et 2018



1.2 Motifs à agir

Quatre points sont à tirer de ces éléments de contexte.

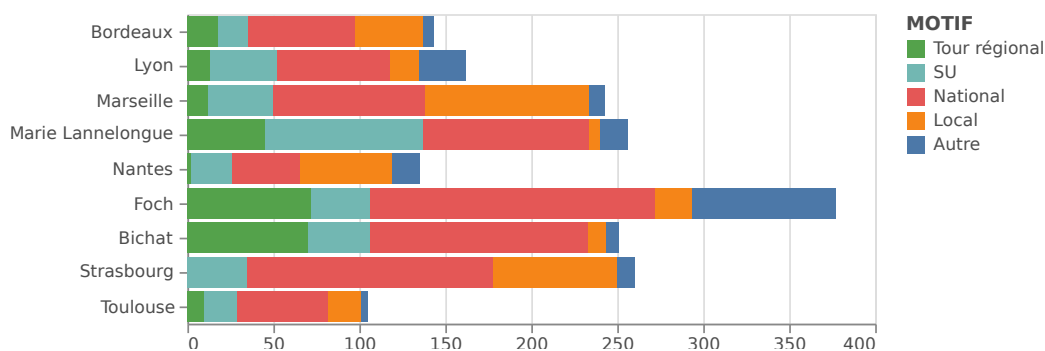
1.2.1 Un processus d'allocation des greffons ralenti

(1) Les allocations et les urgences régionales ajoutent inutilement des tours d'équipes lors de l'attribution des organes. Les équipes concernées seront de nouveau interrogées lors du tour national.

1.2.2 Des réseaux de prélèvement historiquement hétérogènes

(2) Le niveau local est une modalité d'allocation historique, visant à réduire les durées de trajets entre les équipes de greffe pulmonaire et les sites de prélèvement. Les neuf équipes de greffe pulmonaire sont « liées » historiquement à des sites de prélèvement pour former cette zone locale. (3) Toujours pour des raisons historiques et de politiques de santé, la taille des zones locales est très hétérogène entre les équipes de greffe pulmonaire : de 32 à 1 sites de prélèvement, pour une moyenne de 18 par zone locale et un écart-type de 17. Couplé à l'hétérogénéité spatiale du prélèvement d'organes en France et des malades en attente, cette situation impacte les modalités d'allocations des greffons. Entre 2013 et 2018, 15 % des greffons étaient greffés au local, mais avec des disparités entre les équipes de greffe pulmonaire allant de 40 % à moins de 3 % (figure 11).

FIGURE 11 – Nombre de greffons pulmonaires greffés par modalités d'allocation entre 2013 et 2018

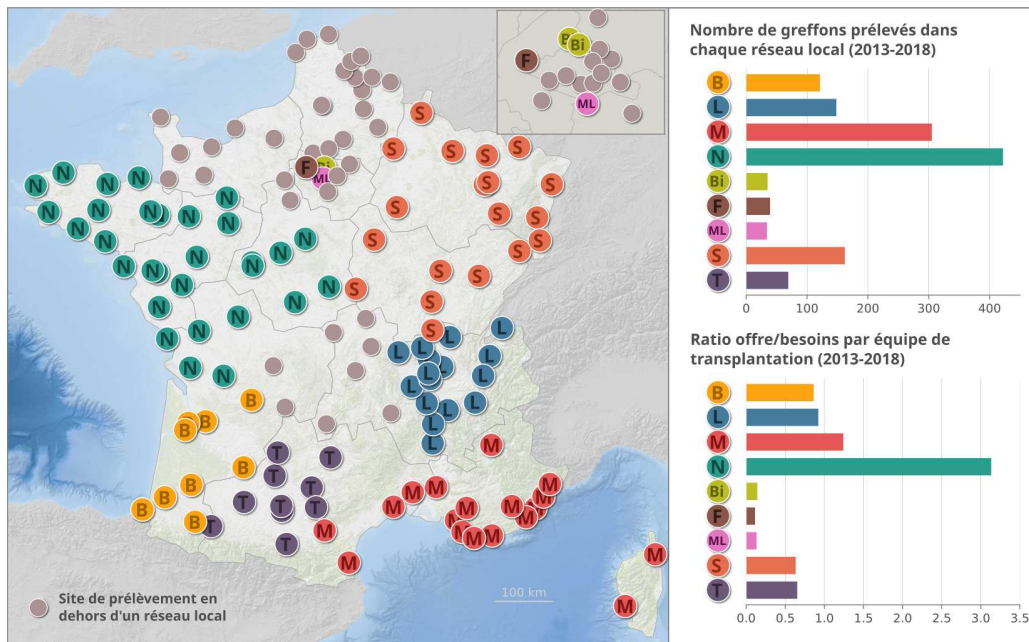


La figure 12 page ci-contre explique cette situation : l'équipe de Nantes, avec l'une des plus faibles activités de greffes pulmonaires, possédait jusqu'à 2020 le réseau local le plus étendu spatialement (Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes et Centre), mais aussi le réseau le plus pourvoyeur de greffons pulmonaires (plus de 400 entre 2013 et 2018). À l'inverse, une équipe comme Foch ne possédait qu'un site de prélèvement local (l'hôpital Foch) pour 369 malades greffés entre 2013 et 2018.

1.2.3 Qui conduisent à une hétérogénéité du nombre de propositions par équipe

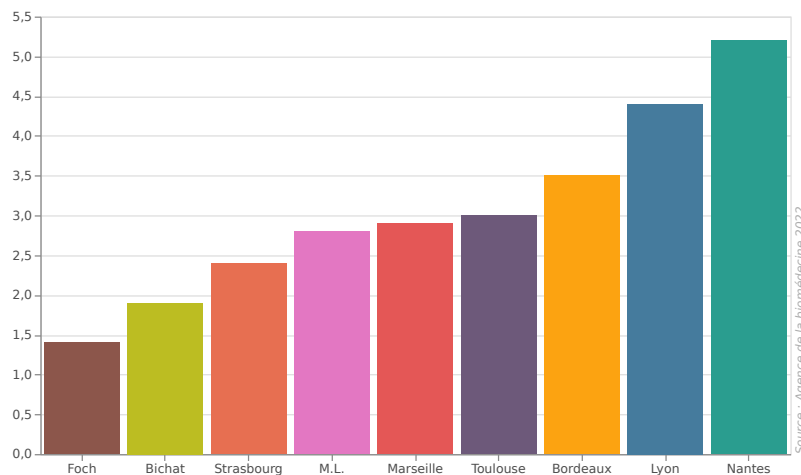
(4) Il existe des différences entre les équipes de greffe pulmonaire en termes de proposition de greffons pulmonaires et d'accès à la greffe (figure 13 page suivante). Entre 2013 et 2018, 695 propositions de

FIGURE 12 – Les réseaux de prélèvement pulmonaire jusqu'en 2020



greffons pulmonaires ayant conduit à l'acceptation du greffon ont été faites en moyenne par équipe de greffe pulmonaire, pour un minimum de 401, un maximum de 908 et un écart-type de 168 propositions. En rapportant ce chiffre au total candidat¹ des équipes de greffe pulmonaire, la moyenne est de trois propositions par candidat, le minimum 1,4, le maximum 5,2 et l'écart-type de 1,05. Concernant l'accès à la greffe, les taux d'incidence cumulée de greffe des nouveaux inscrits sur liste d'attente pulmonaire selon les équipes de greffe pulmonaire varient à 12 mois de 63 % à 98 %. Ces fortes différences peuvent s'expliquer en partie par la variabilité de taille des zones locales ainsi que par les disparités d'activité du prélèvement en France.

FIGURE 13 – Nombre de greffons pulmonaires proposés pour un candidat entre 2013 et 2018



En d'autres termes, une équipe de greffe disposant d'un réseau local plus étendu ou avec une forte

1. La somme du nombre de candidats sur la liste le premier jour de la période et des nouveaux inscrits sur la période

activité de prélèvement se verra plus souvent proposer un greffon qu'une équipe avec un petit réseau local. La première pourra plus facilement choisir et appairer les greffons à ses receveurs, contrairement à la seconde, qui devra accepter plus fréquemment les greffons qui lui sont proposés. De plus, la taille des réseaux locaux des différentes équipes ne semble pas en adéquation avec leur volume d'activité.

1.3 Solution proposée : des réseaux optimisés

L'objectif de cette étude a donc été de trouver une solution pragmatique permettant de rééquilibrer les réseaux locaux des équipes de transplantation pulmonaire.

Pour cela, une nouvelle méthode de construction de zones de prélèvement optimisées a été développée. Elle s'appuie sur le principe d'équité géographique [146]. Elle vise à trouver un certain équilibre entre **l'offre de greffons pulmonaires et les besoins des malades sur un même territoire** pour chaque équipe de greffe pulmonaire.

La méthode vise à réduire les écarts entre offre et besoins inter-équipe. Elle se veut simple, compréhensible, reproductible et potentiellement généralisable à d'autres organes. Une évaluation six mois après sa mise en place en septembre 2020 a été réalisée.

1.4 Méthode et outils

1.4.1 Principe général : homogénéiser un indicateur d'offre et de besoins sur une zone

Le principe retenu consiste à réduire les résultats d'un critère d'hétérogénéité territorial entre les équipes de transplantation, en cherchant à minimiser l'écart-type du ratio entre :

1. **l'offre** : le flux de greffons pulmonaires prélevés chez les donneurs DDME et greffés par chaque site de prélèvement sur une période, sans prendre en compte leur modalité d'attribution. Les greffons qui n'ont pas été greffés par l'équipe de transplantation du réseau local de prélèvement sont également pris en compte. En effet, hors SU, certains sont des greffons qui ont été au moins proposés à l'équipe du réseau local, ce qui justifie cette approche.
2. **Les besoins** : le nombre de greffons pulmonaires DDME greffés par chaque équipe de greffe sur la même période.

Pour chaque équipe de greffe, toutes les combinaisons possibles de sites de prélèvement à inclure dans leur zone locale sont calculées. Pour chacune de ces combinaisons, le ratio entre le critère d'offre et de besoin est calculé. Des restrictions sont par ailleurs appliquées afin de réduire les temps de calcul et d'exclure les modèles non probants. En d'autres termes, il s'agit de construire les potentiels nouveaux réseaux locaux de prélèvement de chaque équipe de transplantation.

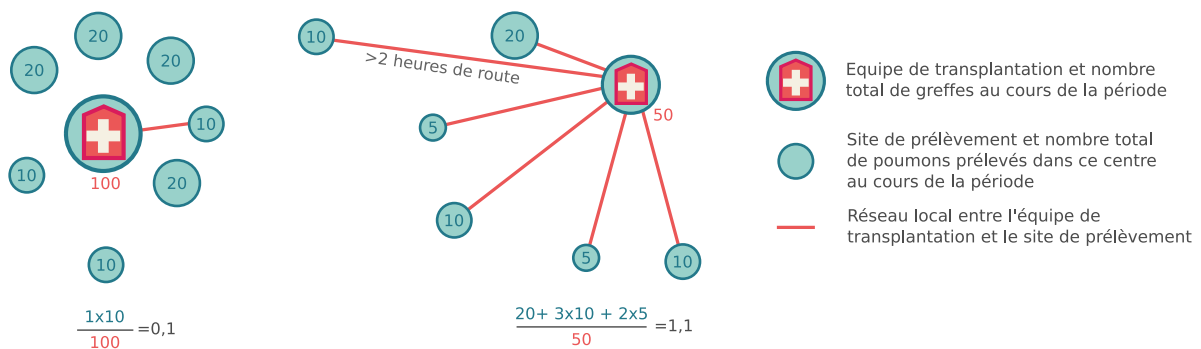
La dernière étape est le choix d'une nouvelle combinaison des réseaux locaux des neuf équipes de greffe simultanément. Pour cela, nous combinons pour les neuf équipes de greffe pulmonaire chaque

zone locale précédemment calculée, en nous assurant qu'un site de prélèvement n'apparaît que dans une seule équipe pour chaque combinaison. Puis pour chacune de ces combinaisons, la moyenne et l'écart-type des neuf ratios sont calculés. Les combinaisons qui correspondent aux critères de jugement définis par la suite sont conservées.

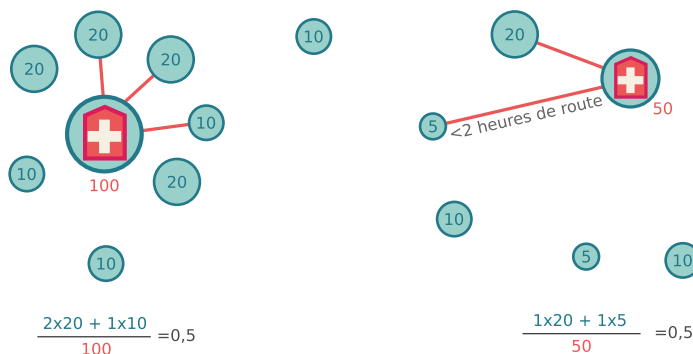
Ce principe d'homogénéisation entre offre de greffons et besoin est décrit dans la figure 14. Deux équipes ont respectivement greffé 100 et 50 malades sur une période (panneau A). Il s'agit du critère de besoin. La première équipe dispose d'un réseau local peu étendu, qui sur la période a prélevé 10 greffons pulmonaires (l'offre). Au contraire, la seconde équipe dispose d'un large réseau local, avec 60 greffons prélevés dans ce réseau. Un des sites de prélèvement est même situé à plus de deux heures de route de cette équipe. Les ratios offre/besoin des deux équipes sont respectivement de 0,1 et 1,1. Le rééquilibrage de ce ratio est illustré par le panneau B, qui redéfinit les deux réseaux locaux afin que leurs ratios soient identiques.

FIGURE 14 – Illustrations du principe d'équilibrage des zones de prélèvement en fonction de l'offre et des besoins

A - Anciens réseaux locaux de prélèvement



B- Réseaux locaux de prélèvement optimisés par l'offre et la demande



1.4.2 Algorithme mis en place

Calcul de toutes les combinaisons possibles

La construction de ces nouvelles zones locales optimisées s'est faite de manière itérative, testant toutes les k -combinaisons possibles $\binom{n}{k}$ de sites de prélèvement sans répétition. n étant le nombre total d'éléments, k le nombre de combinaisons distinctes. Les combinaisons possibles pour une équipe de greffe

sont illustrées dans le tableau 1 pour quatre éléments $n = \{A, B, C, D\}$ et $k = \{1, 2, 3\}$:

TABLE 1 – Exemple de combinaisons uniques possibles $n = \{A, B, C, D\}$ et $k = \{1, 2, 3\}$

$\binom{4}{1} = 4$	$\binom{4}{2} = 6$	$\binom{4}{3} = 4$
<i>A</i>	<i>A, B</i>	<i>A, B, C</i>
<i>B</i>	<i>A, C</i>	<i>A, B, D</i>
<i>C</i>	<i>A, D</i>	<i>A, C, D</i>
<i>D</i>	<i>B, C</i>	<i>B, C, D</i>
	<i>B, D</i>	
	<i>C, D</i>	

Ces combinaisons sont effectuées pour chaque équipe de transplantation, qui se voit donc attribuer une liste unique de sites de prélèvement. Étant donné le nombre d'équipes et de sites de prélèvement, le nombre total de combinaisons possible est de 9^{183} , une opération impossible à réaliser en termes de temps de calcul ². Des contraintes ont donc été mises en place pour réduire la combinatoire :

1. Le nombre de sites de prélèvements possible dans chaque local est compris entre cinq et quinze.
2. Les sites de prélèvements à plus de deux heures de route de l'équipe de transplantation sont exclus du réseau de prélèvement affecté à une équipe.
3. Des équipes de greffe souhaitaient que certains sites de prélèvement soient affectés à leur réseau pour des raisons d'organisation des soins. Par exemple lorsqu'une convention existe avec le site de prélèvement pour les donneurs DDAC Maastricht III. Les sites concernés ont alors été forcés manuellement dans le résultat de l'équipe de greffe, tout en étant exclus du calcul des combinaisons possibles pour les autres équipes.

Après l'application de ces restrictions, chaque équipe de greffe dispose d'un nombre réduit de combinaisons possibles de sites de prélèvement : de 510 pour Bordeaux et Strasbourg à 8,3 millions pour Foch (figure 15 page ci-contre).

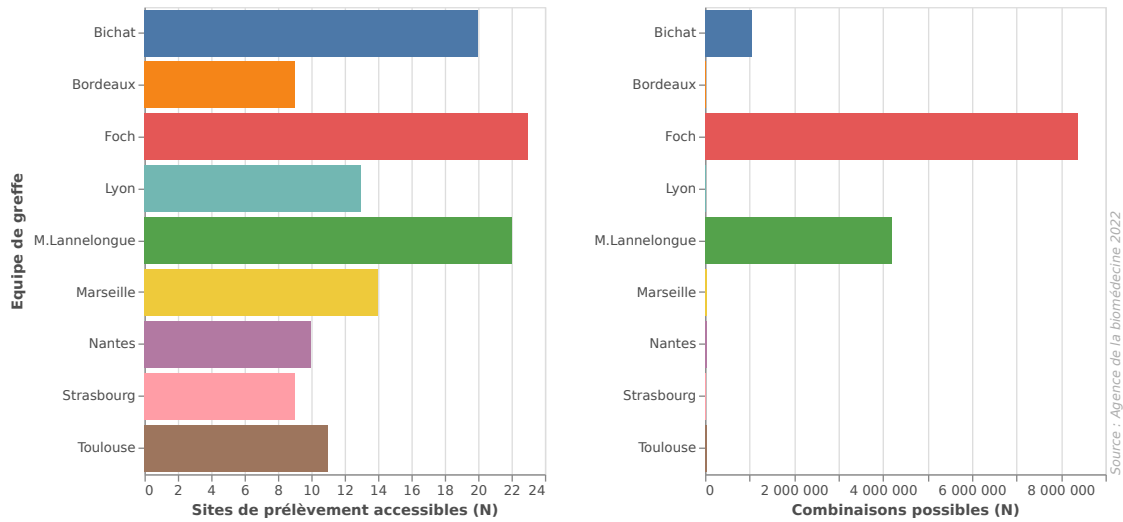
Calcul des ratios pour chaque combinaison

Pour chaque combinaison, nous calculons le ratio entre : (1) la somme $\sum R_i$ des flux R_i de greffons pulmonaires prélevés dans les sites de prélèvement i qui seraient proposés en priorité à une équipe j et réellement greffés, quelle que soit l'équipe de greffe. (2) Le nombre T_j de patients greffés dans l'équipe j au cours de la période de référence. Le ratio $\frac{\sum R_i}{T_j}$ entre les deux est alors calculé.

Le tableau 2 page suivante illustre toutes les combinaisons possibles entre deux équipes de transplantation $j = \{1, 2\}$ et trois sites de prélèvement $i = \{1, 2, 3\}$. Aucune combinaison ne pouvant être vide. Les activités de greffes sont respectivement $T_1 = 100$ et $T_2 = 50$ et les flux de prélèvement pulmonaires $R_1 = 20$, $R_2 = 10$ et $R_3 = 5$. Pour chaque ligne de combinaison, la moyenne des ratios

2. Le nombre d'atomes dans l'univers est estimé à 10^{80}

FIGURE 15 – Nombre de combinaisons uniques possibles par équipe de transplantation pulmonaire



des équipes est calculée. Ainsi, la première combinaison $(T_1, R_1) (T_2, R_2)$ affiche une moyenne des ratios égale à $(0, 2 + 0, 2)/2 = 0, 2$ et un écart-type de 0, les deux équipes T_1 et T_2 ayant un ratio identique. Ces calculs sont ensuite réalisés pour les autres combinaisons.

TABLE 2 – Exemple de calculs des ratios pour chaque combinaison possible

Modalités de redistribution entre deux centres de greffe 1 et 2 des flux de greffons R_1, R_2 et R_3 prélevés dans 3 centres de prélèvements 1, 2 et 3

$$Ratio = \frac{\sum R_i}{T_j}$$

Combinaisons pour T_1	Combinaisons pour T_2	Moyenne	Ecart-type
(T_1, R_1)	(T_2, R_2)	$(0,2 + 0,2) / 2 = 0,2$	0
(T_1, R_1)	(T_2, R_3)	0,15	0,07
(T_1, R_2)	(T_2, R_1)	0,25	0,21
(T_1, R_2)	(T_2, R_3)	0,1	0
(T_1, R_3)	(T_2, R_1)	0,225	0,25
(T_1, R_3)	(T_2, R_2)	0,125	0,1
(T_1, R_1, R_2)	(T_2, R_3)	0,2	0,14
(T_1, R_1, R_3)	(T_2, R_2)	0,225	0,035
(T_1, R_2, R_3)	(T_2, R_1)	0,275	0,18
(T_1, R_1)	(T_2, R_2, R_3)	0,25	0,07
(T_1, R_2)	(T_2, R_1, R_3)	0,3	0,28
(T_1, R_3)	(T_2, R_1, R_2)	0,325	0,39

La fonction développée pour le calcul des combinaisons et de leur ratio

L'ensemble des calculs ont été réalisés avec Python 3.8 et les bibliothèques NumPy 1.14 et Itertools. Numpy est une bibliothèque de référence en data science, qui permet de réaliser des calculs mathématiques avec des performances proches de celles atteintes en C++. Il en est de même pour Itertools, utilisé ici pour générer les listes uniques de sites de prélèvement pour chaque équipe de greffe. L'extrait de code en

annexe 2 illustre la fonction utilisée pour générer les combinaisons uniques de sites de prélèvement pour une équipe de greffe avec les contraintes de taille de liste et de ratio.

Critères d'optimisation

Les critères de jugement afin d'optimiser les combinaisons de zones locales se basent sur deux indicateurs. Tout d'abord, la moyenne des neuf ratios obtenus doit être proche d'une valeur cible. Cette valeur a été définie à 0,5 avec les équipes de transplantations pulmonaires lors de groupes techniques. Autrement dit, nous souhaitons que toutes les équipes de greffe pulmonaire aient, en moyenne sur une période, une probabilité identique de 0,5 greffon prélevé dans leur zone locale pour un malade greffé. Le second critère est la variance de ce ratio entre les neuf équipes de greffe pulmonaire, qui doit être la plus proche possible de 0 ou au moins diminuer par rapport à l'observé. Cet indicateur s'interprète comme une plus faible disparité du ratio entre les équipes.

Il s'agit donc d'optimiser sous contrainte une fonction d'utilité :

- en cherchant à minimiser la variance des ratios entre les équipes (critère d'optimisation),
- et avec comme contrainte une moyenne de ce ratio proche de 0,5 pour toutes les équipes.

Population

Les calculs pour la définition des nouveaux réseaux ont été réalisés à partir des données Cristal sur l'ensemble des greffons pulmonaires prélevés et greffés DDME entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2018. Les 183 sites autorisés au prélèvement d'organes et les neuf équipes de greffes pulmonaires actives à la fin de la période d'analyse ont été géocodés à l'adresse exacte. Les temps de transports ont été calculés par la route à partir du distancier de l'Agence de la biomédecine.

1.4.3 Méthode d'évaluation des nouveaux réseaux de prélèvement pulmonaires

Une évaluation a été réalisée, six mois après la mise en place le 8 septembre 2020 de la modification des règles de répartition pulmonaire.

Population

Les effets des changements ont été évalués en comparant deux cohortes. La première, post-implémentation, entre le 8 septembre 2020 et le 8 mars 2021 (144 candidats et 98 receveurs pulmonaires). Elle a été comparée à une période pré-implémentation du 8 septembre 2018 au 9 mars 2019 (199 candidats et 122 receveurs). Cette cohorte de référence a été préférée à 2019 - 2020, qui a vu la greffe pulmonaire être fortement impactée par l'épidémie de SARS-Cov-2 [136, 140].

Les modifications apportées ne s'appliquent pas aux séquences d'allocations suivantes, qui ont donc été exclues des cohortes d'évaluation : DDAC, transplantations avec perfusion ex-vivo, retransplantations et transplantations multiorganes.

Mesures du changement

L'évaluation entre les deux cohortes porte sur les modalités d'allocation, les distances entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe, la durée d'ischémie froide, le nombre de propositions par candidat. Les tests appariés suivants ont été utilisés pour comparer les deux périodes : t-tests de Student, z-test, ainsi que les tests de Bartlett et Levene pour comparer les variances.

Le risque compétitif de probabilité d'évènements d'accès à la greffe contre le risque de décès ou sortie de liste pour aggravation à trois mois a été calculé, en s'appuyant sur l'estimateur d'Aalen–Johansen [2]. Le test de Gray [91] est utilisé pour comparer les résultats. Afin de mesurer l'effet des changements opérés, les malades incidents sur la période ont été inclus, ainsi que les prévalents sur liste d'attente en début de période ($t_0 = 8$ septembre 2020 et 8 septembre 2018). Leur volume est faible : 14 sur la première période, 25 dans la seconde et 3 sur les deux périodes. Leur t_0 commençant au début de la période.

Enfin, une comparaison de la survie post-greffe à trois mois a été réalisée. Elle s'appuie sur l'estimateur de Kaplan-Meier et le test du log-rank [125].

1.5 Résultats

Plusieurs modèles de rééquilibrage des réseaux locaux ont été générés. Ils ont été validés en groupe de travail avec les équipes de transplantation pulmonaire entre 2019 et 2020. Les trois principaux résultats sont illustrés.

Le **modèle 0** correspond aux anciens réseaux locaux de prélèvement. Il sert de référence pour évaluer les autres modèles. Le **modèle 1** montre qu'il est possible d'atteindre un ratio quasiment identique pour toutes les équipes, à condition d'avoir un ratio moyen proche de 0,5. Ce modèle n'a pas été implémenté, car plusieurs équipes de transplantation souhaitaient maintenir certains sites de prélèvements dans leur réseau. Cela correspond au **modèle 2**, *i.e.* le modèle 1 modifié selon les souhaits des équipes. La prise en compte de contraintes organisationnelles et d'inertie politique au changement a conduit à ce modèle 2, affectant pour des raisons historiques certains centres de prélèvements à certaines équipes. S'il n'est pas aussi équitable géographiquement que le modèle 1, le modèle 2 réduit significativement les disparités entre les équipes par rapport au modèle 0. C'est ce modèle qui a été mis en place le 8 septembre 2020.

1.5.1 Rééquilibrage de l'offre de greffons et des besoins des réseaux locaux

La table 3 page suivante montre que la moyenne du ratio entre le nombre de greffons pulmonaires prélevés et greffés et le nombre de greffes des équipes de transplantation de chaque ancienne zone locale (modèle 0) est égale 0,87, un écart-type de 0,88 pour un minimum de 0,11 et un maximum de 3,13. Les modèles 1 et 2 ne changent pas significativement la moyenne (0,48 et 0,73, p-value de 0,23 et

0,7) mais augmentent le ratio minimum (0,29 et 0,47) et diminuent le ratio maximum (0,6 et 1,85). Ils font également baisser significativement l'écart-type : 0,006 pour le modèle 1 (p-value <0,001), 0,19 pour le modèle 2 (p-value = 0,04).

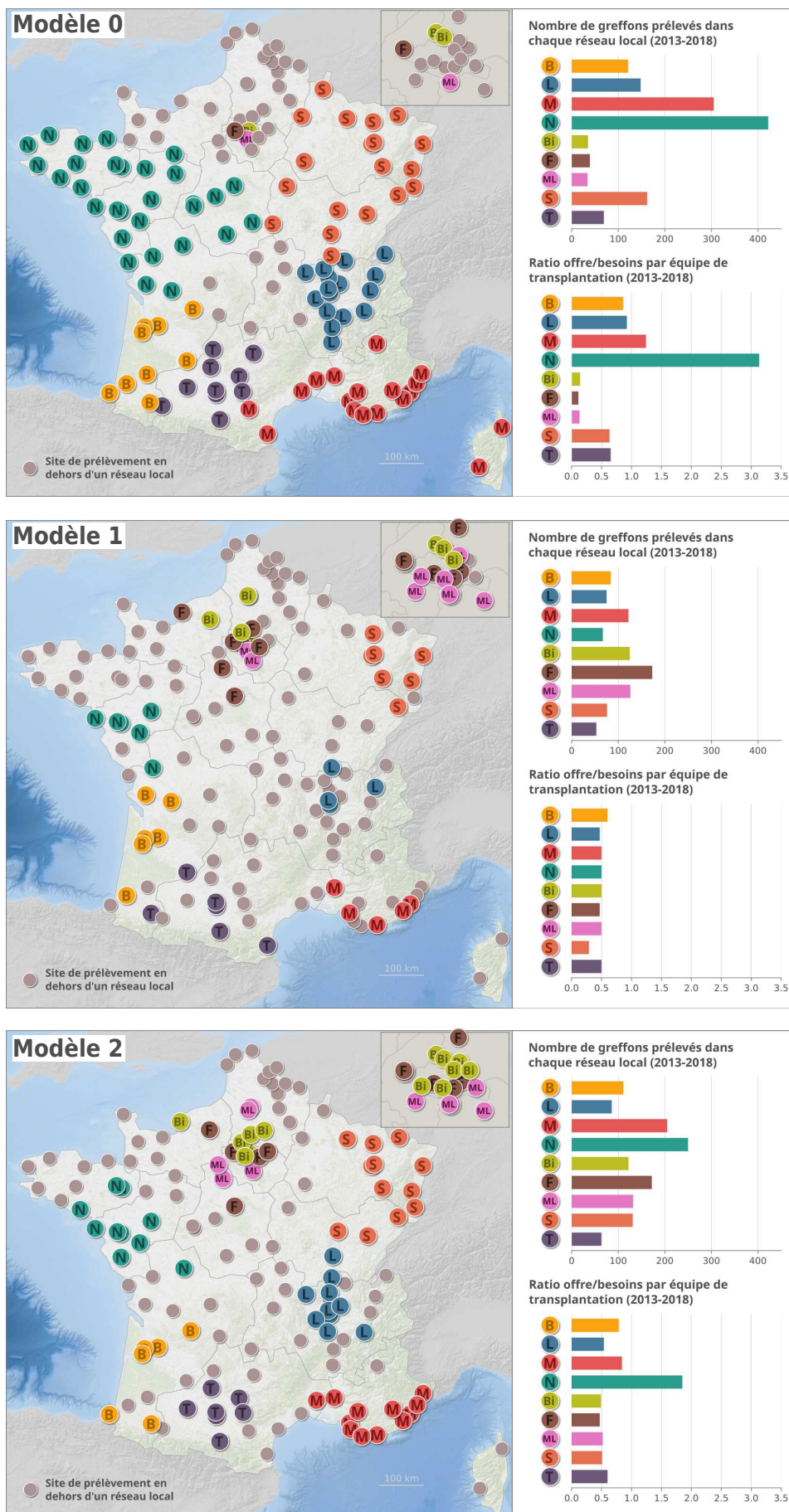
TABLE 3 – Comparaison des ratios des réseaux optimisés de prélèvement pulmonaire

Modèle	Moyenne (p-value, vs model 0)	Ecart-type (p-value, vs model 0)	Min	Max
Ancien local (modèle 0)	0,87 (ref)	0,88 (ref)	0,11	3,13
Ratio : 0,5 (modèle 1)	0,48 (0,23)	0,006 (<0,001)	0,29	0,6
Modèle final (modèle 2)	0,73 (0,7)	0,19 (0,04)	0,47	1,85

La figure 16 page suivante illustre ces changements pour chacune des équipes et leurs impacts sur la géographie des zones locales. Le modèle 0, qui correspond à la situation avant l'optimisation des réseaux, montre les disparités de taille et d'activité de prélèvement pour chaque zone locale des neuf équipes. Trois équipes ont des ratios relativement proches d'un greffon dans leur zone locale de prélèvement pour un malade greffé (B, L et M). À l'inverse, les trois équipes parisiennes (BI, F et ML) ont des ratios entre 0,11 et 0,14. Enfin, on note une équipe avec un ratio de plus de 3 greffons potentiels pour un greffé (N). Le modèle 1 réduit radicalement ces disparités entre équipe, en visant une probabilité de 0,5 greffon pulmonaire potentiellement prélevé dans chaque zone locale pour un malade greffé; *i.e.* l'objectif (la contrainte) serait d'avoir une greffe pulmonaire sur deux potentiellement issue d'un greffon prélevé localement. Seule une équipe ne parvient pas à atteindre ce ratio (S). Pour le modèle 2, le ratio moyen s'en trouve augmenté avec des disparités inter-équipe accrues par rapport au modèle 1, mais significativement diminuées par rapport à l'état initial. Six équipes possèdent des ratios proches de 0,5, trois sont au-dessus du fait des ajustements qu'elles ont demandés afin de mieux s'inscrire dans la stratégie de promotion du prélèvement d'organes. Ce rééquilibrage fait passer le nombre de greffons potentiellement proposés dans la zone locale sur la période 2013-2018 de 422 greffons à 250 pour l'équipe qui avait pour des raisons historiques le plus gros bassin de prélèvement (N), contre 34 à 132 pour l'équipe la plus défavorisée (ML); avec des ratios évoluant respectivement de 3,1 à 1,85 et 0,13 à 0,52.

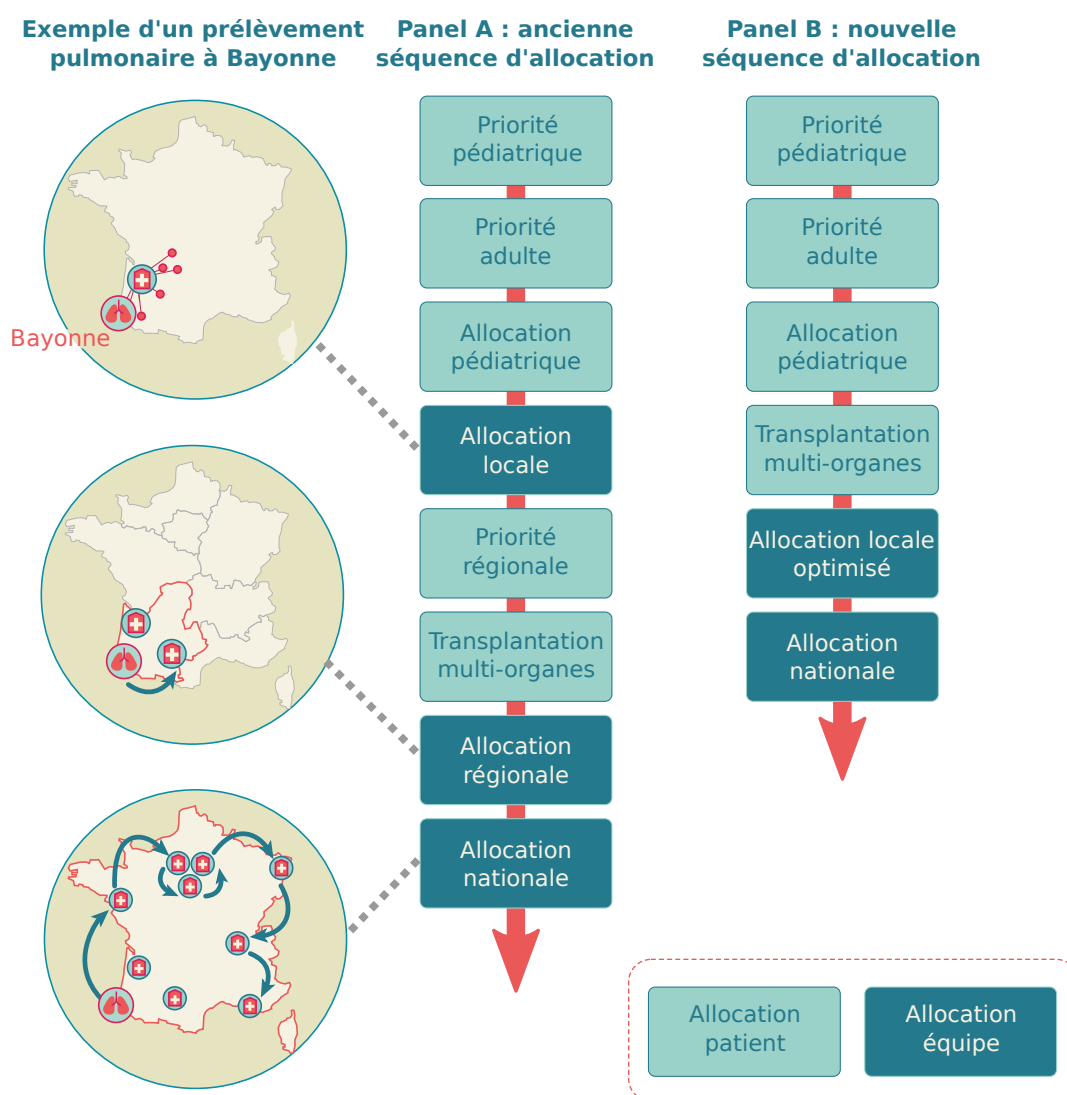
Les sites de prélèvement en dehors des zones locales sont accessibles à toutes les équipes de transplantation, mais proposés directement au tour national. On en compte 32 dans le modèle 0, 85 dans le modèle 2, soit une augmentation potentielle de 289 à 607 greffons sur la période 2013 - 2018 directement proposable à l'échelon national. Chaque équipe de transplantation pourra alors profiter à tour de rôle et plus fréquemment d'un greffon national.

FIGURE 16 – Les modèles optimisés des réseaux de prélèvement pulmonaire



La création de zones locales optimisées a également permis de simplifier la séquence d'attribution des greffons pulmonaires (figure 17), en supprimant l'échelon régional. L'objectif étant d'accélérer le processus d'allocation des greffons pulmonaires. En accord avec les équipes de greffe, les transplantations multiorganes pulmonaires hors cœur-poumons ont été déplacées avant l'allocation locale, du fait de leur faible nombre (<5 par an). Le modèle 2 a été validé en groupe de travail et par le conseil médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, avant d'être mis en place le 8 septembre 2020. Une première évaluation à six mois a été réalisée.

FIGURE 17 – Ancienne et nouvelle séquence d'allocation des greffons pulmonaires



1.5.2 Évaluation six mois après la mise en place des nouvelles règles

Le tableau 4 récapitule les principales différences entre les deux cohortes utilisées pour mesurer l'impact des nouvelles règles à six mois. La part des allocations au local s'est réduite, passant de 27,6 % à 19,6 %. Ce changement n'est pas significatif ($p=0,38$). Il est en de même pour la baisse de l'écart-type (19,7 % à 16,2 %, $p=0,59$). Les distances entre site de prélèvement et équipe de greffe ont légèrement augmenté en moyenne (384 km à 421 km, $p=0,37$) tout comme l'écart-type (291 km à 318 km, $p=0,40$). L'ischémie froide est restée stable en moyenne (-12 minutes, $p=0,36$) alors que son écart-type a baissé de 20 minutes ($p=0,21$).

TABLE 4 – Mesure des changements avant et après la modification du modèle géographique de l'allocation des greffons pulmonaires à partir de donneurs DDME

	Période		
	Pre- implementation	Post- implementation	p-value (Pre vs Post)
Part de transplantation par type d'allocation géographique			
Moyenne (Ecart-type)			
Local	27,6 % (19,7)	19,6 % (16,2)	0,38 (0,59)
Régional et national	72,4 % (19,7)	80,4 % (16,2)	0,38 (0,59)
Distance pour les allocations de type géographiques (km)			
Moyenne	384	421	0,37
Ecart-type	291	318	0,40
Durée d'ischémie froide			
Moyenne	6h14	6h02	0,36
Ecart-type	1h26	1h06	0,21
Nombre de propositions par candidat et par équipe			
Bordeaux	3,0	2,2	-
Lyon	3,4	1,4	-
Marseille	2,7	1,3	-
Marie Lannelongue	1,7	1,9	-
Nantes	3,0	1,7	-
Foch	1,0	1,5	-
Bichat	1,0	0,7	-
Strasbourg	1,9	1,5	-
Toulouse	2,5	1,9	-
Moyenne	2,2	1,5	0,03
Ecart-type	0,9	0,4	0,01

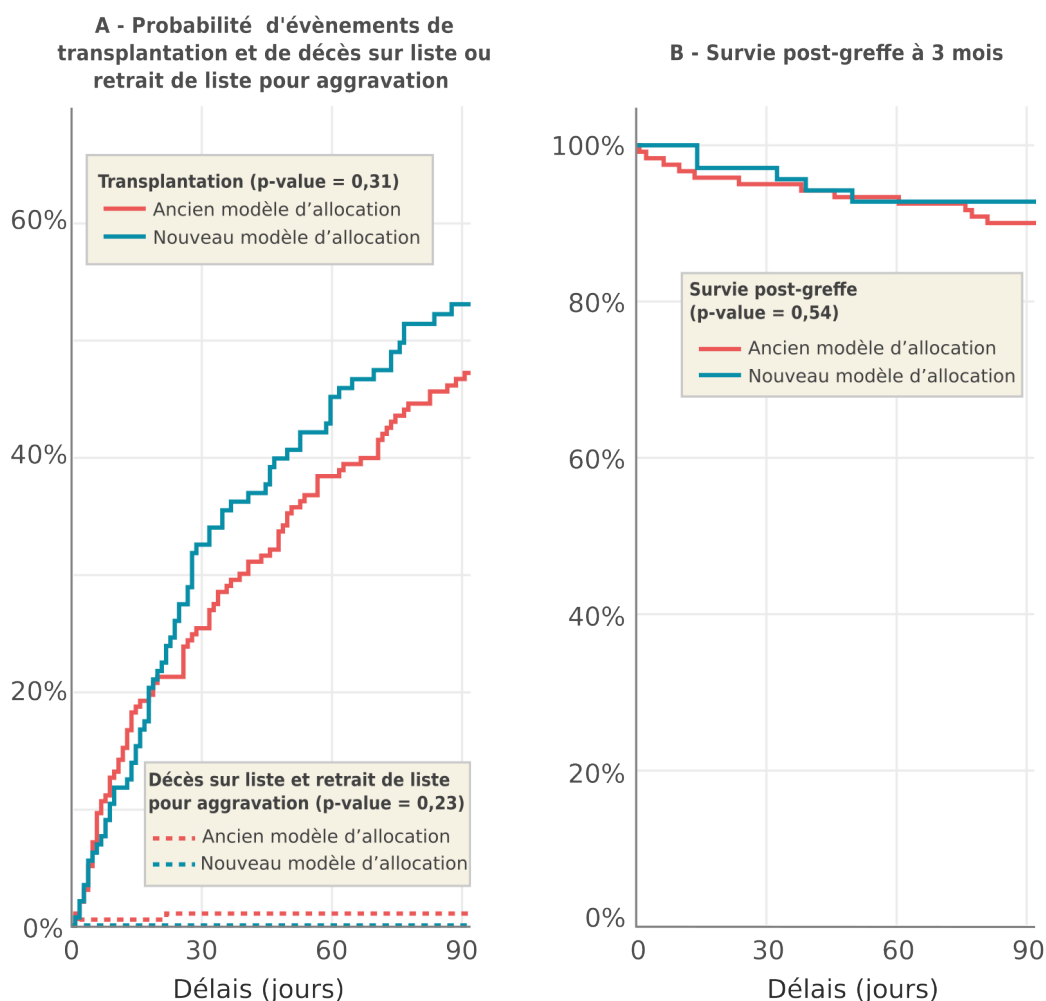
Rééquilibrage du nombre de propositions locales

L'un des critères ayant conduit à la réorganisation des réseaux locaux de prélèvement pulmonaires était l'hétérogénéité du nombre de propositions par candidat. Ce dernier a baissé six mois après leur mise en place, passant de 2,2 greffons proposés par candidat à 1,5 ($p=0,03$). L'écart-type de cet indicateur entre les équipes a baissé significativement, passant de 0,9 à 0,4 propositions par candidat.

Sans aggravation de la mortalité sur liste ou post-greffe

La probabilité d'évènements de décès sur liste ou retrait pour aggravation à trois mois n'a pas changé significativement entre les deux périodes (0,1 % vs 0 %, $p= 0,23$). Il en est de même pour l'incidence cumulée de greffe (47,1 % vs 52,9 %, $p=0,31$) (Figure 18 -A). La survie post-transplantation à trois mois reste également inchangée (90 % vs 92 %, $p=0,54$) (Figure 18 -B).

FIGURE 18 – Survie à trois mois avant et après la modification du modèle géographique de l'allocation des greffons pulmonaires. A - Incidence cumulée des décès sur liste ou retrait de liste pour aggravation et de transplantation. B - Survie post-greffe à trois mois



Source : Agence de la biomédecine 2022

1.6 Discussion

Cette solution originale, reproductible et paramétrable permet d'optimiser la zone de prélèvement associée à une équipe de transplantation en fonction d'un critère. À notre connaissance, l'approche développée ne dispose pas d'équivalent. Le code a été mis à disposition sous la forme d'une licence Creative Commons³.

Cette méthode prend en compte des critères d'adéquation entre offre et besoins, comme le nombre d'organes prélevés et le nombre de malades greffés ou inscrits. La recherche d'un ratio homogène entre les équipes de transplantation permet d'adapter le nombre de sites de prélèvement attribués à chaque équipe de manière proportionnée aux besoins de santé; et donc de réduire les disparités d'accès à la greffe pulmonaire pour les patients dans un objectif d'amélioration de l'équité.

1.6.1 Avantages de cette nouvelle méthode

Plusieurs avantages ressortent de cette méthode.

Une méthode simple et compréhensible par tous

Elle est tout d'abord **facilement compréhensible** par les acteurs du prélèvement et de la greffe et des décideurs de santé publique. Elle se base sur des indicateurs d'activité concrets et pertinents pour optimiser l'équité géographique en s'appuyant sur le nombre de greffons qui seront proposés en premier à l'équipe de la zone locale, rapporté au nombre total de greffes par équipe de transplantation pulmonaire. Les critères de conception et d'optimisation de chaque zone locale sont également simples : les combinaisons sont contraintes par une moyenne des ratios proches entre chaque équipe de transplantation; l'optimisation se faisant par le biais de la réduction de la variance des ratios entre chaque équipe, un critère d'équité géographique classique [146].

Des zones s'adaptant aux besoins

Notre approche permet également de définir une **méthode optimale de conception de zone géographique d'allocation des greffons** selon un critère objectif d'équité : la taille de chaque zone pouvant varier afin que l'adéquation entre l'offre et les besoins soit semblable pour toutes les zones. De plus, la **méthode est généralisable** à tous les organes lorsqu'une allocation est faite dans une zone géographique délimitée. Elle peut facilement s'adapter à tous les pays et est proche de l'étude faite aux USA visant à mesurer les disparités géographiques en greffe hépatique [99]. Le calcul de l'offre et les besoins y est le même, mis à part l'utilisation du nombre de candidats sur liste active et la localisation de l'offre, qui est définie dans notre cas aux sites de prélèvement et non aux ZIP codes.

3. <https://github.com/fbxyz/area-optimization>

Une réutilisation en greffe rénale et pour les îlots de Langerhans

La méthode que nous présentons a été également utilisée pour définir les nouveaux réseaux locaux pour la répartition des îlots de Langerhans. Elle a aussi permis de tester la redéfinition des zones locales pour les équipes de greffe rénale d'Ile-de-France. Pour cette dernière, un autre critère de choix du modèle à remplacer la limite de temps de transport : la minimisation de la variance des distances des différents modèles, pondérée par l'activité de prélèvement.

Des critères de choix modulables

Il s'agit d'ailleurs du quatrième avantage de cette méthode : sa **modularité** grâce à l'ajout de nouveaux paramètres lors de la conception ou la sélection des zones locales. Nous avons par exemple ajouté comme contrainte du modèle un nombre minimal et maximal de site de prélèvement dans les zones locales (5 à 15). Certains de ces sites de prélèvement ont aussi été attribués manuellement à une seule équipe de greffe à leur demande, par exemple lorsqu'une convention existait déjà entre l'équipe de transplantation et un site de prélèvement pour les donneurs Maastricht III.

Des mises à jour simples

De plus, les zones créées sont **facilement révisables**. C'est le cas lors de l'ouverture ou la fermeture d'équipe de greffe, de site de prélèvement, mais aussi en fonction de l'évolution structurelle de l'activité de prélèvement et de greffe sur les territoires. Cette prise en compte de l'évolution spatiale des besoins est par ailleurs un engagement pris auprès des équipes de greffe pulmonaire : une révision des zones locales est prévue tous les trois ans.

Des propositions plus équitables entre les équipes

Le rééquilibrage des zones d'attribution locales permet de **répartir plus équitablement** le nombre de propositions par candidat entre les équipes de greffe sans pour autant augmenter globalement leurs déplacements au local grâce à la limite des deux heures de route. Les premiers résultats à six mois après la mise en place du modèle 2 ne montrent pas de changement significatif dans les déplacements et activités des équipes et le nombre de propositions de greffon pulmonaire par candidat s'est homogénéisé entre elles. Il convient néanmoins de rester prudent, l'impact du SARS-Cov 2 sur la transplantation pulmonaire ayant été important en 2020 en France [136,140]. Enfin, cette nouvelle approche a permis de **simplifier la séquence d'attribution** des poumons en supprimant le tour d'équipe régionale et ainsi accélérer l'attribution des greffons, soit du temps gagné sur la durée d'ischémie froide.

1.6.2 Limites et perspectives

Plusieurs limites à cette étude sont à souligner.

Choix de l'indicateur mesurant les besoins

Notre mesure d'équité se base sur l'utilisation du nombre de malades greffés pour définir le besoin plutôt que le nombre d'inscrits. Or ce dernier est un reflet plus pertinent des besoins, contrairement à l'activité de greffe qui elle est sensible à l'iniquité d'accès aux greffons. Comme décrit dans l'état de l'art, les inscriptions en greffe suivent des logiques de proximités, les malades étant généralement inscrits dans l'équipe de greffe la plus proche de leur domicile. L'utilisation du nombre de greffés est un choix conservateur par rapport à la situation antérieure : les équipes de greffe avec une faible activité se voient allouer un nouveau local plus petit, ce qui peut ralentir leur capacité à développer leur activité. Enfin, une des raisons ayant mené à optimiser les réseaux locaux de prélèvement pulmonaire était la disparité inter équipe du nombre de propositions par candidat et non par greffé.

Ce choix de la métrique a été discuté et même souhaité par les équipes de greffe pulmonaire. La faible pénurie en greffe pulmonaire en France garantit quasiment à un nouvel inscrit d'être greffé dans l'année, les deux indicateurs sont donc actuellement assez proches. Il évite aussi d'augmenter artificiellement les besoins des équipes qui peuvent inscrire sur la liste nationale d'attente un grand nombre de patients, sans pour autant être en mesure de les greffer rapidement. Certaines équipes disposent de pré listes d'attente et inscrivent sur Cristal les malades lorsqu'ils sont jugés comme de bons candidats à la greffe. D'autres au contraire vont inscrire les malades dès le début de leur parcours de soin sans pour autant les mettre en contre-indications temporaires. Enfin, nous utilisons les données observées du prélèvement et de la greffe sur cinq ans afin de lisser d'éventuelles fluctuations conjoncturelles de l'activité.

Des évaluations tous les trois mois sont réalisées dans le but de vérifier que le nombre de propositions par candidat s'homogénéise entre les équipes, que la mortalité sur liste et post-greffe ne s'accroît pas et que l'activité des équipes de transplantation n'est pas impactée de plus ou moins 20 %. La réévaluation du modèle à trois ans pourra aussi être l'occasion de changer la métrique si nécessaire.

Une approche rétrospective et théorique

Les modèles ont été calculés en se basant sur une période de cinq ans, une durée jugée suffisamment longue pour avoir assez de puissance statistique et pour être capable de capter les tendances structurelles de l'épidémiologie du prélèvement en France et non les variations conjoncturelles. Les ratios calculés sont donc ceux qui auraient été potentiellement obtenus si les réseaux locaux avaient été construits comme ceux proposés par les modèles. Ils ne laissent pas non plus présager l'acceptation du greffon par l'équipe de la zone locale. Néanmoins, en appliquant la même métrique aux différents modèles, ces risques se retrouvent identiques. Ils proposent donc une situation théorique : un greffon d'une zone locale sera proposé en premier à l'équipe de cette zone. Libre à elle d'accepter ou non la proposition, ce que notre modèle ne prend pas en compte.

Choix du modèle

Comme évoqué précédemment, le modèle 1 est celui qui minimise au mieux les disparités des ratios. Il n'a pourtant pas été retenu suite aux demandes de certaines équipes, ce qui a conduit à la mise en place du modèle 2. Ces équipes souhaitaient conserver des sites de prélèvements de leur ancien réseau local. Leur argument étant qu'il existe des liens motivant l'activité de prélèvement entre les équipes de transplantations et les sites de prélèvements, liens qui doivent être maintenus sous peine de voir l'activité de prélèvement chuter. L'Agence de la biomédecine a accepté certains de ces changements après plusieurs échanges avec ces équipes de greffe pulmonaire. Notamment pour éviter des risques de modifications brutales de l'activité des équipes qui avaient un réseau de prélèvement très étendu. D'autres demandes ont été refusées ou ont fait l'objet de consensus.

Cette situation illustre l'inertie pouvant exister entre des enjeux politiques et de santé publique, à la manière du gerrymandering qui vise à redécouper des zones électorales au profit d'un candidat [87, 232]. Dans notre cas, un compromis entre l'acceptation des équipes et l'équité a été fait. De nouveau, les bilans à trois ans permettront d'ajuster la trajectoire voulue.

Choix du ratio

Le choix de la limite des ratios à 0,5 a été fait de pragmatiquement avec les équipes de transplantation. Plusieurs modèles ont été testés avec des ratios allant de 0,25 à 1. Avec un ratio tendant vers 1, aucune solution optimale ne ressortait, sauf en acceptant que des sites de prélèvement à plus de huit heures de route d'une équipe de greffe soient dans leur zone locale. Ceci allant à l'encontre du principe de la zone locale comme zone de proximité et garantissant une faible ischémie froide. De plus, l'équilibre aurait été perdu en cas d'ouverture d'une nouvelle équipe de greffe. Les tests et discussions avec les équipes ont alors montré qu'un ratio à 0,5 (modèle 1) était un bon compromis. (1) Il permet à toutes les équipes d'atteindre ce ratio, même si un ajustement modéré sur la distance est nécessaire pour l'équipe de Strasbourg, la plus isolée géographiquement. (2) De nouvelles équipes peuvent ouvrir sans changer fondamentalement les zones proposées, avec un ratio qui tendra toujours vers 0,5. (3) Les équipes ont jugé qu'une probabilité d'un greffon sur deux venant d'une zone locale était acceptable.

Une autre limite est le choix d'utiliser la variance des ratios inter-équipe comme critère de choix du modèle. Avec seulement neuf équipes, la puissance statistique est faible. Mais le choix de cet indicateur est lié aux questions de performances lors du calcul de toutes les solutions possibles de zones de prélèvement des équipes.

Résolution du problème par une méthode brut-force

Une autre limite de notre approche concerne le choix de la méthode algorithmique de résolution. Elle consiste à calculer un maximum de solutions possibles afin de tendre vers une moyenne définie et une variance la plus faible possible. L'ajout d'un nouveau site de prélèvement dans le modèle complexifie de manière exponentielle sa résolution et donc le temps de calcul. Il s'agit donc d'une approche NP problem, similaire au problème Knapsack [183]. Au-delà de 20 recherches de combinaisons uniques

de sites de prélèvement pour une zone locale, l'utilisation d'un ordinateur de bureau est compromise. Sans les contraintes imposées au modèle, une explosion combinatoire se serait produite. Plusieurs solutions heuristiques ont été testées avant de finalement choisir une méthode brut-force.

Tout d'abord une méthode de répartition des zones avec un outil de gerrymandering pouvant prendre en compte l'offre et les besoins équitablement [12]. L'approche Bayesian de cette méthode a l'avantage d'être rapide en termes d'exécution, mais deux inconvénients ont été notés : l'impossibilité de reproduire deux fois le même résultat et l'absence de contrainte de proximité. La zone d'une équipe au sud de la France pouvait très bien se localiser au nord du pays, remettant alors en cause le principe même de proximité de la zone locale.

Une seconde approche a été d'utiliser des algorithmes de résolution du problème Knapsack. L'avantage de cette solution est la rapidité d'exécution de l'algorithme de quelques secondes. Deux problèmes ont néanmoins été soulevés. (1) Seule une solution optimale est proposée, ne laissant aucune marge de manœuvre dans la construction des zones locales. (2) Il est difficile de forcer un site de prélèvement à se trouver dans la liste d'une équipe de transplantation. Cette méthode alternative nous semble cependant intéressante pour de futurs travaux. La mise en place des nouvelles zones optimisées ayant été souhaitée le plus rapidement possible par les équipes de greffe. Les différents problèmes soulevés pourraient néanmoins être réglés en prenant le temps de modifier les algorithmes.

Notre approche a donc été pragmatique : une méthode simple à développer, simple à comprendre dans sa mise en œuvre, dans le choix du modèle et dans son interprétation. Il est possible d'ajouter d'autres critères de sélection et les temps de calcul sont courts. L'utilisation à la fois de calculs vectoriels via Numpy et l'application de filtres contraignants a permis de réduire l'ensemble des temps de calcul à moins de 10 minutes sur une machine bureautique.

1.7 Conclusion

Le système d'allocation des greffons pulmonaires a été modifié en France en septembre 2020. L'objectif était de réduire les disparités géographiques du nombre de propositions faites aux équipes de transplantation par candidat à la greffe. Une méthode originale de conception de zones de prélèvement a été mise en place. Elle a été utilisée pour proposer ou évaluer d'autres réseaux de prélèvement locaux d'organes. Six mois après sa mise en place, l'ischémie froide, la survie sur liste, l'accès à la greffe et la survie post greffe n'ont pas été impactées. En revanche, une baisse de l'hétérogénéité des propositions par candidat entre les équipes a été constatée, permettant d'améliorer l'équité d'accès aux greffons entre les équipes de transplantation pulmonaire.

Cette première étude de cas a ainsi montré comment la répartition des organes dans des zones géographiques discrètes peut-être optimisée de manière rationnelle et pragmatique. La seconde étude de cas se consacre à une autre approche : l'optimisation de la distance comme un paramètre continu des règles d'allocation.

Chapitre 2

Optimisation de la distance continue dans les règles d'allocation

Ce second cas d'étude décrit la conception et l'intégration d'une **interaction** entre la composante médicale et la distance sous sa forme continue dans les scores d'allocation, une approche à notre connaissance unique au monde. L'hypothèse testée dans ce cas d'étude est que l'introduction d'une interaction entre l'urgence de la greffe et la distance séparant les lieux de prélèvement et de greffe via un modèle multiplicatif d'optimisation spatiale conduit à la réduction de la mortalité sur liste ou post-greffe. Cette hypothèse est « challengée » dans ce cas d'étude par une étude d'évaluation de type avant-après en greffe hépatique.

Après avoir décrit les éléments de contexte sur les précédentes gestions de la distance dans les scores d'allocation, les principales raisons qui ont conduit la modification de la prise en compte la distance sous sa forme continue dans les scores d'allocation seront détaillées. La mise en place de ces modèles dit « gravitaires » sera ensuite abordée, avant de décrire les résultats sur la survie sur liste d'attente ainsi que sur la mortalité post-greffe en transplantation hépatique. La discussion portera sur la généralisation de ce modèle à différents contextes, aussi bien en fonction des organes que de l'espace géographique couvert.

Cette étude a fait l'objet d'un article soumis, accepté et publié dans *American Journal of Transplantation* : « Bayer, F, Audry, B, Antoine, C, Jasseron, C, Legeai, C, Bastien, O, et al. Removing Administrative Boundaries Using a Gravity Model for a National Liver Allocation System. *Am J Transpl* (2021) 21(3) :1080–91. doi :10.1111/ajt.16214 ». Elle a également conduit à un changement des règles de répartition.

2.1 Contexte

2.1.1 La greffe hépatique en France

La greffe hépatique est une greffe vitale et le seul traitement de l'insuffisance hépatique terminale. Cette dernière peut survenir à la suite d'une hépatite fulminante, une cirrhose ou encore un cancer hépatocellulaire (CHC) [69, 149]. En France en 2019, 3 400 candidats étaient inscrits sur la liste d'attente d'une greffe hépatique; 1 356 ont été greffés, 333 sont décédés en attente ou sont sortis de liste

pour aggravation. La pénurie de greffons hépatiques est donc supérieure à deux malades pour un greffon disponible. Une sélection du receveur est alors nécessaire lorsqu'un greffon hépatique est qualifié. Cette sélection se fait aujourd'hui en partie à l'aide d'un score médical, le Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

2.1.2 Le score foie pour réduire la mortalité sur liste d'attente en favorisant la greffe « juste-à-temps »

L'utilisation internationale du MELD [123, 124, 230] à la place du Child-Pugh [70, 170] à partir du milieu des années 2000 a révolutionné la transplantation hépatique. Le score MELD est en effet un bon prédicteur de la survie sur liste d'attente. Pour une valeur maximum de 40, le risque de décès dans les trois mois est de 100 %. En dessous de 14, le risque de décès lié à la transplantation est plus important que le bénéfice attendu de la greffe chez les malades atteints d'une cirrhose isolée [149].

En France, l'Agence de la biomédecine a mis en place dès 2007 un score d'allocation des greffons hépatiques aux patients : le score foie [34, 69, 82, 117]. Son objectif est de maximiser la survie sur la liste d'attente en se basant sur des composantes médicales. Chaque composante donne des points en fonction de différentes conditions. Un MELD à 40 donnera 100 % des 1 000 points alloués à la fonction du MELD, alors qu'un MELD à 20 donnera 50 % des 1 000 points. Pour certaines pathologies comme les CHC, le MELD seul n'est pas toujours pertinent. Une fonction de la durée d'attente permet d'ajouter des points au score pour assurer une compétition avec les MELD élevés à partir d'un certain temps passé sur liste. Enfin, des composantes expertes permettent d'allouer des points aux malades dont l'état de santé ne peut être mesuré par le score foie.

Ce score d'allocation médical a pour objectif de maximiser la survie en liste d'attente, ces différents paramètres médicaux étant ajustés pour que les receveurs se voient proposer des greffons ni trop tôt, ni trop tard durant leur passage sur la liste d'attente. C'est le principe du juste-à-temps : greffer un malade lorsqu'il se trouve dans sa fenêtre de transplantabilité la plus optimale. Pour les malades cirrhotiques isolés, cela correspond à des MELD entre 20 et 30 ou 35 [149].

2.1.3 Ancien modèle distance continu avec une gestion de la distance additive

À ce score médical a été ajoutée jusqu'en 2011 et de manière empirique une fonction additive de la distance comptant jusqu'à 300 points. La distance était calculée entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe du candidat en kilomètre par la route. Plus la distance entre le site de prélèvement du donneur et l'équipe de transplantation du receveur était importante, plus le nombre de points de la fonction distance était faible, avec une décroissance linéaire. Cette fonction visait en partie à modérer l'ischémie froide et les déplacements des équipes.

Il fut décidé d'ajouter à la fonction de la distance un « plat » sur les premiers 50 km. Cet ajustement permettait aux équipes de greffe ayant une zone de prélèvement locale peu développée de se voir pro-

poser plus fréquemment un greffon relativement proche. En fonction de l'isolement géographique de l'équipe de transplantation, un coefficient correcteur K était également appliqué afin de moduler la décroissance de la distance en fonction du territoire couvert. À distance égale, l'équipe de Strasbourg ($K=4$) située à la frontière a un plus faible nombre de sites de prélèvement qu'une équipe parisienne ($K=1$). Les figures 19 et 20 illustrent cette fonction de la distance et ses paramètres.

FIGURE 19 – La fonction de la distance et les coefficients correcteurs K de l'ancien modèle géographique du score foie

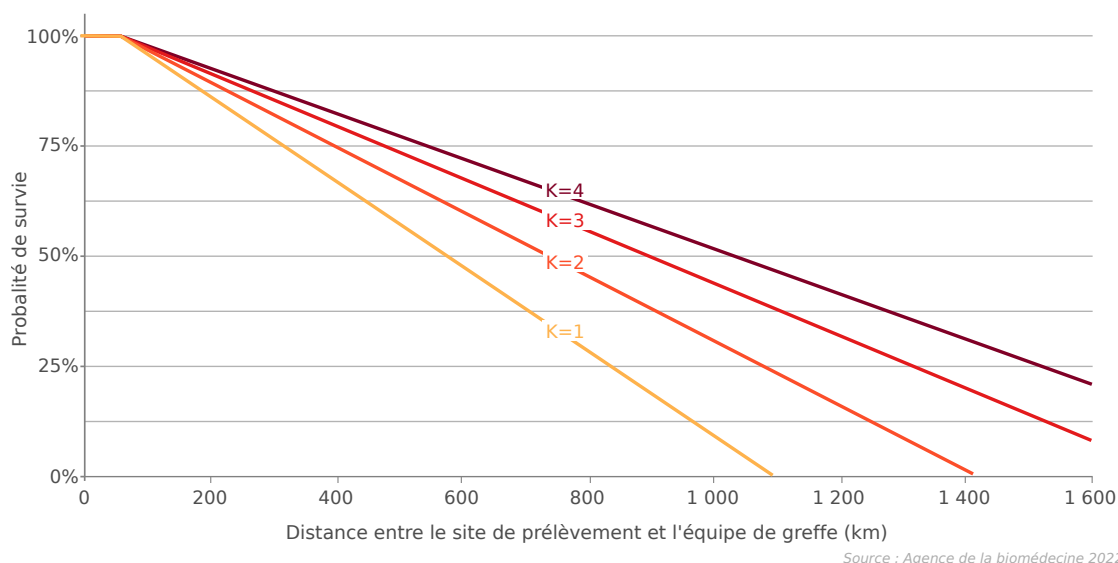
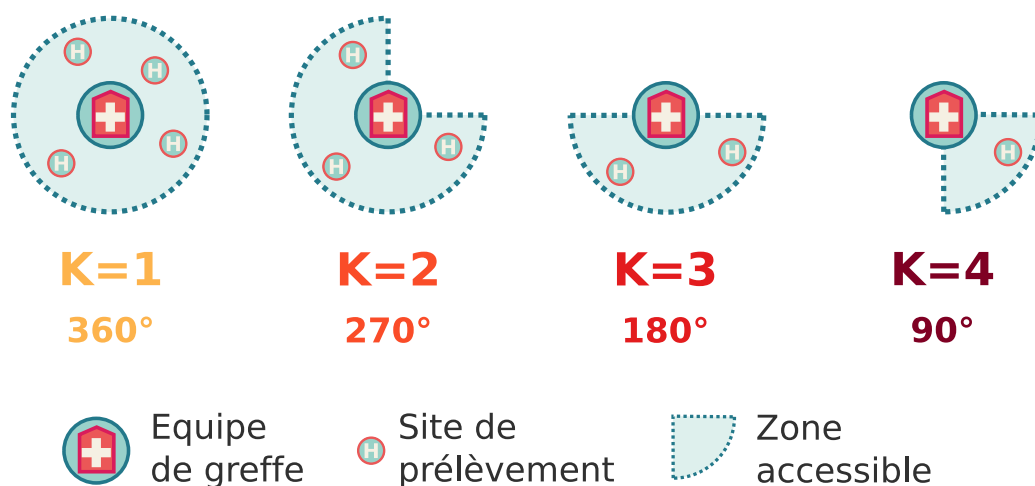


FIGURE 20 – Définition des coefficients correcteurs K en fonction de la position géographique de l'équipe de transplantation



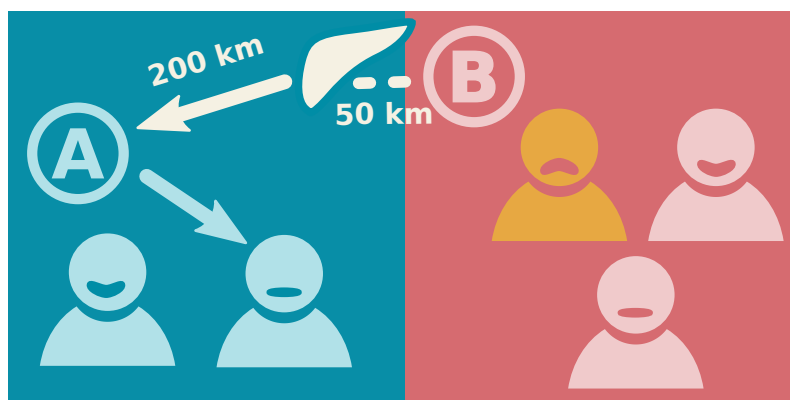
2.2 Motifs à agir

2.2.1 Le local comme une limite d'accès aux greffons

La mise en place du score foie s'est inscrite dans la séquence d'allocation des organes décrite dans l'introduction : allocation aux malades urgents, allocation à l'équipe via le réseau local, puis application du score foie pour classer les malades à l'échelon national. Cette séquence d'allocation pose néanmoins un problème : elle limite le nombre de receveurs à la liste de l'équipe locale. Or un jour donné, un candidat possédant un plus grand bénéfice de survie et situé dans une autre équipe de greffe ne pourra pas accéder au greffon. Il s'agit d'une *pénurie conjoncturelle* (définition 10).

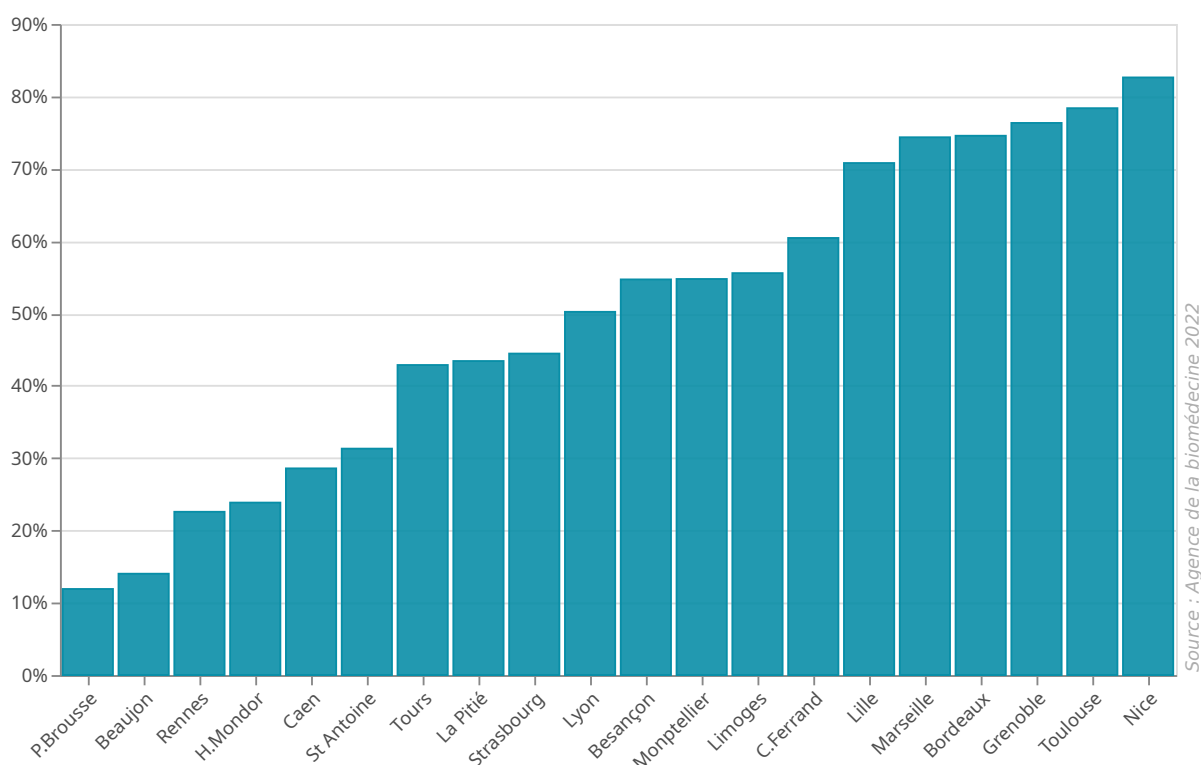
La figure 21 illustre ce principe. Un greffon hépatique est prélevé dans le local de l'équipe A, la distance entre les deux est de 200 km et l'équipe A a deux malades peu urgents sur sa liste. L'équipe B, pourtant plus proche du greffon (50 km), n'aura pas de proposition malgré plus de malades en attente, dont un potentiellement plus urgents. L'équipe B accédera uniquement au greffon si l'équipe A le refuse et en fonction des séquences d'allocation en vigueur.

FIGURE 21 – Illustration du choix restreint de donneurs avec une allocation à l'équipe



Comme pour la greffe pulmonaire, le développement des réseaux locaux selon les équipes était hétérogène en fonction des équipes de greffe hépatique. Sur la période 2007-2011, certaines d'entre elles réalisaient plus de 60 % de leurs greffes grâce à leur réseau local, contre moins de 20 % pour d'autres (moyenne 45 %, écart-type 23 %) (figure 22 page suivante) .

FIGURE 22 – Part du local pour l'ensemble des greffes hépatiques entre janvier 2007 et février 2011



2.2.2 Limitations du principe du juste-à-temps

Si le greffon n'était pas accepté au local, la gestion de la distance additive était finalement très peu discriminante avec 300 points pour les distances de moins de 50 km, 150 points à 800 km (pour les équipes dont le $K=2$). Cette situation priorisait souvent les malades les plus urgents, comme cela sera illustré dans la partie détaillant la mise en place du nouveau modèle géographique (figure 28 page 79). Au national, les malades avec le score foie le plus élevé (MELD 40) étaient généralement en tête de liste au détriment de bons candidats à la greffe, *i.e.* les MELD situées entre 20 et 30.

De plus, malades peu urgents pouvaient être greffés lors d'une proposition de greffon à l'échelon de la zone de prélèvement locale. Une illustration factuelle de cet effet concerne la greffe de malades cirrhose isolée avec un MELD < 14 qui pour rappel, ne sont pas considérés comme de bons candidats à la greffe. Or entre 2007 et 2011, 10,3 % des greffes ont été faites pour ces receveurs. Ces greffons auraient pu être redistribués à des malades plus urgents, le MELD moyen sur cette période toutes indications confondues étant de 18,6.

L'ancien modèle géographique du score foie remettait donc doublement en cause le principe de la greffe hépatique en juste-à-temps : les bons candidats à la greffe avaient difficilement accès aux greffons au score national, alors que des malades moins urgents pouvaient être greffés en local.

2.3 Solution proposée

Ces limitations ont poussé l'Agence de la biomédecine à optimiser le modèle géographique associé aux scores d'allocation. Un nouveau modèle basé sur les préceptes de l'interaction spatiale a été développé et proposé dès 2008¹, avant d'être mis en place en 2011 dans le cadre du score foie. Ce modèle dit gravitaire introduit une interaction multiplicative entre la partie médicale du score et son modèle géographique. Il s'agit d'un nouveau paradigme, car la distance ne vient plus s'ajouter au score médical. Au contraire, un compromis entre le médical et la distance est fait, solution bien plus adaptée aux limites de la transplantation d'organes déjà évoquées.

Ce modèle et ses principaux résultats sont décrits dans les paragraphes suivants, en commençant par une approche théorique : les principes de l'interaction spatiale.

2.4 Méthodes et outils

2.4.1 Les outils de l'interaction spatiale

« Tout interagit avec tout, mais deux objets proches ont plus de chances de le faire que deux objets éloignés » - Waldo Tobler [213]

Les principes de l'interaction spatiale

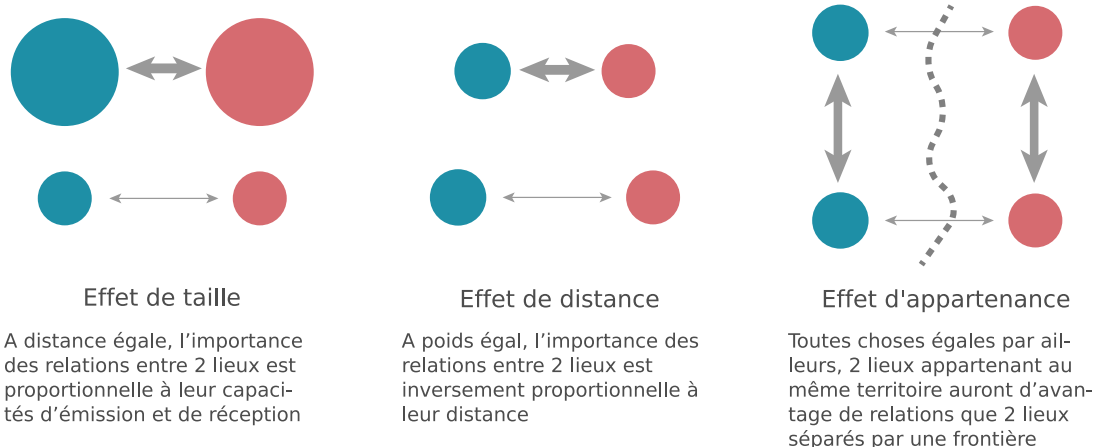
Les modèles d'interaction spatiale ont été développés dans les sciences économiques et sociales à partir de la première moitié du XX^e siècle, même si les études de Monge au XVIII^e siècle puis Ravenstein sur les migrations au Royaume-Uni à la fin du XIX^e siècle sont parfois considérées comme des éléments fondateurs [153, 174]. Ces principes reposent sur trois lois, illustrées par la figure 23 page suivante. Les interactions entre deux lieux comme des villes sont proportionnelles au produit de leur taille (populations, capitaux, etc.) et inversement proportionnelles à la distance entre les deux. En fonction du contexte l'effet de la distance -également connu sous le nom de frein de la distance [44, 110, 163-165]- peut intervenir. Cet effet influence la portée et le volume des flux entre les deux lieux.

En santé, le frein de la distance peut être illustré de la manière suivante : un patient va se rendre chez son médecin généraliste à proximité de chez lui. Le frein de la distance est élevé, car lié aux coûts des déplacements à minimiser et à la fréquence (relativement) plus importante des rendez-vous. En revanche, pour consulter un spécialiste renommé d'une maladie rare, le patient acceptera plus facilement de voyager plus loin : le frein de la distance est faible, en lien avec la rareté de l'offre.

Les interactions spatiales se sont inscrites dans la mouvance du développement de la physique sociale. Elles cherchent à faire une analogie avec les sciences physiques comme la loi de la gravitation de Newton pour expliquer des comportements sociaux, économiques et démographiques [45, 165, 176, 233].

1. il s'agissait de mon travail de stage de Master 2

FIGURE 23 – Illustration des principes de l'interaction spatiale



Théorisation de l'interaction spatiale

Comme les sciences physiques les sciences sociales tentent ou ont tenté de standardiser certains comportements sociaux à l'aide de concepts mathématiques. Les modèles gravitaires sont une de ses réalisations et sont très populaires en géomarketing. Ils font résonance avec la loi de la gravitation de Newton (équation 2.1), qui peut être appliqué aux sciences économiques, démographiques ou encore à la géographie (modèle de Pareto, Stewart et de Reilly) : la force d'attraction exercée par un lieu j sur un lieu i est proportionnelle à leur taille et inversement proportionnelle au carré de la distance entre i et j .

$$F = G \times \frac{m_i \times m_j}{d_{ij}^2} \quad (2.1)$$

F : Force d'attraction

G : Constante gravitationnelle

m_i : Masse de i

m_j : Masse de j

d_{ij} : Distance entre i et j

Les modèles gravitaires

Le modèle de Stewart (équation 2.2 page suivante) n'est pas le premier à utiliser les principes de l'interaction spatiale, mais c'est l'un des plus représentatifs [204]. Stewart, un astronome de l'Université de Princeton, a découvert que les étudiants nés à proximité de l'Université étaient plus nombreux que ceux nés à distance. En remplaçant dans la loi de la gravitation de Newton la masse par la population, Stewart a théorisé une analogie démographique de cette loi.

$$F = K \times \frac{p_i \times p_j}{d_{ij}^2} \quad (2.2)$$

F : Force démographique

K : Constante

p_i : Population du lieu i

p_j : Population du lieu j

d_{ij} : Distance entre i et j

Plusieurs modèles et leurs dérivés ont été développés depuis et les modèles gravitaires sont aujourd'hui des outils bien connus en géomarketing. Ils permettent de définir des aires de chalandises ou encore pour modéliser des flux de capitaux, de communications ou encore de populations [43, 92, 97, 156, 165, 177].

L'hétérogénéité des applications des modèles gravitaires a conduit à des généralisations de leurs équations (équation 2.3 [165]), lié notamment au fait que la décroissance entre i et j ne suit pas forcément une relation du type $1/d_{ij}^2$

$$A_{ij} = K \times m_i \times m_j \times f(d_{ij}^\alpha) \quad (2.3)$$

A_{ij} : Attraction entre i et j

K : Constante

m_i : Quantification de i

m_j : Quantification de j

$f(d_{ij})$: Fonction de la distance entre i et j

α : Frein de la distance

2.4.2 Mise en place du modèle gravitaire dans les règles d'allocation

Description du modèle

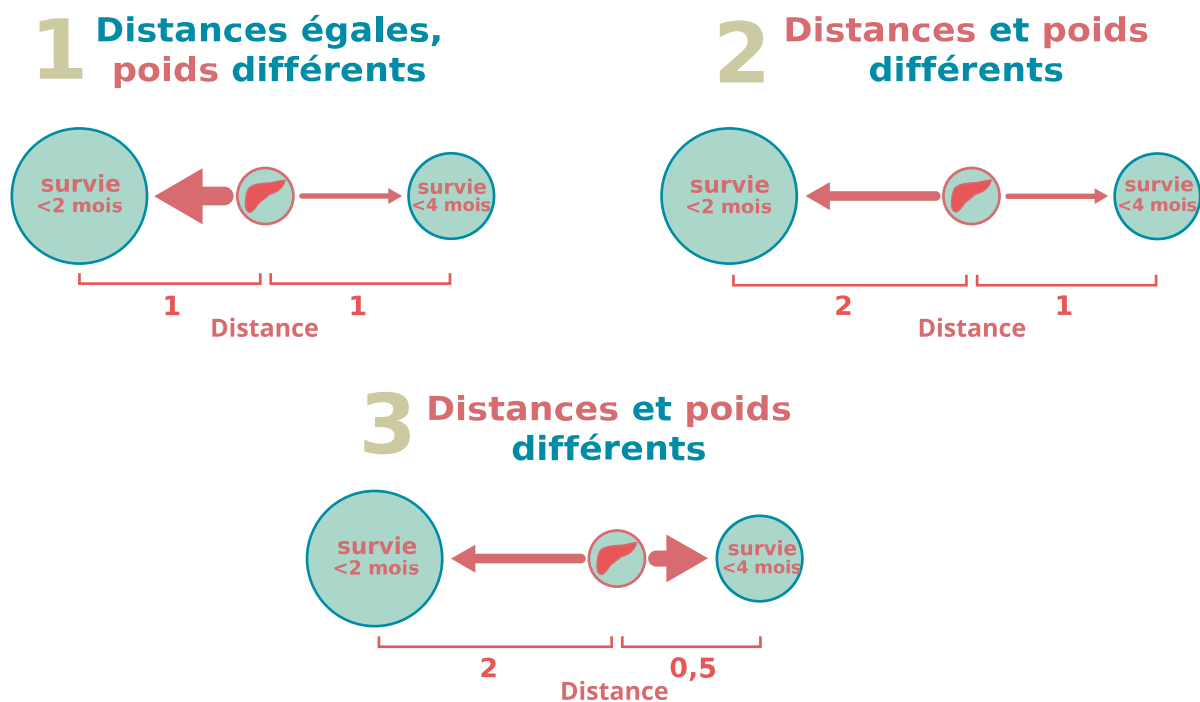
Ce modèle gravitaire généralisé a été adapté au contexte du score foie (équation 2.4) :

$$\text{Score Foie} = \frac{\text{Score Foie Hors Distance}}{\exp 0,4 \times \frac{D^{0,15}}{\sqrt{K}}} \quad (2.4)$$

Avec D la distance entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe et K le coefficient équipe. m_i correspond au score foie hors distance et en l'absence d'un score quantifiant l'état du donneur, $m_j = 1$. La principale évolution par rapport au précédent modèle géographique du score foie est le passage d'un système de gestion de la distance additif à un système multiplicatif qui divise l'état de santé du receveur par une fonction de la distance. La figure 24 illustre le principe recherché avec deux malades théoriques dont la survie estimée sans greffe est inférieure à deux mois pour le premier, quatre mois pour le second. (1) A équidistance d'une unité d'un greffon, l'attractivité du malade le plus urgent est plus importante (illustrée ici par une flèche plus épaisse). (2) Même si le greffon est plus éloigné du malade le plus urgent, la distance étant de deux unités pour le plus urgent, une pour le moins urgent, il continuera à attirer le greffon. (3) En revanche, dans le cas où le greffon est à proximité du receveur moins grave (mais qui reste un bon candidat à la greffe), il finira par l'attirer.

C'est donc ce compromis entre urgence et distance que ce nouveau modèle géographique cherche à optimiser. La définition du point de bascule entre les deux attractivités est alors un enjeu majeur du modèle. Autrement dit, il convient de définir le frein de la distance souhaitée. Pour cela, il est nécessaire de se baser sur les flux de greffons hépatiques observés sur les cohortes historiques.

FIGURE 24 – Illustration du modèle gravitaire appliqué au score foie

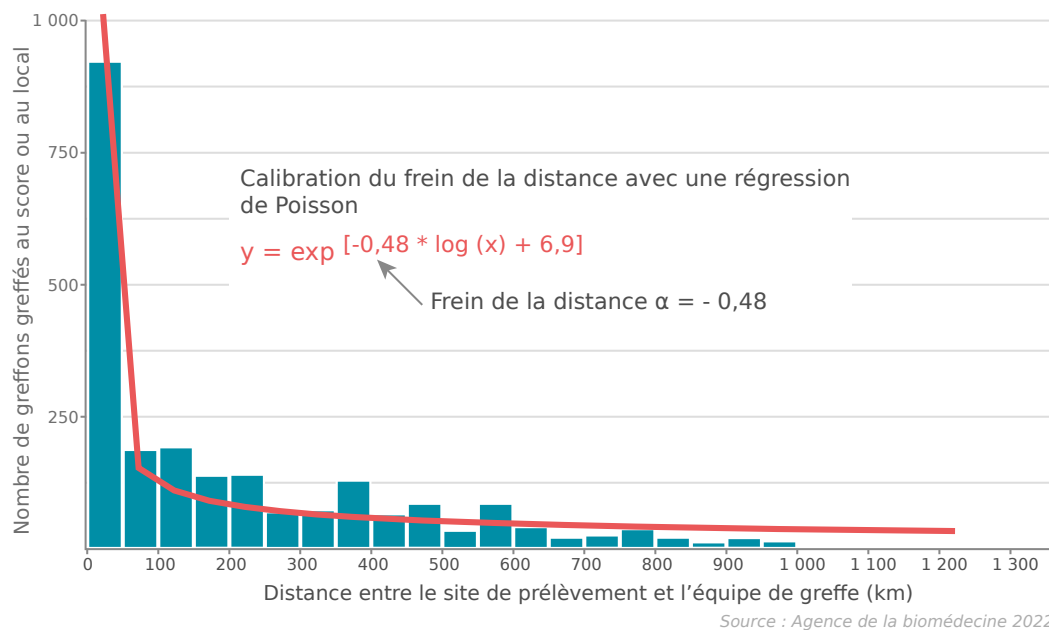


Détermination du frein de la distance observé

En observant la distribution des distances entre site de prélèvement et équipes de greffe, il apparaît clairement un phénomène classique de l'interaction spatiale : un nombre de greffes plus important dans la proximité et décroissant en fonction de la distance (histogramme bleu figure 25 page suivante). Ce constat permet de déterminer le frein de la distance associé au phénomène étudié. L'ajustement

du frein de la distance se fait généralement par le biais d'une régression de Poisson. Ainsi, entre 2007 et 2010, le frein de la distance observé était de 0,48 (courbe rouge figure 25). Cette observation est essentielle pour déterminer le frein de la distance du modèle final.

FIGURE 25 – Calage du frein de la distance avec une régression de Poisson sur les données observées des allocations au score foie et au local entre 2007 et 2010



Ajustement du frein de la distance à l'aide de la plateforme de simulation de l'Agence de la biomédecine

Un frein de la distance plus faible que l'observé favorise l'urgence (*i.e.* une valeur élevée du score foie hors distance) au détriment de la distance entre le donneur et le receveur. Un frein plus élevé privilégie la proximité entre le donneur et le receveur au détriment de l'état de santé du malade.

Afin de déterminer le frein de la distance le plus adapté, plusieurs freins de la distance ont été testés à l'aide de la plateforme de simulation de l'Agence. Cette dernière permet de valider les changements sur les règles d'allocation en les rejouant sur les données observées à l'aide de critères de jugement comme l'amélioration de la survie post-greffe [116,208]. Ce type d'outil est très utilisé par les organisations chargées d'élaborer les règles de répartition dans le monde [96]. Les enjeux éthiques et légaux de la greffe ne permettant pas en France d'allouer en double aveugle les greffons selon un ancien et un nouveau système.

Les simulations ont été réalisées à partir des cohortes observées entre 2008 - 2010. Les taux de refus des greffons par les équipes ont été appliqués sous forme de probabilités calculées à partir des données observées sur la période. Les résultats ont permis de déterminer un frein de la distance optimal ($\alpha = 0,4$). Les résultats de simulations prévoyaient une réduction de 10 points de pourcentage des

décès et retraits pour aggravation sur la liste nationale d'attente. L'activité de greffe simulée des équipes n'était pas impactée par le nouveau modèle géographique. Aucun effet positif ou négatif sur la survie post-greffe n'était prédit par les simulations.

Ajustement de la fonction de la distance

Le passage d'un modèle additif à un modèle multiplicatif entre score hors distance et distance a permis de contourner le problème des réseaux locaux de prélèvement en greffe hépatique, qui dévotaient le principe du juste-à-temps. Ces derniers ont été supprimés et remplacés par une fonction exponentielle modifiée de la distance [209]. Elle permet d'ajuster plus finement l'effet de la distance dans le modèle, en ajoutant un plat β en plus du frein de la distance α avant de décroître puis de ralentir sa décroissance sur les longues distances (équation 2.5).

$$\exp(\alpha \times D^\beta) \quad (2.5)$$

Ce plat fait office de zone de proximité, où le score hors distance reste élevé avant de décroître. Il permet ainsi de mimer les réseaux locaux de prélèvement, sans pour autant restreindre l'allocation aux seuls malades de l'équipe concernée.

La **courbe bleue** de la figure 26 illustre ce plat jusqu'à environ 100 km, avant de décroître et de ralentir. En comparaison, la **courbe orange** illustre une fonction de la distance de type Pareto, plus classique avec les modèles gravitaires. Enfin, la **fonction verte** correspond au type de fonction de la distance utilisée dans l'ancien modèle géographique additif du score foie, avec un plat sur les 50 premiers kilomètres.

Ajout des K équipes

Les coefficients équipes K du précédent modèle géographique ont été réutilisés de manière empirique, en divisant la distance par le coefficient K de l'équipe (équation 2.6). Cette approche a de nouveau été validé par simulation.

L'ajout de ce coefficient correcteur et l'utilisation d'une fonction exponentielle modifiée font basculer la fonction géographique dans une dimension de la distance euclidienne anisotrope.

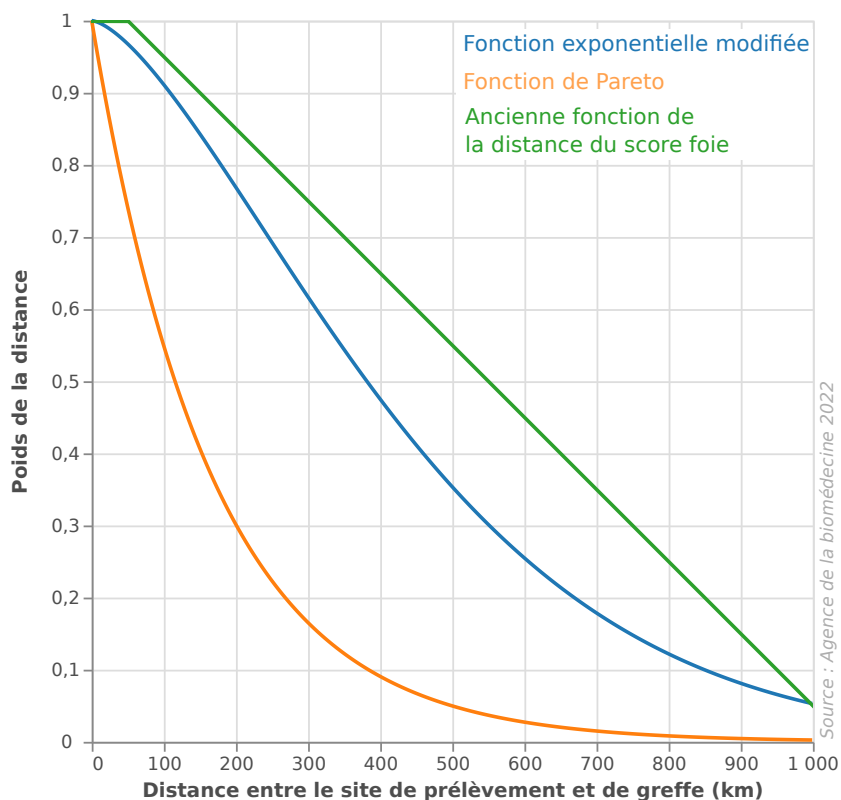
$$\exp\left(\alpha \times \frac{D^\beta}{\sqrt{K}}\right) \quad (2.6)$$

Illustrations des effets du modèle gravitaire

Les effets du modèle gravitaire ont été illustrés à l'aide de représentations en trois dimensions représentant le plan géographique x et y et l'intensité de l'interaction en z.

La figure 27 page 79 montre les aires d'attraction des équipes de greffe si tous les malades avaient le même score foie hors distance. Pour des raisons pratiques, un seul malade est représenté par équipe de

FIGURE 26 – Illustration de l'ancienne fonction de la distance du score foie et de la fonction exponentielle modifiée



greffe. Cette représentation *Ceteris paribus* est la même quel que soit le modèle géographique utilisé : ancien ou nouveau modèle géographique, car il s'agit d'un diagramme de Voronoï en 3D, non pondéré par le score foie hors distance. Un greffon disponible en Bretagne « tombera » dans l'aire d'attraction de Rennes. Le premier patient dans la liste d'aide au choix du PNRG sera donc celui de l'équipe de transplantation de Rennes. Puis l'ordre dépendra de la distance des autres équipes au greffon.

Les deux exemples suivants illustrent une même situation sur la liste d'attente, mais avec l'ancien modèle géographique et le modèle gravitaire. Un malade à Lille a un score hors distance de 1000 points, 900 points pour les autres équipes. La figure 28 page ci-contre panneau A montre que dans le cas de l'ancien modèle géographique additif, le malade de Lille attirait les greffons où qu'ils soient en France métropolitaine. Les zones d'influences des autres malades, pourtant urgents, sont supplantées par celle du patient de Lille : l'ensemble de la France métropolitaine est sous l'attraction de ce dernier, ce qui explique l'absence d'autres zones d'influences². Dans le cas du modèle gravitaire (panneau B), toutes les équipes ont la possibilité d'attirer le greffon, même si l'aire d'attraction du malade de Lille est plus grande, comprenant une zone allant de la Normandie à la Lorraine en passant par la Bourgogne.

2. Les angles des caméras sont différents afin de mieux observer les effets des zones d'attraction

FIGURE 27 – Illustration en 3 dimensions des zones d'attraction des équipes de greffe hépatique *Ceteris paribus*

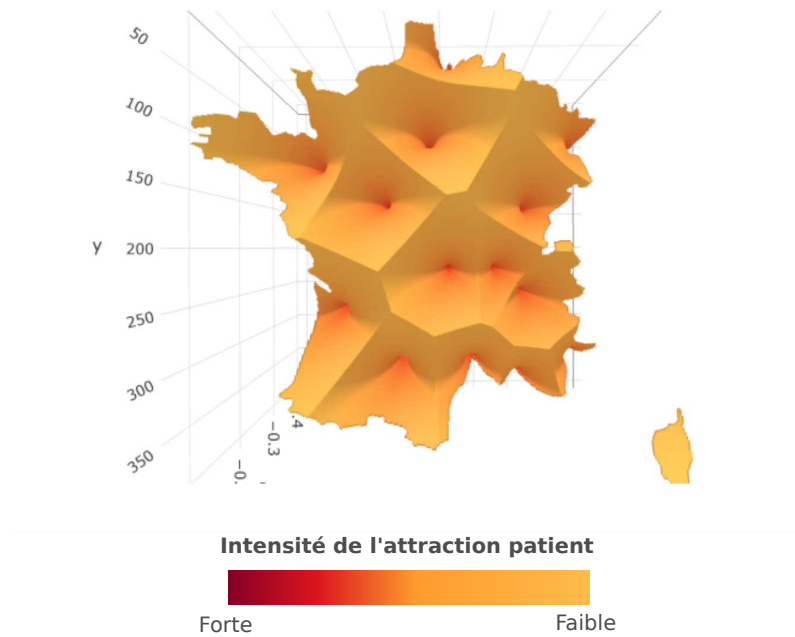
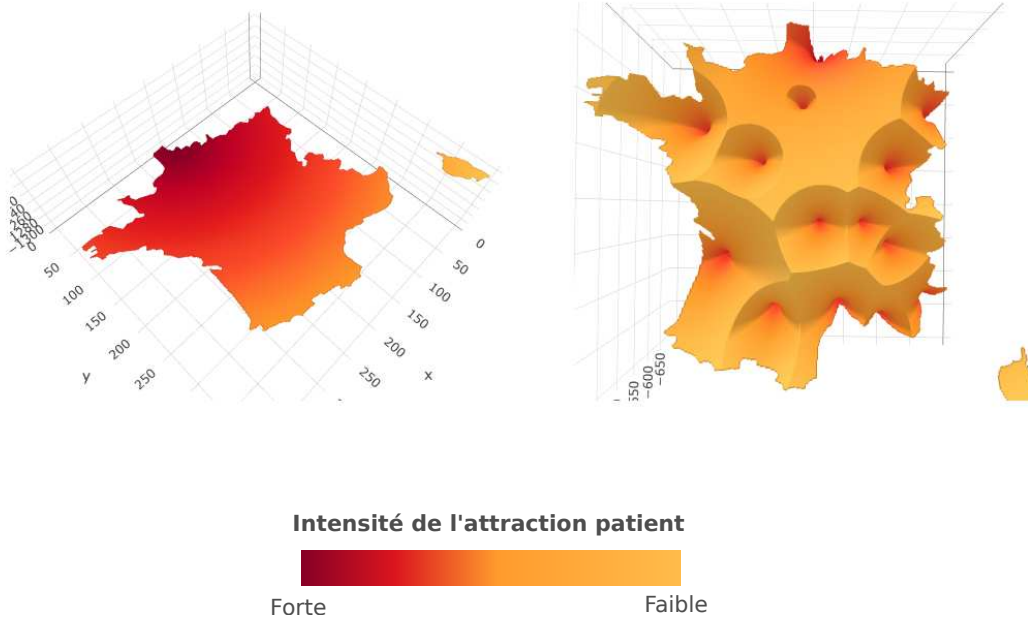


FIGURE 28 – Illustration en 3 dimensions des zones d'attraction des équipes de greffe hépatique.
Panel A : ancien modèle géographique. Panel B : modèle gravitaire

A - Aires d'attractions des patients avec l'ancien modèle géographique

B - Aires d'attractions des patients avec le modèle gravitaire



2.5 Évaluation des effets du modèle gravitaire

Après validation par simulations et approbation des équipes de transplantation hépatique, le modèle gravitaire dans le score foie a été mis en place en février 2011. Il a été accompagné de la suppression complète des séquences d'allocation en greffe hépatique. Si aucun malade n'est déclaré en SU, l'allocation du greffon est faite au score foie, sans allocation locale. Les paragraphes suivants décrivent les méthodes d'évaluation des impacts de ces changements sur l'allocation, sur la survie en liste d'attente et sur la mortalité post-greffe. Les résultats sont ensuite présentés.

2.5.1 Population et méthodes

Population

L'évaluation des impacts du modèle gravitaire s'est faite sur l'ensemble des malades présents sur la liste nationale d'attente de greffe hépatique au 1^{er} janvier 2007 jusqu'au 31 décembre 2014 ($n = 10\,782$). Deux cohortes ont été utilisées pour les malades en attente de greffe : quatre ans avant la mise en place du modèle gravitaire ($n = 4\,872$) et quatre ans après ($n = 5\,910$). Des exclusions y ont été appliquées. Seuls les malades éligibles au score foie ou au local (pour la première période) ont été conservés. Les SU, retransplantations, décompensation aiguës, greffes multiples et receveurs pédiatriques ont été exclus. L'ajout des prévalents sur liste en début de chaque période puis l'inclusion des incidents nouvellement inscrits sur cette même période permet de mesurer l'impact des règles de répartition sur l'ensemble du total candidat. Ainsi, un malade inscrit sur la première période peut être greffé dans la seconde. Il sera donc inclus dans les deux cohortes. Le t_0 est le début de la période pour les prévalents, la date d'inscription pour les incidents. Les prévalents présents sur les deux périodes sont considérés comme indépendants : leur t_0 correspond à la date de début de la période.

Les malades greffés au local ou au score foie ont fait l'objet d'un suivi post-greffe sur trois ans. La date de greffe détermine la période dans laquelle le malade est inclus (avant ou après le modèle gravitaire). Certaines durées d'ischémies froides n'étaient pas cohérentes et affichaient des durées de moins d'une heure ou de plus de 24 heures. Elles ont de ce fait été exclues de l'analyse ($n = 34$). Les malades transplantés étaient au nombre de 2 834 trois ans avant la mise en place du modèle gravitaire, 3 028 trois ans après la mise en place du modèle gravitaire. La figure 29 page suivante résume toutes les inclusions et exclusions.

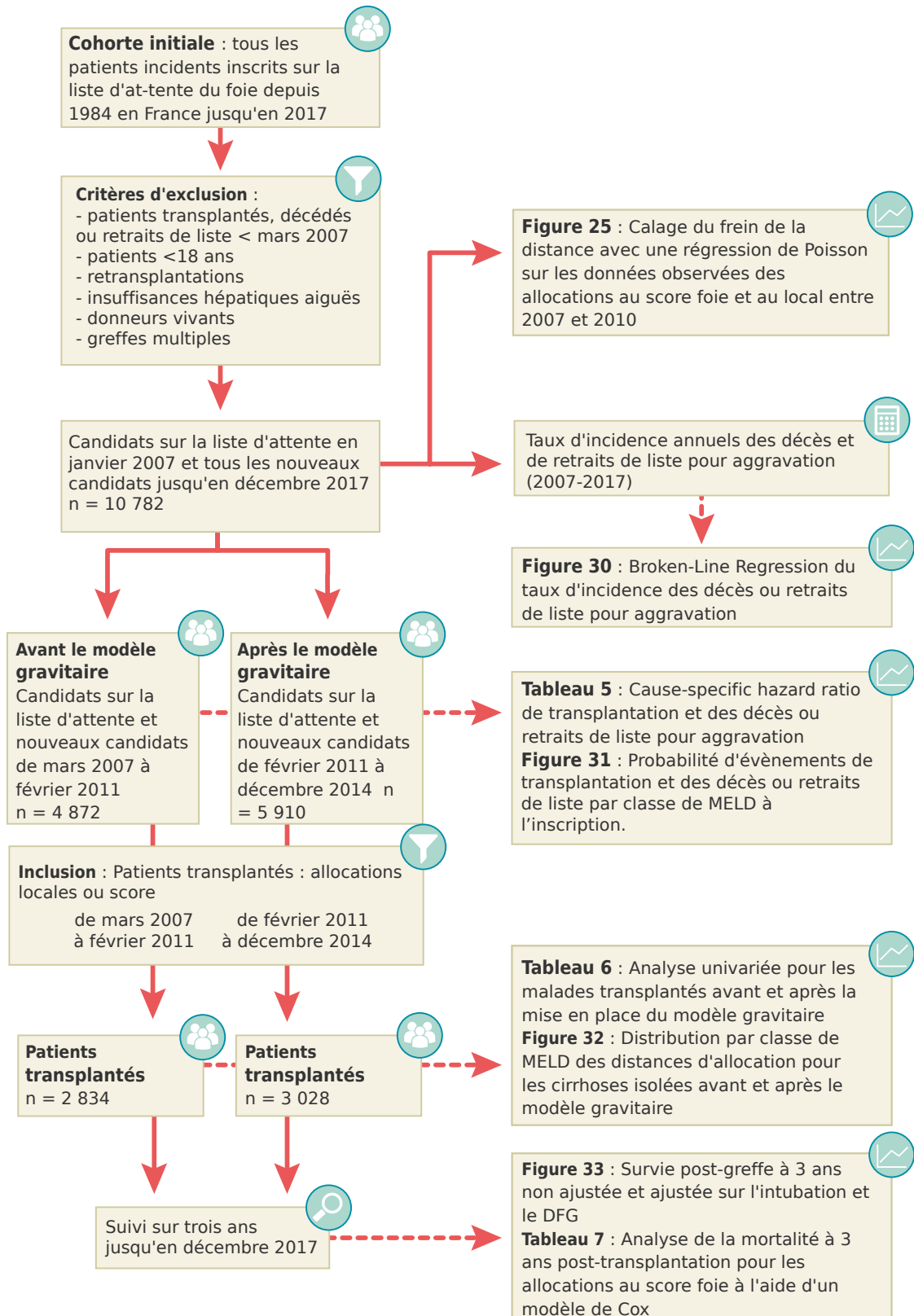
Méthodes statistiques

La survie sur la liste nationale d'attente a été évaluée à un an comme un risque compétitif entre l'accès à la greffe et la probabilité d'évènements de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation. L'estimateur d'Aalen–Johansen [2] a été utilisé pour les deux périodes et par tranche de MELD³. Le test

3. Les tranches de MELD utilisées sont celles classiquement utilisés lors des réunions du groupe de transplantateurs hépatiques avec l'Agence de la biomédecine

de Gray [91] est utilisé pour comparer les résultats. Un cause-specific hazard ratio (CHR) permet de mesurer l'effet période ajusté par classe de MELD [190].

FIGURE 29 – Flow chart de l'inclusion et de l'exclusion des patients pour l'évaluation des effets du modèle gravitaire



L'évolution de la mortalité sur liste d'attente a été analysée à l'aide du ratio d'incidence des décès ou retraits de liste pour aggravation entre 2007 et 2017. Une méthode de Broken-Line Regression a été utilisée pour mettre en évidence les points d'inflexions temporels [128, 155].

Les impacts sur l'allocation ont été mesurés par plusieurs critères. L'analyse univariée porte sur le MELD à l'inscription, le MELD à la greffe, la valeur du score foie hors distance, la durée d'ischémie froide et la distance entre le site de prélèvement et de greffe. La comparaison avant et après la mise en place du modèle gravitaire est faite sur la moyenne et l'écart-type de ces indicateurs. Des tests de significativités appariés sont réalisés avec les t-test, F-test et test de Levene.

Enfin, la survie post-greffe a été estimée à trois ans avec un modèle de Cox proportional-hazards [24, 49] ajusté sur le débit de filtration glomérulaire (DFG⁴) à la greffe et l'intubation; des indicateurs de survie post-greffe hépatique identifiés dans une étude française récente [118]. La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés a été réalisée avec un test de Schoenfeld [189].

2.5.2 Résultats : mortalité sur liste d'attente

Évolution du taux d'incidence des décès ou retraits de liste

L'analyse de l'évolution du taux d'incidence des décès ou retraits de liste pour aggravation montre un point d'inflexion entre 2010 et 2011 lors de l'implémentation du modèle gravitaire (figure 30 page ci-contre). Ce point d'inflexion se mesure par le changement de pente de la droite de régression sur les deux périodes détectées par la méthode Broken-Line Regression : de -2,7 [-22,4;17,1] à -10,4 [-18,8;-2,1]. Cette soudaine accélération de la baisse du taux d'incidence n'est cependant pas significative (p=0,76).

Une baisse de la probabilité d'évènements cumulée des décès ou retraits de liste

La probabilité d'évènements cumulée des décès ou retraits de liste par classe de MELD à l'inscription (figure 31 page suivante panneau A) montre un resserrement des risques à un an. Notamment pour les candidats avec des MELD élevés. Les inscrits MELD 30 à 34 voient ainsi leur probabilité de décès se réduire de 22,4 % à 13,8 % sur la seconde période. Ces chiffres baissent respectivement de 30,1 % à 22,4 % pour les MELD 35 à 40. En d'autres termes, l'incidence des décès et retraits de liste a baissé et s'est homogénéisée entre les patients.

Les malades plus urgents accèdent plus rapidement à la greffe

Concernant l'accès à la greffe pour toutes les indications de transplantation, un ré-arrangement par classe de MELD s'est opéré après la mise en place du modèle gravitaire, réduisant l'accès des malades avec un MELD 6 à 14 à un an (figure 31 page ci-contre panneau B). Ce dernier passe de 59,2 % à 43,3 %.

4. Une mesure biologique de la fonction rénale

Les malades plus urgents avec un MELD 30 à 34 accèdent à la greffe plus rapidement : avec plus de 85,3 % d'accès à la greffe en moins de 90 jours, moins de 77,5 % avant le modèle gravitaire.

FIGURE 30 – Broken-Line Regression du taux d'incidence des décès ou retraits de liste pour aggravation

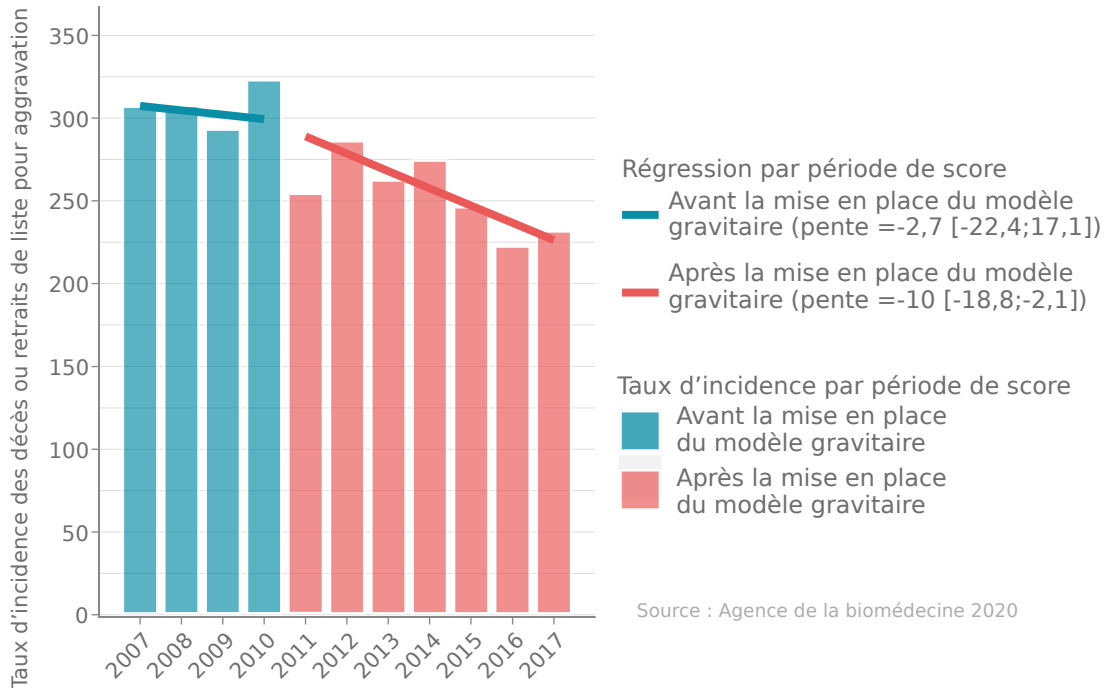
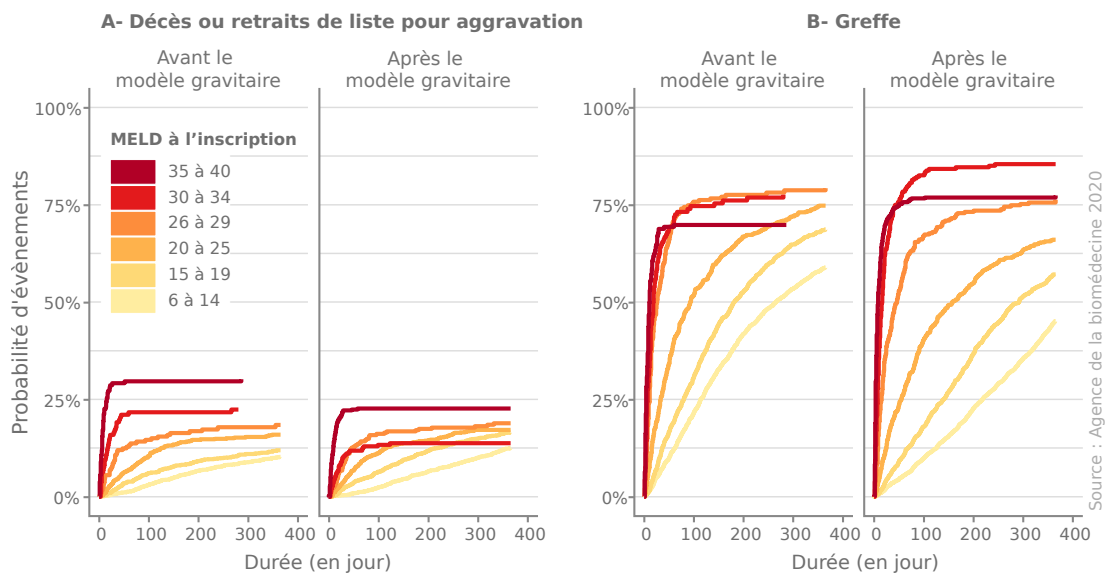


FIGURE 31 – Probabilité d'évènements de transplantation et des décès ou retraits de liste par classe de MELD à l'inscription



Une différence d'autant plus marquée après ajustement sur le MELD

En univarié, l'effet période ne montre pas de différence significative avant (période de référence) et après le modèle gravitaire (CHR = 0,99 [0,9; 1,1] p-value = 0,97) (table 5). Une différence apparaît cependant sur l'accès à la greffe (CHR = 0,74 [0,71; 78] p-value <0,001). Après ajustement sur le MELD, une différence significative apparaît au bénéfice de la période post modèle gravitaire (CHR = 0,84 [0,73; 0,96] p-value = 0,01). La différence reste significative pour l'accès à la greffe (CHR = 0,8 [0,75; 0,85] p-value <0,001). Tous ces résultats en faveur de la période après le modèle gravitaire ont été obtenus alors que la pénurie de greffons s'est aggravée entre les deux périodes : de 0,75 à 0,7 greffon par candidat.

TABLE 5 – Cause-specific hazard ratio de transplantation et des décès ou retraits de liste pour aggravation

	Décès ou retrait de liste			Greffe		
	CHR	95% IC	p-value	CHR	95% IC	p-value
Univarié						
Période						
Avant le modèle gravitaire	1	-		1	-	
Après le modèle gravitaire	0,99	0,90 à 1,10	0,97	0,74	0,71 à 0,78	<0,001
Multivarié						
Période						
Avant le modèle gravitaire	1	-		1	-	
Après le modèle gravitaire	0,84	0,73 à 0,96	0,01	0,8	0,75 à 0,85	<0,001
MELD						
[06;14]	1	-		1	-	
[15;19]	1,71	1,37 à 2,14	<0,001	1,41	1,29 à 1,55	<0,001
[20;25]	3,3	2,64 à 4,13	<0,001	2,43	2,20 à 2,68	<0,001
[26;29]	7,8	5,90 à 10,32	<0,001	5,82	5,12 à 6,61	<0,001
[30;34]	15,68	11,51 à 21,35	<0,001	12,86	11,20 à 14,76	<0,001
[35;40]	52,25	39,81 à 68,58	<0,001	25,65	22,42 à 29,40	<0,001

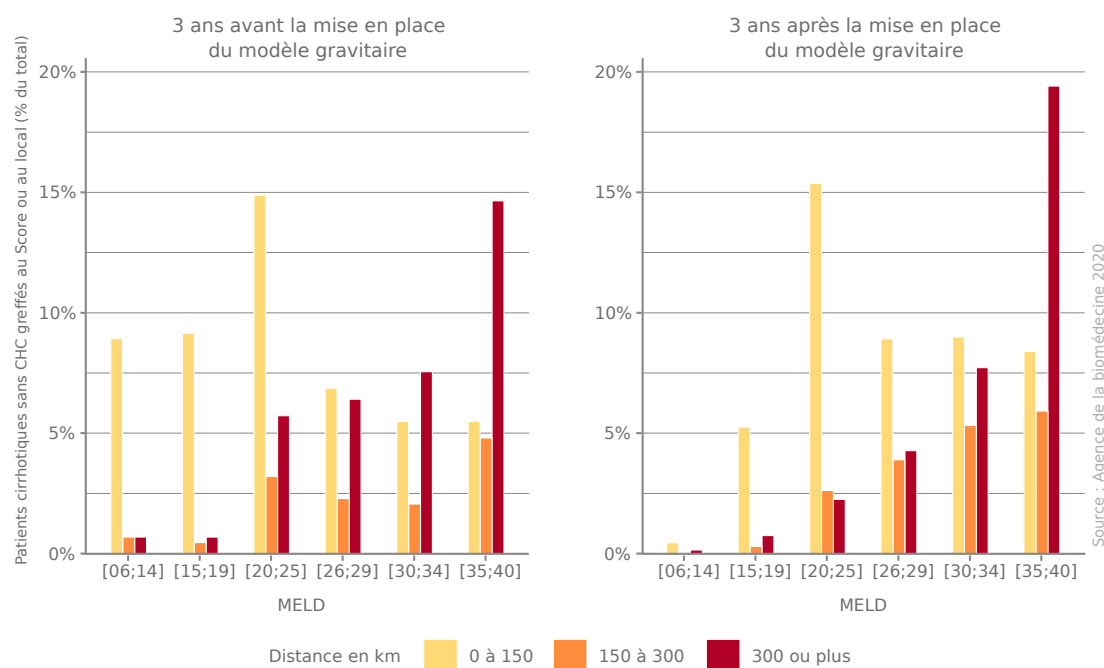
2.5.3 Résultats sur l'allocation

Concernant l'activité de greffe, 2 834 malades avaient reçu un greffon hépatique au score foie avant la mise en place du modèle gravitaire contre 3 028 trois ans après (table 6 page ci-contre). Entre les deux périodes, le MELD moyen à l'inscription et à la greffe a augmenté significativement : respectivement de 17,5 à 19,5 et de 18,6 à 21,7 (p<0,001). Les écarts-types ont également augmenté significativement, signe d'une plus grande hétérogénéité des MELD : de 8,5 à 10 à l'inscription, de 9,6 à 11 à la greffe. Le score foie hors distance a suivi la même évolution significative. La durée d'ischémie froide a été réduite de près d'une heure en moyenne (8 h 25 à 7 h 39, p-value<0,001), l'écart-type baissant significativement de 15 minutes (p-value<0,001). Les distances moyennes ont baissé de 12 km sur la période post modèle gravitaire, un changement à la limite de la significativité (p=0,056). L'écart-type a baissé significativement de 29 km (p<0,001).

TABLE 6 – Analyse univariée pour les malades transplantés avant et après la mise en place du modèle gravitaire

	3 ans avant le modèle gravitaire n = 2 834			3 ans après le modèle gravitaire n = 3 028			p-value	
	Moyenne	Médiane	Écart-type	Moyenne	Médiane	Écart-type	Moyenne	Variance
MELD à l'inscription	17,5	16	8,5	19,5	18	10	<0,001	<0,001
MELD à la greffe	18,6	17	9,6	21,7	21	11	<0,001	<0,001
Score Foie	498	470	272	657	647	190	<0,001	<0,001
Ischémie froide (heure)	8h33	8h25	2h25	7h39	7h28	2h06	<0,001	<0,001
Distance (km)	217	120	255	205	125	236	0,056	<0,001

Les résultats pour les malades cirrhotiques sans CHC montrent des changements importants entre les deux périodes; 10,3 % de ces malades étaient greffés avec un MELD entre 6 et 14 avant la mise en place du modèle gravitaire. Ils étaient seulement 0,6 % après la mise en place du modèle gravitaire (figure 32). Quelle que soit la classe de MELD à l'exception de la classe [35;40], les greffes à moins de 150 kilomètres de l'équipe de transplantation sont majoritaires.

FIGURE 32 – Distribution par classe de MELD des distances d'allocation pour les cirrhoses isolées avant et après le modèle gravitaire

2.5.4 Résultats : survie post-greffe

Enfin, la survie post-greffe a été évaluée à trois ans. Sans ajustement, la survie est significativement plus élevée pour les malades greffés lors de la mise en place du modèle gravitaire (figure 33 page 87) 75 % avant contre 78,5 % après ($p=0,0087$). Après ajustement sur le débit de filtration glomérulaire et

l'intubation, la différence reste significative en faveur de la période après la mise en place du modèle gravitaire ($p=0,001$).

L'analyse du modèle de Cox en univarié montre un bénéfice de survie significatif sur la seconde période (HR=0,87 [0,78;0,96], p -value= 0,009). Après ajustement, toujours sur le débit de filtration glomérulaire et l'intubation, les résultats sont toujours en faveur de la seconde période (HRa=0,83 [0,75;0,92], p -value= 0,003) (table 7 page suivante).

2.6 Discussion

L'utilisation des principes de l'interaction spatiale pour l'allocation des greffons hépatiques est un changement conceptuel majeur, qui s'inscrit dans la volonté d'optimiser l'équité et l'efficacité de l'allocation des greffons hépatiques depuis la mise en place du score foie en 2007.

La solution proposée par le biais du modèle gravitaire introduit une interaction multiplicative entre l'état de santé du malade et une distance continue. L'attraction ainsi créée permet de prioriser les malades les plus urgents sur l'ensemble du territoire, tout en donnant une opportunité aux bons candidats à la greffe de se voir proposer les greffons, mais à la condition qu'ils soient suffisamment proches du site de prélèvement. Cette méthode permet également d'outrepasser les limites d'une allocation par un modèle géographique discret, sans effet de frontière. Les principaux avantages, limites et perspectives de ce modèle sont discutés dans les chapitres suivants.

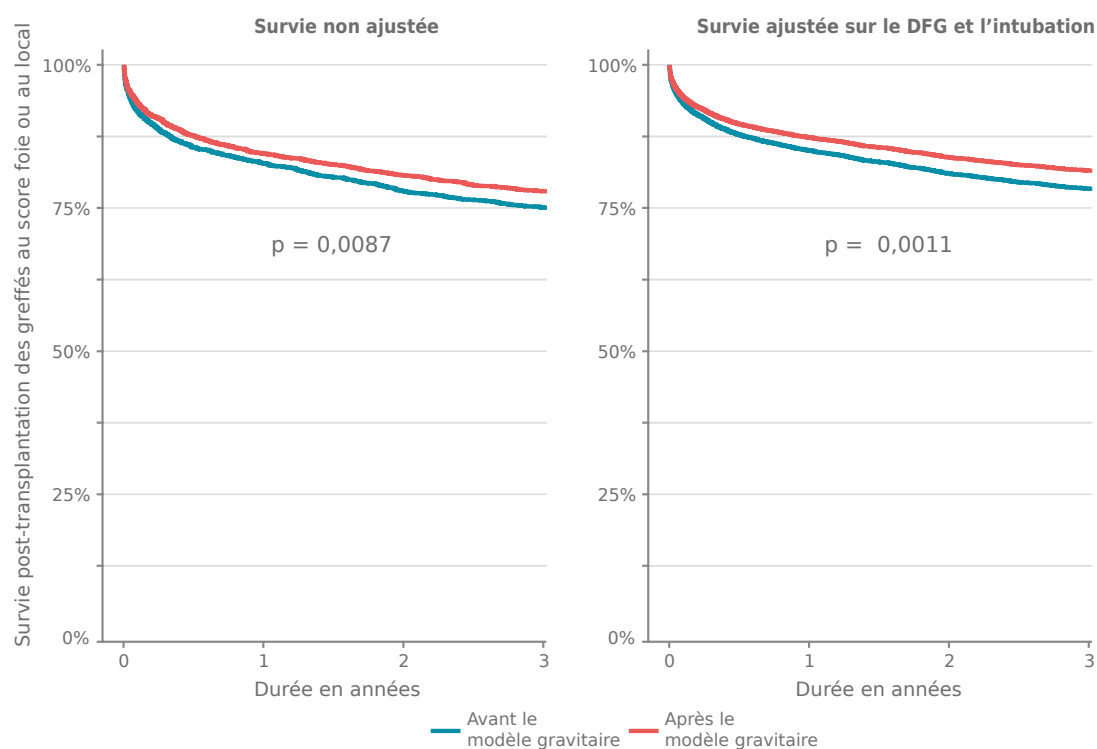
2.6.1 Avantages du modèle gravitaire

Réduction des décès sur la liste d'attente et post-greffe

Comme le montre la probabilité d'événements par classe de MELD, la survie sur la liste nationale d'attente s'est significativement améliorée pendant la période post modèle gravitaire, alors que les malades étaient plus graves. Après ajustement sur le MELD, les résultats sont toujours en faveur de cette seconde période aussi bien pour les décès ou retraits de liste que pour l'accès à la greffe. Cet accès a par ailleurs été ventilé en fonction de l'état de santé des malades, les MELD bas accédant moins rapidement à la greffe.

Au niveau des tendances mesurées par la Broken-line regression et bien que la réduction de la pente entre les deux périodes ne soit pas significative, il semble qu'une baisse de la probabilité de décès ou retrait à un an après l'inscription sur liste ait eu lieu avec le passage au modèle gravitaire. Cette réduction observée de près de 10 points de pourcentage est par ailleurs conforme aux résultats des simulations.

Les décès post-greffe à trois ans ont également été réduits significativement avec la mise en place du modèle gravitaire aussi bien en univarié qu'après ajustement sur l'intubation et le DFG.

FIGURE 33 – Survie post-greffe à 3 ans non ajustée et ajustée sur l'intubation et le DFG

Source : Agence de la biomédecine 2020

TABLE 7 – Analyse de la mortalité à 3 ans post-transplantation pour les allocations au score foie à l'aide d'un modèle de Cox

Variables	N	%	Analyse univariée			Analyse multivariée		
			HR	IC 95%	p-value	HRa	IC 95%	p-value
Période								
Avant la mise en place du modèle gravitaire	2 834	48,3	1	-	0,009	1	-	0,003
Après la mise en place du modèle gravitaire	3 028	51,7	0,87	0,78 à 0,96		0,83	0,75 à 0,92	
Intubation								
Non	5 561	94,9	1	-	<0,001	1	-	<0,001
Oui	301	5,1	2,13	1,76 à 2,56		1,83	1,50 à 2,25	
DFG (Débit de filtration glomérulaire)								
≥90	3 064	52,3	1	-	<0,001	1	-	<0,001
30-89	2 423	41,3	1,2	1,09 à 1,36		1,21	1,08 à 1,35	
<30	375	6,4	2,08	1,73 à 2,49		1,76	1,44 à 2,14	

Un modèle géographique pour le juste-à-temps

Ces bons résultats peuvent s'expliquer de deux façons par rapport à l'ancien modèle géographique. Premièrement, par la suppression de l'attribution locale, remplacée par une fonction de la distance qui n'exclut plus les bons candidats à la greffe des autres équipes. Deuxièmement, en remplaçant la gestion additive de la distance par une interaction entre l'état de santé des malades et la distance entre le site de prélèvement et les équipes de greffe.

L'ajout de cette interaction est au cœur de ce modèle géographique. Elle s'inscrit dans la logique médicale du score foie : une allocation en juste-à-temps, élargissant le pool de receveurs un jour donné. Les malades les plus urgents à greffer peuvent « attirer » des greffons plus lointains, alors que les bons candidats à la greffe avec des MELD entre 20 et 30 peuvent être greffés dans la proximité.

Ce principe du juste à temps ne pouvait être efficace qu'en supprimant l'allocation locale, qui réduisait les chances d'un receveur plus grave de se voir au moins proposer un greffon. C'est désormais le cas, sans pour autant augmenter les distances parcourues par les équipes. Au contraire, les distances moyennes ont été réduites à la limite de la significativité et se sont homogénéisées significativement avec la réduction de leur écart-type. Les modifications apportées à la fonction de la distance permettent en effet de greffer dans la proximité les bons candidats à la greffe avec des MELD entre 20 et 30, tout en excluant les malades pouvant attendre.

2.6.2 Limites

Un modèle plus complexe à interpréter pour les professionnels

Les nombreux échanges avec les équipes de greffe avant et après la mise en place du modèle gravitaire ont mis en avant des difficultés dans sa lisibilité et sa compréhension, concernant notamment la valeur finale du score foie. Le passage d'un système où des points à la distance sont additionnés au score médical à un système multiplicatif ajoute une complexité analytique qu'il convient d'améliorer constamment, aussi bien pour faciliter l'appropriation du nouveau modèle par les professionnels de la transplantation que par les malades et associations [59].

Des efforts de pédagogie ont été menés dans ce sens avant et après le développement du modèle gravitaire : présentation dans les groupes de travail des principes de l'interaction spatiale, présentation des simulations, échanges avec les équipes sur les grands paramètres du modèle. Cela a mené par exemple à la mise en place d'une compensation au local via le plat de la fonction de la distance. L'expérience acquise a par ailleurs été réutilisée lors de la mise en place des modèles gravitaires dans le score rein et score cœur (cf. infra). Un guide du score foie détaillant le modèle médical et le modèle géographique a été rédigé pour les professionnels. Il est disponible en ligne ⁵. Enfin, lorsqu'un greffon hépatique est proposé aux équipes de greffe, c'est le score foie hors distance (*i.e.* le score médical) qui est fourni pour aider à la prise de décision.

5. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_foie_v3.pdf

Un ajustement du modèle dépendant des outils de simulation

Une autre limite concerne le paramétrage du modèle géographique, plus particulièrement le frein de la distance. Sa valeur dépend du minimum et du maximum du score foie hors distance ainsi que des distances à parcourir (i.e. la France métropolitaine). Cette contrainte nécessite d'ajuster le frein de manière pragmatique. Tout d'abord en calculant le frein de la distance observé, puis en l'ajustant manuellement en fonction des besoins via la plateforme de simulation.

Plusieurs scénarios et fonctions de la distance ont ainsi été définis avant de choisir celui qui satisfait le mieux au critère de jugement défini pour les simulations (maximisation de la survie sur liste). Il a également été nécessaire de déterminer l'équilibre entre les malades MELD_{<14} à ne pas greffer et les bons candidats à la greffe. Mais aussi la distance minimum où la concurrence pouvait se faire entre les bons candidats à la greffe et les malades les plus urgents. En d'autres mots, à quelle distance les bons candidats à la greffe (MELD 20 à 35) peuvent attirer un greffon sans que les malades les plus urgents (MELD_{>30}) n'attirent tous les greffons et que les malades les moins urgents (MELD_{<14}) y accèdent également

Il s'agit d'un point essentiel du modèle, qui a été réalisé par tâtonnements successifs via les simulations et qui mérite d'être modélisé pour définir plus facilement les futures évolutions à apporter au modèle gravitaire, quel que soit l'organe et le score médical utilisé.

Des résultats difficiles à interpréter en termes de causalité

Concernant les résultats avant et après la mise en place du modèle gravitaire, plusieurs limites sont à souligner.

Premièrement, le choix d'utiliser le MELD pour les analyses de survie plutôt que le score foie hors distance comme proxy de l'état de santé des malades. Le MELD est en effet un excellent indicateur de survie pour les malades cirrhotiques, mais est mal adapté aux malades CHC non cirrhotiques. Ce choix est avant tout pragmatique, car le MELD est un indicateur connu de tous les hépatologues, contrairement au score foie hors distance. Toutes les analyses de survie ont été réalisées en fonction du MELD, mais aussi du score foie hors distance, même si les résultats ne sont pas montrés, car les résultats étaient quasiment identiques.

Deuxièmement, la mise en place du modèle gravitaire s'est faite en même temps qu'un changement dans l'allocation des CHC, qui sont devenus petit-à-petit la première indication de greffe hépatique. Cette modification a été faite de telle sorte qu'à partir d'une certaine durée passée sur liste, les malades CHC soient en concurrence avec des MELD d'urgence équivalente. Il est alors difficile de connaître la part du modèle gravitaire et de la nouvelle prise en compte des CHC dans l'amélioration de la survie sur liste et post-greffe. Il faut toutefois noter que nos analyses de survie n'ont pas laissé apparaître de différence en regardant séparément ces deux indications (résultats non montrés). Une analyse rétrospective par simulation en ne modifiant qu'un seul paramètre serait également une solution pour mieux comprendre la part du modèle géographique dans les améliorations significatives de la survie. C'est la solution qui a d'ailleurs été choisie : lors des simulations visant à valider le modèle gravitaire avant sa

mise en place, les modifications liées aux CHC n'étaient pas prises en compte.

Enfin, des changements de traitements et de pratiques ont été observés durant la période après la mise en place du modèle gravitaire. Premièrement, la mise sur le marché de nouveaux traitements contre l'hépatite C [20] ont permis de réduire les indications de greffes liées à cette maladie tout en améliorant la survie. De plus, la mise en place du PNRG en 2011 a très probablement aidé à faire baisser la durée d'ischémie froide pour toutes les greffes en France, améliorant ainsi la survie post-greffe. Cela pourrait expliquer en partie la baisse de la durée d'ischémie froide entre les deux périodes d'analyse.

Toutefois et même si l'effet du modèle gravitaire reste difficile à quantifier précisément, de nombreux faisceaux indiquent qu'il a permis au moins de ne pas aggraver et au mieux de réduire les décès sur liste et post-greffe. Aussi bien par les méthodes employées dans ce cas d'étude que dans d'autres analyses [69, 118]. La méthode broken-line regression illustre bien cette tendance, même si le résultat manque de puissance statistique. Une approche mensuelle ou trimestrielle permettrait d'y remédier afin d'apporter un nouvel argument quant aux effets du modèle gravitaire sur la survie.

2.6.3 Perspectives

Une application aux autres scores d'allocation patients

L'utilisation du modèle gravitaire apparaît comme une bonne alternative à l'utilisation d'un modèle géographique additif, dès lors qu'un score d'allocation médical existe. Ainsi, le score cœur [62, 119–121] et le score rein [114, 115] partagent dorénavant ce système, avec des ajustements sur les fonctions de distances. Dans les deux cas, il a été nécessaire de définir les freins de la distance observés, à l'aide d'une régression de Poisson, avant de les ajuster en fonction des échanges avec les transplantateurs.

En greffe cardiaque, le frein de la distance est davantage en faveur du score médical que de la distance. La capacité de projection des équipes de greffe cardiaque en avion (cf. cas d'étude n°3) et la faible durée de l'opération chirurgicale permettent d'obtenir des durées d'ischémie moyenne de 3 heures 30. Son frein de la distance a alors été défini comme plus faible que dans le score foie. Les malades avec un score cœur élevé peuvent attirer un greffon sur l'ensemble du territoire, tandis que les bons candidats peuvent l'attirer dans la proximité.

Une gestion de la distance plus proche des transports réels

Une autre évolution mise en place avec le score cœur concerne la matrice de distance. Contrairement à celle du score foie, elle prend en compte deux modes de transport correspondant aux pratiques des greffeurs cardiaques : jusqu'à 200 km entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe, les temps de trajet sont calculés par ambulance. Au-delà, ces temps sont calculés en ambulance et en avion. Des détails seront donnés dans l'étude de cas n°3.

Cette particularité permet de proposer des greffons avec des calculs de distance temps proches de la réalité, ne pénalisant pas les équipes qui auraient la possibilité de se rendre plus rapidement sur le site de prélèvement. Cette modification serait une amélioration du score foie, d'autant plus qu'elle n'impacte

pas les paramètres du modèle gravitaire, *i.e.* le frein de la distance. Seules des simulations seraient à effectuer pour garantir la stabilité du modèle.

La modification des coefficients correcteurs des équipes

La conception des coefficients équipes en fonction de leur situation géographique a été réalisée de manière pragmatique lors de la mise en place du score foie en 2007. Ces coefficients ont parfois été révisés, notamment pour l'équipe de Tours qui était en forte concurrence avec les équipes parisiennes. Néanmoins, la mise en place d'une métrique reproductible et basée par exemple sur l'offre et les besoins permettrait de rationaliser la définition de ces coefficients.

L'ajout d'une interaction avec le donneur

Le modèle gravitaire utilisé ne prend en considération que la masse du receveur via le proxy du score foie hors distance. Or les interactions spatiales sont le produit d'au moins deux masses. En l'absence de score caractéristique du donneur, sa masse m_j est considérée comme neutre avec $m_j = 1$.

Une interaction existe cependant dans le score cœur, mais au niveau du score médical et non du modèle géographique. Elle permet d'apparier un donneur et un receveur afin de maximiser la survie post-greffe [121]. Dans le score rein, des interactions existent entre le HLA du donneur et du receveur ainsi que sur leur âge.

L'ajout d'une interaction géographique entre un score donneur et receveur pourrait complexifier d'autant plus la lisibilité du modèle géographique. Le principal intérêt de cette modification serait lorsqu'il existe un lien fort entre la qualité du greffon du donneur, la durée d'ischémie froide acceptable (plus courte pour les greffons de moins bonne qualité) et la survie du receveur. Cela n'aurait que peu d'intérêt aujourd'hui en France, mais pourrait être envisageable sur des distances de transport plus longues, par exemple aux USA ou en zone Eurotransplant.

Un intérêt international ?

Récemment, l'UNOS -l'organisation chargée de la transplantation aux USA- a entrepris de modifier ses modèles géographiques, notamment en greffe pulmonaire et hépatique. Les modèles géographiques utilisés correspondent à des zones discrètes emboîtées [87, 88, 168], dont le principe est assez proche de la séquence locale régionale nationale française. Plusieurs ajustements ont été réalisés et des réflexions ont été menées pour mettre en place un modèle géographique prenant en compte la distance de manière continue [200]. Cette fonction de la distance est semblable dans son principe à celle du premier score foie, puisqu'elle décroît en fonction de l'éloigner et que les points viennent s'ajouter au modèle médical.

Les travaux des équipes américaines paraissent trop proches de leur mise en production pour remettre en cause leurs préceptes, mais des échanges ont eu lieu avec eux durant cette thèse, permettant de valider l'intérêt croissant des modèles géographiques dans les règles d'allocation des greffons, aussi

bien dans l'optimisation de l'appariement entre le donneur et le receveur, les questions logistiques, de durée d'ischémie froide ou encore d'éthique.

2.6.4 Conclusion

Ce second chapitre a montré comment la gestion d'une distance continue dans les modèles d'allocation des greffons peut être optimisée et impacter l'équité d'accès à la transplantation pour les malades, mais aussi dans une optique d'efficacité en santé publique. En utilisant les principes de l'interaction spatiale pour pondérer par la distance un score médical optimisant la survie sur liste, plusieurs résultats majeurs sont à noter : la réduction significative des décès sur liste d'attente, mais également des décès post-greffe et ceci sans bouleverser les pratiques logistiques des équipes. C'est cette problématique abordée sous l'angle des transports qui sera au centre du dernier cas d'étude de cette thèse.

Chapitre 3

Optimisation du transport d'organes par hélicoptère et drone

Les deux approches détaillées dans les cas d'étude 1 et 2 portent sur l'optimisation de la composante distance des règles de répartition : soit dans la définition de distances discrètes sous la forme de zone d'allocation des greffons, soit par une gestion continue de la distance dans les scores d'allocation. Cette troisième et dernière partie se consacre à un autre aspect de la distance en greffe, celle qui vient régulièrement à l'esprit lorsque l'approche géographique est évoquée en transplantation d'organes : la réduction de la durée de trajet en fonction de la modalité de transport.

L'hypothèse de ce dernier cas d'étude est qu'il existe des stratégies utilisant des outils de la géomatique pour simuler des moyens de transports innovants permettant de réduire significativement la durée d'ischémie froide et d'augmenter la survie post-greffe. Le champ d'application choisi pour la démonstration est celui de la greffe cardiaque en France, en s'appuyant sur les vecteurs hélicoptères et drones. La première partie pose des éléments de contexte et les motifs ayant poussé à réaliser cette étude susceptible d'éclairer et d'orienter la gestion des transports d'organes. La solution envisagée accompagnée de sa méthode sera ensuite abordée, avant de détailler les principaux résultats. La discussion portera sur les opportunités de l'utilisation de ses vecteurs ainsi que les enjeux en matière de partenariat et d'organisation entre les acteurs de la santé publique.

Cette étude fera l'objet d'un article qui sera soumis dans une revue à comité de lecture.

3.1 Contexte

Pour éviter toute détérioration fonctionnelle du greffon, la durée du transport des organes devrait être la plus courte possible. Il s'agit d'une quête d'amélioration continue puisque le transport d'un organe après son prélèvement jusqu'au receveur est une des composantes de la durée d'ischémie froide. Cet objectif est d'ailleurs repris par le Conseil de l'Europe qui précise dans ses différentes éditions du guide de la sécurité que « La durée du transport devrait être réduite au minimum »¹. Or, les outils de la géographie et plus particulièrement de la géomatique sont très adaptés aux problématiques d'optimi-

1. Chapitre 4.3.4 - Transport des organes, Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité des organes, tissus et cellules 2016

sation des temps de transport [85, 86, 139, 152, 220]. Avant de détailler leurs applications au transport d'organes, quelques éléments de contexte concernant l'ischémie froide et les transports seront abordés.

3.1.1 L'ischémie en transplantation

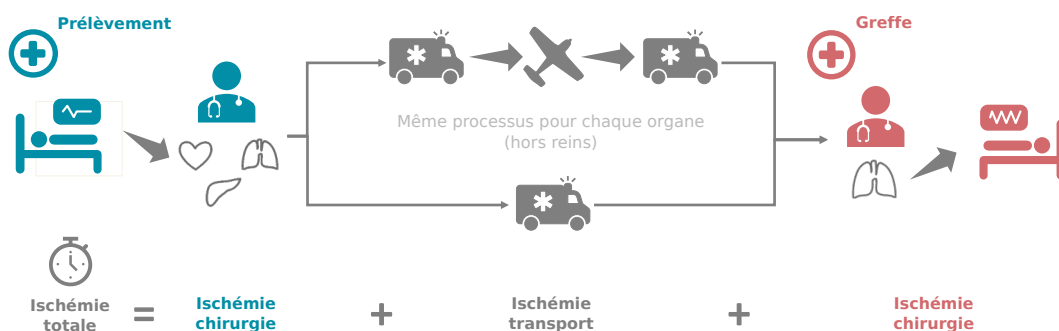
Définition de l'ischémie froide

En transplantation, la durée d'ischémie se définit comme la période pendant laquelle un organe ou un tissu n'est plus alimenté en oxygène, faute d'apport en sang et donc en hématies. Cette privation engendre des dommages, variables selon les organes et la durée. Deux distinctions sont faites. Premièrement, l'ischémie chaude, qui correspond à une conservation à température corporelle. C'est le cas lorsque l'organe a été transplanté et qu'il est en attente de reprise de fonction primaire. Deuxièmement, l'ischémie froide, lorsque l'organe est conservé à basse température dans une solution de conservation ou de perfusion. La durée d'ischémie froide est calculée entre le clampage de l'organe sur le donneur et le déclampage, une fois greffé au receveur. Dans ce cas d'étude, seules les problématiques médicales et logistiques liées à l'ischémie froide seront abordées.

Les composantes de la durée d'ischémie froide

Trois composantes entrent en compte dans la durée d'ischémie froide. Les deux premières correspondent aux mailles finales de la chaîne de la transplantation : l'opération chirurgicale de prélèvement et l'opération chirurgicale de la greffe. Leurs durées vont dépendre de l'organe, des difficultés opératoires et des chirurgiens. La composante intermédiaire de l'ischémie froide est la logistique du transport entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe. Autrement dit, la distance et les moyens de transport pour transférer l'organe du site du donneur au site du receveur. La figure 34 résume ces différentes étapes.

FIGURE 34 – Les composantes de la durée d'ischémie froide

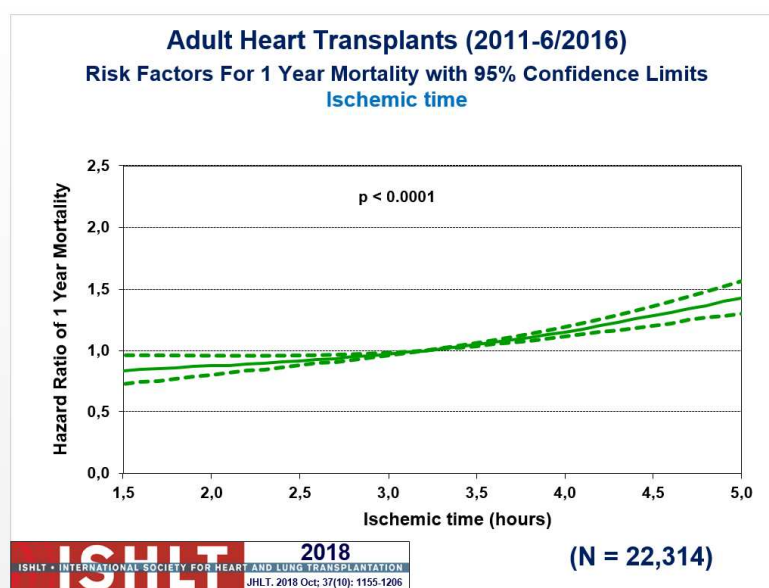


Quelle durée d'ischémie froide optimale pour les organes ?

La qualité du greffon, sa période de reprise de fonction primaire ainsi que sa survie dépendent de la durée d'ischémie froide et expliquent la nécessité de réduire cette dernière autant que possible [57, 203, 216]. Cette nécessité est cependant variable selon les organes et le type de donneur. S'il est difficile d'obtenir une définition des professionnels sur une durée d'ischémie froide acceptable avant que les organes ne soient trop endommagés pour la greffe, des consensus se dégagent sur des intervalles pour les donneurs DDME.

En greffe rénale, une étude publiée en 2015 a mis en avant qu'une heure d'ischémie froide supplémentaire se traduit par un risque de perte de greffon multiplié par 1,013 [57]. Si un greffon rénal peut théoriquement supporter 36 à 48 heures d'ischémie froide, douze heures semblent aujourd'hui considérées comme une valeur à atteindre [159, 184]. En 2019 en France, la durée moyenne d'ischémie froide en greffe rénale pour les DDME était de quinze heures pour un écart-type de six heures traduisant de fortes disparités. En greffe hépatique, une durée comprise entre sept et douze heures est souvent citée [142, 161, 203], une récente étude montrant que le risque augmentait de 1,034 par heure supplémentaire et qu'il était également dépendant de l'indication de greffe du receveur (cirrhose ou cancer hépatocellulaire) [142]. En 2019 en France, la durée moyenne d'ischémie froide en greffe hépatique pour les DDME était de sept heures pour un écart-type de deux heures. En greffe cardiaque, la valeur seuil se situe entre trois et quatre heures comme illustré par la figure 35 issue du congrès annuel de l'ISHLT [126, 223, 229]. En 2019 en France, la durée moyenne d'ischémie froide en greffe cardiaque était de 3 h 30 pour un écart-type de 52 minutes. Enfin concernant la greffe pulmonaire, une durée d'ischémie froide entre quatre et neuf heures semble faire consensus [38, 42, 84]. La durée moyenne d'ischémie froide en greffe pulmonaire était en 2019 de 6 h 30 pour un écart-type de deux heures.

FIGURE 35 – Impact de la durée d'ischémie froide sur la survie des greffons cardiaques aux USA entre juin 2011 et 2016 (source ISHLT 2018)



3.1.2 Le transport des organes

Les modalités de transport d'organes sont le plus souvent laissées à la discrétion de l'équipe de greffe. Elles dépendent de plusieurs facteurs. Premièrement, la durée d'ischémie froide acceptable pour le type de greffon. Deuxièmement, l'heure à laquelle l'équipe est en mesure de se déplacer pour prélever le greffon. Enfin, les conditions climatiques ou logistiques du transport, comme la disponibilité d'un avion ou l'ouverture d'un aéroport.

Le transport des greffons rénaux

Une fois prélevés, les greffons rénaux voyagent en général seuls. Soit gratuitement par train ou vol Air France, soit par ambulance. C'est le PNRG qui organise les deux premiers, les coordinations hospitalières de prélèvement ou les équipes de greffe gérant les transports par la route, dont les transports intermédiaires de/ou jusqu'aux gares et aéroports. Cette organisation rend difficile le suivi des greffons rénaux à des fins d'évaluation. Le PNRG garde une trace papier des transports SNCF ou Air France qu'ils organisent, mais sans avoir les informations des transports par la route.

Le transport des autres greffons

Pour les autres organes, les transports sont gérés par les équipes de greffe par avion ou ambulance via des opérateurs privés. Les vols aériens sont encadrés par deux marchés publics² qui mutualisent les coûts de transport en fonction de l'utilisation du service par les équipes. Une flotte de 6 à 10 avions est mise à disposition. Des informations sur les coûts ainsi que sur le temps d'utilisation total de l'avion sont disponibles, mais sans mesure des temps de vol. L'Agence de la biomédecine n'a pas accès aux informations de l'opérateur aérien des équipes franciliennes, ni des ambulances sur le territoire. Le PNRG intervient seulement pour faire ouvrir des aéroports la nuit ou pour demander des autorisations aux aéroports militaires.

3.2 Motifs à agir : Les difficultés liées au prélèvement et au transport en greffe d'organes

3.2.1 La « nationalisation » des règles de répartition

La seconde étude de cas a mis en exergue le recours de plus en plus fréquent à des règles de répartition nationales se fondant sur des caractéristiques du receveur et parfois du donneur via des scores d'allocation. Cette dynamique s'observe dans plusieurs pays, la France ayant également « nationaliser » les règles de répartition en greffe rénale, hépatique et cardiaque.

2. Un marché UniHA pour toutes les équipes hors Île-de-France, l'autre pour les équipes franciliennes

3.2.2 Une augmentation de la distance décorrélée de la durée d'ischémie ?

Mécaniquement, le nombre de greffons adultes DDME transportés à des distances de plus en plus grandes a augmenté en France (figure 36 page suivante) : la distance moyenne a crû de 63 % pour les greffons cardiaques entre 2006 et 2019, de 47 % pour les reins et 27 % pour les foies. Bien que la greffe pulmonaire soit organisée sans score d'allocation nationale, les distances moyennes entre site de prélèvement et de greffe ont augmenté de 34 % sur la période 2006-2019, probablement en lien avec le développement de cette activité sur la période.

Pourtant, la durée moyenne d'ischémie froide n'a pas suivi la même trajectoire pour tous les organes (37 page suivante). Elle a eu tendance à décroître pour la greffe rénale et hépatique (-21 et -20 %), a augmenté en greffe cardiaque (+10 %) et en greffe pulmonaire (+24 %).

La réduction de la durée d'ischémie froide en rein peut s'expliquer par la mise en place des Cross-Match³ virtuels [23, 27, 113, 208] et par une meilleure organisation dans la gestion des transports, notamment en lien avec la mise en place du PNRG en 2011. Pour les trois autres organes, une limite semble avoir été atteinte. Il est possible que l'optimisation des transports (mise en place des marchés transports) et des pratiques chirurgicales ne permettent plus, sauf évolution majeure, d'obtenir des réductions significatives de la durée d'ischémie froide.

Il convient toutefois de relativiser ces premiers constats. Faute d'un suivi précis des transports, la notion de distance entre les sites de prélèvement et de greffe est ici mesurée en kilomètre. Il serait préférable de l'évaluer en distance temps. Mais en l'absence d'information mesurée (le temps de transport réel) ou mesurable (les modalités de transport utilisées), seule la distance kilométrique a été calculée. Il paraît en effet probable que depuis 2006, des progrès dans la disponibilité et l'organisation des transports aient été faits, conduisant à une réduction des durées d'ischémie froide. Cette limite sera en partie contournée par des simulations, comme détaillé dans les chapitres suivants. Des progrès chirurgicaux dans la formation et l'équipement ont certainement permis de réduire le temps passé au bloc opératoire, mais sont difficilement mesurables.

Néanmoins, les durées d'ischémie froide renseignées dans Cristal montrent bien des tendances cohérentes avec les pratiques du terrain. Elles sont en grande partie fiables, suite notamment aux différents audits de qualité menés par l'Agence de la biomédecine. Si les ischémies moyennes observées apparaissent en adéquation avec les recommandations de la littérature, la stabilité voire la légère augmentation de la durée d'ischémie froide en greffe cardiaque pose un problème : elle était supérieure à 3 h 30 pour un écart-type de 52 minutes en 2019.

3. Une méthode mesurant la compatibilité entre le donneur et le receveur. Elle permet de prévenir le rejet hyperaigu du greffon.

FIGURE 36 – Évolution des distances moyennes de greffe à partir de DDME

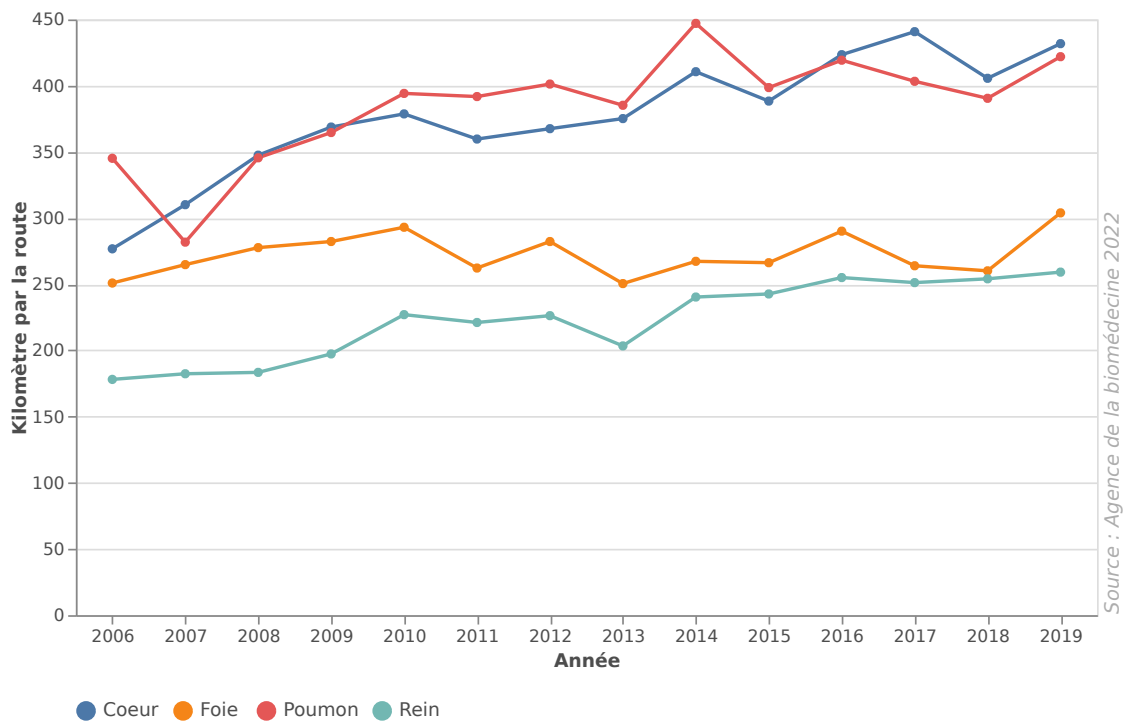
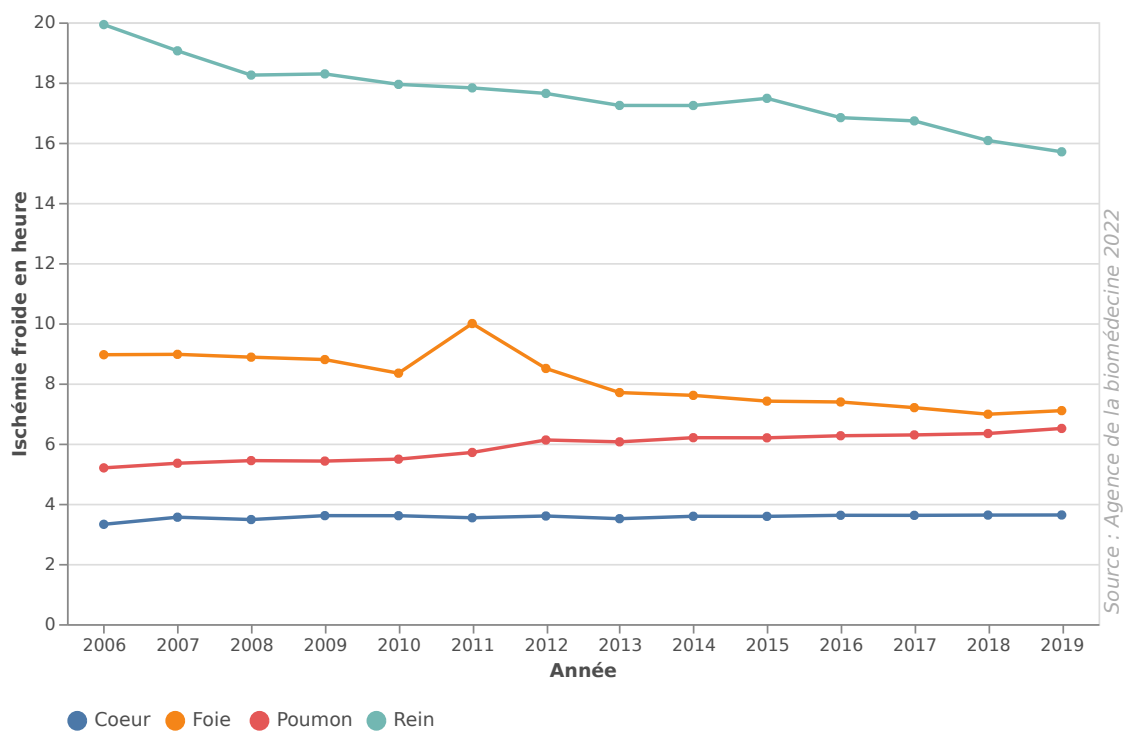


FIGURE 37 – Évolution des durées d'ischémie froides moyennes pour les greffes à partir de DDME



3.2.3 Des difficultés logistiques dans l'organisation nocturne du prélèvement

Une autre difficulté justifiant le motif à agir concerne la logistique du prélèvement. En 2019, entre six et sept donneurs ont été prélevés chaque jour soit en moyenne 21 organes : 11 reins, entre trois et quatre foies, un peu plus de deux poumons et un peu plus d'un cœur. Les prélèvements sont généralement faits de nuit, lorsque les blocs opératoires sont disponibles.

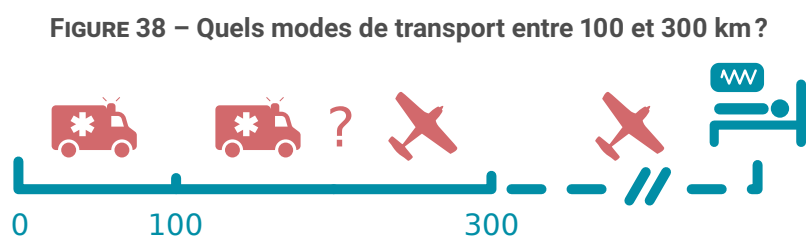
Le nombre de donneurs prélevés et l'activité de greffe nocturne impactent l'organisation des transports : entre six et dix avions privés sont disponibles pour une intervention sur le territoire métropolitain la nuit. En se basant sur les données du Service de l'Information Aéronautique (SIA) et du référentiel géographique de l'Agence de la biomédecine, entre 8 h et 20 h, 65 % des sites autorisés au prélèvement sont à moins de 30 minutes en voiture d'un aéroport. Ce chiffre tombe à 28 % après 20 h, du fait de la fermeture des aéroports civils. En conséquence, certains trajets entre site de prélèvement et équipe de greffe peuvent être rallongés faute d'aéroports ouverts à proximité.

De plus les bases aériennes des Armées connaissent une dynamique de regroupement depuis une dizaine d'année, conduisant à leur fermeture^{4 5}. D'après le PNRG et les opérateurs aériens, ce mouvement touche également les aéroports civils.

3.2.4 Des distances trop courtes pour l'avion, trop longues pour l'ambulance

Enfin, le dernier motif à agir concerne les difficultés relevées par le PNRG, les équipes de greffes et les transporteurs, sur les trajets trop courts pour envisager le vecteur avion et trop longs pour un transport par la route. Les groupes de travail des différents organes, hors rein, ont confirmé que ces distances se trouvaient dans un intervalle de 100 et 300 km entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe pour la greffe cardiaque, la greffe hépatique et la greffe pulmonaire (figure 38). La figure 39 montre entre 2015 et 2019 le nombre de greffons concernés par ces distances par organe : 424 greffons pulmonaires, 560 cœurs, 2 177 foies et 5 225 reins.

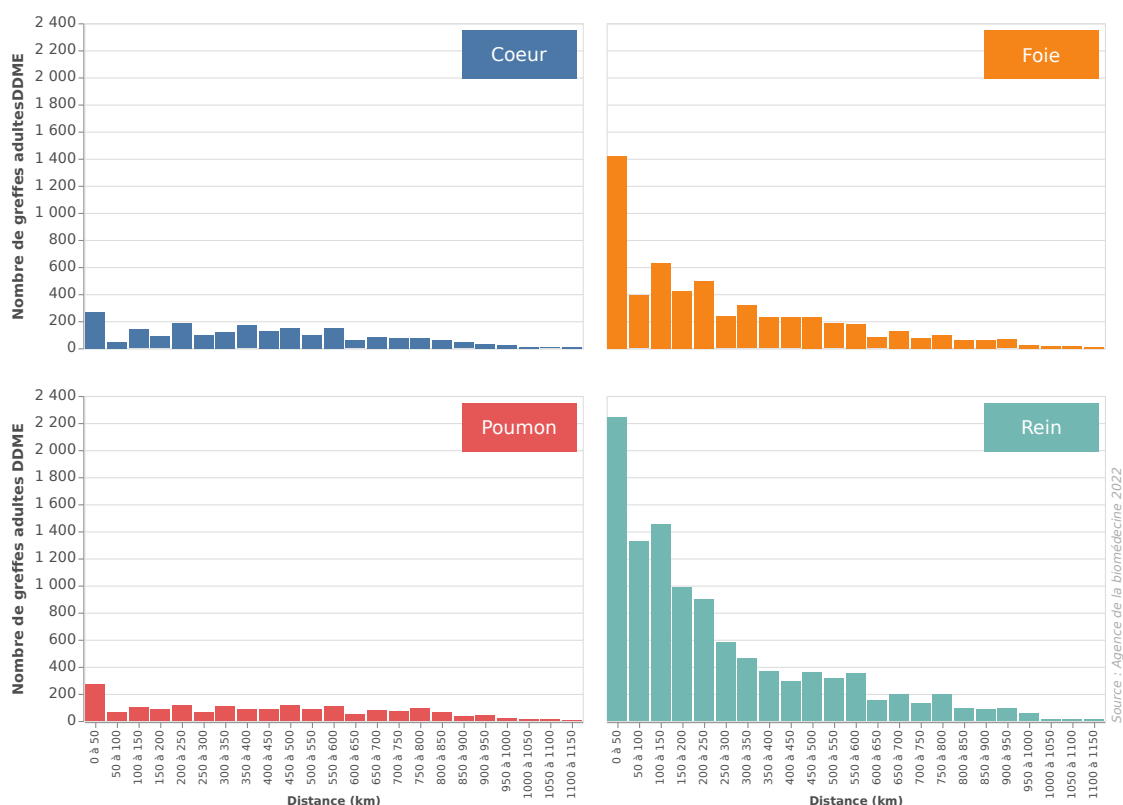
Cet intervalle entre 100 et 300 km correspond justement au rayon d'action des vecteurs hélicoptérés sanitaires.



4. <https://www.assemblee-nationale.fr/14/budget/plf2013/a0256-tvi.asp>

5. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-info/i1353.asp>

FIGURE 39 – Évaluation des distances entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe entre 2015 et 2019 par organe



3.3 Solutions proposées

3.3.1 L'hélicoptère : un vecteur non exploité pour le transport d'organes en France

Au niveau international, des pays comme la Suisse [219], les États-Unis [88], l'Espagne [150] ou encore la Turquie [221] peuvent utiliser l'hélicoptère pour le transport d'organes. À l'inverse en France, les hélicoptères sont très peu ou non utilisés pour le transport d'organes. Ils sont cependant le fer de lance des SMUR ou de la Sécurité Civile pour la traumatologie, certains transports urgents voire le transport de donneurs d'organes décédés après cardiaque jusqu'à un hôpital [210].

À notre connaissance, au moins deux vols héliportés ont été effectués ces cinq dernières années en métropole pour un transport d'organes en vue d'une greffe. Pour l'un des deux, un vol héliporté entre Tours et Saint-Nazaire a été réalisé pour un prélèvement hépatique. L'ischémie froide déclarée est de 5 h 30. Pour cette équipe de greffe, la médiane sur la plage de distance 200 à 300 km était de 7 h 02, le premier quartile à 6 h 24. Dans les DROM, une convention avec la Sécurité Civile permet parfois le transport de reins par hélicoptère entre Saint-Pierre et Saint-Denis de la Réunion ainsi qu'entre la Guadeloupe et la Martinique. Ces informations ne sont toutefois pas disponibles dans Cristal.

3.3.2 Les drones : des solutions potentielles sur les courtes distances

Les drones semblent également être des solutions prometteuses pour le transport de greffons ou d'échantillons biologiques [169, 186, 187]. Ils possèdent l'avantage d'être légers et autonomes. Certains drones peuvent atterrir et se poser directement à proximité des hôpitaux, sur un espace sécurisé ou une hélisation (eVTOL). Leurs vitesses, portées et charges utiles sont néanmoins limitées [169].

Des essais ont déjà été pratiqués aux Etats-Unis [185] et au Canada [76] mais sur de courtes distances (4,5 et 1,5 km). En France, des échanges entre l'Agence de la biomédecine et l'opérateur LifeLines ont été réalisés en 2021. Leur drone, construit par la société AVY, a pour objectif de transporter de petites charges entre hôpitaux. Par exemple, des échantillons biologiques ou des poches de sang⁶. Un test de transport pour un typage HLA entre un site de prélèvement et un laboratoire HLA a été envisagé. L'appareil actuel ne permet toutefois pas en 2022 d'avoir une charge utile suffisante pour transporter un organe. Mais contrairement aux essais précédents, sa capacité de projection est actuellement de 100 km, bientôt étendue à 300 km.

3.3.3 Solutions proposées

Face aux difficultés et coûts nécessaires à une étude faisant appel à des hélicoptères et des drones, une autre option a été envisagée : l'utilisation des outils géomatiques pour calculer des trajets multimodaux en rejouant par microsimulation les transports de greffons. Cette étude propose donc de **simuler les impacts de ces vecteurs sur le transport d'organes et d'en déduire les gains potentiels sur l'ischémie froide et la survie des greffons**. Une description univariée des effets de ces vecteurs sur la durée d'ischémie froide sera réalisée pour les principaux organes greffés. Un modèle prédictif de l'effet de l'ischémie froide avec et sans transport par hélicoptère ou drone sera également étudié en greffe cardiaque. Enfin, les aspects logistiques, économiques et organisationnels seront discutés.

3.4 Méthodes et outils

3.4.1 Principe général : calcul de l'ischémie froide attendue

Afin de mesurer ces gains potentiels, une **durée d'ischémie froide attendue** a été calculée en trois étapes et comparée à la durée d'ischémie froide observée dans Cristal.

Premièrement, en évaluant à l'aide d'un SIG les **temps de transport calculés par route et avion** entre le site de prélèvement et de greffe pour chaque malade greffé. Ces temps de transport calculés font l'hypothèse qu'au-delà d'une certaine distance, les équipes de transplantation utilisent l'avion et non plus l'ambulance.

Dans un second temps, les mêmes trajets pour chaque malade ont été calculés, mais selon un temps de **transport calculé par route, avion, hélicoptère ou le drone**.

6. <https://lifelines-li.eu/transport-de-sang-par-drone-hpp-lifelines-toute-les-parutions>

Troisièmement, la **différence entre les deux temps calculés** a permis de déterminer un gain ou une perte sur le temps de transport pour chaque trajet observé. Cette différence a été déduite de l'ischémie froide observée dans Cristal pour obtenir une nouvelle **durée d'ischémie froide attendue**, *i.e.* si l'hélicoptère ou le drone avaient été disponibles.

Des scénarios ont également été définis. Ils permettent de déterminer les plages de distances entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe où chaque vecteur est susceptible d'être utilisé. Toutes ces étapes sont détaillées dans les chapitres suivants.

Validation et mise en place des scénarios sur les modalités de déplacement en fonction de la distance

En l'absence d'un recueil national de données sur les modalités et temps de transport par organe, ces scénarios se basent sur les connaissances et retours de professionnels de la greffe, du PNRG et des récapitulatifs mensuels d'un des marchés de transports aériens.

D'après les transplantateurs et le PNRG, en dessous de 200 km par la route entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe, les déplacements se font par ambulance pour les greffons pulmonaires et hépatiques. Pour les greffons cardiaques, cette limite pourrait être ramenée à 100 km. L'analyse des données issue d'un des marchés transport (UniHA) entre 2015 et 2020 confirme en partie cette information (figure 40) : le déplacement le plus court en avion hors équipes parisiennes a été fait à 110 km, le premier quartile étant à 300 km pour un nombre total de 4 194 vols. Par organe (figure 41), le constat est identique sauf pour le bloc cœur-poumons dont le minimum est à 300 km. Mais ils ne représentent qu'un total de 15 transports. En rapportant l'ensemble de ces vols au nombre d'organes greffés par des équipes non franciliennes sur la même période et les mêmes distances, 90 % des vols auraient été fait par avion. Il semble donc raisonnable de poser l'hypothèse qu'au-delà de 200 km, les déplacements se font par avion. Les scénarios utilisés pour simuler les déplacements des équipes sont donc les suivants :

Temps de transport calculés par route et avion :

- Entre 0 et 200 km, les déplacements sont calculés par la route. Au-delà, ils sont calculés par avion. Si un trajet supérieur à 200 km est plus rapide par la route, c'est cette option qui sera prise.

Temps de transport calculés par route, hélicoptère et avion :

- Entre 0 et 200 km, les déplacements sont calculés par la route ou l'hélicoptère en fonction du trajet le plus rapide. Au-delà de 200 km, le trajet est calculé par avion.

Temps de transport calculés par route, drone et avion :

- Entre 0 et 200 km, les déplacements sont calculés par la route ou le drone en fonction du trajet le plus rapide. Entre le drone ou l'avion 200 et 300 km en fonction du plus rapide. Au-delà de 300 km, le trajet est calculé en avion.

Les capacités de projection des hélicoptères et des drones sont plus réduites que l'avion. Les hélicoptères ont été volontairement limités dans nos scénarios à 200 km afin de pouvoir revenir à leur base, les drones à 300 km. Ces scénarios permettent de définir l'éventuel effet des transports sur la durée d'ischémie froide et en conséquence, sur la survie post-greffe.

FIGURE 40 – Répartition des distances parcourues par avion dans le marché UniHA des équipes de greffe entre 2015 et 2020

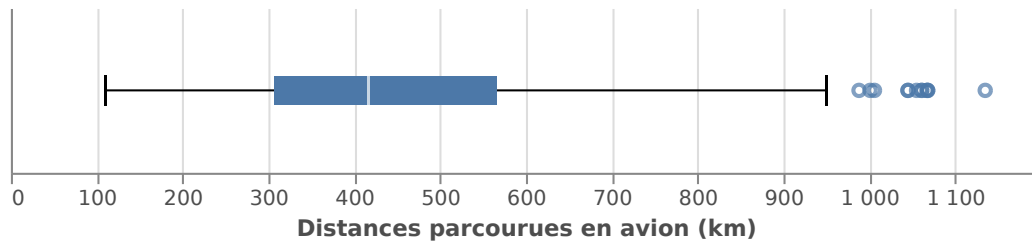
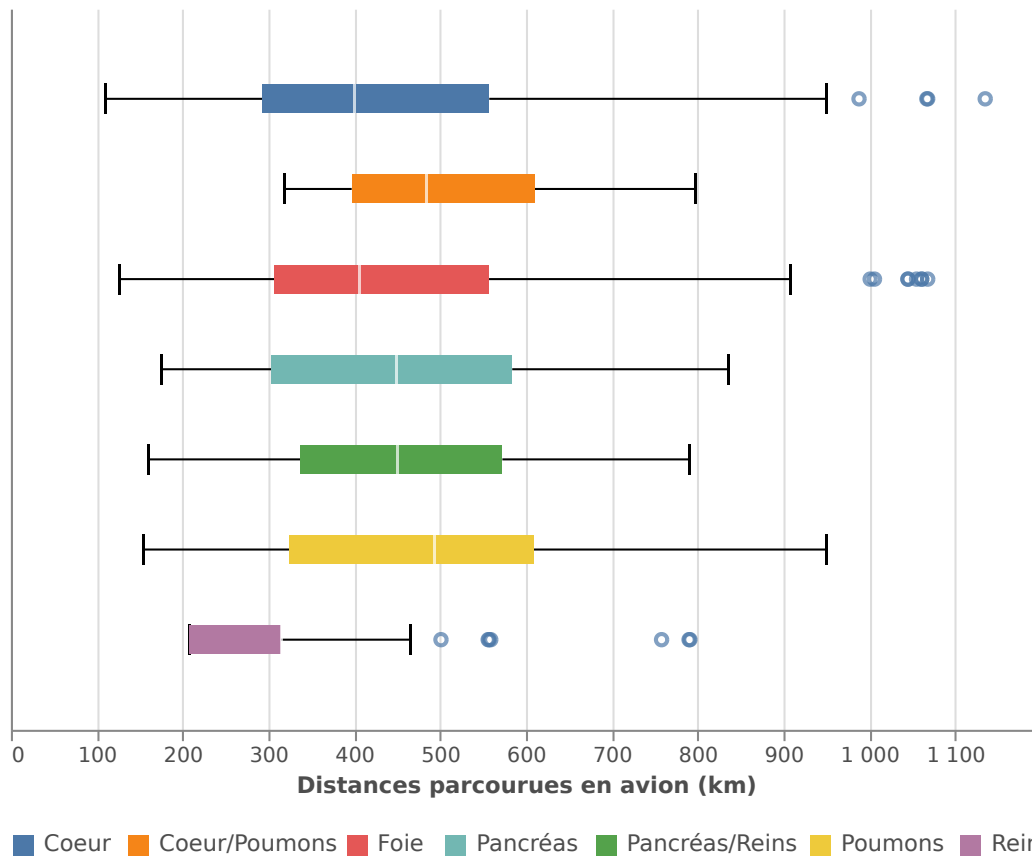


FIGURE 41 – Répartition par organe des distances parcourues par avion dans le marché UniHA des équipes de greffe entre 2015 et 2020



Une durée d'ischémie froide attendue déduite de l'observé

Une fois les temps de transports calculés par modalité et pour chaque patient greffé, les différences entre la durée de trajet avec et sans hélicoptère et avec et sans drone sont calculées, avant d'être déduites du temps d'ischémie froide observée dans Cristal. Il s'agit de **la durée d'ischémie froide attendue** si l'un des nouveaux vecteurs était utilisé.

3.4.2 Le calcul des trajets à l'aide d'un distancier

Afin de déterminer les temps de transport entre les sites de prélèvement et les équipes de greffe, pour tous les vecteurs utilisés, un distancier a été créé (définition 4). Il permet de calculer les trajets entre deux lieux en fonction de différents vecteurs : ambulance, avion, hélicoptère et drone.

Principes

Dans le domaine de la santé, il est fréquent de calculer des distances entre le domicile des patients et leur lieu de traitement [13, 26, 175]. Les calculs sont généralement réalisés à l'aide d'un SIG ou d'un distancier. Il est nécessaire de disposer d'un graphe routier comme support de ces calculs. La solution technique retenue a été de réutiliser un distancier routier issu d'une collaboration initiée en 2017 entre l'IRDES et l'Agence de la biomédecine et construit à partir de données gratuites issues de l'IGN [18]. Plusieurs travaux ont permis de valider la pertinence de ce distancier en santé : l'atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France⁷, des simulations d'ouverture de centre de dialyse ou d'équipe de greffe en France, le calcul des matrices de distances dans Cristal pour l'allocation des greffons [16], l'optimisation des réseaux et zones de prélèvement pour l'attribution des greffons en greffe pulmonaire, et des études sur l'accès aux soins en France [143] réalisées par l'IRDES⁸ et l'Observatoire régional de santé Ile-de-France⁹.

En plus du réseau routier « classique », les réseaux aériens avec l'ensemble des aéroports et hélistations en France ont été ajoutés. Pour les drones, le trajet aérien a été créé entre les équipes de greffe et les sites de prélèvement. La figure 42 page ci-contre illustre le contenu de ce distancier avec une seule ligne aérienne et les principaux axes de communication.

Le réseau routier

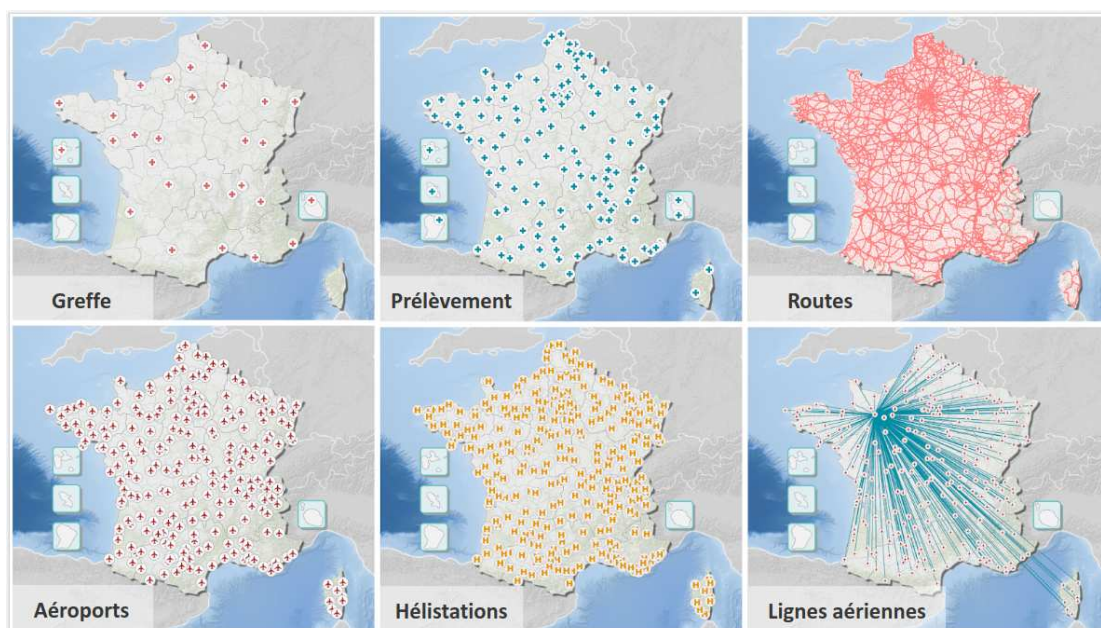
Le principe de ce distancier est de pondérer la vitesse des tronçons routiers par le type d'environnement traversé, l'altitude et la sinuosité. Il s'appuie sur les travaux réalisés par M. Hilal dans le distancier ODOMATRIX [103], tout en améliorant la précision des données. Selon la nature, la classe administrative et le nombre de voies, une classification des routes a été effectuée : autoroute ou similaire, routes primaires, secondaires et tertiaires, chemins ruraux ou résidentiels, ronds-points et autres. L'environnement traversé par le tronçon de route est également pris en compte, en se basant sur le zonage des unités urbaines et le type d'occupation du sol (tissu urbain dense, zone rurale, etc.). Le croisement entre la classification des routes et l'environnement permet de déterminer une vitesse moyenne théorique en heure creuse et pleine sur le tronçon. Les vitesses proposées par M. Hilal ont été utilisées. Toute la méthodologie est illustrée dans l'annexe 3 page 145. Une particularité a néanmoins été ajoutée : la plupart des transports d'organes se font à des vitesses supérieures aux limites autorisées, parfois avec une escorte des forces de l'ordre. Une analyse des données des transports des machines à perfusions a

7. <https://www.irdes.fr/recherche/2018/ouvrage-004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.html>

8. <https://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/246-comment-enrichir-la-mesure-des-inegalites-spatiales-d-accessibilite-aux-medecins-generalistes.pdf>

9. <https://www.ors-idf.org/nos-travaux/publications/quelle-accessibilite-a-la-medecine-generale-de-ville-en-ile-de-france.html?>

FIGURE 42 – Exemples d'informations géographiques utilisées pour la construction du distancier



permis de déterminer une vitesse moyenne supérieure à 15 km/h par rapport à l'estimation de notre distancier. Enfin, comme la plupart des transports se font de nuit, les vitesses en heure creuse ont été utilisées pour les calculs, avec donc une vitesse supérieure à 15 km/h à la limite autorisée.

Les réseaux aériens

Si l'utilisation des distanciers est aujourd'hui courante en géomatique, l'ajout de modalité aérienne est à notre connaissance rare. Dans un SIG, la modélisation d'un réseau aérien peut être considéré comme des tronçons en ligne droite entre deux aéroports ou deux hélistations et en trois dimensions. La vitesse sur ces tronçons dépend de la vitesse et de l'altitude de croisière du vecteur, mais aussi des ruptures de charge¹⁰ : transfert de la route jusqu'au vecteur, préparation au décollage, atterrissage, débarquement et enfin transfert jusqu'à la route.

Le principal avion utilisé pour le transport des équipes de greffe d'organes est le Cessna Citation Mustang C510. Des Piaggio Pr80 Avanti II et des Learjet 45 sont parfois disponibles. Cependant, seul le Cessna est en mesure de se poser sur l'ensemble des aéroports utilisés dans le cadre du prélèvement d'organes. C'est donc les caractéristiques de ce modèle qui ont été ajoutées au distancier.

Pour les hélicoptères sanitaires, à savoir les HéliSMUR des SAMU et les Dragons de la Sécurité Civile, plus de 95 % des appareils disponibles en France sont conçus par Airbus Helicopters. L'Airbus Helicopters EC135 était le plus utilisé dans le cadre des transports sanitaires en France sur la période d'étude. Plusieurs versions de cet appareil existent, mais afin de garantir la validité des simulations dans toutes les situations, ce sont les caractéristiques du modèle le moins performant (EC135 T1) qui ont été retenues (figure 43 page suivante). Toutes ces informations ont été fournies par UniHA, en charge du marché des hélicoptères sanitaires en France.

10. Dans le domaine des transport, cela correspond à un changement de véhicule lors d'un trajet

FIGURE 43 – Cessna C510 et Airbus Helicopters EC135



Cessna Citation Mustang C510
(source : wikipédia)



Airbus Helicopters EC135
(photo : Florian Bayer)

Les vitesses, altitudes de croisière et distances franchissables des différents appareils proviennent des constructeurs ou des opérateurs. Des calculs précis ont été réalisés pour les hélicoptères, dont la distance franchissable est très sensible à la température de l'air. Jusqu'à 150 km de différence entre 30° C et 10° C pour certains modèles. Les contraintes les plus fortes ont de nouveau été retenues. Ces caractéristiques ont été fournies par Airbus Helicopters.

Concernant les drones, l'absence d'opérateur et d'industrialisation de ces vecteurs pour le transport d'organes permet uniquement de faire des hypothèses. Ce sont les drones construits par la société AVY qui ont servi de référence, car des essais avec ce modèle sont prévus en 2022 en France pour le transport d'échantillons biologiques en vue d'un typage HLA. Même si sa capacité d'emport actuelle ne permet pas de l'utiliser pour le transport d'organes, il s'agit à notre connaissance de la solution la plus avancée sur de longues distances : eVTOL puis utilisation d'une aile porteuse pour parcourir de plus longues distances. Le tableau 8 résume les caractéristiques des appareils utilisés dans le distancier.

TABLE 8 – Caractéristiques des vecteurs aériens utilisées dans le distancier

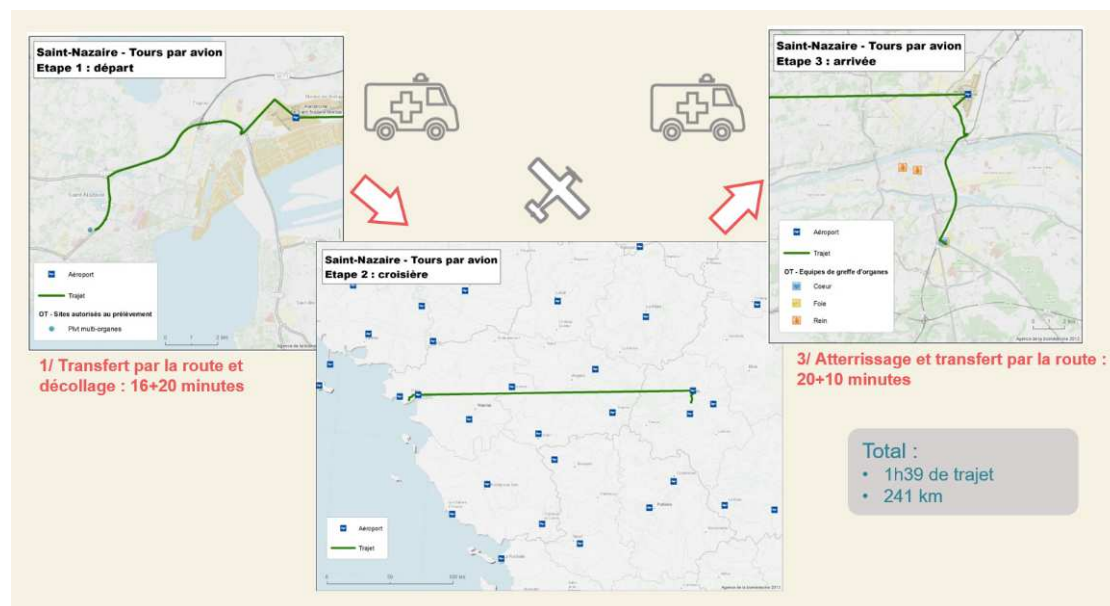
Appareil	Vitesse de croisière (km/h)	Distance franchissable (km)
Cessna Citation Mustang C510	630	Toute la France métropolitaine
EC 135 T1	222	200
AVY Aera (version 2022)	100	300

Ajout des ruptures de charge

Les ruptures de charge sont des éléments importants d'un calcul des temps de transport. En l'absence de données mesurables, des professionnels ont été interrogés lors des groupes de travail à l'Agence de la biomédecine ou dans des congrès.

Concernant les avions, le temps écoulé entre la sortie du chirurgien préleveur d'une ambulance, son installation dans l'avion, le roulage (taxi) jusqu'au décollage est estimé à 20 minutes. Cette durée est

FIGURE 44 – Exemple de trajet par hélicoptère entre Saint-Nazaire et Tours



jugée identique lors de l'atterrissage. Pour les hélicoptères, cette durée est estimée à cinq minutes par les médecins urgentistes. D'après Lifelines, l'estimation est similaire sur le chargement d'un drone. Ces ruptures de charge sont donc comptabilisées dans les simulations dès qu'un changement de modalité est opéré.

Exemple de trajet

La figure 44 illustre un trajet réalisé entre le CH de Saint-Nazaire et le CHRU de Tours. Le premier transfert est réalisé par la route jusqu'à l'aéroport de Saint-Nazaire (16 minutes). 20 minutes sont ajoutées au modèle pour la rupture de charge (descente de la voiture, accès à l'aéroport, montée dans l'avion et taxi). Le vol dure 33 minutes, avant le dernier legs : atterrissage à l'aéroport de Tours et rupture de charges (20 minutes), trajet en voiture jusqu'au CHU de Tours 10 minutes.

Données

Le réseau routier a été extrait de la BDTOPO V3 2021 de l'IGN. Les données Corine Land Cover 2018 sur l'occupation du sol en France ont été utilisées ainsi que les aires urbaines INSEE issue de la Base des aires urbaines 2010 afin de déterminer le type d'environnement traversé. Les coordonnées des aéroports et des hélistations en France viennent du SIA. L'emplacement de ces infrastructures a été validé à l'aide de la BDTOPO et des images aériennes de tous les hôpitaux impliqués par la chaîne de transplantation. Les structures non actives durant la période de simulation ont été supprimées. Dans l'exemple de la figure 45 page suivante, l'hélistation du centre hospitalier Sambre Avesnois à Maubeuge a été fermée entre 2004 et 2009. Elle a donc été retirée pour les simulations, qui portent sur 2015-2019 (cf. infra).

FIGURE 45 – Photographies aériennes du CH Sambre Avesnois en 2004 et 2009



Enfin, les avions utilisés par les équipes de greffe ne peuvent se poser que sur quelques aéroports. Leur liste a été fournie par un des opérateurs aériens du marché transport afin de déterminer les aéroports liés aux équipes de greffe et sites de prélèvement (*i.e.* sur quel aéroport doivent se poser les pilotes pour être au plus proche de l'établissement). Cette liste n'existant pas pour les hélistations, c'est la zone de posée la plus proche de chaque établissement qui a été définie comme utilisable.

Outils

Les importations, jointures spatiales et préparations des données des environnements traversés, du réseau routier ainsi que les matrices de distance entre les aéroports et hélistations ont été réalisées avec PostgreSQL et son extension PostGIS. Les différentes vitesses maximales en fonction des environnements calculés ont également été réalisées avec ces outils.

Les opérations sur les géométries comme la génération des liens entre les entrées des aéroports et le chemin physique les reliant à pied à la piste de décollage ont été traitées avec la bibliothèque Python Shapely. Les corrections d'emplacement des hélistations ou aéroports ainsi que le contrôle qualité ont été réalisées sous Qgis.

L'extension Network Analyst d'ArcGis Pro a été utilisée pour le calcul des temps de transport entre les sites de prélèvement et de greffe. Les calculs ont été optimisés à l'aide de Python.

3.4.3 Évaluation de l'utilisation des nouveaux vecteurs aériens

Mesure de l'effet de l'hélicoptère et du drone sur le temps de transport calculé et l'ischémie froide attendue

Afin de mesurer l'effet des nouveaux vecteurs sur l'ischémie froide, les moyennes des temps de transport calculés avec la voiture ou l'avion ont été comparées à celles des temps de transports calculés en incluant l'hélicoptère ou le drone. Les tests de significativités ont été réalisés à l'aide du t-test de Student apparié.

Impact potentiel attendu sur la survie post-greffe : exemple de la greffe cardiaque

Des descriptions de la part de décès à un an post-greffe cardiaque et de l'ischémie moyenne par classe de distance pour tous les organes ont été réalisées. La mesure de l'effet de l'ischémie froide attendue par hélicoptère ou drone a été faite à l'aide d'un modèle prédictif basé sur un modèle de Cox [49]. La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés a été réalisée avec un test de Schoenfeld [189]. La survie post-greffe à un an a été évaluée pour les greffons cardiaques sur la plage de distance la plus impactée par l'utilisation de l'hélicoptère : de 100 à 200 km. Un modèle univarié avec l'ischémie froide observée comme variable explicative puis un modèle multivarié ont été créés. Les variables d'ajustement se basent sur le CUSUMⁱⁱ post-greffe cardiaque de l'Agence de la biomédecine [8]. Leur effet stable dans le temps pour mesurer la survie en font de bons facteurs d'ajustement pour ce modèle prédictif. Seules les variables significatives dans le modèle appliqué à la cohorte ont été conservées : ischémie froide, l'âge du donneur et antécédents de cancer.

Ces premiers modèles ont permis de mesurer l'effet de l'ischémie froide sur la survie, à l'aide du Hazard Ratio (HR). Un training model (80 % de l'effectif) et un jeu de test ont permis de valider la qualité du modèle à l'aide de courbes ROC. Une fois le modèle validé, la survie a été recalculée en conservant les paramètres du training model, mais en utilisant la durée d'ischémie froide attendue avec un transport simulé par hélicoptère. La somme des décès prédits à un an a alors été comparée à la somme observée.

Les données utilisées pour le calcul de l'ischémie froide attendue et le modèle prédictif de survie

Données sur l'ischémie froide pour tous les organes

Les données Cristal utilisées couvrent la période 2015-2019 des donneurs DDME chez les adultes greffés cardiaques, pulmonaires, hépatiques et rénaux. En cas d'informations manquantes, l'ischémie est calculée comme étant l'intervalle de temps entre l'heure de clampage du donneur et l'heure de déclampage du receveur.

Des contrôles ont été appliqués aux ischémies observées et simulées. Premièrement, en vérifiant qu'aucun temps de transport calculé était plus long que l'ischémie déclarée dans Cristal. Ce n'était pas le cas dans la cohorte. Deuxièmement, en supprimant les ischémies déclarées dans Cristal et dont la valeur maximale était impossible ou peu probable : un foie avait par exemple une ischémie froide déclarée de 30 h. Enfin, les durées d'ischémie froide trop courtes ont été supprimées, en fonction d'une limite par organe donnée par les professionnels médicaux, mais aussi en fonction de la durée de trajet entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe. Pour la greffe cardiaque, l'opération chirurgicale dure au minimum 30 minutes. Pour les autres greffons, la variabilité est plus grande, mais une durée minimale de 60 minutes semble acceptable même si ce chiffre est sans aucun doute très optimiste. Ainsi, les greffons cardiaques dont la différence entre l'ischémie observée et le temps de trajet était inférieure à 30 minutes ont été supprimés (n=45). Pour les autres greffons, la limite a été fixée à 60 minutes (n=20).

ii. Un outil de l'Agence de la biomédecine permettant de définir des seuils d'alertes post-greffes pour les équipes de transplantation

Après application de ces filtres, 23 359 malades ont été conservés sur une cohorte de 23 568 greffés.

Enfin, les scénarios ne prévoient pas une utilisation de l'hélicoptère et du drone sur une distance supérieure à 300 km. Toutes les distances supérieures à ce seuil ont été exclues, de même que les prélèvements ayant eu lieu dans le même établissement que la greffe. La taille de la cohorte se trouve réduite alors à 13 673 malades greffés de rein, cœur, poumon ou foie.

Données utilisées pour le modèle de survie en greffe cardiaque

Elles concernent les greffés cardiaques de plus de 18 ans, greffés avec un donneur DDME. Pour la description univariée, toutes les plages de distances ont été conservées, soit 1 955 greffés dont 417 décès à un an. Pour le modèle prédictif de survie, l'analyse a été restreinte à la plage 100 à 200 km entre le site de prélèvement et de greffe, la plus impactée par l'utilisation de l'hélicoptère. Soit un total de 231 greffes dont 56 décès à un an.

Outils

Le traitement des données et le contrôle qualité ont été réalisés avec SAS et Python. L'estimation de la survie et le modèle prédictif ont été réalisés à l'aide de la librairie R Survival. Les courbes de survie ont été générées à l'aide de la fonction ggadjustedcurves de la librairie Survminer.

3.5 Résultats

3.5.1 Effets sur le temps de transport tous organes confondus

Le tableau 9 montre que les temps moyens de transport tous organes confondus sont significativement réduits pour l'hélicoptère et le drone en comparaison à l'ambulance ou l'avion sur les distances inférieures ou égales à 200 km. Entre 1 et 100 km, le temps de trajet moyen entre un site de prélèvement et l'équipe de greffe passe de 34,7 minutes à 22,2 pour les hélicoptères par rapport à la route et 29,3 minutes pour les drones. Ces deux changements sont significatifs (p -value < 0,0001). Entre 101 et 200 km, la moyenne passe de 110,8 minutes à 53,5 pour l'hélicoptère et 95,9 minutes pour le drone (p -value < 0,0001). Enfin, entre 201 et 300 km, aucun changement n'est observé pour l'hélicoptère, ce dernier ayant un rayon d'action de 200 km dans le modèle. Pour les drones, la moyenne n'est pas significative (de 105 à 104,8 minutes, p -value=0,61).

TABLE 9 – Temps de trajets moyens simulés entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe par modalité de transport tous organes confondus (minute)

Distance	Route et avion	Hélicoptère		Drone	
	Moyenne (IC 95%) - REF	Moyenne (IC 95%)	p-value	Moyenne (IC 95%)	p-value
1 à 100 km	34,7 (34,1-35,3)	22,2 (21,9-22,5)	<0,0001	29,3 (28,7-29,7)	<0,0001
100 à 200 km	110,8 (110,1-111,4)	53,5 (53,1-53,8)	<0,0001	95,9 (95,3-96,4)	<0,0001
200 à 300 km	105 (104,4-105,6)	105 (104,4-105,6)	1	104,8 (104,2-105,4)	0,61

3.5.2 Effets sur l'ischémie froide attendue tous organes confondus

Ces changements peuvent également être abordés sous le prisme de la durée d'ischémie froide par organe afin de relativiser les résultats précédents. Cette comparaison relative explique les axes différents de la figure 46 page suivante. Pour les distances de moins de 100 km, les moyennes de l'ischémie froide baissent d'un intervalle de 10 à 14 minutes en fonction des organes avec les hélicoptères. Soit en variations relatives : -7,5 % en greffe cardiaque, -3,2 % en greffe pulmonaire, -2,5 % en greffe hépatique et -1,5 % en greffe rénale. L'écart-type passe de 52 à 45 minutes pour la greffe cardiaque. Pour les drones, ces variations sont plus modérées, au maximum -4 % sur les durées moyennes en greffe cardiaque, au minimum -0,6 % en greffe rénale.

Sur les distances entre 101 et 200 km, les différences sont plus marquées : les moyennes d'ischémie froide baissent d'un intervalle entre 56 à 59 minutes en fonction des organes. En greffe cardiaque, cela représente une réduction de -26,7 % de la durée d'ischémie froide moyenne sur cette distance, -15,2 % en greffe pulmonaire, -12,9 % en greffe hépatique et -5,8 % en greffe rénale. Pour les drones, ces réductions sont plus mesurées, entre 15 et 13 minutes selon les organes. Soit des variations relatives des moyennes allant de -7 % en greffe cardiaque à -1,5 % en greffe rénale.

Enfin, pour les distances entre 201 et 300 km, seule la moyenne en greffe cardiaque baisse d'une minute avec l'utilisation du drone.

3.5.3 Modèle prédictif de survie post-greffe cardiaque

Avant de mesurer l'impact de la durée d'ischémie froide sur la survie post-greffe cardiaque, une analyse univariée permet d'illustrer la part de décès et l'ischémie froide moyenne par classe de distance pour cette activité. La part des décès à un an est de 24,2 % pour les greffés cardiaques avec un donneur localisé entre 101 à 200 km contre 18,3 % pour les greffons locaux (tableau 10 page 113). L'ischémie moyenne y est de 3 h 42 contre 2 h 14 pour les greffons prélevés au local, 2 h 34 pour les greffons prélevés entre 1 et 100 km, 3 h 36 entre 201 et 300 km et quatre heures pour les prélèvements à plus de 300 km. Toutes ses différences sont significatives par rapport à l'ischémie froide moyenne des greffons cardiaques prélevés en local strict.

Les modèles de Cox univariée et multivariée sur les données observées entre 101 et 200 km montrent l'effet de l'ischémie froide sur la survie avec des HR respectifs de 1,82 [IC 1,27 ; 1,61] et 1,97 [IC 1,36 ; 2,8] (tableau 11 page 113). Tous sont significatifs. Dans le même tableau, le training model du modèle prédictif multivarié montre des HR équivalents : 1,97 pour l'ischémie froide, 1,04 pour l'âge du donneur et 2,7 pour les antécédents de cancer. L'aire sous la courbe ROC du training model basé sur le modèle multivarié est de 0,84. Les données observées montrent que 56 greffés sont décédés un an après la greffe sur la plage de distance 101 à 200 km. Le training modèle en estime 56,3. En remplaçant l'ischémie froide observée par celle simulée par hélicoptère pour les mêmes malades dans le training model, le nombre de décès estimés est de 28,3. Les courbes de survie prédites montrent avec le modèle utilisant hélicoptère une survie à un an de 86 %, contre 75,2 % pour le modèle basé sur l'observé (figure 47 page 113).

FIGURE 46 – Répartition des ischémies froides observée et simulées par classes de distance et modes de transport hors local strict et plus de 300 km (minimum, écart-type, moyenne, maximum)

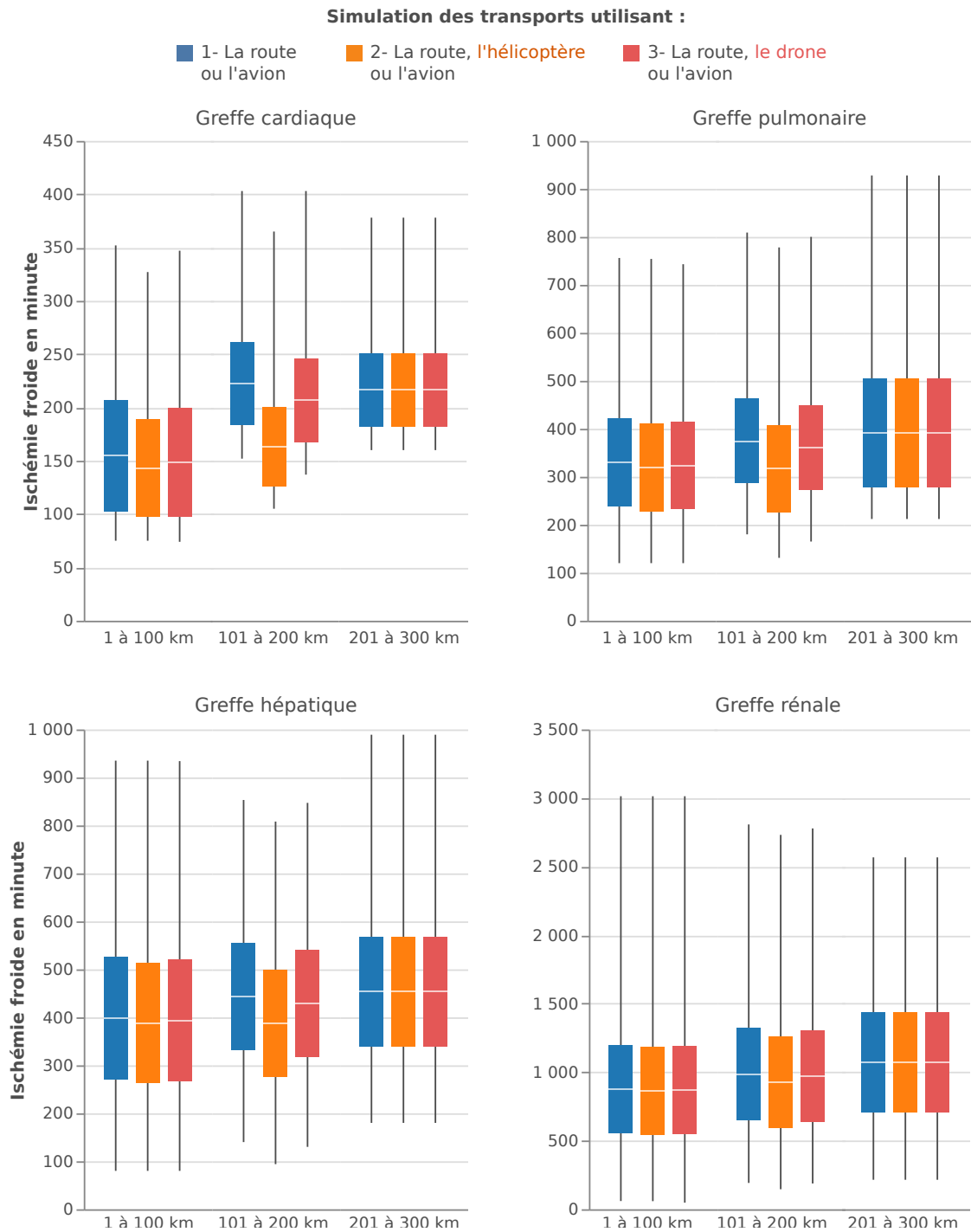


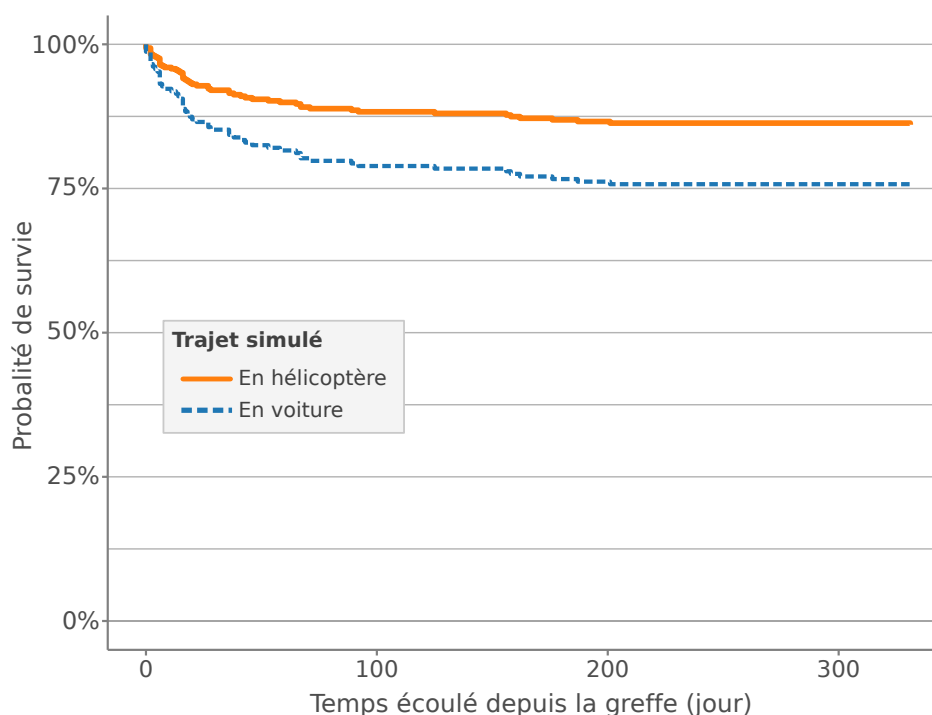
TABLE 10 – Répartition de la part des décès à un an et des ischémies moyennes par classe de distance sur la cohorte d'étude entre 2015 et 2019 en greffe cardiaque

	Décès à un an		Ischémie froide	
	% (n)	N total greffes	Moyenne (IC 95%)	p-value
Local strict (0 km)	18,3 (17)	93	2h14 (2h05-2h25)	REF
De 1 à 100 km	20,3 (67)	329	2h34 (2h29-2h40)	0,002
De 101 à 200 km	24,2 (56)	231	3h42 (3h37-3h47)	<0,0001
De 201 à 300 km	22,8 (70)	307	3h36 (3h32-3h40)	<0,0001
Plus de 300 km	20,8 (207)	995	4h04 (4h-4h08)	<0,0001

TABLE 11 – Mesure de l'effet de l'ischémie froide sur la survie post-greffe à un an par un modèle de Cox chez les malades greffés de cœur entre 2015 et 2019 entre 100 et 200 km de l'équipe de greffe

	Observé			Training model		
	HR	95% IC	p-value	HR	95% IC	p-value
Univarié						
Ischémie froide (heure)	1,82	1,27 à 1,61	0,001			
Multivarié						
Ischémie froide (heure)	1,97	1,36 à 2,8	0,0003	1,97	1,36 à 2,9	0,0004
Age du donneur	1,04	1,02 à 1,06	0,0003	1,04	1,02 à 1,06	0,0003
Antécédents de cancer (REF = Non)	2,7	1,31 à 5,5	0,006	2,7	1,32 à 5,5	0,006

FIGURE 47 – Courbes de survie à un an avec et sans hélicoptère, sur la distance 100 à 200 km en greffe cardiaque, après ajustements à l'aide d'un modèle prédictif de Cox ajusté sur la durée d'ischémie froide, l'âge du donneur et antécédents de cancer du receveur



3.6 Discussion

Ce travail a permis d'évaluer les impacts potentiels de l'utilisation des hélicoptères ou des drones en complément de l'ambulance. Plus particulièrement sur les distances entre les sites de prélèvement et de greffe trop courtes pour l'avion, trop longues pour la voiture. En l'absence d'informations disponibles sur les temps de trajet, nous avons (1) construit et utilisé un distancier pour déterminer les temps de transport calculés selon différents vecteurs, (2) afin d'en déduire une durée d'ischémie froide attendue. (3) Puis nous avons mis en place un modèle prédictif pour mesurer l'impact de la durée d'ischémie froide attendue sur la survie post-greffe pour une cohorte historique. Ce modèle a été appliqué au domaine de la greffe cardiaque en France, mais la démarche pourrait facilement être transposée à d'autres organes ou d'autres pays.

3.6.1 Une réduction de la durée d'ischémie froide essentiellement pour les transports héliportés

Gain de temps sur l'ischémie froide

Les hélicoptères permettraient de réduire d'une heure l'ischémie froide des prélèvements d'organes situés entre 100 et 200 km. Cela représente en moyenne 46 greffons cardiaques par an, 37 greffons pulmonaires, 201 foies et 486 reins. Sur des distances inférieures à 100 km, le gain moyen d'ischémie froide ne serait que de 15 minutes par rapport à l'ambulance.

Les greffons cardiaques, les plus sensibles à l'ischémie froide, en seraient les principaux bénéficiaires. Ils pourraient voir la moyenne de l'ischémie chuter de 3 h 40 à 2 h 40, soit une durée réduite de 26,7 %. Les greffons pulmonaires seraient également concernés, avec ces mêmes chiffres passant de 6 h 15 à 5 h 15 (-15,2 %).

Concernant les drones avec leurs caractéristiques actuelles, les gains sur les distances de moins de 100 km seraient faibles (5 minutes), très modérés sur les distances entre 100 et 200 km (15 minutes). Sur les distances entre 200 et 300 km, l'avion est toujours plus avantageux en matière de temps de trajet par rapport au drone.

Effets sur la survie post-greffe cardiaque

La littérature scientifique montre que l'augmentation de la durée d'ischémie froide est corrélée avec le risque de perte du greffon. Les malades en attente d'une greffe cardiaque seraient probablement les principaux bénéficiaires d'une réduction d'une heure de l'ischémie froide. L'utilisation de l'hélicoptère pour le transport des cœurs prélevés entre 100 et 200 km du centre de greffe aurait permis sur cinq années de diminuer de 11 % la mortalité à un an, soit 28 décès post-greffe de moins. Autant de greffes rendues futiles sous l'influence du temps de trajet.

Une autre information à retenir de cette étude concerne la répartition de la part des décès à un an et des durées d'ischémies froides par classe de distance. Entre [101; 200] km et [201; 300] km, la part des

décès est plus importante que pour les autres classes, qu'elles soient plus courtes ou plus longues : 24,2 et 22,8 % contre 18,3 % au local et 20,8 au-delà de 300 km. L'augmentation de la durée d'ischémie froide moyenne de près d'une heure par rapport à la classe 1 à 100 km va également dans le sens des difficultés d'accès sur ces distances, trop courtes pour l'avion, trop longues pour la voiture.

Une solution pour désenclaver certains territoires difficilement accessibles en avion

Dans un contexte de fermeture d'aéroports civils et de base militaires aériennes, certains territoires sont aujourd'hui plus difficilement accessibles en avion, notamment dans l'Est et le Sud-Ouest de la France suite à la fermeture de nombreux aéroports. À l'inverse, la plupart des sites autorisés au prélèvement et des équipes de greffe ont accès à une hélisation : 62 % ont une hélisation à moins de 500 mètres, 90 % à moins de cinq km. Cette situation permettrait de garantir un transport rapide des équipes de prélèvement sur ces sites par hélicoptère. Ce serait aussi le cas avec les drones, même si le gain en termes de temps de transport serait plus modéré.

Une utilisation pour tous les organes

Notre modèle de survie est restreint à la greffe cardiaque, mais les résultats sur les durées de transport par organe montrent logiquement la même tendance pour les poumons, foies et reins : une baisse d'une heure de la durée d'ischémie froide de l'hélicoptère par rapport à l'ambulance. Les volumes seraient sans doute trop importants en terme logistique (cf. infra), mais une utilisation plus large des hélicoptères permettrait probablement d'améliorer la survie de certains de ces greffons. Une analyse non développée ici montre par exemple qu'entre 10 à 20 foies et reins par an pourraient voir leur transport mutualisé par hélicoptère d'un même site de prélèvement à un même hôpital greffeur. Les coûts et la durée d'ischémie froide en seraient alors réduits.

3.6.2 Limites et perspectives

Un calcul d'itinéraire simplifié

En l'absence de suivi exhaustif des trajets et modalités de transport des greffons, des choix quant aux paramètres du modèle de calcul des temps de trajets ont dû être faits.

Des données de suivi des transports limitées imposant des tests de sensibilité

La modélisation des transports n'a pu être faite que sur la base d'hypothèses : un transport par la route pour les trajets de moins de 200 km, par avion au-delà. Dans la réalité, la variabilité de cette limite de 200 km est plus grande en fonction de la disponibilité des appareils, ainsi que des pratiques des équipes. Des tests de sensibilités ont été réalisés afin de mesurer l'effet de la limite d'utilisation de l'avion à 150, 200 et 250 km, sans changement majeur des résultats en comparaison à l'hélicoptère.

De plus, en posant les hypothèses que les transports des greffons de moins de 200 km se font par la route et par avion le cas contraire, les variations aléatoires liées au transport ne sont pas prises en

compte dans les simulations. Cette approximation constante dans tous les modèles permet de comparer les résultats sans fluctuations supplémentaires qui sont aujourd'hui complexes à simuler faute de données.

Des scénarios simples pour mieux garantir les effets de ces nouveaux vecteurs

Une autre limite du modèle concerne le choix de restreindre à 200 km les trajets des hélicoptères et 300 km pour les drones. Cette forte contrainte permet de réaliser les simulations dans les conditions les plus restreintes, quitte à ne pas montrer tous les gains potentiels de ces vecteurs. Avec ces paramètres, la mise en évidence d'un gain potentiel d'ischémie laisse supposer que l'impact réel peut être supérieur à l'impact observé dans les simulations. C'est d'ailleurs la conviction de certains professionnels du transport hélicoptère à qui ses résultats ont été présentés.

En contrepartie, ce choix ne permet pas de mettre en concurrence l'hélicoptère et l'avion sur les distances supérieures à 200 km. Pourtant d'après Airbus Helicopters et certains pilotes HéliSMUR, des missions de transport d'organes jusqu'à 300 km paraîtraient envisageables. Notamment en utilisant les EC 135 T2/T2+ ainsi que les EC 145 T2, mais à condition qu'un point d'avitaillement soit disponible à proximité du site de prélèvement ou de greffe. Des simulations réalisées, mais non détaillées dans cette étude, montrent un bénéfice de 30 minutes en moyenne pour l'hélicoptère par rapport à l'avion sur la distance 200 à 300 km. Le gain moyen serait plus faible que par rapport à la route, mais les coûts pourraient être moindres (cf. infra). Enfin et d'après UniHA, un déploiement de nouveaux hélicoptères sanitaires devrait avoir lieu en France en 2022. Leur capacité de projection devrait être supérieure à 450 km. Une perspective d'amélioration du modèle serait alors la prise en compte des performances de chaque appareil en fonction de sa proximité au site de prélèvement.

Concernant les drones, les appareils actuellement disponibles ne permettent pas de transporter des greffons plus rapidement qu'en voiture et/ou sur de longues distances. Mais prendre en compte dès aujourd'hui ces vecteurs dans les simulations permet de mieux anticiper les besoins. Les premiers résultats montrent en effet qu'un drone avec une vitesse de croisière de 100 km/h ne permet pas ou peu de concurrencer l'ambulance.

Des vecteurs adaptés aux transports intermédiaires

L'hélicoptère et le drone seraient sans doute de bons vecteurs pour réduire les trajets intermédiaires et ruptures de charges. Aujourd'hui, les derniers legs entre l'aéroport et l'équipe de greffe sont faits par ambulance. Or des trajets entre l'aéroport du Bourget et la Pitié Salpêtrière en région parisienne ou Marignane et la Timone à Marseille peuvent prendre entre 25 minutes et une heure selon les conditions de circulation. En hélicoptère ou par drone, leurs durées seraient de 10 minutes.

Ces trajets intermédiaires de l'aéroport à hôpital en utilisant l'hélicoptère ou le drone n'ont pas été modélisés dans cette étude faute de données précises sur la congestion des axes routiers entre les heures de clamping et déclamping de chaque organe. Mais des simulations préliminaires ont été réalisées sans être détaillées ici. En condition normale de circulation, une réduction entre 15 et 30 minutes de la durée

d'ischémie froide serait envisageable si l'ambulance était remplacée par l'hélicoptère sur ces derniers legs. Cette solution possède également l'avantage de peu mobiliser les vecteurs sur l'ensemble de la France, les temps de vols étant plus courts.

Limites du calcul d'itinéraire

D'autres limites concernent le distancier en lui-même. Le choix de construire notre propre distancier pour les transports par la route ajoute une certaine complexité au modèle. Les graphes les plus performants sont généralement payants et fournis par les opérateurs de GPS comme Here ou de SIG comme ESRI. Les vitesses moyennes sur les tronçons de route relevées par les opérateurs ou les utilisateurs sont renseignées sur le graphe. Ces solutions sont néanmoins coûteuses, les licences annuelles pouvant dépasser 15 000€. Des outils en ligne sont aussi disponibles, comme Google Maps ou Arcgis Online. Ils peuvent fournir des informations en quasi-temps réel sur certains tronçons. Mais le nombre de requêtes est limité avant de devenir payant. Ces solutions posent aussi la question de la confidentialité des données, l'adresse et le lieu de traitement de chaque malade ou la localisation du donneur et du receveur un jour donné étant transmis à un tiers. Des outils Open Source existent, soit en ligne avec les limites évoquées précédemment, soit en déploiement sur un serveur comme avec l'outil OSRM [109]. Une limite apparaît cependant avec cet outil : sa dépendance à Openstreetmap. Certains tronçons de route peuvent être manquants et la qualité des informations hétérogène et non contrôlée (type de voie, vitesse) puisque renseignées bénévolement. De plus, l'ajout de modalités de transport inexistantes dans OpenStreetmap comme les trajets en avion privé est complexe pour un gros volume de données. La construction d'un réseau à partir d'une méthodologie approuvée était donc une solution viable, ce distancier ayant déjà montré de bons résultats.

Une autre limite du distancier concerne justement la qualité des résultats. Quel que soit le type de données servant aux calculs d'itinéraires, le temps de trajet est issu d'un modèle plus ou moins fidèle à la réalité. Un jour et une heure donnée, un calcul d'itinéraire pourra être proche du trajet réel, alors que les résidus se montreront importants le lendemain. Ces variabilités sont inhérentes aux fluctuations du trafic routier. Notre distancier essaye alors de s'approcher au mieux de la réalité en fonction du contexte géographique, mais sans pouvoir prendre en compte les aléas de la circulation. Des calculs de sensibilités sur plus de 3 000 trajets dans des types d'environnements différents ont été menés, en comparant notre distancier à Here, Google Maps, Mappy et ODOMATRIX. Réalisés sans l'ajout des 15 km/h supplémentaires pour les ambulances, ils ont montré que les calculs de notre distancier se trouvaient entre ceux de Google Maps et Here. Concernant les aéronefs, les marges d'erreur du distancier sont probablement plus faibles, même si l'absence de prise en compte des couloirs aériens et d'approche pourrait rallonger de quelques minutes les trajets.

Le modèle prédictif de survie

La méthodologie relative à la mesure de la survie peut également être discutée.

Une mesure de l'effet de la distance sur la part des décès à parfaire

Notre travail a permis de décrire par une approche univariée la part des décès post-greffe à un an en greffe cardiaque. Cette approche ne met pas en relation les différentes covariables et sera affinée dans des travaux ultérieurs à l'aide d'un modèle de Cox qui mettra en évidence les HR par classe de distance. Il serait nécessaire d'affiner par ailleurs cette analyse avec des classes plus nombreuses au-delà de 300 km.

Un modèle prédictif pouvant être amélioré

Le modèle utilisé pour prédire la probabilité de décès post-greffe à un an peut être jugé comme relativement bon. L'aire sous la courbe ROC entre le jeu de test et le training model est de 0,84. Si le training model utilisé est basé sur 80 % de l'effectif observé, une méthode cross-validation k-fold a permis de valider la stabilité de la modélisation. Plusieurs variables issues du CUSUM cœur ont été supprimées du modèle final, car elles n'étaient pas significatives. Il est probable qu'avec plus de puissance statistique, l'ajout de ces variables permettrait de mieux prédire les décès post-greffe.

Le choix d'utiliser des variables du CUSUM comme variable d'ajustement est également critiquable. Une approche sur la forme de Directed Acyclic Graphs (DAGs) permettraient une réflexion plus approfondies sur le choix de ces variables.

Enfin, l'effet de la durée d'ischémie froide sur la survie n'est plus linéaire au-delà de 300 km. Si cette limite ne pose pas de souci dans les scénarios retenus, une extension du modèle nécessiterait par exemple l'utilisation de spline.

3.6.3 Comment développer l'utilisation de l'hélicoptère pour le transport d'organes en France ?

Si les simulations montrent que les hélicoptères pourraient être une bonne alternative aux trajets par la route pour les greffons, des points d'attention sont à préciser dans l'éventualité où une telle organisation venait à voir le jour en France : coûts, organisation à mettre en place et acceptation des parties prenantes. Les stratégies développées par d'autres acteurs de la transplantation à l'international mériteraient d'être approfondies afin de pointer les principaux bénéfices et difficultés. Cela n'a pas pu être fait faute d'informations facilement disponibles.

Des demandes ponctuelles aux HéliSMUR ?

Il semble difficile de dédier un vecteur héliporté au transport d'organes en France, ne serait-ce que pour des raisons financières et des capacités de projections limitées. Un rapport IGAS de 2016 estimait entre 1,2 et 1,7 M€ en 2015 le coût d'un appareil [78]. Avec une autonomie aller-retour de 200 à 250 km selon

les appareils, entre six et huit vecteurs seraient nécessaires pour la France métropolitaine. Une autre contrainte concerne l'activité de prélèvement, essentiellement faite de nuit. Si les hélicoptères peuvent voler de nuit, cela nécessite une habilitation du pilote au vol sans visibilité (VSV) qui se fait à l'aide de jumelles de vision nocturne. Enfin, il faut s'assurer que la capacité d'emport de l'appareil est suffisante : deux membres d'équipage et un chirurgien préleveur. L'ajout d'une machine à perfusion poserait des soucis sur les EC 135 au contraire des EC 145.

Une solution potentielle serait d'utiliser des vecteurs héliportés existants en mesure de voler de nuit, pouvant réaliser des transports sanitaires et pouvant être suppléés si besoin. Les HéliSMUR remplissent ces conditions. Il en existe 55 en France. La moitié est opérationnelle H24 l'autre moitié en H12 ou H14. Les Dragons de la Sécurité Civile seraient également de bons candidats, mais leur répartition sur l'ensemble du territoire métropolitain se concentre essentiellement en zones littorales ou montagneuses.

Pour des coûts plus faibles que l'avion

L'un des freins à l'utilisation de l'hélicoptère évoqué par les professionnels de la greffe est le coût horaire de ces appareils. En utilisant les HéliSMUR les montants seraient réduits. En effet, le coût global se décompose en forfait mensuel de mise à disposition auquel s'ajoute un coût unitaire à l'heure de vol. En d'autres termes, les appareils sont loués par les structures hospitalières, avec des forfaits de maintenance payés, même si les appareils ne volent pas. Seule l'heure de vol est imputable au coût horaire.

D'après les calculs UniHA, le coût horaire d'un HéliSMUR varie de 792 à 1 045 €, mais la majorité des prix se situe à 850 € TTC, contre 1 500 € TTC pour les avions et environ 285 € TTC pour les ambulances. Pour les greffons cardiaques entre 2015 et 2019 sur la distance 100 à 200 km, le coût moyen d'un transport aller-retour aurait été de 1 068 € pour les ambulances, contre 1 503 € pour les HéliSMUR. Le coût total pour les 46 greffons cardiaques concernés par an et sur cette distance aurait été de 49 300 € pour l'ambulance contre 69 400 € pour l'hélicoptère.

Ces écarts sont faibles par rapport aux éventuels gains d'une heure d'ischémie froide sur la survie ou sur la durée passée par le malade transplanté en réanimation juste après la greffe. Une étude médico-économique complète permettrait de mieux cerner ces aspects. Mais en se basant simplement sur le forfait prélèvement 2019 (10 337 € + 486 € pour l'hôpital de prélèvement et l'équipe de prélèvement) et sur le forfait greffe cardiaque (de 19 K€ à 72 K€ à destination de l'équipe de greffe), le bénéfice d'une heure d'ischémie froide gagnée sur la survie à un an est largement en faveur de l'utilisation de l'hélicoptère (-28 décès sur cinq ans dans le modèle prédictif).

Raisons des refus potentiels de la part des HéliSMUR ou des transplantateurs

Au-delà des aspects simulations et techniques, l'utilisation des hélicoptères ne peut se faire sans l'acceptation des partenaires : professionnels du prélèvement et de la greffe, Agences Régionales de Santé et HéliSMUR.

Des échanges avec ces derniers ont été réalisés lors de congrès en 2017 et 2021. Le point le plus crucial concerne le temps de mobilisation des vecteurs. L'une de leurs craintes étant de ne pas pouvoir répondre à une urgence lorsque leur hélicoptère est déjà mobilisé pour un transport de greffon. Cet argument est aujourd'hui révolu puisque les HéliSMUR sont organisés selon une approche régionale coordonnée au sein des ARS. Avec trois à huit hélicoptères disponibles par région, les interventions peuvent être déléguées à des HéliSMUR voisins. De plus, le transport d'organes ne nécessite pas de temps de médicalisation. UniHA précise également que le taux d'utilisation¹² des HéliSMUR n'est que de 10 % en moyenne, laissant la possibilité de réaliser des missions de transport de greffons. En ne prenant en compte que les greffons thoraciques, cela représente un potentiel de 46 cœurs et 37 poumons en moyenne par an. Des chiffres qui semblent en partie absorbables dans l'activité des HéliSMUR.

Une autre raison de refus pourrait être l'absence d'un point d'avitaillement au-delà de 200 km. Les HéliSMUR pourraient refuser la mission afin de préserver leur capacité opérationnelle sur une mission d'Aide Médicale Urgente (AMU). Outre l'argument évoqué précédemment sur la suppléance des HéliSMUR au sein d'une ARS, l'Agence de la biomédecine pourrait demander l'ouverture de terrain militaire ou d'aéroport comme fait aujourd'hui pour les avions. Un tel maillage serait à cartographier et à discuter avec les HéliSMUR.

Une dernière difficulté concerne l'acceptation par les HéliSMUR de considérer la greffe comme une urgence au regard d'une AMU. Il convient de rappeler que la greffe est considérée comme une priorité nationale d'après le code de la santé publique¹³. De plus, le transport d'organes est prévu dans les modalités du vol air ambulance et certains vols sont déjà opérés par la Sécurité Civile à la Réunion ou aux Antilles pour les greffons rénaux. Enfin, la place prise par les HéliSMUR dans l'évacuation de malades durant l'épidémie de SARS-CoV-2 vers les services de réanimation pourrait insuffler une nouvelle dynamique dans le transport sanitaire hélicoptère [217]. Une autre étude médico-économique serait alors nécessaire pour évaluer les intérêts des établissements des HéliSMUR, ne serait-ce que pour le temps de vol des appareils. En effet, leur faible utilisation est parfois avancée comme un argument visant à supprimer un HéliSMUR d'un SMUR. Cette étude permettrait également de mettre en avant les questions de financements, non abordés ici.

L'avis et l'acceptation des transplantateurs est par ailleurs à prendre en compte. D'un point de vue médical, le potentiel de réduction de la durée d'ischémie froide ne peut qu'aller dans le sens de l'utilisation des hélicoptères. C'est peut-être la question des risques liés à ce vecteur qui pourrait freiner son utilisation. Sans débattre de la dangerosité des différents aéronefs, les hélicoptères sont aujourd'hui des moyens de transport sûrs, biturbines et capables d'autorotation en cas de panne. Ils sont aussi à mettre en perspective avec les transports par ambulance pouvant occasionnellement dépasser les 160 km/h et les risques qui y sont associés.

12. Temps de vol en dehors des périodes de maintenance

13. art L1231-1 A du code de la santé publique

3.6.4 Les drones, une perspective à moyen et long terme

Concernant les drones, les résultats des simulations apparaissent comme plus modestes. Ils ont néanmoins l'avantage de donner un aperçu de leur potentiel.

Une réglementation en cours d'évolution

Les réglementations aériennes française et européenne limitent l'utilisation des drones civils avec de fortes restrictions sur les vols de nuit, à proximité des aéroports et des zones urbaines. Cependant, la Direction Générale de l'Aviation Civile (DGAC) cherche en 2022 à promouvoir des essais et envisage des vols portes à portes entre 2024 et 2025. Ce souhait va dans la direction de l'assouplissement de la réglementation européenne sur les drones¹⁴. Des couloirs aériens dédiés devraient alors être mis en place en France.

Des appareils à mettre au point pour le transport d'organe

Les drones actuels pourraient difficilement transporter des organes sur de longues distances ou assez rapidement pour concurrencer les autres vecteurs. Les essais faits au Canada et aux États-Unis [76,185] ont été réalisés avec des drones multicoptères électriques, ce qui permet un décollage et un atterrissage vertical. Mais l'absence d'aile porteuse réduit leur rayon d'action : dans les deux cas, moins de cinq km. Le drone AVY utilisé par LifeLines combine les deux approches : un décollage et un atterrissage vertical et une aile porteuse. Le drone peut se poser facilement à proximité d'un hôpital et avoir un rayon d'action pouvant aller jusqu'à 300 km. Mais avec une charge utile de 2,3 à 5,6 kg, ce drone n'est pas en mesure de transporter un organe.

D'après nos simulations, un drone eVTOL avec une aile porteuse, ayant une charge utile de 30 kg et une vitesse de croisière d'au moins 150 km/h permettrait de tirer un bénéfice de 30 minutes sur les distances 100 à 200 km par rapport à l'ambulance.

3.6.5 Conclusion

En France métropolitaine en 2022, les hélicoptères ne sont pas exploités pour le transport de greffons. Notre étude suggère que leur utilisation permettrait de réduire l'ischémie froide de près d'une heure en moyenne, un facteur majeur de la survie post-greffe. De nouveau, les outils des géographes montrent qu'un gain d'efficacité en santé publique pourrait être obtenu, si certains trajets entre site de prélèvement et de greffe se faisaient par le biais de l'hélicoptère.

L'organisation de ces transports pourrait s'appuyer sur le maillage existant des HéliSMUR en tant que mission de transport sanitaire. Les coûts associés seraient plus faibles que ceux de l'avion grâce aux forfaits de maintenance existants. Environ 80 greffons par an seraient concernés, en ne prenant en compte que les organes thoraciques. Ce volume semble absorbable par les HéliSMUR, dont le taux moyen d'utilisation des appareils n'est que de 10 %.

14. <https://www.ecologie.gouv.fr/exploitation-drones-en-categorie-specifique>

Cependant, l'acceptation d'une telle organisation ne pourra se faire que progressivement et sur la base du volontariat. Des HéliSMUR se sont montrés intéressés par la démarche, notamment en Franche-Comté, un territoire qui est aujourd'hui difficile d'accès en avion. Dans un premier temps, des missions courtes pourraient être réalisées, sous la forme de preuve de concept, avant d'être étendues.

Un autre élément nécessaire à l'acceptation des parties prenantes serait de positionner les transports par hélicoptère comme des compléments aux vecteurs existants et non comme un concurrent. En d'autres termes, définir le recours à l'hélicoptère uniquement si un gain important sur l'ischémie froide est attendu ou dans l'éventualité où aucun autre vecteur n'est disponible. Ce paradigme devrait également être celui des drones lorsque leurs performances et la réglementation aérienne seront en accord avec les exigences du transport sanitaire.

FIGURE 48 – Exposition « Aviateurs engagés », caserne Napoléon Paris, septembre 2017.



Crédit photo : Kevin Duquet 2017

Discussion générale

Discussion générale

Dans cette discussion, nous proposons de synthétiser les différents apports de notre travail à travers les cas d'étude, d'en dégager des principes généraux et des messages plus universels.

Rappel des enjeux

La transplantation est parfois la seule thérapeutique permettant de pallier la défaillance d'un organe chez des malades dont la vie est menacée à courts ou moyens termes. Les greffons étant des ressources rares, le volume d'activité est relativement faible (5 901 greffes en 2019) comparé à d'autres traitements dont l'accès n'est pas ou peu limité. Dans les indications reconnues, le bénéfice de la greffe sur la survie et la qualité de vie n'est plus à démontrer [60, 214, 222].

La rareté de la ressource peut être mesurée par différence entre le faible nombre d'organes disponibles et le nombre total de candidats à la greffe. Le déséquilibre entre l'offre et les besoins est de plus soumis à une forte hétérogénéité spatiale. La pénurie d'organes qui en résulte impose de choisir le receveur lorsqu'un greffon est qualifié. Ce choix peut être guidé par des notions de priorité, d'équité, de distance ou encore d'utilité, qui sont intégrées au sein de systèmes d'allocation ; gérés dans la majeure partie des pays par des organisations gouvernementales ou paragouvernementales spécifiquement en charge de la coordination entre les activités de prélèvement et de greffe.

Longtemps abordée sous l'angle pragmatique de la distance et de la logistique, la place de la géographie dans l'attribution des greffons est aujourd'hui mise en avant. Aussi bien pour des questions d'optimisation de **l'allocation des greffons** [30, 36, 127, 191, 200, 202] que pour des questions **d'équité face aux disparités d'accès aux soins** [3, 89, 93, 208, 218].

Plusieurs problématiques ressortent de ces lectures. Premièrement, comment trouver le juste compromis entre allouer un organe au meilleur candidat, sans pour autant risquer de détériorer le greffon en lui imposant une durée de transport trop longue ; réduisant alors les espoirs que la transplantation soit un succès sur le moyen et le long terme. Ou inversement, faut-il privilégier une relative proximité pour favoriser la conservation du greffon et donc sa survie, quitte à ne pas greffer un malade plus éloigné mais « meilleur » candidat pour ce greffon pour des raisons d'urgence ou de meilleur appariement donneur-receveur ?

Une seconde problématique découle alors naturellement de la première : la question de l'équité d'accès à la greffe et du rôle de la géographie pour y répondre. Comment faire pour garantir l'équité d'accès à la greffe pour chaque malade ? Comment définir cette équité ? Doit-on privilégier les territoires qui sont moteurs dans le recensement du prélèvement ?

Nos travaux ont permis d'apporter des éléments de réponse en interrogeant la place de la géographie dans l'attribution des greffons sous deux angles. Le premier en prenant en compte des méthodes d'optimisation de la distance au sein des règles d'allocation. Il s'agissait, face à deux problèmes différents, de trouver des solutions scientifiques, reproductibles et généralisables pour surmonter des difficultés rencontrées par toutes les organisations en charge de l'allocation des greffons : définir des zones de prélèvement équitables ou optimiser la notion de greffe en juste à temps à l'aide d'une fonction continue de la distance. Le second angle visait à trouver un moyen de réduire la durée de la composante transport de la durée d'ischémie froide. Une solution a été proposée via l'utilisation d'outils de la géomatique pour simuler les impacts de l'utilisation de nouveaux vecteurs. L'emploi des hélicoptères sur les distances et greffons identifiés comme étant à risque ajouterait un bénéfice très probable du point de vue de la santé publique, notamment sur la survie des greffons et des malades en greffe cardiaque.

Le choix du receveur : efficacité, équité, faisabilité

Un greffon est un bien commun rare, dont l'attribution à un receveur dans un contexte de pénurie relève de questions médicales, d'organisation, d'équité et d'éthique complexes [102]. Au niveau du processus d'allocation, la règle de décision finale est le fruit d'un compromis entre différents enjeux. Tout d'abord des enjeux cliniques, qui dépendent à la fois de l'état du greffon, de l'état du receveur et de l'interaction entre les deux. Viennent également les enjeux logistiques, en partie liée à la disponibilité des blocs chirurgicaux, des médecins et bien évidemment à la distance et son effet sur la durée d'ischémie froide. Enfin vient la question de l'équité d'accès au greffon, qui peut être interprétée différemment au niveau des acteurs de la transplantation : malades, médecins en charge de ces malades, organisations en charge de la répartition des greffons et la société dans son ensemble.

Chaque malade doit être traité équitablement face aux règles de répartition, car elles ne peuvent se baser sur le seul principe d'égalité d'accès au greffon. Une telle approche consisterait par exemple à proposer un greffon à tour de rôle des patients sur la liste nationale d'attente, ou bien en fonction de leur durée d'attente sur cette liste. L'efficacité d'un tel système serait faible. Dans un tel contexte, équité et efficacité ne sont pas des notions exclusives : l'équité se positionne à l'échelle des malades ou des équipes de greffe. Elle rend possible la prise en compte d'autres aspects que la condition médicale du receveur. L'efficacité est davantage une notion de santé publique, qui vise à tirer le maximum de bénéfices d'un organe au bénéfice global de la société.

Cela a conduit à la mise en place de règles de répartition des greffons plus ou moins complexes à base de tours emboîtés ou de scores patients. Les modèles géographiques de ces règles allant de l'allocation par un découpage discret de l'espace à la combinaison d'un modèle mesurant l'état de santé des malades, couplé une gestion continue de la distance.

Allouer un greffon dans des zones géographiques discrètes

Découper un territoire géographique en maillages administratifs emboîtés pour y mener des actions est une pratique classique de gestion de l'espace. Face aux problématiques liées à la durée d'ischémie froide, cette approche a été adoptée à notre connaissance par toutes les organisations en charge de la transplantation. Son application dans le contexte français a été décrite en introduction et dans le premier cas d'étude de ce manuscrit. À un ou plusieurs centres de transplantations sont associés au moins une zone où sont localisés des établissements susceptibles de prélever des donneurs d'organes. L'allocation du greffon se faisant alors selon des critères d'équité : d'abord les malades les plus urgents, sans prendre en compte la distance. Puis à proximité, en s'éloignant ou en augmentant de plus en plus la taille du maillage tant qu'un receveur n'a pas été trouvé. Les propositions pour les urgences sont faites au patient, les autres généralement à l'équipe. Mais aux USA par exemple, des scores d'allocation patients peuvent s'appliquer dans ces zones.

Cette approche séquentielle possède à notre sens plusieurs avantages. Premièrement, le choix du receveur est avant tout un choix médical avant d'être un choix géographique. En l'absence de pénurie, cette situation ne pose pas de problème éthique ou d'équité majeur : le médecin est le mieux placé pour déterminer quel sera le meilleur receveur en fonction de critères médicaux structuraux et conjoncturels : concurrence entre les malades de l'équipe, état de santé des malades un jour donné, survie optimisée avec ce greffon pour un donneur particulier. Le médecin peut même s'appuyer sur des modèles épidémiologiques sous la forme de score comme un outil d'aide à la décision sur la liste des patients de son équipe.

Deuxièmement, ce système possède l'avantage d'être simple à comprendre pour l'ensemble des acteurs de la greffe : du patient à l'équipe de greffe et même de la société civile. Lorsque l'allocation est faite à l'équipe, le modèle géographique ne pose pas de problème éthique majeur, puisqu'il est basé sur un simple tour d'équipes, le tour reprenant après l'équipe ayant accepté le précédent greffon.

En revanche, le système de tours est plus critiquable du point de vue de l'équité : l'offre et les besoins en santé sont hétérogènes dans l'espace et le temps, ou encore les tailles des listes sont différentes entre chaque équipe. C'est d'ailleurs l'une des principales raisons ayant conduit au changement des zones locales de prélèvement présenté dans la première étude de cas concernant la greffe pulmonaire.

Ce système réduit aussi les possibilités d'appariement entre le donneur et un plus grand nombre de receveurs, à la manière d'une pénurie conjoncturelle. En limitant le nombre de candidats à la seule équipe du réseau local ou d'une région, des malades maximisant davantage ce critère, mais en dehors des équipes concernées, ne sont pas considérés. Si l'allocation se fait au patient dans une zone discrète, il est possible d'augmenter la taille des zones d'allocation pour augmenter le « bassin » de receveur potentiel. C'est une des solutions proposées aux USA pour réduire les disparités¹ entre offre et besoin,

1. À noter que l'augmentation de la taille d'un maillage et la réduction de la variance d'une variable qui y est associée est un phénomène bien connu des géographes sous le nom de Modifiable Areal Unit Problem (MAUP) [157, 166]

mais sans doute au prix d'une augmentation de la durée d'ischémie froide. [99].

En France, la pertinence des zones d'allocation sous la forme de réseaux locaux, construits sur des bases pragmatiques lors du développement de l'activité de greffe dans les années 1990, peut être remise en question. De fortes hétérogénéités persistent aujourd'hui, notamment avec certaines équipes disposant d'un vaste réseau de prélèvement, sans que leur volume d'activité de greffe, *i.e.* les besoins de la population couverte, le justifie. Ce point pose des questions d'équité, car un réseau local étendu garantit une proposition au détriment d'un malade d'une autre équipe, peut-être plus urgent à greffer. Enfin, les découpages en zones administratives posent la question des effets de frontières : un greffon prélevé dans une région A se verra d'abord proposer aux équipes de cette même région A, même si une équipe de la région B voisine est plus proche du site de prélèvement.

Une dernière limite est à noter lors d'une attribution équipe : même si le choix par le médecin du meilleur receveur dans sa liste est bien un avantage, la faible transparence de l'attribution rend difficile la compréhension des règles d'allocation pour la société civile et limite l'application et l'efficacité des plans d'action en santé publique à l'échelle nationale et dans une situation de pénurie. Comme limiter les greffes futiles afin de prioriser les « bons candidats à la greffe » en faisant attendre les malades qui le peuvent.

Nos travaux présentent des réponses à certaines de ces limites. Une méthode originale et généralisable a été développée dans le but d'adapter la taille de zones d'allocation discrètes (locales, régionales) en fonction de l'offre et des besoins d'un territoire. Par exemple pour l'offre, le nombre d'organes prélevés et pour les besoins, le nombre d'inscrits/greffés. Mais d'autres indicateurs comme le nombre d'insuffisants pulmonaires éligibles à la greffe seraient également possible. L'objectif est d'améliorer l'équité des propositions faites aux équipes de greffe en minimisant la variance du ratio entre l'offre et les besoins. Cette méthode a été appliquée en France en septembre 2020 dans le cas de la greffe pulmonaire : les réseaux locaux des équipes ont été optimisés pour réduire les disparités inter-équipe, le tour régional des équipes supprimés pour accélérer le processus d'allocation et rendre plus transparentes les règles d'allocation. Les premiers résultats montrent une réduction des disparités inter-équipe du nombre de propositions, sans effet sur l'activité des équipes, la survie sur liste et la survie post-greffe.

L'ajustement des zones ou réseaux de prélèvement en fonction de l'offre de greffons et des besoins peut être considéré comme une forme d'équité d'accès à la greffe, via la recherche de la réduction des disparités entre les équipes. Cela pose toutefois la question de la multiscalarité de l'équité. En prenant en compte le contexte territorial pour ajuster l'offre (le nombre de greffons potentiels) aux besoins (le nombre de malades en attente de greffe), n'y a-t-il pas un risque de réduire les chances d'accès à la transplantation de certains malades alors que les greffons sont assimilés à un bien national? Le fait d'être inscrit dans une équipe se trouvant dans un territoire, qui pour des raisons multifactorielles un taux d'efficacité du prélèvement d'organes faibles, doit-il influencer la probabilité de se voir proposer un greffon? En quasi-absence de pénurie de greffons pulmonaires et parce que l'allocation locale est suivie d'un tour équipes, ces questions ne posent pas de réelles difficultés en France. Mais elles pourraient émerger dans les autres pays qui cherchent à construire des zones d'allocation équitables. Cette

méthode doit être considérée comme limitée aux situations où il n'y a pas de réelle pénurie, mais des disparités territoriales d'accès aux greffons.

La construction de zones de prélèvement optimisées selon un critère à maximiser/minimiser est une application opérante de la géographie à la santé. Ce type de démarche est par exemple appliqué dans d'autres contextes comme la définition de bureaux de vote (Redistricting / gerrymandering [232]). Dans le domaine de la transplantation, ce sujet de recherche est actif depuis plusieurs années [87], mais avec des approches souvent différentes de celles utilisées dans le cadre de cette thèse [30, 99, 191, 202]. Pour la plupart, le critère de minimisation de la distance dans les zones a longtemps été le principal objectif à atteindre, avant de voir peu à peu s'ajouter des contraintes liées aux frontières et à l'équité d'accès aux greffons en lissant les disparités géographiques définies selon un ou plusieurs indicateurs. Il est intéressant de voir qu'en parallèle du modèle proposé dans cette thèse pour l'optimisation des réseaux locaux pulmonaires, une autre approche prenant en compte l'offre et les besoins en greffe hépatique a été proposée aux USA pour mesurer les disparités d'accès à la transplantation [99]. Le critère de mesure des disparités est le même que notre critère d'équité (la variance), l'offre étant définie par le nombre de greffons hépatiques prélevés et la demande par le nombre de malades sur liste dans les centres de transplantations.

Faut-il pour autant supprimer les modèles géographiques discrets au profit de modèles continus? De nouveau et en l'absence de pénurie, la simplicité de ce système, la taille du territoire Français et la confiance faite aux professionnels de la transplantation justifient à notre sens un statu-quo en greffe pulmonaire. Seule une révolution comme le fut le MELD en greffe hépatique justifierait le passage à un score d'allocation patient et donc un nouveau modèle géographique. Mais le LAS peine à convaincre en Europe. Une autre raison de faire évoluer les règles d'allocation médicale et géographique en greffe pulmonaire serait l'augmentation significative de la pénurie. Si le potentiel de donneur de poumon reste élevé, certaines équipes anticipent dès à présent une hausse des indications à la transplantation pulmonaire suite à l'épidémie de SARS-Cov 2.

Un autre cas où l'allocation géographique d'un greffon à une équipe ou une zone demeure encore pertinente dans le contexte français est celui de la greffe rénale. Le score rein s'applique à l'un des deux greffons du donneur, l'autre greffon étant attribué à l'équipe de transplantation du site de prélèvement (le local). Cette situation pose des questions d'équité d'accès au greffon, mais permet de compenser certaines limites du score rein qui priorise peut-être excessivement l'appariement en âge et l'appariement HLA (étude en cours de publication).

Mais dans le cas plus général de pénurie de greffons et d'une allocation patient, les modèles géographiques discrets sont sans doute à proscrire au profit de modèles continus, si possible multiplicatifs. Ne serait-ce que pour la faible efficacité des modèles discrets en termes de santé publique et l'iniquité entre patients qu'ils produisent. La plupart des solutions proposées pour réduire les disparités, par exemple aux USA, sont à notre sens des fuites en avant : pour réduire les disparités en greffe dans le contexte d'une allocation patient dans une zone discrète, il est nécessaire d'étendre ces zones [99, 154]. Avec les limites d'application liées à la taille des pays et à la durée d'ischémie froide. Les restrictions de

ces modèles sur le plan de l'équité poussent d'ailleurs l'UNOS aux USA à revoir ses modèles d'allocation géographique, passant de modèles discrets à des modèles continus [200]; en conséquence notamment du procès Holman en greffe pulmonaire [106] qui a mis en avant l'iniquité d'accès à la greffe chez certains patients.

Allouer un greffon avec une gestion de la distance continue

Une autre manière d'aborder les modèles géographiques d'allocation des greffons est de prendre en compte la distance de manière continue, en lien avec un score médical permettant de classer les receveurs en fonction de ses caractéristiques et de celles du donneur.

Nous avons proposé une méthode originale basée sur la loi de la gravitation de Newton appliquée aux sciences sociales afin d'optimiser l'interaction entre un modèle médical et un modèle géographique continu. Ce modèle dit « gravitaire ² » s'inspire des outils de géomarketing et vise à faire un compromis entre l'état du receveur mesuré par le score médical et la distance. L'idée n'est plus d'additionner des points à la fonction médicale en fonction de la distance entre le site de prélèvement et l'équipe de greffe, mais de la pondérer par la distance sous la forme de l'inverse d'un produit, *i.e.* d'un compromis.

La mise en place de cette nouvelle gestion de la distance continue et multiplicative permet à un malade urgent « d'attirer » un greffon sur l'ensemble du territoire, alors que les bons candidats à la greffe moins urgents peuvent aussi potentiellement l'attirer, à condition qu'ils en soient suffisamment proches. La mise en place de ce système a eu des effets majeurs, notamment en greffe hépatique, avec des **baisses significatives des décès sur liste et des décès post-greffe** et la chute drastique des greffes dites « futiles ». Cette approche possède aussi l'avantage de ne pas exclure les bons candidats à la greffe qui ne sont pas inscrits dans l'équipe de transplantation de la zone de prélèvement.

Il s'agit ici d'une illustration montrant que les modèles géographiques peuvent à la fois améliorer l'équité d'accès à la greffe à l'aide de cette notion de compromis, tout en prônant une action de santé publique efficace, visant à réduire à la fois les greffes futiles (cirrhoses isolées MELD <14) et concomitamment, à améliorer la survie en liste d'attente et post-greffe.

En contrepartie, la complexité de cette méthode, aussi bien dans sa formulation que dans sa mise en place, la rend moins transparente et intelligible qu'une allocation dans une zone géographique ou par addition à un score médical. La question de savoir où placer le curseur entre urgence et distance est également complexe, à la limite de l'équité et de l'éthique médicale. Le compromis entre le score médical et la distance est contrôlé par le frein de la distance, dont la valeur va définir des zones d'influences pour chaque malade, elles-mêmes dépendantes de la distance au greffon et de leur score médical. C'est ce principe qui permet d'éviter des greffes nuisibles à des malades dont l'état de santé leur permet d'attendre. Se pose alors la question de savoir s'il faut privilégier la proximité pour garantir une faible durée

2. Les érudits de l'interaction spatiale pourraient arguer qu'il s'agit d'un modèle de potentiel mesuré en un lieu, mais sa traduction anglaise, gravity model, permet de jouer sur la sémantique géographique et médicale

d'ischémie froide aux bons candidats à la greffe. Ou à l'inverse, réduire le poids de la distance pour permettre aux malades les plus sévères d'être plus facilement greffés. Ceci au détriment de la qualité du greffon, qui pourrait voir sa durée d'ischémie froide s'allonger. La réponse apportée en France pour régler ce problème s'est voulue pragmatique : trouver le frein de la distance qui maximise le critère de jugement des scores. Dans le cas du score foie, la survie sur liste, pour le score rein la survie du greffon et pour le score cœur, les deux.

Un apport scientifique majeur de notre travail concerne l'utilisation du modèle gravitaire en santé publique. Généralement, les principes de l'interaction spatiale servent à modéliser des flux [92, 147], avec des applications dans le domaine du géomarketing. Par exemple pour déterminer l'aire de chalandise potentielle d'un établissement commercial [130, 156]. Des modèles d'interaction spatiale sont toutefois utilisés dans le domaine de la santé à des fins de mesure d'évaluation ou de modélisation de l'offre et de besoin [14, 37, 137, 141]. Un des plus populaires récemment développé pour des applications en santé est le two step floating catchment area (2SFCA), connue en France sous le nom d'accessibilité potentielle localisée (APL) [15, 58, 145]. Ces outils combinent des indicateurs d'offres de greffons et de besoins en faisant le lien avec l'accessibilité, généralement une distance au plus proche. Cette famille de modèles gravitaires a l'avantage de fournir un indicateur interprétable par les décideurs de santé publique (un nombre de médecins par habitant) plutôt qu'une valeur de potentiel issue d'un modèle gravitaire classique. Surtout adaptés aux recours aux soins fréquents et sur de courtes distances, ils sont très sensibles au frein de la distance [144]. À l'Agence de la biomédecine, le 2SFCA a été développé pour mesurer l'offre et les besoins en dialyse. Une autre utilisation des principes de l'interaction spatiale à des fins d'évaluation est la transformation puis la cartographie de données localement discrètes (associées à une commune par exemple) en données continues : les modèles de potentiel [9, 177]. La figure 10 page 47 en est une illustration. Plusieurs articles publiés en parallèle de cette thèse y font appel [136, 140, 212].

L'innovation de notre approche est d'utiliser les principes de l'interaction spatiale dans un but non pas d'évaluation, mais à des fins **opérationnelles** d'allocation des greffons. En ne conservant que les fondements de l'interaction spatiale avec un modèle simple et sans contrainte, nous échappons aux critiques classiques du modèle gravitaire : fait de modéliser des comportements agrégés tout en ayant des difficultés à prédire des comportements individuels; son approche empirique issue d'analogies avec la physique, dont l'application aux comportements individuels est difficile à justifier aux yeux de certains; ou sur les difficultés pour définir ses paramètres [67, 77, 108, 167, 192]. Des modèles plus évolués existent, par exemple à simple ou double contraintes pour conserver les sommes des marges des matrices de flux entre les lieux, le modèle entropique de Wilson, le modèle additif de Dorigo & Tobler ou les modèles de radiations [63, 81, 192]. Mais ils visent à mieux modéliser les flux, en prenant en compte par exemple des spécificités locales (davantage de flux vers un centre que vers les périphéries). Des spécificités qui n'ont pour le moment que peu d'intérêt dans le contexte actuel de l'attribution des greffons.

Un autre apport du modèle gravitaire à la santé publique a été son utilisation dans un contexte non spatial : lors du développement du nouveau score rein, nous avons utilisé un modèle gravitaire pour créer une interaction entre le donneur et le receveur, la distance étant le différentiel d'âge.

L'utilisation de la distance sous sa forme continue dans les règles d'allocation nous semble aujourd'hui le modèle le plus adapté à une allocation patient, plutôt que l'application d'un score dans des zones discrètes. L'efficacité de cette approche est améliorée en y ajoutant une interaction comme pour le modèle gravitaire : le compromis entre distance et score médical qui en résulte permet de gérer efficacement la problématique de l'ischémie froide au regard de l'urgence à greffer. L'utilisation du modèle gravitaire permet également de se passer de zones d'allocation, même pour des États continentaux.

En France et dans le cas du score rein, la gestion de la distance pourrait toutefois être remise en cause. Lors d'un prélèvement, le premier rein est attribué à l'équipe locale, qui s'appuie sur le score rein pour sélectionner le receveur. En cas d'absence de priorité sur le territoire, le second rein est alloué au score national, avec une prise en compte de la distance ayant pour objectif de réduire la durée d'ischémie froide. Cette durée est de 15 heures en moyenne, dont la majeure partie s'explique par des ruptures de charge et des temps d'attente de libération de blocs chirurgicaux. En parallèle, le modèle gravitaire limite l'appariement entre le donneur et le receveur en fonction de la distance et donc potentiellement la survie du greffon. La prise en compte de la distance pour limiter les déplacements pourrait ainsi être superflue pour un pays de la taille de la France, une grande partie de la durée d'ischémie froide ne semblant pas liée à la distance, mais à la logistique. Une étude est en cours pour essayer de mieux comprendre les temps de transports des greffons rénaux afin d'envisager d'éventuelles évolutions du modèle géographique du score rein. Pour des pays plus vastes, le modèle gravitaire peut néanmoins être un bon compromis aux zones d'allocation. Il permet d'éviter des effets de frontière (ne pas accéder à un greffon, car le receveur est du mauvais côté de la frontière) et de limiter les déplacements sauf si l'appariement entre le donneur et le receveur est excellent.

En cas d'abandon en France de la notion de distance pour le score rein, il serait nécessaire dans un premier temps de simuler les effets d'un tel changement, mais aussi de revoir les réseaux locaux de prélèvement pour chaque équipe, afin de garantir un local plus équitable. Des réflexions ont par ailleurs été menées sur le sujet pour un éventuel rééquilibrage des réseaux franciliens, le modèle utilisé étant le même que celui des réseaux pulmonaires. Enfin, la mise en place d'un tel modèle serait sans doute l'occasion d'organiser un suivi logistique précis du transport des greffons, permettant notamment d'évaluer précisément la part des transports dans la durée d'ischémie froide et son effet sur la survie des greffons. Ce suivi pourrait aussi être fait en amont du changement, afin de mieux évaluer ses impacts. Un autre axe d'amélioration des modèles géographiques dans les règles d'allocation serait la refonte du système de coefficient correcteur équipe. Comme dans le second cas d'étude, ce système empirique et hérité de la première version du Score Foie permet de prendre en compte la localisation géographique d'une équipe et son potentiel de déplacement. À distance égale, une équipe en zone frontalière (Strasbourg) aura potentiellement une accessibilité aux sites autorisés au prélèvement plus faible qu'une équipe en position centrale (Paris). Les coefficients correcteurs ont pour but de compenser cette plus faible opportunité.

Mais ces derniers ne se basent que sur une approche empirique de la distance. Une piste d'amélioration consisterait à reprendre la méthodologie développée pour les zones d'allocations pulmonaires et l'appli-

quer à une gestion continue de la distance. En d'autres termes, prendre en compte l'offre et potentiellement les besoins, pour réduire les disparités d'accès des équipes aux différents sites de prélèvement. Une piste que nous explorons actuellement serait d'équilibrer les zones d'influences des équipes de transplantation pour un même score patient, en harmonisant les intégrales de chaque fonction de la distance pondérée par le nombre de prélèvements réalisés dans la zone d'influence de l'équipe.

Enfin, si nos travaux plaident fortement pour la mise en place de modèles d'allocation continue, ceux-ci ont aussi des limites (cf. supra) qui ne permettent pas toujours de passer facilement d'un modèle géographique discret à un modèle continu. Des modèles alternatifs doivent aussi être envisagés. Il existe en effet tout un domaine de la modélisation géographique et mathématique qui n'a pas été rapportée ici, mais qui fait l'objet de travaux préliminaires. Il pourrait être d'une aide majeure pour modéliser le prélèvement d'organes, évaluer les pratiques et possiblement les optimiser : **l'approche réseau**. La modélisation des flux entre les lieux est en effet une méthode efficace pour mettre en avant des pratiques semblables sous la forme de module [158]. Des réseaux équilibrés pourraient être construits entre les équipes de transplantation et les équipes de greffe, avec la possibilité pour un site de prélèvement d'appartenir à plusieurs groupes ou équipes de greffe.

Cette approche est actuellement développée à l'Agence de la biomédecine, notamment pour mieux comprendre les flux entre les réseaux de prélèvement d'organes (figure 49), proposer des nouveaux Schémas Interrégionaux d'Organisation des Soins en greffe (figure 50) ou encore modéliser des filières de soins en dialyse [7, 46, 48]

Utiliser les outils de la géomatique pour réduire la durée d'ischémie froide

La mise en place de scores d'allocation nationaux tend à améliorer l'équité et l'efficacité de la transplantation. Mais parfois au prix de l'augmentation des temps de transports et de la durée d'ischémie froide, qui entraîne la dégradation des cellules du greffon. L'absence de technique de conservation des organes sur plusieurs jours force la mise en route du processus de transplantation en urgence lorsqu'un donneur est recensé. Les organes n'ont pas tous la même sensibilité face à cette durée, mais plus cette dernière est longue, plus la survie du greffon est menacée. Si les reins peuvent supporter plus de 24 heures d'ischémie froide, la limite de 12 heures est aujourd'hui un objectif communément accepté par les transplantateurs. Pour les cœurs et au-delà de trois heures ou trois heures trente, la survie du greffon commence à être compromise.

Les moyens permettant de diminuer la durée d'ischémie froide sont limités. Ils peuvent viser à réduire la durée des opérations chirurgicales, ou bien à raccourcir les temps des trajets entre le site de prélèvement du donneur et celui du receveur³. C'est sur ce dernier aspect que l'approche géographique a

3. Une solution qui pourrait sembler pragmatique serait de faire venir les receveurs sur le même site que le donneur, mais les risques liés aux déplacements et l'indisponibilité des blocs opératoires ne permettrait pas une telle organisation. Cette solution est toutefois en cours d'étude pour la greffe de donneur vivant en France.

FIGURE 49 – D'où viennent les greffons rénaux greffés à partir des réseaux locaux de prélèvement en Île-de-France entre 2016 et 2019 ?

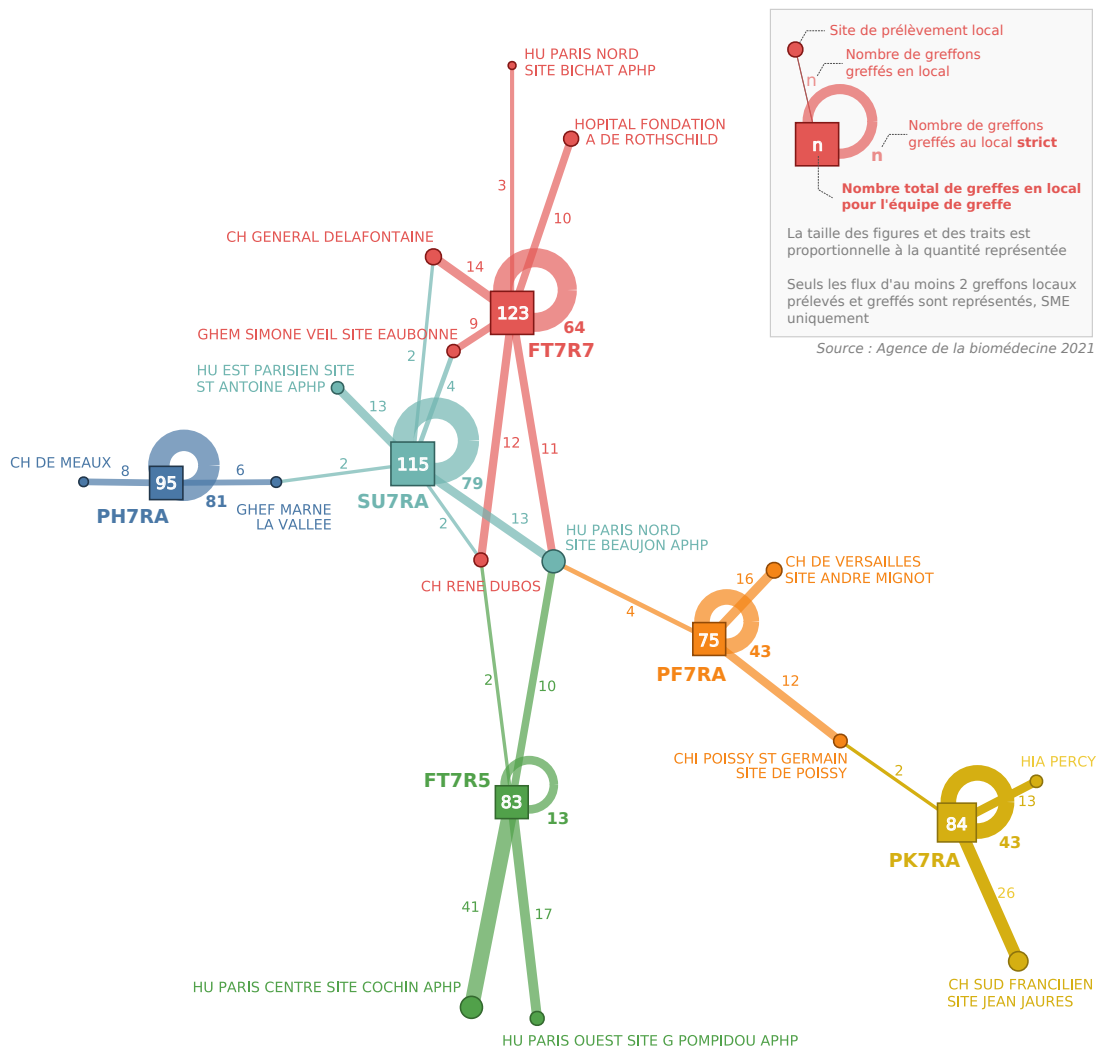
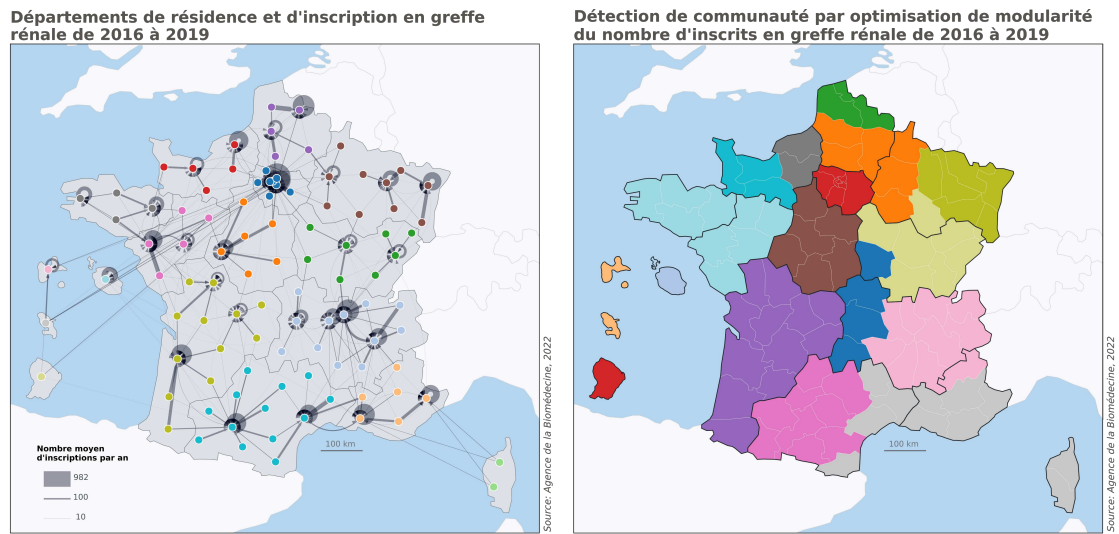


FIGURE 50 – Exemple d'utilisation des flux d'inscriptions en greffe rénale pour déterminer des regroupements homogènes



Chaque point représente le point de départ (résidence) ou d'arrivée (équipe de greffe). La couleur représente la région d'appartenance afin de quantifier un éventuel effet région. Les flux d'inscriptions (organe) ou de greffe (CSH) sont pondérés par leur nombre moyen sur 4 ans (taille du flux)

Les couleurs représentent un regroupement homogène de flux, comme les anciennes régions **Lorraine et Alsace**. La carte des flux montre que les malades de Moselle s'inscrivent à Nancy ou Strasbourg. Un autre regroupement existe entre **la Picardie et Champagne-Ardenne**. Les flux entre la Marne (Reims) et la Meuse sont trop petits en comparaison de ceux entre la Marne et l'Aisne. La région Grand-Est suit donc deux logiques est/ouest, cette dernière étant transrégionale

été utilisée par la mise en place de simulations. Des outils comme les systèmes d'informations géographiques et les distanciers permettent en effet de simuler des temps de trajet en fonction de différents modes de transport. Nos travaux montrent que l'hélicoptère pouvait être une solution pertinente pour abaisser significativement la durée d'ischémie froide de certains trajets.

Pour chaque malade greffé, il a été possible de recalculer un temps de transport et donc une nouvelle durée d'ischémie froide si le transport avait été fait par hélicoptère ou par drone. Les calculs ont été faits à l'aide d'un SIG et d'un distancier modifié pour l'occasion. Les résultats montrent un gain d'au moins une heure avec l'hélicoptère. La réduction de la durée d'ischémie froide qui pourrait en découler permettrait d'augmenter la survie à un an en greffe cardiaque de 75,2 % à 86 %. En utilisant des vecteurs et des organisations déjà existantes, certains transports d'organes par hélicoptère seraient envisageables. Les coûts resteraient moindres par rapport à l'avion et la solution deviendrait pertinente sur les distances entre 100 et 200 km, voire 300 km avec les nouveaux appareils.

L'utilisation des SIG en santé publique est aujourd'hui valorisée et recherchée du fait de leur capacité à croiser spatialement des informations patients, environnementales et socio-démographiques. Ces outils font partie de la boîte à outils des géographes et les acteurs de la santé publique ont bien compris les avantages de ces outils dans ce domaine [4, 21, 50, 160, 231]. Aussi bien au niveau de la gestion de l'information géographique que des perspectives dans le domaine des simulations. L'originalité de notre travail est de combiner à la fois des vecteurs multimodaux peu communs dans le calcul des distances ainsi qu'un modèle prédictif de survie post-greffe en lien avec l'ischémie froide.

Si les simulations prédisent des gains potentiels en matière de santé publique, cette étude montre que certains changements de pratiques ne peuvent se faire que dans la continuité et sur plusieurs années.

Sans porter de jugement, la présentation de cette étude a été reçue de manière radicale entre les tenants de la priorisation des interventions primaires ne souhaitant pas être impliqués dans un éventuel transport de greffons et d'autres, se proposant comme site pilote. Il tient aux acteurs du prélèvement et de la greffe de prouver pas à pas l'intérêt de l'utilisation sporadique des hélicoptères pour réduire la durée d'ischémie froide.

Les échanges avec les différents professionnels ont aussi permis de soulever la question du degré de priorisation d'un transport de greffon. Sur une intervention secondaire, c'est-à-dire un transfert inter-hospitalier, le transport d'un organe semble faire consensus pour certains acteurs du transport hélicoptéré, même si l'intervention n'est pas programmable. La question devient plus complexe dans le cas d'une intervention primaire (soin sur le lieu de l'accident) : transporter un cœur est-il moins urgent que d'intervenir sur un accident ? En sachant qu'aujourd'hui, plusieurs hélicoptères sont susceptibles de se rendre sur le site de l'accident. Il paraît difficile de répondre simplement à une telle question, qui dépend de la gravité de chaque intervention primaire et d'éléments de contexte ne pouvant être traité qu'au cas par cas. Mais la possibilité d'augmenter significativement la survie des malades en réduisant la durée d'ischémie froide du greffon transplanté n'est probablement plus qu'une question d'équité, mais bien une question d'éthique : faire un choix dans le bien agir.

Concernant les drones, leurs caractéristiques en 2022 ne permettent pas de se positionner comme une alternative aux autres vecteurs en prenant comme critère de jugement la réduction de la durée d'ischémie froide. Ils pourraient néanmoins concurrencer le transport par ambulance avec une vitesse de croisière de 150 km/h minimum et plus de 100 km d'autonomie. À condition de disposer de machines eVTOL pour autoriser le vol entre deux établissements. Au-delà des aspects réglementaires qui sont en train d'évoluer au niveau de l'Europe et de la DGAC, l'utilisation des drones pour le transport d'organes sera assurément une réalité d'ici à une dizaine d'années, au moins sur les trajets à courtes et moyennes distances. Il est probable qu'un système semblable aux marchés de transport aériens actuel se mette en place, avec des opérateurs gérant une flotte de drones répartie dans des dronoports à proximité des principaux sites autorisés au prélèvement.

Les avantages de tels vecteurs deviendraient nombreux en santé publique. Tout d'abord une réduction des coûts par rapport aux autres vecteurs aériens. La durée d'ischémie froide se verrait réduite sur la partie ruptures de charge, alors que les caractéristiques des appareils détermineraient si un gain global sur le transport est faisable par rapport aux autres vecteurs. Un autre point majeur serait l'absence de transport de chirurgiens et de pilotes, le risque actuel d'accident paraissant faible, mais non nul. Ce point peut trouver un écho auprès des transplantateurs, notamment après l'accident de Besançon La Vèze le 19 octobre 2006, qui a coûté la vie au pilote, copilote et aux deux médecins à bord.

Deux points ne doivent pas être occultés. Premièrement, en l'absence de transport d'un chirurgien préleveur, il est nécessaire avec ce type d'organisation de mettre en place une **mutualisation du prélèvement d'organes en France**. C'est-à-dire le déploiement d'équipes spécialisées dans le prélèvement, à proximité de plusieurs sites comme au Royaume-Uni. Cela implique également la mise en place d'un **suivi en temps réel** du conteneur afin de surveiller sa localisation, sa température ou encore la

détection d'un éventuel choc. Aujourd'hui, seules les machines à perfuser les reins sont équipées d'un tel système. Ces machines sont d'ailleurs le deuxième point d'attention pour le bon développement du transport d'organes par drone. L'avenir du conditionnement des organes passe sans aucun doute par la mise sous machine de tous les organes lorsque cela est possible. En plus de conserver les organes à bonne température, elles l'alimentent en nutriments retardant l'apoptose. La charge utile des drones devra être suffisante pour pouvoir les transporter.

Perspectives

D'un point de vue personnel, cette thèse a fait foisonner de nombreuses idées en lien avec la géographie, la santé publique, l'épidémiologie et les biostatistiques. Certaines ont pu être intégrées à ces travaux, d'autres seront traitées dans de nouvelles études. Par exemple l'utilisation de techniques de machine learning pour la prévision des temps de trajet ou encore la modélisation sous forme de réseaux de la prise en charge des patients en dialyse, mais aussi en greffe. Des réflexions plus générales ont pu également émerger et ouvrent de nouvelles perspectives.

L'accès à l'information sur les règles d'allocation des greffons dans le monde

Un constat global est qu'il est relativement difficile de trouver des documents officiels clairs sur les règles de répartition des organes dans le monde. Certains [62, 211] essayent de les mettre en perspective, mais les articles décrivant précisément les systèmes d'allocation restent rares. Les sites officiels des organisations internationales en charge du prélèvement et de la greffe donnent essentiellement des informations générales pour le grand public. Le meilleur moyen aujourd'hui pour comprendre les règles des différents pays semble d'interroger directement les professionnels. À l'Agence de la biomédecine, ce problème est connu et les différents guides des scores sont en cours de traduction.

Micro-simulations et modèles multiagents

Sur un autre sujet, l'une des difficultés rencontrées avant la mise en place de nouvelles règles de répartition est de prédire puis évaluer les effets du changement. Pour des questions éthiques et d'équité, il n'est pas envisageable de valider un changement de règles de répartition par une étude prospective randomisée. Le développement d'outils de simulation permet de compenser cette limite, en rejouant les allocations sur des cohortes rétrospectives [96, 116]. Cette approche permet de comparer pour une même cohorte l'observé et l'observé simulé afin de valider la cohérence des simulations, mais aussi l'implantation des nouvelles règles.

Les résultats de ces simulations sont très satisfaisants pour prédire globalement les effets. Par exemple, la réduction du nombre de décès sur liste d'attente pour les malades cirrhotiques isolées avec la mise en place du modèle gravitaire dans le score foie avait été prédite. Néanmoins, les comportements indi-

viduels sont plus complexes à modéliser. Les approches multiagents, particulièrement appréciées des géographes [52, 101, 188, 215] comme des épidémiologistes [73, 111, 224], pourraient venir affiner les modèles de simulation actuellement utilisés par les organisations en charge de la transplantation. La notion de compromis entre urgence et distance développée dans nos travaux pourrait y être intégrée à l'aide des outils de l'interaction spatiale.

Utilisation des structures élémentaires de l'espace en santé publique

Un autre apport de cette thèse à la santé publique est la considération de la distance non plus comme une simple variable statistique dans les modèles d'allocation, mais bien comme un objet géographique à part entière, vecteur des interactions spatiales. Cette notion est au cœur même des principes de la géographie : « Tout interagit avec tout, mais deux objets proches ont plus de chances de le faire que deux objets éloignés » [213] et sont résumés dans l'approche chorématique proposée par Roger Brunet dans son tableau des structures élémentaires de l'espace [28].

Une autre approche de la géographie de la santé en santé publique

Enfin et du point de vue épistémologique et personnel, cette thèse montre que la rencontre, voire le carambolage des concepts entre les disciplines offre de nouvelles perspectives et avancées scientifiques. Par exemple, la géographie par sa nature multidisciplinaire, a permis d'emprunter des concepts à l'astrophysique (la loi de la gravitation de Newton), de la théoriser sous la forme d'une physique sociale (le modèle gravitaire) et de l'appliquer à la santé publique. Aussi bien pour répondre à des besoins d'évaluation de l'offre et des besoins (2SCFA) ou, comme développé dans cette thèse, pour allouer des greffons.

Ces réflexions rejoignent celles traitées il y a presque trente ans dans deux articles du numéro thématique : La géographie de la santé en question de la revue *Espace Populations Sociétés* publiés en 1995. Gérard Salem et Emmanuel Vigneron tentaient de repositionner les rôles, besoins et attentes de la géographie de la santé en France de la part des acteurs de la santé publique [181, 227].

« La géographie de la santé est une mal-aimée de la géographie française [...] mais elle est également une mal-aimée des spécialistes français de l'épidémiologie et de la santé publique » Gérard Salem [181]

« L'épidémiologie attend de la géographie qu'elle fasse preuve de son aptitude à décrire et expliquer l'organisation et la dynamique d'espaces, et les inégalités spatiales variées qui en sont la manifestation. » Emmanuel Vigneron [227]

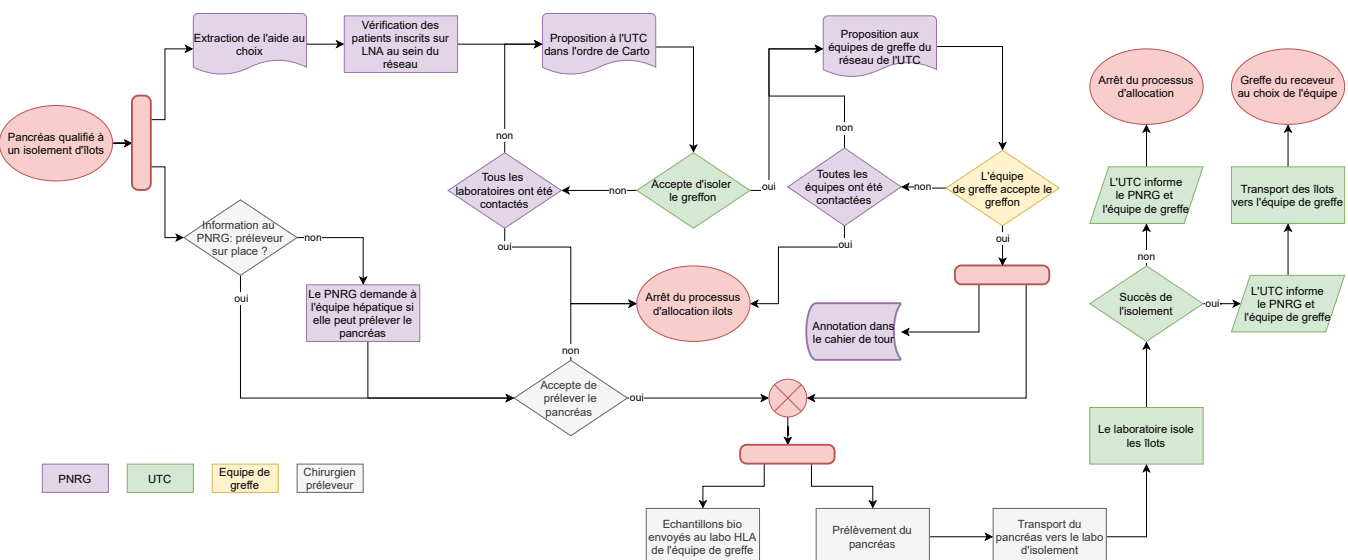
En considérant la géographie comme la science qui applique la dimension spatiale aux autres sciences cette thèse permet, modestement, de poursuivre cette réconciliation de certaines attentes de la santé publique vis-à-vis de la géographie; à l'aide d'approches quantitatives sous l'angle de l'équité et de l'efficacité des politiques en greffe d'organes.

Les résultats présentés permettent finalement de paraphraser la citation d'Yves Lacoste, déjà cité en introduction de ce manuscrit. Car si la géographie, ça sert, d'abord, à faire la guerre, cette thèse montre qu'elle sert aussi à faire la greffe et à sauver des vies.

Annexes

Annexe 1 : Logigramme du processus d'allocation des îlots de Langerhans de Langerhans

FIGURE 51 – Proposition de logigramme pour le processus d'allocation des îlots de langerhans

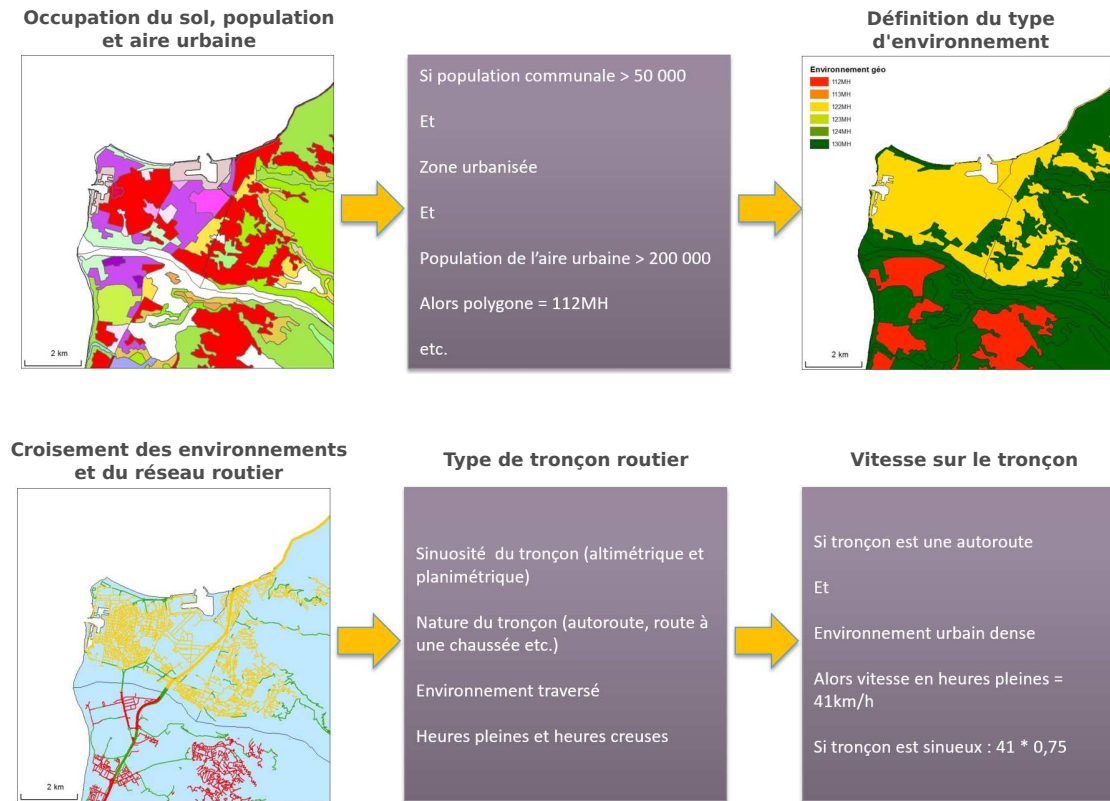


Annexe 2 : Fonction de création des combinaisons uniques

```
1 def combi(_combi_list, _w_transplant, _min_proc, _max_proc, _min_ratio, _max_ratio, _transdict):
2     """ Creating unique procurement site combinations for a transplant team
3
4     :param _combi_list: the list of procurement sites associated with a team
5     :param _w_transplant: Transplant centre weight
6     :param _min_proc: the minimum number of procurement centre combinations to be associated with the transplant team
7     :param _max_proc: the maximum number of procurement centre combinations to be associated with the transplant team
8     :param _min_ratio: the minimum ratio transplant weight / procurement weight to be retained for the transplant team
9     :param _max_ratio: the maximum ratio transplant weight / procurement weight to be retained for the transplant team
10    :param _transdict: procurement centres dict with ids and weights
11    :return: two nparrays of unique combinations of procurements centers and ratio for the transplant team
12    """
13
14    def _ratio(ar, dic, n):
15        """ Calculate combination's ratio after replacing the ids of the procurements centres with their weight """
16
17        k = np.array(list(dic.keys()))
18        v = np.array(list(dic.values()))
19        sidx = k.argsort()
20        ks = k[sidx]
21        vs = v[sidx]
22        sort = vs[np.searchsorted(ks, ar)]
23        ratio = np.sum(sort, axis=1) / n
24        ratio = np.round(ratio, decimals=7)
25        return ratio
26
27    _max_proc = _max_proc if len(_combi_list) > _max_proc else len(_combi_list)
28    print(f'The maximum number of procurement centres after filtering is: {_max_proc}')
29
30    all_combinations = np.empty((0, _max_proc))
31    all_ratios = np.empty((0, 'f16'))
32    all_n = np.empty((0), int)
33
34    for r in range(_min_proc, _max_proc + 1):
35        start_time = time.time()
36        l_shape = abs(r - _max_proc)
37
38        combinations_object = itertools.combinations(_combi_list, r)
39        combinations_np = np.array(list(combinations_object))
40        combinations_np = np.pad(combinations_np, ((0, 0), (0, l_shape)), mode='constant', constant_values=-1)
41        ratio_np = _ratio(combinations_np, _transdict, _w_transplant)
42
43        # removing rows below _min_ratio and above _max_ratio
44        masked_combinations = combinations_np[
45            np.where(np.logical_and(ratio_np >= _min_ratio, ratio_np <= _max_ratio), True, False)]
46        masked_ratio = ratio_np[np.where(np.logical_and(ratio_np >= _min_ratio, ratio_np <= _max_ratio), True, False)]
47
48        all_combinations = np.append(all_combinations, masked_combinations, axis=0)
49        all_ratios = np.append(all_ratios, masked_ratio, axis=0)
50        print(f"{r} --- %s seconds --- {time.time() - start_time}")
51    return all_combinations, all_ratios
```

Annexe 3 : Méthodologie de pondération des vitesses sur le distancier

FIGURE 52 – Méthodologie de pondération des vitesses sur les tronçons de routes du distancier



Bibliographie

Bibliographie

- [1] *Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France.* Agence de la biomédecine, 2018.
- [2] Odd O Aalen and Søren Johansen. An empirical transition matrix for non-homogeneous markov chains based on censored observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, pages 141–150, 1978.
- [3] Joel T. Adler, Syed A. Husain, Kristen L. King, and Sumit Mohan. Greater complexity and monitoring of the new Kidney Allocation System : Implications and unintended consequences of concentric circle kidney allocation on network complexity. *American Journal of Transplantation*, n/a(n/a). _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.16441>.
- [4] Rakibul Ahasan and Md Mahbub Hossain. Leveraging GIS and spatial analysis for informed decision-making in COVID-19 pandemic. *Health Policy and Technology*, 10(1) :7–9, March 2021.
- [5] Rais Akhtar. Medical geography : has J.M. May borrowed M. Sorre’s 1933 concept of pathogenic complexes? *Cybergeo : European Journal of Geography*, March 2003. Publisher : CNRS-UMR Géographie-cités 8504.
- [6] Oguzhan Alagoz, Andrew J. Schaefer, and Mark S. Roberts. Optimizing Organ Allocation and Acceptance. In *Handbook of Optimization in Medicine*, Springer Optimization and Its Applications, pages 1–24. Springer, Boston, MA, 2009.
- [7] N. Alencar De Pinho, E. Kolla, C. Couchoud, F. Bayer, Z. A. Massy, R. Coscas, M. Metzger, and B. Stengel. Variations géographiques des pratiques de création des abords vasculaires pour hémodialyse en France. *Néphrologie & Thérapeutique*, 17(5) :275, September 2021.
- [8] Brian Alexandrine, Emilie Savoye, Fabienne Pessione, Christelle Cantrelle, Carine Jasseron, Gaëlle Santin, Olivier Bastien, and Camille Legeai. Continuous Monitoring of Transplant Center Performance : Different Options for Different Goals. *Transplantation*, 103(9) :1935–1944, September 2019.
- [9] Theodore R. Anderson. Potential Models and the Spatial Distribution of Population. *Papers in Regional Science*, 2(1) :175–182.
- [10] Corinne Antoine and Christophe Legendre. Organ Transplantation in France. *Transplantation*, 101(3) :445–448, March 2017.
- [11] Olivier Aubert, Daniel Yoo, Dina Zielinski, Emanuele Cozzi, Massimo Cardillo, Michael Dürr, Beatriz Domínguez-Gil, Elisabeth Coll, Margarida Ivo Da Silva, Ville Sallinen, et al. Covid-19 pandemic and worldwide organ transplantation : a population-based study. *The Lancet Public Health*, 6(10) :e709–e719, 2021.

- [12] Kevin Baas and Colin McAuliffe. An Empirical Bayesian Framework for Assessing Partisan Bias in Redistricting Plans. *academia.edu*, page 28, 2017.
- [13] Audrey Baillot and Franck Evain. Les maternités : un temps d'accès stable malgré les fermetures. *Journal de gestion et d'économie médicales*, Vol. 31(6) :333–347, 2013. Bibliographie_available : 1 Cairndomain : www.cairn.info Cite Par_available : 1 Publisher : ESKA.
- [14] Duygu Balcan, Vittoria Colizza, Bruno Gonçalves, Hao Hu, José J. Ramasco, and Alessandro Vespignani. Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51) :21484–21489, December 2009. Publisher : National Academy of Sciences Section : Physical Sciences.
- [15] Muriel Barlet, Magali Coldefy, Clémentine Collin, and Véronique Lucas Gabrielli. L'Accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux soins appliquée aux médecins généralistes libéraux en France. Technical Report DT51, IRDES institut for research and information in health economics, December 2012. Publication Title : Working Papers.
- [16] Florian Bayer, Benoît Audry, Corinne Antoine, Carine Jasseron, Camille Legeai, Olivier Bastien, and Christian Jacquelinet. Removing administrative boundaries using a gravity model for a national liver allocation system. *American Journal of Transplantation*, 21(3) :1080–1091, 2021. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.16214>.
- [17] Florian Bayer, Sabrina Di Costanzo, Françoise Merlet, Fabienne Pessione, and Dominique Royère. Atlas de l'offre de soins en assistance médicale à la procréation en France, 2015.
- [18] Florian Bayer and Charlène Le Neindre. Mesurer l'accessibilité spatiale aux soins en France, 2016.
- [19] Jacques Bertin. *Sémiologie graphique : les diagrammes, les réseaux, les cartes*. Mouton, 1967. Google-Books-ID : F4weAAAAMAAJ.
- [20] Gaetano Bertino, Annalisa Ardiri, Maria Proiti, Giuseppe Rigano, Evelise Frazzetto, Shirin Demma, Maria Irene Ruggeri, Laura Scuderi, Giulia Malaguarnera, Nicoletta Bertino, and others. Chronic hepatitis C : This and the new era of treatment. *World journal of hepatology*, 8(2) :92, 2016.
- [21] Justine I. Blanford and Ann M. Jolly. Public health needs GIScience (like now). *AGILE : GIScience Series*, 2 :1–11, June 2021. Publisher : Copernicus GmbH.
- [22] Saskia Bos, Robin Vos, Dirk E. Van Raemdonck, and Geert M. Verleden. Survival in adult lung transplantation : where are we in 2020? *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(3) :268–273, June 2020.
- [23] Antoine Bouquegneau, Charlotte Loheac, Olivier Aubert, Yassine Bouatou, Denis Viglietti, Jean-Philippe Empana, Camilo Ulloa, Mohammad Hassan Murad, Christophe Legendre, Denis Glotz, Annette M. Jackson, Adriana Zeevi, Stephan Schaub, Jean-Luc Taupin, Elaine F. Reed, John J. Friedewald, Dolly B. Tyan, Caner Süsal, Ron Shapiro, E. Steve Woodle, Luis G. Hidalgo, Jacqueline O'Leary, Robert A. Montgomery, Jon Kobashigawa, Xavier Jouven, Patricia Jabre, Carmen Lefaucheur, and Alexandre Loupy. Complement-activating donor-specific

- anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival : A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 15(5) :e1002572, May 2018. Publisher : Public Library of Science.
- [24] M J Bradburn, T G Clark, S B Love, and D G Altman. Survival Analysis Part II : Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer*, 89(3) :431–436, August 2003.
- [25] Paula Braveman and Sofia Gruskin. Defining equity in health. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 57(4) :254–258, 2003.
- [26] Janette Brual, Shannon Gravely-Witte, Neville Suskin, Donna E. Stewart, Alison Macpherson, and Sherry L. Grace. Drive time to cardiac rehabilitation : at what point does it affect utilization? *International Journal of Health Geographics*, 9(1) :27, June 2010.
- [27] O Brugière, B Zuber, A Vallée, JL Taupin, E Cuquemelle, S Mallard, M Neuville, J Fessler, L Beaumont, C Picard, et al. Désensibilisation péri-opératoire chez les transplantés pulmonaires (txp) porteurs de d’anticorps anti-hla préformés spécifiques du greffon (pf-dsa, donor-specific antibodies), basée sur une stratégie préemptive utilisant le crossmatch virtuel : impact sur l’incidence du clad et la survie du greffon post-txp. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 13(1) :44–45, 2021.
- [28] Roger Brunet. La carte-modèle et les chorèmes. *Mappemonde*, 86(4) :2–6, 1986.
- [29] Jean Brunhes. *La géographie humaine*. Librairie Félix Alcan, Paris, France, 1925.
- [30] Maria Elena Bruni, Domenico Conforti, Nicola Sicilia, and Sandro Trotta. A new organ transplantation location–allocation policy : a case study of Italy. *Health Care Management Science*, 9(2) :125–142, May 2006.
- [31] Jean-Michel Budet and Françoise Blondel. *La réforme de l’hospitalisation publique et privée : les clés de l’ordonnance hospitalière du 24 avril 1996*. Berger-Levrault, 1998.
- [32] Patrizia Burra, Didier Samuel, Vinay Sundaram, Christophe Duvoux, Henrik Petrowsky, Norah Terrault, and Rajiv Jalan. Limitations of current liver donor allocation systems and the impact of newer indications for liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 75 :S178–S190, July 2021.
- [33] Michèle Béguin and Denise Pumain. *La représentation des données géographiques-4e éd. : Statistique et cartographie*. Armand Colin, 2017.
- [34] Y. Calmus and C. Jacquelinet. Nouvelles règles d’attribution des greffons hépatiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32(6) :585–588, June 2008.
- [35] Georges Canguilhem. *Le normal et le pathologique*. Presses Universitaires de France, 1966. ISSN : 0291-0489.
- [36] Valeria Caruso and Patrizia Daniele. A network model for minimizing the total organ transplant costs. *European Journal of Operational Research*, 266(2) :652–662, April 2018.
- [37] Serhan Cevik. Going Viral : A Gravity Model of Infectious Diseases and Tourism Flows. *Open Economies Review*, May 2021.

- [38] Daniel C. Chambers, Roger D. Yusen, Wida S. Cherikh, Samuel B. Goldfarb, Anna Y. Kucheryavaya, Kiran Khusch, Bronwyn J. Levvey, Lars H. Lund, Bruno Meiser, Joseph W. Rossano, and Josef Stehlik. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme : Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(10) :1047–1059, October 2017. Publisher : Elsevier.
- [39] Ernest G. Chan, J. W. Awori Hayanga, Marie Tuft, Matthew R. Morrell, and Pablo G. Sanchez. Access to Lung Transplantation in the United States : The Potential Impact of Access to a High-volume Center. *Transplantation*, 104(7) :e199, July 2020.
- [40] Anil Chandraker, Kenneth A. Andreoni, Robert S. Gaston, John Gill, Jayme E. Locke, Amit K. Mathur, Douglas J. Norman, Rachel E. Patzer, Abbas Rana, Lloyd E. Ratner, Jesse D. Schold, Timothy L. Pruett, and the AST/ASTS Transplant Metrics Taskforce. Time for reform in transplant program-specific reporting : AST/ASTS transplant metrics taskforce. *American Journal of Transplantation*, 19(7) :1888–1895, 2019. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.15394>.
- [41] René WS Chang. How should cadaver kidneys be allocated? *The Lancet*, 348(9025) :453–454, August 1996. Publisher : Elsevier.
- [42] Jason D. Christie. Lung Allograft Ischemic Time. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(7) :673–674, April 2005. Publisher : American Thoracic Society - AJRCCM.
- [43] Colin Clark, Francis Wilson, and J Bradley. Industrial location and economic potential in Western Europe. *Regional Studies*, 3(2) :197–212, 1969.
- [44] A. D. Cliff, R. L. Martin, and J. K. Ord. Evaluating the friction of distance parameter in gravity models. *Regional Studies*, 8(3-4) :281–286, November 1974.
- [45] Paul Dulaney Converse and al. *Elements of marketing*. Prentice-Hall, Upper Saddle River, 1952.
- [46] C. Couchoud, C. Bechade, A. Kolko, A. Caillette Baudoin, F. Bayer, M. Rabilloud, R. Ecochard, and T. Lobbedez. Sources de variations et facteurs associés au traitement par dialyse à domicile en France. *Néphrologie & Thérapeutique*, 17(5) :379, September 2021.
- [47] Cécile Couchoud, Florian Bayer, Carole Ayav, Clémence Béchade, Philippe Brunet, François Chantrel, Luc Frimat, Roula Galland, Maryvonne Hourmant, Emmanuelle Laurain, Thierry Lobbedez, Lucile Mercadal, Olivier Moranne, Abdelhamid Abbassi, Alain Debure, Abdallah Guerraoui, Abdelatif Benmoussa, Abdelaziz Hamani, Abdelaziz Ziane, Abdelhamid Nefti, Abdelkader Hadj, Abderrahim El Amari, Abderrahmane Ghazali, Abo Bakr Abd El Fatah Mohamed, Achour Laradi, Adel Ben Ahmed, Adel Sahar, Adele Pillet, Adeline Lacraz, Adnan Moinat, Afshin Massoumi, Agathe Pardon, Agnes Caillette Beaudoin, Agnes Chapelet Debout, Agnes Mariot, Ahmed Rachi, Aida Afiani, Aime Remy Boula, Al Jalaby, Alain Cremault,

Alain Fournier, Alain Jeanson, Alain Lyon, Alain Nony, Alain Robert, Alain Slingeneyer, Alanor Agnes Labatide, Albane Brodin Sartorius, Albert Bensman, Albert Fournier, Alex Rantin, Alex Vido Sandor, Alexandra Colombo, Alexandra Duhem, Alexandra Stancu, Alexandre Dufay, Alexandre Dumoulin, Alexandre Ebel, Alexandre Klein, Alexandre Martin, Alexandre Mouneimne, Alexandre Seidowsky, Alfio De Martin, Alfredo Zannier, Ali Aizel, Ali Hafi, Ali Zineddine Diddaoui, Alim Heyani, Alina Mocanu, Alina Preda, Aline Hafi, Aline Talaszka, Alyette Duquesne, Amar Amaouche, Amel Ghemmour, Amelie Simon, Amina Skalli, Amine Boukadida, Amr Ekhlal Ragab Eid, Ana Fedorca, Anabelle Baillet, Anais Poyet, Ancuta Bouffandeau Giorgita, Anderson Ratsimbazafy, Andre Pruna, Angel Argiles, Angelo Testa, Ann Karolien Vandooren, Anne Jolivot, Anne Kolko Labadens, Anne Lataste, Anne Maisin, Anne Paris, Anne Sechet, Anne Wuillai, Anne Elisabeth Heng, Anne Gaelle Josse, Anne Helene Querard, Anne Helene Reboux, Anne Laure Adra, Anne Laure Faller, Anne Laure Leclerc, Anne Laure Poitou, Annie Lahoche Manucci, Antoine Jacquet, Antoine Pommereau, Antoine Thierry, Arezki Adem, Arielle Chapelet, Arnaud Del Bello, Arnaud Delezire, Arnaud Garnier, Arnaud Guerard, Arnaud Klisnick, Arnaud Lionet, Arnaud Roccabianca, Arnaud Stolz, Arthur Capdeville, Asma Allal, Assem Alrifai, Assetou Diarrassouba, Assia Djema, Assia Ferhat Carre, Astrid Godron Dubrasquet, Atman Haddj Elmrabet, Audrey Jegado, Aurelia Bertholet Thomas, Aurelie Davourie Salandre, Aurelie Pajot, Aurelien Lorthioir, Aurelien Tiple, Aurore Sury, Ayman Abokasem, Ayman Sarraj, Bachir Henaoui, Baher Chaghouri, Bassem Wehbe, Beatrice Ball, Beatrice Viron, Belkassem Issad, Benedicte Hodemon Corne, Benedicte Janbon, Benjamin Deroure, Benjamin Savenkoff, Benoit Jonon, Benoit Vendrely, Benyakoub Djelaleddine, Bernard Ohry, Bernard Painchart, Bernard Strullu, Bernard Temperville, Bertin Ebikili, Bertrand Hacq, Bertrand Morel, Bilal Aoun, Blanca Muniz, Bouchra Chlih, Brahim Amara, Brice Mayor, Brigitte Gilson, Brigitte Llanas, Brigitte Zins, Bruno Bourgeon, Bruno Coevoet, Bruno Guery, Bruno Legallicier, Bruno Paris, Bruno Ranchin, Bruno Seigneuric, Camelia Ghiciuc Dita, Camelia Prelipcean, Carine Achard Hottelart, Carine Diet, Carlos Frangie, Carlos Vela, Carmina Muresan, Carole Deprele, Caroline Araujo, Caroline Bidault, Caroline Creput, Caroline Delclaux, Caroline Du Halgouet, Caroline Favennec, Caroline Freguin, Caroline Gourraud Vercel, Caroline Mesguen, Caroline Ndomo Obama, Caroline Poitou, Caroline Preissig Dirhold, Caroline Roubiou, Catherine Albert, Catherine Bessin, Catherine De Marion Gaja, Catherine Godart, Catherine Lasseur, Catherine Leocardi, Catherine Lumbroso, Catherine Melander, Catherine Michel, Catherine Quere Maurouard, Catherine Rouannet, Catherine Taddei, Cathy Verove, Cecile Guiraud, Cecile Tafelin, Cecile Turc Baron, Cedric Formet, Cedric Pinier, Celia Lessore De Ste Foy, Celine Granolleras, Chaouki Bennini, Charles Cartou, Charles Chazot, Charlotte Jouzel, Cherif Badid, Christa Roubicek, Christel Viaud, Christelle Verrier, Christian Chuet, Christian Combe, Christian Dabot, Christian Duvic, Christian Emond, Christian Lagarde, Christian Lamotte, Christian Pain, Christiane Mousson, Christie Lorriaux, Christine Beauchamp, Christine Fumeron, Christine Le Gurun, Christine Leroy, Christine Pietrement, Christine Richer, Christophe Bouaka, Christophe Cha-

rasse, Christophe Goupy, Christophe Ridel, Cindy Castrale, Cindy Detourne, Clair Francois, Claire Presne, Claire Trivin, Clarissa Von Kotze, Claude Bernard, Claude Bonniol, Claude Desvergues, Claude Raharivelina, Claudia Nistor, Claudine Gueret, Claudine Lloret, Claudine Saltiel, Clelia Rosati, Clementine Rabate, Corina Stanescu, Corinne Ferrandini, Corinne Guibergia, Corinne Lemoine, Corinne Passeron, Cynthia Kahil, Cyril Garrouste, Cyril Vo Van, Cyrille Jolimoy, Dalila Kesraoui, Damien Jolly, Damien Thibaudin, Dan Teboulle, Daniel Daubresse, Daniel Louvet, Daniel Rasamimanantsoa, Daniel Toledano, Daniela Babici, Daniela David, Daniela Dincu, Danielle Bruno, Delia May, Delphine Haussaire, Delphine Henriet Viprey, Denis Bugnon, Denis Fouque, Denis Morin, Derradji Nour, Diab Mohamed Mahmoud, Diana Istrati Cristescu, Didier Aguilera, Didier Coste, Didier Hamel, Didier Le Chapois, Didier Testou, Dilaver Erbilgin, Djamal Dahmane, Doan Bui Quang, Dominique Bertrand, Dominique Besnier, Dominique Blanchier, Dominique Briffa, Dominique Caux, Dominique Durand, Dominique Fleury, Dominique Guerrot, Dominique Hestin, Dominique Jaubert, Dominique Joly, Dominique Lombart, Dominique Pagniez, Dominique Pierre, Dominique Schohn, Donatien Ikonga, Dorina Visanica, Dorothee Bazin, Edouard Boury, Edouard Maksour, Ekoue Agbonon, Elarbi Harrami, Elena Marcu, Elena Tudorache, Elisabeth Caniot, Elisabeth Semjen, Elisabeth Tomkiewicz, Elise Scheidt, Elke Gaboriau, Elodie Lamouroux, Elsa Guiard, Elsa Martin Passos, Emerson Nsembani, Emilie Fache, Emilie Kalbacher, Emilie Pambrun, Emilie Pincon, Emma Allain Launay, Emmanuel Baron, Emmanuel Dupuis, Emmanuel Villar, Emmanuelle Charlin, Emmanuelle Hecquet, Emmanuelle Kohler, Emmanuelle Laurain, Emmanuelle Rosier, Enrique Figueroa, Eric Azoulay, Eric Canivet, Eric Dugas, Eric Gauthier, Eric Laruelle, Eric Le Guen, Eric Legrand, Eric Moumas, Eric Postec, Eric Prinz, Eric Renaudineau, Estelle Desport, Estelle Ricard Sutra, Etienne Berard, Etienne Ged, Etienne Robin, Eve Vilaine, Evelyne Bargas, Evelyne Mac Namara, François Combarous, Fatima Yazbeck, Fabien Gerard, Fabien Metivier, Fabien Parazols, Fabien Soulis, Fabrice Garnier, Fadhila Pech Messaoudene, Fadi Haidar, Fanny Boullenger, Fanny Lepeytre, Fanny Leroy, Fares Frejate, Farid Bellahsene, Farid Bellhasene, Farid Saidani, Fatouma Toure, Faycal Kriaa, Fazia Nemmar, Fernando Vetromile, Florence Chalmin, Florence Lucats, Florence Sens, Florence Villemain, Florent Plasse, Fouad Lebour, Francis Schillinger, Franck Berge, Franck Bourdon, Franck Bridoux, Franck Reynaud, Francois Babinet, Francois Basse, Francois Chantrel, Francois Clair, Francois Coulomb, Francois De Cornelissen, Francois Glowacki, Francois Marchal, Francois Maurice, Francois Nobili, Francois Pourreau, Francois Provot, Francois Roux Amani, Francoise Broux, Francoise Bulte, Francoise Heibel, Francoise Leonetti, Francoise Moussion Schott, Frank Le Roy, Frederic Besson, Frederic Lavainne, Frederic Tollis, Frederique Bocquentin, Frederique Meeus, Frederique Vecina, Friederike Von Ey, Gabriel Balit, Gabriel Choukroun, Gabriel Gruget, Gabriel Huchard, Gabriella Golea, Gabrielle Duneau, Gaelle Lefrancois, Gaelle Pelle, Gaetan Lebrun, Genevieve Dumont, Georges Brillet, Georges Deschenes, Georges Mourad, Georges Stamatakis, Geraldine Cazajous, Geraldine D'ythurbide, Geraldine Robitaille Wiart, Gerard Cardon, Gerard Champion, Gerard Deschodt, Ge-

rard Mangenot, Gerard Motte, Gerard Schortgen, Ghada Boulahia, Ghassan Maakaroun, Ghylene Bourdat Michel, Gilbert Zanetta, Gilles Hufnagel, Gilles Messier, Giorgina Piccoli, Gregoire Couvrat Desvergnés, Guillaume Bobrie, Guillaume Bonnard, Guillaume Clement, Guillaume Jean, Guillaume Queffeulou, Guillaume Seret, Guillaume Vernin, Guy Delavaud, Guy Lambrey, Guy Rostoker, Gwenaëlle Poussard, Gwenaëlle Roussey Kesler, H. Leon, Habib Aboubekr, Hacene Boulechfar, Hacene Sekhri, Hadia Hebibi, Hadjira Benalia, Hafed Fessi, Hafsabhai Atchia, Haiat Bittar, Hakim Maiza, Hakim Mazouz, Hamid El Ali, Hammouche Bougrida, Hans Van Der Pijl, Hassan Lokmane, Hassane Izzedine, Hassen Adda, Helene De Preneuf, Helene Leray, Helene Philippot, Henri Boulanger, Henri Merault, Henri Renaud, Herve Bonarek, Herve Maheut, Hilaire Nzeyimana, Hocine Mehama, Hocine Zaidi, Hugo Weclawiak, Hugues Flodrops, Huseyin Karaaslan, Ibrahim Haskour, Ihssen Belhadj, Imad Al-moubarak, Imad Haddad, Ines Castellano, Ines Ferrandiz, Ioana Daniliuc, Ioana Darie, Ioana Enache, Ionut Prunescu, Ireneë Djiconkpoë, Irina Shahapuni, Isabelle Bouchoule, Isabelle Devriendt, Isabelle Kazes, Isabelle Kolb, Isabelle Landru, Isabelle Poli, Isabelle Rey, Isabelle Segalen, Isabelle Selcer, Isabelle Vernier, Isabelle Vrillon, Ismahane Guenifi, J. Dominique Gheerbrandt, Jacky Potier, Jacques Becart, Jacques Cledes, Jacques Ducros, Jacques Duvic, Jacques Fourcade, Jacques Gaultier, Jacques Jurine, Jacques Lebleu, Jacques Ollier, Jacques Ibsen Charles, Jamal Yazji, Janette Mansour, Jean Arnautou, Jean Brocard, Jean Carolfi, Jean Montoriol, Jean Baptiste Gouin, Jean Bernard Palcoux, Jean Christophe Bendini, Jean Claude Aldigier, Jean Claude Alphonse, Jean Daniel Delbet, Jean Francois Bonne, Jean Francois Cantin, Jean Francois De Fremont, Jean Francois Dessassis, Jean Francois Subra, Jean Francois Valentin, Jean Francois Verdier, Jean Jacques Dion, Jean Jacques Haultier, Jean Jacques Montseny, Jean Louis Bacri, Jean Louis Bouchet, Jean Luc Mahe, Jean Marc Chalopin, Jean Marc Gabriel, Jean Marc Hurot, Jean Marc Lanau, Jean Marie Batho, Jean Marie Coulibaly, Jean Michel Hardin, Jean Michel Marc, Jean Michel Poux, Jean Michel Rebibou, Jean Michel Tivollier, Jean Noel Ottavioli, Jean Paul Faucon, Jean Paul Imiela, Jean Paul Jaulin, Jean Paul Masselot, Jean Paul Ortiz, Jean Philippe Bourdenx, Jean Philippe Devaux, Jean Philippe Hammelin, Jean Pierre Rivory, Jean Pierre Wauquier, Jean Rene Larue, Jean Rene Mondain, Jean Sebastien Borde, Jean Simon Virot, Jean Yves Bosc, Jedjiga Achiche, Jennifer Parasote, Jeremie Diolez, Jerome Harambat, Jerome Potier, Jerome Sampol, Jihad Mustel, Jean Jacques Lefevre, Jocelyne Maurizi, Joel Gamberoni, Joelle Claudeon, Joelle Terzic, Joffrey Rogol, Johnny Sayegh, Jorge Cardozo, Jose Brasseur, Jose Guiserix, Joseph Barsumau, Julie Albaret, Julie Beaume, Julie Sohier Attias, Julien Dehay, Julien Hogan, Julien Journet, Julien Ott, Juliette Baleynaud, Justine Bacchetta, Justine Faucher, Kamel Yousfi, Karim Dardim, Karine Clabault, Karine Moreau, Kedna Thomas, Khaled Sirajedine, Khalil Chedid, Khalil El Kaeoui, Khalil El Karoui, Khedidja Bouachi, Kheira Hue, Khuzama El Nasser, Kodso Akposso, Kristian Kunz, Krzysztof Bijak, Lilia Kihal, L. Rasoloarijaona, Laid Harbouche, Larbi Bencheikh, Larbie Lamriben, Latifa Hanafi, Laura Braun Parvez, Laure Champion, Laure Croze, Laure Eprinchard, Laure Patrier, Laurence Nicolet, Laurence Vrigneaud, Laurent Duflot, Leandre Mackaya, Leila Chenine,

Leon Odry, Lili Taghipour Tamiji, Lilia Antri Bouzar, Liliane Ngango Nga Messi, Lionel Le Mouellie, Lise Mandart, Lise Weis, Lise Marie Pouteau, Lora Georgieva, Lorita Vitanova, Lotfi Chalabi, Luc Delvallez, Luc Frimat, Luc Fromentin, Luc Marty, Luc Monjot, Luciana Spataru, Lucie Bessenay, Lucie Boissinot, Lucie Wajsbrot, Lucien Rakoff, Ludivine Lebourg, Lydie Perez, Lyliane Lafage, Lynda Azzouz, Madeleine Dumoulin, Messaoud Ouziala, Maan Joseph, Mabrouk Brahimi, Maeva Wong Fat, Magalie Fort, Magued Nakhla, Mahdi Abtahi, Mahen Albadawy, Mahmoud Alouach, Mahmoud Mezghani, Maite Daroux, Maklouf Boukelmoune, Malek Dhib, Malik Touam, Malina Dubau, Mamadou Balde, Man Nguyen Khoa, Manfred Ismer, Manolie Mehdi, Manon Laforet, Marc Bouiller, Marc Eugene, Marc Fila, Marc Hazzan, Marc Kribs, Marc Ladriere, Marc Lebot, Marc Padilla, Marc Souid, Marcel Marraoui, Maren Burbach, Maria Manescu, Maria Eugenia Noguera Gonzalez, Mariana Revenco, Marianne Terrasse, Marie Essi, Marie Alice Macher, Marie Beatrice Nogier, Marie Cecile Cazin, Marie Christine Schweitzer Camoin, Marie Christine Thouret, Marie Claude Hannaert, Marie France Serval, Marie Helene Chabannier, Marie Jeanne Coudert Krier, Marie Noelle Catoliquot, Marie Paule Guillodo, Marie Sophie Gavard, Marie Xaviere Vairon Codaccioni, Marina Rabec, Marine Freist, Marion Gauthier, Marion Lemaire, Marion Mehrenberger, Marion Venot, Marios Pongas, Marlene Beaubrun Diant, Martial Levannier, Martine Bertaux, Mathieu Jablonski, Mathieu Sacquepee, Mathilde Dargelos, Mathilde Lemoine, Mathilde Taimain, Matthieu Monge, Matthieu Reberolle, Maud Cousin, Maud Francois, Maurice Baron, Maxime Hoffmann, Maxime Ingwiller, Maxime Touzot, Mederick Mohajer, Mehadji Maaz, Melanie Hanoy, Melanie Maroc, Melodie Cuny, Menno Van Der Straaten, Mf. Serveaux, Michel Basteri, Michel Fen Chong, Michel Hecht, Michel Massad, Michel Normand, Michel Olmer, Michel Tolani, Michel Tsimaratos, Michele Hemery, Michele Kessler, Miguel Esposito, Milad Shenouda, Mimi Kareche, Mina Khalili, Mirella Diaconita, Mohamad Khair Rifard, Mohamed Aladib, Mohamed Belmouaz, Mohamed Brahim, Mohamed Diouani, Mohamed Fodil Cherif, Mohamed Jamali, Mohamed Maghlaoua, Mohamed Meddeb, Mohamed Ramdane, Mohamed Rifaat, Mohamed Sharifull Islam, Mohamed Adnan Abbade, Mokhtar Amrandi, Mokhtar Chawki, Monica Ciobotaru, Monica Indrieis, Monique Chanas, Monique Hoarau, Monzer Tomeh, Moufida Bellou, Mouloud Bouzernidj, Mounia Ammor, Mounir Guerourg, Mountassir Benzakour, Mourad Hachicha, Moussa Coulibaly, Mustafa Smati, Mustapha Al Morabiti, Mustapha Amirou, Myriam Isnard, Myriam Pastural, Myriam Pujo, Nourredine Boumendjel, Nabil Majbri, Nabila Goumri, Nadege Mingat, Nader Bassilios, Nadia Kerkeni, Nadia Sedrati, Nadia Soltani, Nadine Maroun, Nadine Neyrat, Nahn Luang, Najeh El Esper, Naji Ammar, Nasredine Ghali, Nasser Hamdini, Natacha Noel, Natacha Potelune, Nathalie Maisonneuve, Nathalie Pertuiset, Nathalie Raynal, Nathalie Vittoz, Nazim Terki, Nelly Castin, Nestor Nankeu, Nicolas Bouvier, Nicolas Keller, Nicolas Legros, Nicolas Peters, Nicolas Quirin, Nicole Lefrancois, Nicole Monnier, Nicole Rance, Niels Bruckmann, Noel Mertens, Nolwenn Lorcy, Olivia Gilbert, Olivier Coldefy, Olivier Drouineau, Olivier Dunand, Olivier Fritz, Olivier Imhoff, Olivier Kourilsky, Olivier Lavelle, Olivier Moranne, Olivier Papin, Oli-

vier Roques, Ophelie Le Maner, Oussamah Fikri Benbrahim, Pablo Antonio Erina Torres, Pablo Antonio Urena Torres, Paolo Malvezzi, Pascal Bindi, Pascal Cluzel, Pascal Fontanier, Pascal Wheatley, Pascale Depraetre, Pascale Dubosq, Pascale Halin, Pascale Sebahoun, Pascale Siohan, Pascale Testevuide, Patrice Deteix, Patrice Nolen, Patricia Hue, Patricia Lemarchand, Patrick Donnadiou, Patrick Fievet, Patrick Fohrer, Patrick Francais, Patrick Giraud, Patrick Halonet, Patrick Henri, Patrick Michaut, Patrick Michaut, Patrick Niaudet, Patrick Pauly, Patrick Thomas, Patrik Deleaval, Paul Finielz, Paul Stroumza, Paule Hardy Yverneau, Pauline Caillard, Pedro Palacin, Perrine Aubertin, Philippe Attias, Philippe Brunet, Philippe Chauveau, Philippe Coindre, Philippe Coste, Philippe Dubot, Philippe Fournier, Philippe Hiernaux, Philippe Jousset, Philippe Lan Yue Wah, Philippe Lang, Philippe Le Cacheux, Philippe Martin Dupont, Philippe Michel, Philippe Mirgaine, Philippe Moriniere, Philippe Nicoud, Philippe Rieu, Philippe Rousseau, Philippe Sporer, Philippe Thorel, Philippe Vanhille, Philippe Vigerel, Philippe Zaoui, Pierre Bataille, Pierre Brignon, Pierre Filipozzi, Pierre Housset, Pierre Peyronnet, Pierre Ramperez, Pierre Vautrin, Pierre Alexandre Michel, Pierre Francois Westeel, Pierre Louis Carron, Pierre Yves Durand, Pierrot Parent, Piotr Seniuta, François Kuentz, Rabah Fraoui, Rachel Tetaz, Rachid Amaria, Rachid Bourouma, Rachid Djefal, Rachida Nebbad, Radia Allal, Radu Dimulescu, Rafaat Boustani, Rafik Mesbah, Raifat Makdassi, Raji Diab, Raluca Pustenghea, Raoul Roura, Rateb Khayat, Raymond Azar, Raymond Frayssinet, Regine Monkam, Rehouni Boulahrouz, Remi Boudet, Renato Demontis, Renaud Gansey, Rene Cuvelier, Renee Schmitt, Reschad Noordally, Reynald Binaut, Rezkallah Latif, Richard Dufresne, Richard Montagnac, Richard Reade, Robert Genin, Robert Novo, Rocsana Fickl, Roger Dufresne, Roger Magnol, Roland Issautier, Romain Mortelette, Ronan Delaval, Ronan Lohro, Roseline M'barga, S. Beau, Clémentine Dupuis, Marie Jacques Vidil, Sabria Hacini, Said Dahmoune, Saliha Lekhal, Salima Ahriz Sakso, Salima Saksi, Salvatore Citarda, Samir Boubenider, Samuel Kassis, Sandra Verhille, Sandrine Genestier, Sandrine Muller, Saoussen Krid, Sarah Richter, Sebastien Delbes, Sebastien Mailliez, Sebastien Veillon, Sébastien Nony, Seddick Benarbia, Severine Beaudreuil, Sidi Ali Benyaghla, Simon Duquennoy, Simona Baluta, Simona Boncila, Sonia Mzoughi, Sonia Ribal, Sophie Acamer, Sophie Chauvet, Sophie Girerd, Sophie Ozenne, Sophie Parahy, Sophie Rubens Duval, Sophie Taque, Soraya Menouer, Soumaya Chargui, Stanislas Bataille, Stephane Barbier, Stephane Billion, Stephane Roueff, Stephane Torner, Stephane Jean Martin, Stephanie Coupel, Sylvie Cloarec, Sylvie Lavaud, Sylvie Leou, T. Chatelet, Tania Onesta, Tassadit Benhabib, Tayeb Bensalem, Theodora Dimulescu, Theophile Sawadogo, Thibault Dolley Hitze, Thierry Baranger, Thierry Boudemaghe, Thierry Hannedouche, Thierry Krummel, Thierry Lobbedez, Thierry Milcent, Thomas Dervaux, Thomas Guincestre, Thomas Kofman, Thomas Raphael, Thomas Sadreux, Tim Ulinski, Tiphaine Guyon Roger, Tomas Serrato, Tomek Kofman, Tony Wong, Toufik Boubia, Ubald Assogba Gbindoun, Usama Khuzaie, Valerie Caudwell, Valerie Chatelet, Valerie Crougneau, Valerie De Precigout, Valerie Drouillat, Valerie Galantine, Valerie Granveau Hugot, Valerie Leroy, Veronique Boubia, Veronique Falque, Veronique Fournier, Veronique Queron,

- Veronique Viviani, Victor Gueuttin, Victor Panescu, Victorio Menoyo Calonge, Viet Nguyen, Vincent Allot, Vincent Delattre, Vincent Leduc, Vincent Pradier, Violaine Emal Aglae, Viorica Badulescu, Virginia Molina, Virginie Besson, Virginie Chaigne, Waddah Jaber, Wael Boudi, Wael El Haggan, Wen Qin Guillon, Wided Tabbi Aneni, William Hanf, Wladimir Kohn, Xavier Bellenfant, Xavier Moreau Gaudry, Yahsou Delmas, Yannick Knefati, Yannick Saingra, Yannick Tirolien, Youssef Mann, Yvan Brunak, Yves Dimitrov, Yves Doussy, Yves Tanter, Zaid Benabid, Zaara Soltani, Zacharia Boukerroucha, Zafer Takla, Zana Ramanantsialonina, Zara Dickson, Zead Tubail, Zoe Koochaki Pour, Zohra Boukhalfa, and Zohra Jacquot. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney International*, 98(6) :1519–1529, December 2020.
- [48] Cécile Couchoud, Florian Bayer, Muriel Rabilloud, Carole Ayav, Sahar Bayat, Clemence Bechade, Philippe Brunet, Sebastien Gomis, Emilie Savoye, Olivier Moranne, Thierry Lobbedez, Rene Ecochard, and the REIN Registry. Effect of age and care organization on sources of variation in kidney transplant waiting list registration. *American Journal of Transplantation*, 21(11) :3608–3617, 2021. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.16694>.
- [49] D. R. Cox. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2) :187–220, 1972.
- [50] Ellen K. Cromley and Sara L. McLafferty. *GIS and Public Health, Second Edition*. Guilford Press, October 2011. Google-Books-ID : LeaEPg9vCrsC.
- [51] Sarah Curtis. Les inégalités de santé en Grande-Bretagne et en France, des approches géographiques diverses. *Actualité et dossier en santé publique*, (19) :28–29, 1997.
- [52] Eric Daudé. Apports de la simulation multi-agents à l'étude des processus de diffusion. *Cybergeo : European Journal of Geography*, February 2004. Publisher : CNRS-UMR Géographie-cités 8504.
- [53] Julie De Beule, Katrien Vandendriessche, Liset H. M. Pengel, Maria Irene Bellini, John H. Dark, Amelia J. Hessheimer, Hendrikus J. A. N. Kimenai, Simon R. Knight, Arne P. Neyrinck, David Paredes, Christopher J. E. Watson, Filip Rega, and Ina Jochmans. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transplant International*, 34(11) :2046–2060, 2021. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tri.14121>.
- [54] Paul Vidal De La Blache. Les conditions géographiques des faits sociaux. In *Annales de géographie*, volume 11, pages 13–23. JSTOR, 1902. Issue : 55.
- [55] Paul Vidal De La Blache. *Principes de géographie humaine*. A. Colin, Paris, 1921.
- [56] Johan De Meester, Guido G. Persijn, Thomas Wujciak, Gerhard Opelz, Yves Vanrenterghem, and for the Eurotransplant International Foundation. THE NEW EUROTRANSPLANT KIDNEY ALLOCATION SYSTEM₁ : Report One Year After Implementation. *Transplantation*, 66(9) :1154–1159, November 1998.

- [57] Agnes Debout, Yohann Foucher, Katy Trébern-Launay, Christophe Legendre, Henri Kreis, Georges Mourad, Valérie Garrigue, Emmanuel Morelon, Fanny Buron, Lionel Rostaing, Nassim Kamar, Michèle Kessler, Marc Ladrière, Alexandra Poignas, Amina Blidi, Jean-Paul Soullilou, Magali Giral, and Etienne Dantan. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney International*, 87(2) :343–349, February 2015.
- [58] Paul L. Delamater. Spatial accessibility in suboptimally configured health care systems : A modified two-step floating catchment area (M2SFCA) metric. *Health & Place*, 24 :30–43, November 2013.
- [59] Sonia Desmoulin-Canselier and Daniel Le Métayer. Algorithmic Decision Systems in the Health and Justice Sectors : Certification and Explanations for Algorithms in European and French Law. *European Journal of Law and Technology*, 9(3), February 2019.
- [60] Mary Amanda Dew, Galen E. Switzer, Jean M. Goycoolea, Aishe S. Allen, Andrea DiMartini, Robert L. Kormos, and Bartley P. Griffith. DOES TRANSPLANTATION PRODUCE QUALITY OF LIFE BENEFITS? : A Quantitative Analysis of the Literature : 1. *Transplantation*, 64(9) :1261–1273, November 1997.
- [61] Gillian Divard and Valentin Goutaudier. Global Perspective on Kidney Transplantation : France. *Kidney360*, 2(10) :1637–1640, October 2021. Publisher : American Society of Nephrology Section : Global Perspectives.
- [62] Richard Dorent, Carine Jasseron, Benoît Audry, Florian Bayer, Camille Legeai, Christelle Cantrelle, Jacqueline M. Smits, Howard Eisen, Christian Jacquelinet, Pascal Leprince, and Olivier Bastien. New French heart allocation system : comparison with Eurotransplant and United States allocation systems. *American Journal of Transplantation*, 20(5) :1236–1243, 2020.
- [63] Guido Dorigo and Waldo Tobler. Push-Pull Migration Laws. *Annals of the Association of American Geographers*, 73(1) :1–17, March 1983. Publisher : Routledge _eprint : <https://doi.org/10.1111/j.1467-8306.1983.tb01392.x>.
- [64] Claire Dossier, Nathanael Lapidus, Florian Bayer, Anne-Laure Sellier-Leclerc, Olivia Boyer, Loic de Pontual, Adrien May, Sylvie Nathanson, Christine Orzechowski, Tabassome Simon, Fabrice Carrat, and Georges Deschênes. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children : endemic or epidemic? *Pediatric Nephrology*, 31(12) :2299–2308, December 2016.
- [65] Bénédicte Driollet, Florian Bayer, Valérie Chatelet, Marie-Alice Macher, Rémi Salomon, Bruno Ranchin, Gwenaëlle Roussey, Annie Lahoche, Florentine Garaix, Stéphane Decramer, Elodie Mérieau, Marc Fila, Ariane Zaloszc, Georges Deschênes, Linda Valeri, Ludivine Launay, Cécile Couchoud, Karen Leffondré, and Jérôme Harambat. Social deprivation is associated with poor kidney transplantation outcome in children. *Kidney International*, 96(3) :769–776, September 2019.
- [66] Claire Drolen, Edward Cantu, Hilary J. Goldberg, Joshua M. Diamond, and Andrew Courtwright. Impact of the elimination of the donation service area on United States

- lung transplant practices and outcomes at high and low competition centers. *American Journal of Transplantation*, 20(12) :3631–3638, 2020. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.16098>.
- [67] Leonnie N. Duffus, Attahiru Sule Alfa, and Affi H. Soliman. The reliability of using the gravity model for forecasting trip distribution. *Transportation*, 14(3) :175–192, September 1987.
- [68] François Durand. Development and outcomes of the French liver allocation system. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(2) :132–138, April 2020.
- [69] François Durand, Corinne Antoine, and Olivier Soubrane. Liver Transplantation in France. *Liver Transplantation*, 25(5) :763–770, 2019. _eprint : <https://aasld-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.25419>.
- [70] François Durand and Dominique Valla. Assessment of the prognosis of cirrhosis : Child–Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology*, 42(1) :S100–S107, April 2005. Publisher : Elsevier.
- [71] T. M. Egan, S. Murray, R. T. Bustami, T. H. Shearon, K. P. McCullough, L. B. Edwards, M. A. Coke, E. R. Garrity, S. C. Sweet, D. A. Heiney, and F. L. Grover. Development of the New Lung Allocation System in the United States. *American Journal of Transplantation*, 6(5p2) :1212–1227, 2006. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-6143.2006.01276.x>.
- [72] Thomas M. Egan and Leah B. Edwards. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(4) :433–439, April 2016. Publisher : Elsevier.
- [73] Abdulrahman M. El-Sayed, Peter Scarborough, Lars Seemann, and Sandro Galea. Social network analysis and agent-based modeling in social epidemiology. *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 9(1) :1, February 2012.
- [74] L. Falque, H. Gheerbrant, C. Saint-Raymond, S. Quétant, B. Camara, A. Briault, P. Porcu, A. Pirvu, M. Durand, C. Pison, and J. Claustre. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36(4) :508–518, April 2019.
- [75] Lucien Febvre and Lionel Bataillon. *La terre et l'évolution humaine : introduction géographique à l'histoire*, volume 4. Renaissance du livre, 1922.
- [76] Ana Fernandes. Drone delivers lungs for transplant, October 2021. Section : Technology and Innovation.
- [77] Raymond Fichelet, Monique Fichelet, and Nicole May. Pour une approche écologique de l'utilisation des moyens de transport. *Paris, SERES*, 1970.
- [78] Joël Fily, Marie-Ange du Mesnil du Buisson, Jean-Pierre Guerin, Jean-Yves Laffont, Philippe Mondoulet, and Thierry Marjolet. Les hélicoptères de service public - Revue de dépenses. Technical report, IGAS, 2016.
- [79] Sebastien Fleuret and Jean-Pierre Thouez. *Geographie de la santé. Un panorama*. Economica Anthropos, November 2007. Pages : 301.

- [80] Jean-Michel de Forges. Le volet hospitalier de la réforme de la protection sociale de 1996. *Revue de droit sanitaire et social*, 32 :7–13, 1996.
- [81] A Stewart Fotheringham and Morton E O’Kelly. *Spatial interaction models : formulations and applications*, volume 1. Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 1989.
- [82] Claire Francoz, Jacques Belghiti, Denis Castaing, Olivier Chazouillères, Jean-Charles Duclos-Vallée, Christophe Duvoux, Jan Lerut, Yves-Patrice Le Treut, Richard Moreau, Ameet Mandot, Georges Pageaux, Didier Samuel, Dominique Thabut, Dominique Valla, and François Durand. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the french model for end-stage liver disease score–based liver allocation system. *Liver Transplantation*, 17(10) :1137–1151, 2011. _eprint : <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.22363>.
- [83] J. Freyssenge, F. Renard, A. M. Schott, L. Derex, N. Nighoghossian, K. Tazarourte, and C. El Khoury. Measurement of the potential geographic accessibility from call to definitive care for patient with acute stroke. *International Journal of Health Geographics*, 17(1) :1, January 2018.
- [84] James S Gammie, David R Stukus, Si M Pham, Brack G Hattler, Michael F McGrath, Kenneth R McCurry, Bartley P Griffith, and Robert J Keenan. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68(6) :2015–2019, December 1999.
- [85] Thierry Garaix, Didier Josselin, Dominique Feillet, Christian Artigues, and Elodie Castex. Transport à la demande points à points en zone peu dense. proposition d’une méthode d’optimisation de tournées. *Cybergeo : Revue européenne de géographie/European journal of geography*, pages article–396, 2007.
- [86] Juan Carlos García-Palomares, Javier Gutiérrez, and Marta Latorre. Optimizing the location of stations in bike-sharing programs : A gis approach. *Applied Geography*, 35(1-2) :235–246, 2012.
- [87] Sommer Gentry, Eric Chow, Allan Massie, and Dorry Segev. Gerrymandering for Justice : Redistricting U.S. Liver Allocation. *Interfaces*, 45(5) :462–480, October 2015.
- [88] Sommer E. Gentry, Eric K. H. Chow, Corey E. Wickliffe, Allan B. Massie, Tabitha Leighton, and Dorry L. Segev. Impact of broader sharing on the transport time for deceased donor livers. *Liver Transplantation*, 20(10) :1237–1243, 2014. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.23942>.
- [89] Rony Ghaoui, Jane Garb, Fredric Gordon, and Elizabeth Pomfret. Impact of geography on organ allocation : Beyond the distance to the transplantation center. *World Journal of Hepatology*, 7(13) :1782–1787, July 2015.
- [90] Jens Gottlieb, Jacqueline Smits, Rene Schramm, Frank Langer, Roland Buhl, Christian Witt, Martin Strueber, and Hermann Reichenspurner. Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(11) :179–185, March 2017.

- [91] Robert J Gray. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of statistics*, pages 1141–1154, 1988.
- [92] Jean-Pierre Grimmeau. Le modèle gravitaire et le facteur d'échelle. Application aux migrations intérieures de la Belgique 1989-1991. *Espace Populations Sociétés*, 12(1) :131–141, 1994.
- [93] Thomas Gutmann and Walter Land. The ethics of organ allocation : The state of debate. *Transplantation Reviews*, 11(4) :191–207, October 1997.
- [94] Nicolas Guylène. L'Agence de la biomédecine : un nouveau modèle de sécurité sanitaire? *Les Petites Affiches*, (35) :15–24, 2005.
- [95] J. Hamburger, J. Vaysse, J. Crosnier, J. Auvert, C. M. Lalanne, and J. Hopper. Renal homo-transplantation in man after radiation of the recipient : experience with six patients since 1959. *American Journal of Medicine (U.S.)*, June 1962. Institution : Hopitaux Necker, Paris.
- [96] Ann M. Harper, Sarah E. Taranto, Erick B. Edwards, and O. Patrick Daily. Organ Transplantation Policies : An Update on a Successful Simulation Project : the Unos Liver Allocation Model. In *Proceedings of the 32Nd Conference on Winter Simulation*, WSC '00, pages 1955–1962, San Diego, CA, USA, 2000. Society for Computer Simulation International.
- [97] Britton Harris. Quantitative models of urban development : Their role in metropolitan policy-making. *Issues in urban economics*, 1968.
- [98] Farhad Hasankhani and Amin Khademi. Is it Time to Include Post-Transplant Survival in Heart Transplantation Allocation Rules? *Production and Operations Management*, 30(8) :2653–2671, 2021. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/poms.13399>.
- [99] Christine E. Haugen, Tanveen Ishaque, Abel Sapirstein, Alexander Cauneac, Dorry L. Segev, and Sommer Gentry. Geographic disparities in liver supply/demand ratio within fixed-distance and fixed-population circles. *American Journal of Transplantation*, 19(7) :2044–2052, 2019. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.15297>.
- [100] Clément Henin. Confier une décision vitale à une machine. *Rezeaux*, 225(1) :187–213, February 2021. Bibliographie_available : o Cairndomain : www.cairn.info Cite Par_available : o Publisher : La Découverte.
- [101] Alison J. Heppenstall, Andrew T. Crooks, Linda M. See, and Michael Batty. *Agent-Based Models of Geographical Systems*. Springer Science & Business Media, November 2011.
- [102] Christian Hiesse, Esmeralda Luciulli, and Didier Houssin. Les systèmes de score pour la répartition et l'attribution des organes aux malades en attente de greffe, une évolution dans la direction de l'équité? *Revue française des affaires sociales*, (3) :179–196, 2002. Bibliographie_available : 1 Cairndomain : www.cairn.info Cite Par_available : o Publisher : La Documentation française.
- [103] Mohamed Hilal. ODOMATRIX. Calcul de distances routières intercommunales. *Cahier des Techniques de l'INRA*, (Numéro spécial 2010) :41, 2010.
- [104] Emmanuel Hirsch and Marc Guerrier. Transplantation : la répartition des organes. *Laennec*, 54(2) :31–44, 2006. Bibliographie_available : o Cairndomain : www.cairn.info Cite Par_available : o Publisher : Centre Laennec.

- [105] Are Martin Holm, Franz Immer, and Christian Benden. Lung allocation for transplant : The European perspective. *Clinical Transplantation*, 34(7) :e13883, 2020. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ctr.13883>.
- [106] M. HOLMAN. M. Holman, 2017.
- [107] D Houssin. L'établissement français des greffes. *médecine/sciences*, 13(3) :299, 1997.
- [108] Chang-i Hua and Frank Porell. A Critical Review of the Development of the Gravity Model. *International Regional Science Review*, 4(2) :97–126, December 1979. Publisher : SAGE Publications Inc.
- [109] Stephan Huber and Christoph Rust. Calculate Travel Time and Distance with Openstreetmap Data Using the Open Source Routing Machine (OSRM). *The Stata Journal*, 16(2) :416–423, June 2016. Publisher : SAGE Publications.
- [110] David L. Huff and George F. Jenks. A Graphic Interpretation of the Friction of Distance in Gravity Models. *Annals of the Association of American Geographers*, 58(4) :814–824, December 1968.
- [111] Elizabeth Hunter, Brian Mac Namee, and John D. Kelleher. A Taxonomy for Agent-Based Models in Human Infectious Disease Epidemiology. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, 20(3) :2, 2017.
- [112] J. Richard Gott Iii, Mario Jurić, David Schlegel, Fiona Hoyle, Michael Vogeley, Max Tegmark, Neta Bahcall, and Jon Brinkmann. A Map of the Universe. *The Astrophysical Journal*, 624(2) :463, May 2005. Publisher : IOP Publishing.
- [113] Annette M Jackson. The virtual crossmatch : An essential tool for transplanting sensitized patients. *Clinical transplants*, pages 131–136, 2014.
- [114] Christian Jacquelinet, Benoit Audry, Florian Bayer, and Marie-Alice Macher. The new kidney allocation system in france results in a significant increase in transplant access rate, age and hla dr-qd matching for young adults. In *Transplant international*, volume 30, pages 125–125. Wiley 111 river st, Hoboken 07030-5774, NJ USA, 2017.
- [115] Christian Jacquelinet, Benoît Audry, Florian Bayer, and Marie-alice Macher. Sp724the New Kidney Allocation System In France : Results 21 Months Before And After Its Implementation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(suppl_3) :iii383, 2017.
- [116] Christian Jacquelinet, Benoît Audry, Christine Golbreich, Corinne Antoine, Jean-Michel Rebibou, Jacky Clauquin, and Bernard Loty. Changing Kidney Allocation Policy in France : the Value of Simulation. *AMIA Annual Symposium Proceedings*, 2006 :374–378, 2006.
- [117] Christian Jacquelinet, Benoît Audry, Fabienne Pessione, Corinne Antoine, Bernard Loty, and Yvon Calmus. Règles d'attribution des greffons hépatiques. *La Presse Médicale*, 37(12) :1782–1786, December 2008.
- [118] Carine Jasseron, Claire Francoz, Corinne Antoine, Camille Legeai, François Durand, Sébastien Dharancy, and Collaborators. Impact of the new MELD-based allocation system on waiting list

- and post-transplant survival—a cohort analysis using the French national CRISTAL database. *Transplant International*, 32(10) :1061–1073, 2019.
- [119] Carine Jasseron, Guillaume Lebreton, Christelle Cantrelle, Camille Legeai, Pascal Leprince, Erwan Flecher, Agnes Sirinelli, Olivier Bastien, and Richard Dorent. Impact of heart transplantation on survival in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation at listing in France. *Transplantation*, 100(9) :1979–1987, 2016.
- [120] Carine Jasseron, Camille Legeai, Christian Jacquelinet, Pascal Leprince, Christelle Cantrelle, Benoît Audry, Raphael Porcher, Olivier Bastien, and Richard Dorent. Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates : the candidate risk score. *Transplantation*, 101(9) :2175–2182, 2017.
- [121] Carine Jasseron, Camille Legeai, Christian Jacquelinet, Karine Nubret-Le Coniat, Erwan Flécher, Christelle Cantrelle, Benoît Audry, Olivier Bastien, and Richard Dorent. Optimization of heart allocation : The transplant risk score. *American Journal of Transplantation*, 2018.
- [122] Avash Kalra and Scott W. Biggins. New paradigms for organ allocation and distribution in liver transplantation. *Current Opinion in Gastroenterology*, 34(3) :123–131, May 2018.
- [123] Patrick S. Kamath and W. Ray Kim. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45(3) :797–805, 2007.
- [124] Patrick S. Kamath, Russell H. Wiesner, Michael Malinchoc, Walter Kremers, Terry M. Therneau, Catherine L. Kosberg, Gennaro D’Amico, E. Rolland Dickson, and W. Ray Kim. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2) :464–470, 2001.
- [125] E. L. Kaplan and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282) :457–481, 1958.
- [126] Kiran K. Khush, Wida S. Cherikh, Daniel C. Chambers, Samuel Goldfarb, Don Hayes, Anna Y. Kucheryavaya, Bronwyn J. Levvey, Bruno Meiser, Joseph W. Rossano, and Josef Stehlik. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme : Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(10) :1155–1168, October 2018.
- [127] Vikram Kilambi and Sanjay Mehrotra. Improving Liver Allocation Using Optimized Neighborhoods. *Transplantation*, 101(2) :350–359, 2017.
- [128] Hyune-Ju Kim, Michael P Fay, Eric J Feuer, and Douglas N Midthune. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine*, 19(3) :335–351, 2000.
- [129] Martin Kosztowski, Sheng Zhou, Errol Bush, Robert S. Higgins, Dorry L. Segev, and Sommer E. Gentry. Geographic disparities in lung transplant rates. *American Journal of Transplantation*, 19(5) :1491–1497, 2019. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.15182>.

- [130] Alexander Kubis and Maria Hartmann. Analysis of Location of Large-area Shopping Centres. A Probabilistic Gravity Model for the Halle–Leipzig Area. *Jahrbuch für Regionalwissenschaft*, 27(1) :43–57, February 2007.
- [131] Yves Lacoste. *La géographie, ça sert, d'abord, à faire la guerre*. La Découverte, 1976.
- [132] Jean-Yves Laffont. De l'agence régionale d'hospitalisation à l'agence régionale de santé. *Gérontologie et société*, 33 / 132(1) :223–228, 2010. Place : Paris Publisher : Fondation Nationale de Gérontologie.
- [133] Nicolas Lambert and Christine Zanin. *Manuel de cartographie : principes, méthodes, applications*. Armand Colin, 2016.
- [134] François-Xavier Lamy, Alain Atinault, and Marie Thuong. Prélèvement d'organes en France : état des lieux et perspectives. *La Presse Médicale*, 42(3) :295–308, March 2013.
- [135] R. M. Langer, B. Cohen, and A. Rahmel. History of eurotransplant. *Transplantation Proceedings*, 44(7) :2130–2131, September 2012.
- [136] Camille Legeai, Géraldine Malaquin, Christian Lamotte, Corinne Antoine, Benoît Averland, Carine Jasseron, Florian Bayer, Olivier Bastien, and François Kerbaul. Impact of coronavirus disease 2019 on organ donation and transplantation in France. *Transplant International*, 34(1) :204–206, 2021. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tri.13769>.
- [137] Xinhai Li, Huidong Tian, Dejian Lai, and Zhibin Zhang. Validation of the Gravity Model in Predicting the Global Spread of Influenza. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(8) :3134–3143, August 2011. Number : 8 Publisher : Molecular Diversity Preservation International.
- [138] Peter K. Linden. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. *Critical Care Clinics*, 25(1) :165–184, January 2009.
- [139] Martin Loidl, Gudrun Wallentin, Rita Cyganski, Anita Graser, Johannes Scholz, and Eva Haslauer. Gis and transport modeling—strengthening the spatial perspective. *ISPRS International Journal of Geo-Information*, 5(6) :84, 2016.
- [140] Alexandre Loupy, Olivier Aubert, Peter P. Reese, Olivier Bastien, Florian Bayer, and Christian Jacquelinet. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 395(10237) :e95–e96, May 2020.
- [141] John M. Lowe and Ashish Sen. Gravity Model Applications in Health Planning : Analysis of an Urban Hospital Market*. *Journal of Regional Science*, 36(3) :437–461, 1996. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1467-9787.1996.tb0111.x>.
- [142] Vladimir J. Lozanovski, Bernd Döhler, Karl Heinz Weiss, Arianeb Mehrabi, and Caner Süsal. The Differential Influence of Cold Ischemia Time on Outcome After Liver Transplantation for Different Indications-Who Is at Risk? A Collaborative Transplant Study Report. *Frontiers in Immunology*, 11 :892, 2020.

- [143] Véronique Lucas-Gabrielli and Catherine Mangeney. Comment améliorer les mesures d'accessibilité aux soins pour mieux cibler les zones sous-denses? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 67 :S25–S32, 2019.
- [144] Véronique Lucas-Gabrielli, Clément Nestrigue, and Magali Coldefy. Analyse de sensibilité de l'Accessibilité potentielle localisée (APL). Technical report, IRDES, 02 2016.
- [145] Wei Luo and Tara Whippo. Variable catchment sizes for the two-step floating catchment area (2SFCA) method. *Health & Place*, 18(4) :789–795, July 2012.
- [146] Michael T. Marsh and David A. Schilling. Equity measurement in facility location analysis : A review and framework. *European Journal of Operational Research*, 74(1) :1–17, April 1994.
- [147] Inmaculada Martinez-Zarzoso and Felicitas Nowak-Lehmann. Augmented Gravity Model : An Empirical Application to Mercosur-European Union Trade Flows. *Journal of Applied Economics*, 6(2) :291–316, November 2003. Publisher : Routledge _eprint : <https://doi.org/10.1080/15140326.2003.12040596>.
- [148] Zahra Mastaneh, Farkhondeh Asadi, Reza Rabiei, Azamossadat Hoseini, and Hamid Moghadasi. National Transplant Network Information System of US and England. *J Transplant Technol Res*, 7(173) :2161–0991, 2017.
- [149] Robert M. Merion, Douglas E. Schaubel, Dawn M. Dykstra, Richard B. Freeman, Friedrich K. Port, and Robert A. Wolfe. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5(2) :307–313, February 2005.
- [150] Natalia Miranda-Utrera, José Medina-Polo, Manuel Pamplona, Federico de la Rosa, Alfredo Rodríguez, José M. Duarte, Juan B. Passas, Alonso Mateos-Rodríguez, Rafael Díaz, and Amado Andrés. Donation after cardiac death : results of the SUMMA 112 – Hospital 12 de Octubre Program. *Clinical Transplantation*, 27(2) :283–288, 2013. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ctr.12071>.
- [151] Valérie Moal and Corinne Antoine. Kidney transplantation from Maastricht III donors after circulatory death, overview of the situation in France. *Soins; la revue de reference infirmiere*, 63(826) :36–38, June 2018.
- [152] Véronique Mondou. Daily mobility and adequacy of the urban transportation network a gis application. *Cybergeo : European Journal of Geography*, 2001.
- [153] Gaspard Monge. Mémoire sur la théorie des déblais et des remblais. *Histoire de l'Académie Royale des Sciences de Paris*, 1781.
- [154] Joshua J. Mooney, Jay Bhattacharya, and Gundeep S. Dhillon. Effect of broader geographic sharing of donor lungs on lung transplant waitlist outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(2) :136–144, February 2019.
- [155] Vito Muggeo. Segmented : An R Package to Fit Regression Models With Broken-Line Relationships. *R News*, 8 :20–25, 2008.

- [156] Peter O Muller and others. Industrial location : An economic geographical analysis : David M. Smith, (New York and elsewhere, John Wiley and Sons, Inc., 1971, xii and 553 pp., maps, diagrams, tables, notes, preface, bibliography, and index. \$14.95). *Regional and Urban Economics*, 1(4) :422–425, 1972.
- [157] Jonathan K. Nelson and Cynthia A. Brewer. Evaluating data stability in aggregation structures across spatial scales : revisiting the modifiable areal unit problem. *Cartography and Geographic Information Science*, 44(1) :35–50, January 2017. Publisher : Taylor & Francis _eprint : <https://doi.org/10.1080/15230406.2015.1093431>.
- [158] M. E. J. Newman. Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23) :8577–8582, June 2006. Publisher : National Academy of Sciences Section : Physical Sciences.
- [159] J. F. Nieto-Ríos, C. L. Ochoa-García, A. Serna-Campuzano, B. Benavides-Hermosa, L. L. Calderón-Puentes, A. Aristizabal-Alzate, C. Ocampo-Kohn, G. Zuluaga-Valencia, and L. M. Serna-Higueta. Time of Cold Ischemia and Delayed Graft Function in a Cohort of Renal Transplant Patients in a Reference Center. *Indian Journal of Nephrology*, 29(1) :8–14, February 2019.
- [160] Candace I. J. Nykiforuk and Laura M. Flaman. Geographic Information Systems (GIS) for Health Promotion and Public Health : A Review. *Health Promotion Practice*, 12(1) :63–73, January 2011. Publisher : SAGE Publications.
- [161] Sanna op den Dries, Michael E. Sutton, Ton Lisman, and Robert J. Porte. Protection of Bile Ducts in Liver Transplantation : Looking Beyond Ischemia. *Transplantation*, 92(4) :373–379, August 2011.
- [162] G. Opelz, T. Wujciak, B. Döhler, S. Scherer, and J. Mytilineos. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Reviews in immunogenetics*, 1(3) :334–342, January 1999.
- [163] S. Openshaw. Insoluble problems in shopping model calibration when the trip pattern is not known. *Regional Studies*, 7(4) :367–371, December 1973.
- [164] S Openshaw. Calibration and behaviour of some shopping models. In *Proceedings of PTRC Summer Annual Meeting, University of Warwick*. Planning and Transportation Research and Computation Company Limited London, 1974.
- [165] Stan Openshaw. Some theoretical and applied aspects of spatial interaction shopping models. volume CATMOG #4, Norwhich, Eng., 1975. Geo. Abstracts Ltd.
- [166] Stan Openshaw. The modifiable areal unit problem. *Quantitative geography : A British view*, pages 60–69, 1981. Publisher : Routledge and Kegan Paul, Andover.
- [167] Daniel Parrochia. Pour une théorie de la relativité géographique (Vers une généralisation du modèle gravitaire). *Cybergeo : European Journal of Geography*, May 2006. Publisher : CNRS-UMR Géographie-cités 8504.

- [168] Anjana Pillai, Thomas Couri, and Michael Charlton. Liver Allocation Policies in the USA : Past, Present, and the Future. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(4) :985–992, April 2019.
- [169] M. Poljak and A. Šterbenc. Use of drones in clinical microbiology and infectious diseases : current status, challenges and barriers. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(4) :425–430, April 2020.
- [170] R N H Pugh, I M Murray-Lyon, J L Dawson, M C Pietroni, and Roger Williams. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60(8) :646–649, August 1973.
- [171] Denise Pumain. Hypergéó : définition de la géographie, August 2006.
- [172] Denise Pumain and Thérèse Saint-Julien. *Analyse spatiale : Les interactions*. Armand Colin, 2010. Google-Books-ID : y5arYgEACAAJ.
- [173] Denise Pumain and Thérèse Saint-Julien. *Analyse spatiale : Les localisations*. Armand Colin, August 2010. Google-Books-ID : qzCuYWvWc74C.
- [174] E. G. Ravenstein. The Laws of Migration. *Journal of the Statistical Society of London*, 48(2) :167–235, 1885. Publisher : [Royal Statistical Society, Wiley].
- [175] William F. Rayburn, Michael E. Richards, and Erika C. Elwell. Drive Times to Hospitals With Perinatal Care in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 119(3) :611–616, March 2012.
- [176] William John Reilly. *The law of retail gravitation*. WJ Reilly, 1931.
- [177] DC Rich. Population potential, potential transportation cost and industrial location. *Area*, pages 222–226, 1978.
- [178] Gabriel Richet. Hamburger’s Achievement with Early Renal Transplants. *American Journal of Nephrology*, 17(3-4) :315–317, 1997. Publisher : Karger Publishers.
- [179] Igor B. Rogozin and Youri I. Pavlov. Theoretical analysis of mutation hotspots and their DNA sequence context specificity. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 544(1) :65–85, September 2003.
- [180] L. Rydberg. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfusion Medicine*, 11(4) :325–342, 2001. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-3148.2001.00313.x>.
- [181] Gérard Salem. Géographie de la santé, santé de la géographie. *Espace Populations Sociétés*, 13(1) :25–30, 1995.
- [182] Gérard Salem. *La santé dans la ville : géographie d’un petit espace dense : Pikine (Sénégal)*. KARTHALA Editions, 1998.
- [183] Harvey M. Salkin and Cornelis A. De Kluyver. The knapsack problem : A survey. *Naval Research Logistics Quarterly*, 22(1) :127–144, 1975. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/nav.3800220110>.

- [184] Marcelo S. Sampaio, Bhavna Chopra, Amy Tang, and Kalathil K. Sureshkumar. Impact of cold ischemia time on the outcomes of kidneys with Kidney Donor Profile Index superior or equal to 85retrospective study. *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 31(7) :729–738, July 2018.
- [185] Joseph Scalea, Tony Pucciarella, Tara Talaie, Stephen Restaino, Cinthia Drachenberg, Charlie Alexander, Talal Qaoud, Rolf Barth, Norman Wereley, and Matthew Scassero. Successful Implementation of Unmanned Aircraft Use for Delivery of a Human Organ for Transplantation. *Annals of Surgery*, Publish Ahead of Print, October 2019.
- [186] Joseph R. Scalea, Stephen Restaino, Matthew Scassero, Stephen T. Bartlett, and Norman Wereley. The final frontier? Exploring organ transportation by drone. *American Journal of Transplantation*, 19(3) :962–964, 2019. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.15113>.
- [187] Joseph R Scalea, Stephen Restaino, Matthew Scassero, Gil Blankenship, Stephen T Bartlett, and Norman Wereley. An Initial Investigation of Unmanned Aircraft Systems (UAS) and Real-Time Organ Status Measurement for Transporting Human Organs. *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*, 6 :4000107–4000107, November 2018. Publisher : IEEE.
- [188] Clara Schmitt and Denise Pumain. Modélographie multi-agents de la simulation des interactions sociétés-environnement et de l'émergence des villes. *Cybergeo : European Journal of Geography*, April 2013. Publisher : CNRS-UMR Géographie-cités 8504.
- [189] David Schoenfeld. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69(1) :239–241, 1982.
- [190] L. Scrucca, A. Santucci, and F. Aversa. Competing risk analysis using R : an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 40(4) :381–387, August 2007.
- [191] Timothy (Timothy Edward) Scully. *Redesigning liver allocation regions through optimization*. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2017.
- [192] Filippo Simini, Marta C. González, Amos Maritan, and Albert-László Barabási. A universal model for mobility and migration patterns. *Nature*, 484(7392) :96–100, April 2012. Bandiera_abtest : a Cg_type : Nature Research Journals Number : 7392 Primary_atype : Research Publisher : Nature Publishing Group Subject_term : Ecology;Physics Subject_term_id : ecology;physics.
- [193] Jonathan P. Singer and Lianne G. Singer. Quality of Life in Lung Transplantation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 34(3) :421–430, June 2013. Publisher : Thieme Medical Publishers.
- [194] Jules Sion. LES POPULATIONS DE L'INDE D'APRÈS LES DERNIERS RECENSEMENTS (Premier article). *Annales de Géographie*, 35(196) :330–351, 1926. Publisher : Armand Colin.

- [195] Beate Smeritschnig, Peter Jaksch, Alfred Kocher, Gernot Seebacher, Clemens Aigner, Samy Mazhar, and Walter Klepetko. Quality of life after lung transplantation : A cross-sectional study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(4) :474–480, April 2005.
- [196] Michael J. De Smith, Michael F. Goodchild, and Paul Longley. *Geospatial Analysis : A Comprehensive Guide*. Winchelsea Press, June 2018.
- [197] Jacqueline M. Smits, George Nossent, Patrick Evrard, György Lang, Christiane Knoop, Johanna M. Kwakkel-van Erp, Frank Langer, Rene Schramm, Ed van de Graaf, Robin Vos, Geert Verleden, Benoit Rondelet, Daniel Hofer, Rogier Hoek, Konrad Hoetzenecker, Tobias Deuse, Agita Streliece, Dave Green, Erwin de Vries, Undine Samuel, Guenther Laufer, Roland Buhl, Christian Witt, and Jens Gottlieb. Lung allocation score : the Eurotransplant model versus the revised US model – a cross-sectional study. *Transplant International*, 31(8) :930–937, 2018.
_eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tri.13262>.
- [198] John Snow. *On the Mode of Communication of Cholera*. John Churchill, 1855.
- [199] Stephanie J. Snow. John Snow : the making of a hero? *The Lancet*, 372(9632) :22–23, July 2008.
Publisher : Elsevier.
- [200] Jon J. Snyder, Nicholas Salkowski, Andrew Wey, Joshua Pyke, Ajay K. Israni, and Bertram L. Kasiske. Organ distribution without geographic boundaries : A possible framework for organ allocation. *American Journal of Transplantation*, 18(11) :2635–2640, 2018.
- [201] Maximilien Sorre. Complexes pathogènes et géographie médicale. *Annales de géographie*, 42(235) :1–18, 1933.
Publisher : Persée - Portail des revues scientifiques en SHS.
- [202] James E. Stahl, Nan Kong, Steven M. Shechter, Andrew J. Schaefer, and Mark S. Roberts. A Methodological Framework for Optimally Reorganizing Liver Transplant Regions , A Methodological Framework for Optimally Reorganizing Liver Transplant Regions. *Medical Decision Making*, 25(1) :35–46, January 2005.
- [203] James E. Stahl, Jennifer E. Kreke, Fawaz Ali Abdul Malek, Andrew J. Schaefer, and Joseph Vacanti. Consequences of Cold-Ischemia Time on Primary Nonfunction and Patient and Graft Survival in Liver Transplantation : A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 3(6) :e2468, June 2008.
Publisher : Public Library of Science.
- [204] John Q Stewart. An inverse distance variation for certain social influences. *Science*, 93(2404) :89–90, 1941.
- [205] William Nigel Strang, Philippe Tuppin, Alain Atinault, and Christian Jacquelinet. The French organ transplant data system. *Studies in Health Technology and Informatics*, 116 :77–82, 2005.
- [206] S. M. Studer, R. D. Levy, K. McNeil, and J. B. Orens. Lung transplant outcomes : a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *European Respiratory Journal*, 24(4) :674–685, October 2004.
Publisher : European Respiratory Society Section : Series.

- [207] Shannon Stunden Bower. Tools for Rational Development : The Canada Land Inventory and the Canada Geographic Information System in Mid-twentieth century Canada. *Scientia Canadensis : Canadian Journal of the History of Science, Technology and Medicine / Scientia Canadensis : revue canadienne d'histoire des sciences, des techniques et de la médecine*, 40(1) :44–75, 2018. Publisher : CSTHA/AHSTC.
- [208] A. R. Tambur, B. Audry, C. Antoine, C. Suberbielle, D. Glotz, and C. Jacquelinet. Harnessing Scientific and Technological Advances to Improve Equity in Kidney Allocation Policies. *American Journal of Transplantation*, 17(12) :3149–3158, 2017. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.14389>.
- [209] Peter J. Taylor. Distance Transformation and Distance Decay Functions. *Geographical Analysis*, 3(3) :221–238, 1971.
- [210] K. Tazarourte, D. Sapir, F. X. Laborne, N. Briole, J. Y. Letarnec, A. Atchabahian, J. F. Cornu, M. Monchi, P. Jabre, and X. Combes. Refractory cardiac arrest in a rural area : mechanical chest compression during helicopter transport. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(1) :71–76, January 2013.
- [211] Marta Tejedor, Nazia Selzner, and Marina Berenguer. Are meld and meldna still reliable tools to predict mortality on the liver transplant waiting list? *Transplantation*, pages 10–1097.
- [212] Olivier Thauant, Camille Legeai, Dany Anglicheau, Lionel Couzi, Gilles Blancho, Marc Hazzan, Myriam Pastural, Emilie Savoye, Florian Bayer, Emmanuel Morelon, Yann Le Meur, Olivier Bastien, Sophie Caillard, Olivier Thauant, Emmanuel Morelon, Charlene Levi, Fanny Buron, Alice Koenig, Thomas Barba, Sophie Caillard, Bruno Moulin, Samira Fafi-Kremer, Marc Hazzan, Anglicheau Dany, Alexandre Hertig, Jérôme Turret, Benoit Barrou, Lionel Couzi, Pierre Merville, Anna Kaminski, Valérie Moal, Tristan Legris, Pierre-François Westeel, Maïté Jaureguy, Luc Frimat, Didier Ducloux, Jamal Bamoulid, Dominique Bertrand, Michel Tsimaratos, Florentine Garaix-Gilardo, Jérôme Dumortier, Sacha Mussot, Antoine Roux, Laurent Sebbag, Yannick Le Meur, Gilles Blancho, Christophe Masset, Nassim Kamar, Héléne Francois, Eric Rondeau, Nicolas Bouvier, Christiane Mousson, Matthias Buchler, Philippe Gatault, Jean-François Augusto, Agnès Duveau, Cécile Vigneau, Marie-Christine Morin, Jonathan Chemouny, Leonard Golbin, Philippe Grimbert, Marie Matignon, Antoine Durrbach, Clarisse Greze, Renaud Snanoudj, Charlotte Colosio, Betoul Schwartz, Paolo Malvezzi, Christophe Mariat, Antoine Thierry, Moglie Le Quintrec, Antoine Sicard, Jean Philippe Rerolle, Anne-Élisabeth Heng, Cyril Garrouste, Henri Vacher Coponat, Éric Epailly, Olivier Brugiere, Sébastien Dharancy, Éphrem Salame, and Faouzi Saliba. Impact of the COVID-19 epidemic on the mortality of kidney transplant recipients and candidates in a French Nationwide registry study. *Kidney International*, 98(6) :1568–1577, December 2020.
- [213] W. R. Tobler. A Computer Movie Simulating Urban Growth in the Detroit Region. *Economic Geography*, 46(sup1) :234–240, June 1970. Publisher : Routledge _eprint : <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2307/143141>.

- [214] Santiago Tome, Jennifer T. Wells, Adnan Said, and Michael R. Lucey. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *Journal of Hepatology*, 48(4) :567–577, April 2008.
- [215] Paul M. Torrens. Agent-based Models and the Spatial Sciences. *Geography Compass*, 4(5) :428–448, 2010. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-8198.2009.00311.x>.
- [216] Eishi Totsuka, John J. Fung, Ming-Che Lee, Tomohiro Ishii, Minoru Umehara, Youko Makino, Tung-Huei Chang, Yoshikazu Toyoki, Shunji Narumi, Kenichi Hakamada, and Mutsuo Sasaki. Influence of Cold Ischemia Time and Graft Transport Distance on Postoperative Outcome in Human Liver Transplantation. *Surgery Today*, 32(9) :792–799, September 2002.
- [217] Laurent Tritsch, Denis Rohmer, Lara Diebold, Michael Simon, Marc Frantz, Thierry Hautmann, Yves Krebs, Nicolas Stock, and Edma Benhassine. Transferts hélicoptérés interhospitaliers de patients atteints de COVID-19 : expérience du SDIS du Bas-Rhin. *Me ´decine De Catastrophe, Urgences Collectives*, 4(3) :181–186, September 2020.
- [218] Christoph Tschuor, Alberto Ferrarese, Christoph Kuemmerli, Philipp Dutkowski, Patrizia Burra, Pierre-Alain Clavien, Javier Lendoire, Oscar Inventarza, Michael Crawford, Wellington Andraus, Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque, Roberto Hernandez-Alejandro, M. Katherine Dokus, Koji Tomiyama, Shusen Zheng, Gabriel Jaime Echeverri, Pavel Taimr, Jiri Fronck, Marieke de Rosner-van Rosmalen, Serge Vogelaar, Mickael Lesurtel, Jean-Yves Mabrut, Sanjay Nagral, Farzad Kakaei, Seyed Ali Malek-Hosseini, Hiroto Egawa, Alan Contreras, Jaroslaw Czerwinski, Teresa Danek, Hugo Pinto-Marques, Sergey V. Gautier, Artem Monakhov, Espen Melum, Bo-Göran Ericzon, Koo Jeong Kang, Myoung Soo Kim, Patricia Sanchez-Velazquez, Christian Eugen Oberkofler, Beat Müllhaupt, Michael Linecker, Dilmurodjon Eshmuminov, Lukasz Filip Grochola, Zhoulon Song, Patryk Kambakamba, Chao-Long Chen, Mehmet Haberal, Sezai Yilmaz, Ian A. C. Rowe, and Philipp Kron. Allocation of liver grafts worldwide – Is there a best system? *Journal of Hepatology*, 71(4) :707–718, October 2019.
- [219] Nadine Uehlinger. Organ transplantation in Switzerland : impact of the new transplant law on cold ischaemia time and organ transports. *Swiss medical weekly*, 140(1516), 2010. Publisher : EMH Media.
- [220] Hiroyuki Usui and Yasushi Asami. An evaluation of road network patterns based on the criteria for fire-fighting. *Cybergeo : European Journal of Geography*, 2011.
- [221] Eren Usul, Anil Gökçe, Afşin Emre Kayipmaz, and Semih Korkut. Organ Transplantation in Turkey : Experience of Organ Transportation by Airway. *International Journal of Transplantation Research and Medicine*, 6 :057, 2020.
- [222] Fernando Valderrábano, Rosa Jofre, and Juan M. López-Gómez. Quality of life in end-stage renal disease patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(3) :443–464, September 2001.
- [223] María Jesús Valero-Masa, Francisco González-Vílchez, Luis Almenar-Bonet, Maria G. Crespo-Leiro, Nicolás Manito-Lorite, Jose Manuel Sobrino-Márquez, Manuel Gómez-Bueno, Juan F. Delgado-Jiménez, Félix Pérez-Villa, Vicens Brossa Loidi, José María Arizón-el Prado, Beatriz

- Díaz Molina, Luis de la Fuente-Galán, Ana Portoles Ocampo, Iris P. Garrido Bravo, Gregorio Rábago-Juan Aracil, and Manuel Martínez-Sellés. Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry. *International Journal of Cardiology*, 319 :14–19, November 2020.
- [224] Srinivasan Venkatramanan, Bryan Lewis, Jiangzhuo Chen, Dave Higdon, Anil Vullikanti, and Madhav Marathe. Using data-driven agent-based models for forecasting emerging infectious diseases. *Epidemics*, 22 :43–49, March 2018.
- [225] Paul Vidal de La Blache. *La géographie humaine : ses rapports avec la géographie de la vie*. s.n., S.l, France, 1903.
- [226] Jean-François Viel, Côme Daniau, Sarah Gorla, Pascal Fabre, Perrine de Crouy-Chanel, Erik-André Sauleau, and Pascal Empereur-Bissonnet. Risk for non Hodgkin's lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators. *Environmental Health*, 7(1) :51, October 2008.
- [227] Emmanuel Vigneron. La géographie de la santé : un agenda qui se précise. *Espace Populations Sociétés*, 13(1) :31–41, 1995. Publisher : Persée-Portail des revues scientifiques en SHS.
- [228] David Weill, Christian Benden, Paul A. Corris, John H. Dark, R. Duane Davis, Shaf Keshavjee, David J. Lederer, Michael J. Mulligan, G. Alexander Patterson, Lianne G. Singer, Greg I. Snell, Geert M. Verleden, Martin R. Zamora, and Allan R. Glanville. A consensus document for the selection of lung transplant candidates : 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(1) :1–15, January 2015.
- [229] Eric S. Weiss, Jeremiah G. Allen, Arman Kilic, Stuart D. Russell, William A. Baumgartner, John V. Conte, and Ashish S. Shah. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(3) :266–273, March 2012.
- [230] Russell Wiesner, Erick Edwards, Richard Freeman, Ann Harper, Ray Kim, Patrick Kamath, Walter Kremers, John Lake, Todd Howard, Robert M. Merion, Robert A. Wolfe, and Ruud Krom. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1) :91–96, January 2003.
- [231] Paul Wilkinson, Christopher Grundy, Megan Landon, and Simon Stevenson. GIS in Public Health. In *GIS And Health*. CRC Press, 1998. Num Pages : 12.
- [232] Jonathan Winburn. *The Realities of Redistricting : Following the Rules and Limiting Gerrymandering in State Legislative Redistricting*. Lexington Books, 2008. Google-Books-ID : MPuJGLJWtQ8C.
- [233] George Kingsley Zipf. The p 1 p 2/d hypothesis : on the intercity movement of persons. *American sociological review*, 11(6) :677–686, 1946.

Titre : Apport de la géographie de la santé et de la modélisation spatiale aux problématiques d'attribution des organes en transplantation

Mots clés : Transplantation, Santé Publique, Attribution des organes, Modélisation spatiale, Géographie de la Santé, Géomatique

Résumé : L'attribution des greffons en transplantation est un processus complexe et sensible du fait du risque vital pour les patients. Les systèmes d'attribution font des compromis entre des critères contradictoires d'efficacité, d'équité et de faisabilité. Ces critères sont de nature variée : médicaux, sociétaux, logistiques, organisationnels et économiques. Selon les organes, l'allocation peut se faire au patient en fonction d'un score ou à l'équipe, qui sélectionne le receveur dans sa liste. L'attribution est combinée à un modèle géographique discret (une zone) ou continu (la distance entre les hôpitaux). Le modèle géographique le plus fréquent est historiquement pragmatique : attribution locale, puis, en l'absence de receveur local, régional puis national. Son articulation empirique avec les besoins de santé des malades ne permet pas

une utilisation optimale de la ressource rare que représentent les greffons. L'optimisation du processus d'attribution nécessite de formaliser l'interaction entre le degré d'urgence et de priorisation d'un patient avec les dimensions géographiques des contraintes logistiques (transports), organisationnelles, médico-économiques et physiologiques (durée d'ischémie froide) du prélèvement. Cela nécessite aussi de mieux prendre en compte les variations géographiques des besoins de santé de population et des activités de prélèvements. Cette thèse montre comment l'optimisation des modèles géographiques peut améliorer l'efficacité et l'équité d'accès aux greffons. Elle explore aussi à l'aide des SIG de nouveaux vecteurs de transports, l'hélicoptère et le drone, afin de réduire la durée d'ischémie froide.

Title : Health geography and spatial modelling contribution to organ allocation challenges in transplantation

Keywords : Transplantation, Public health, Organ allocation, Spatial Modeling, Health Geography, Geomatics

Abstract : Organ allocation in transplantation is a complex and sensitive issue due to patients' life-threatening condition. Existing allocation systems still achieve a compromise between efficiency, equity and feasibility. These criteria can be either medical, societal, economic, organizational, or logistical. They may be evidence-based or simply pragmatic. As to offer the most relevant and fair supply to involved populations' health needs, patient-based allocation is preferred to centre-based allocation systems. Allocation systems usually combine allocation priorities for certain categories of patients and allocation scores for the others. Organ allocation is always combined with a geographic model taking into account the travel from the procurement centre to the transplant centre. The most common geographic model

is historically pragmatic : proximity then regional and finally national allocation. Its empirical articulation with patients' health requirements does not allow optimal use of organs. The optimization of the organ allocation process requires to formalize interaction between the degree of urgency and prioritization of a patient with the geographical dimensions of logistical, organizational, economical and physiological constraints (cold ischemia time) of organ procurement. Furthermore, geographical variations in the population epidemiology's may also be integrated. This thesis explores how geography can improved survival and equity by optimizing discrete and continuous distance in organ allocations rules and by exploring new ways to reduce cold ischemia times using GIS for helicopters and drones shipments simulations.