

## Utilisation d'un modèle gravitaire pour l'attribution des greffons hépatiques

**Florian Bayer** florian.bayer@gmail.com,  
**Christian Jacquelinet** christian.jacquelinet@biomedecine.fr,  
**Benoît Audry, Corinne Antoine**

Agence de la biomédecine, 1 avenue du stade de France, 93212 Saint-Denis La Plaine

### Introduction

#### Le contexte médical

L'attribution des greffons prélevés chez des personnes décédées en état de mort encéphalique est un processus complexe situé à l'interface entre le prélèvement et la greffe d'organes. Les lois de bioéthique chargent l'Agence de biomédecine (Abm) de la bonne application des règles de répartition des organes et de la gestion de la Liste Nationale d'Attente.

Dans le cas des organes vitaux, l'absence de greffon disponible en temps et en heure pour un malade conduit soit à son décès soit à son retrait de liste d'attente, son état n'étant plus compatible avec la greffe. L'attribution des greffons est donc une problématique sensible, impliquant de solides garanties en termes de justice et de transparence. Sa mise en œuvre relève le plus souvent d'un compromis entre efficacité, équité et faisabilité.

Un travail associant l'ensemble des équipes de greffe de foie et l'Abm a été mené depuis 2005 pour moderniser le système d'at-

tribution des greffons hépatiques et affiner les critères de choix des receveurs en présence d'un greffon proposé. Cette réflexion a conduit à étudier l'intérêt d'un Score d'attribution des greffons selon différentes modalités d'application : nationale d'emblée, ou bien locale puis nationale. Promouvoir une politique d'attribution optimisant le « juste à temps » nécessitait, en effet, la mise en place d'un système d'aide à la décision capable d'identifier face à un donneur hépatique potentiel le ou les meilleurs receveurs possibles.

La plate-forme de simulation actuellement utilisée pour l'attribution des reins [1] a été adaptée pour évaluer différents scénarios de répartition des greffons hépatiques utilisant un score d'attribution capable de prendre en compte simultanément la gravité du malade, sa durée d'attente et le type d'indication (cancer, cirrhose, maladies hépatiques et métaboliques non cirrhotiques) ainsi que la distance entre centre de prélèvement et centre de greffe.

Les simulations réalisées ont montré qu'une redistribution

pertinente des greffons serait très prometteuse : réduction de 89 % des greffes « prématurées », réduction de 25 % des décès en liste d'attente. Il s'agit là de critères majeurs d'efficacité de la répartition qui ne permettraient pas de rester dans le *statu quo* très longtemps.

### Le système actuel du Score foie

Le score foie a été conçu [2] :

- pour offrir des critères d'accès à la greffe adaptés à la maladie initiale : MELD pour les cirrhotiques, durée d'attente (DA) pour les hépatocarcinomes (CHC) en fonction du stade TNM et pour les maladies hépatiques et métaboliques non cirrhotiques (MHNC) dont le pronostic en liste d'attente n'est pas mesuré par le MELD, et pour les retransplantations (ReTx) non urgentes ;
- sans négliger les aspects logistiques comme la distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe (DLPG) et la situation frontalière de l'équipe (EQP).

En l'absence de malade urgent prioritaire, tout greffon est proposé au malade ayant le score plus élevé.

S'il s'agit d'un greffon prélevé localement, le score s'applique aux malades de la liste locale comme une aide au choix, sinon, le score s'applique à l'ensemble de la liste nationale d'attente et sélectionne les malades pour lesquels les propositions seront transmises aux équipes selon le rang de classement des malades.

### Les paramètres de santé

Le Score foie est une somme de composantes, chacune résultant du produit d'un poids et d'une fonction variant de 0 à 100 % :

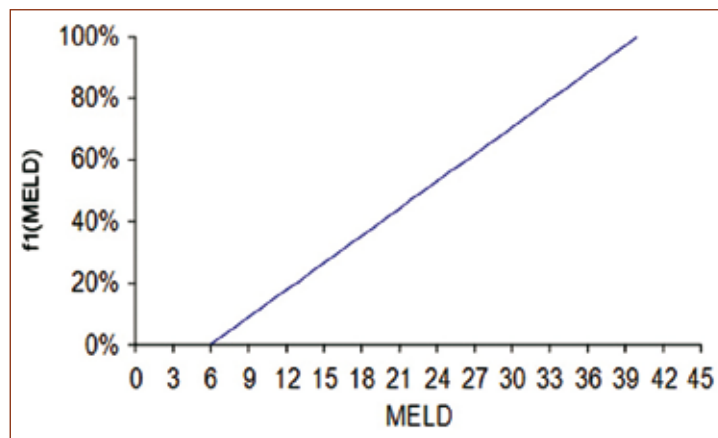


Figure 1 - Évolution du pourcentage des points accordés à la composante en fonction du MELD. Un malade avec un MELD à 6 se voit attribuer 0 % des 1 000 points accordés à la composante. Un malade avec un MELD à 40 aura 100 % des 1 000 points accordés.

$$\begin{aligned} \text{Score Foie} = & 1000.f_1(\text{MELD}) \\ & + \text{Si}(\text{CHC TNM1}).200.f_2(\text{DA}; \text{seuil}=12 \text{ mois}) \\ & + \text{Si}(\text{CHC TNM} \geq 2).200.f_2(\text{DA}_R; \text{seuil}=6 \text{ mois}) \\ & + \text{Si}(\text{MHNC}).300.f_2(\text{DA}; \text{seuil}=12 \text{ mois}) \\ & + \text{Si}(\text{ReTx}).80.f_2(\text{DA}; \text{seuil}=6 \text{ mois}) \\ & + \text{Si}(\text{PI}).1000.f_2(\text{DA}; \text{seuil}=0, 3 \text{ ou } 6 \text{ mois}) \\ & + 10.f_3(\text{DA}) \\ & + 300.f_4(\text{DLPG}; \text{Seuil}(K_{\text{EQP}})) \end{aligned}$$

entier. Les variables du MELD calculé sont elles aussi bornées avec une valeur minimale de 4 pour la créatinine et une valeur maximum de 1 pour la bilirubine et l'INR.

### Les composantes basées sur la durée d'attente

#### La composante basée sur le score MELD

Cette composante a pour objectif principal de prendre en compte le risque de décès en liste d'attente pour les malades cirrhotiques. Dans la version actuelle du score foie, cette composante a un poids maximum de 1 000 points qui sont attribués selon une fonction  $f_1$  linéaire croissante du MELD qui varie de 6 à 40. Un malade ayant un score MELD à 6 se verra attribuer 0 % des points donnés à la composante. Un malade ayant un MELD à 40 se verra attribuer 100 % des points. Les trois paramètres servant au calcul du MELD (créatinine, bilirubine, INR) sont récupérés dans le bilan du patient datant de moins de trois mois dans *Cristal*, le système d'information de l'Abm. Les coefficients du MELD ont été convertis pour utiliser des valeurs de bilirubine et de créatinine. Un malade en dialyse se voit affecter la valeur maximale : 4. Toute valeur non renseignée équivaut par défaut

à 1, chiffre qui annule le terme dans lequel il est pris en compte. La mise à jour régulière des items du MELD dans *Cristal* devient une responsabilité importante de l'équipe de greffe. Un audit de la sincérité de ces données sera réalisé chaque année.

Le MELD est calculé selon la formule de l'UNOS avec conversion des coefficients utilisés pour tenir compte des unités de mesure de la créatinine et de la bilirubine exprimées en  $\mu\text{mol/l}$  (voir encadré ci-dessous).

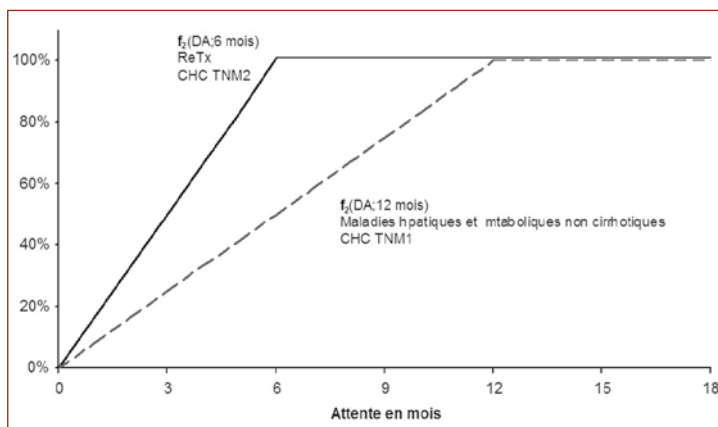
Le MELD utilisé pour l'attribution est borné à 40 : on prend donc la valeur minimale (min) entre 40 et le MELD calculé qui est lui même arrondi pour rester un nombre

$f_2$  est une fonction croissante de la durée d'attente puis en plateau à partir d'un seuil maximum (Seuil DA) où les malades ont 100 % des points accordés à la composante quelle que soit la durée d'attente. Cette fonction cherche à accélérer l'accès à la greffe avant que les malades ne dépassent leur fenêtre de « transplantabilité ».

La durée d'attente est prise en compte de manière différenciée selon la maladie hépatique : les CHC ont 200 points obtenus progressivement en douze mois pour les CHC TNM 1 et six mois pour les CHC TNM 2. Ces points s'ajoutent à ceux obtenus au MELD en cas de cirrhose sous-jacente. Les maladies hépatiques et métaboliques non cirrhotiques

$$\text{MELD} = \min(40, \text{Arrondi}\left(10 \cdot \left( \begin{aligned} & 0,957 \cdot \text{Ln}(\min(\max(0,0113 \cdot \text{CREA}_{\mu\text{mol/L}}, 1), 4)) \\ & + 0,378 \cdot \text{Ln}(\max(0,06 \cdot \text{BILL}_{\mu\text{mol/L}}, 1)) \\ & + 1,12 \cdot \text{Ln}(\max(\text{INR}, 1)) \\ & + 0,643 \end{aligned} \right) \right))$$

$$\min(a; b) = a \text{ si } a \leq b. \max(a; b) = a \text{ si } a \geq b.$$



Évolution du pourcentage des points accordés à la durée d'attente et de la maladie hépatique. Un malade avec un CHC TNM1 se verra offrir après trois mois d'attente 50 % des 200 points actuellement accordés à cette composante. Ces points viendront s'ajouter à ceux obtenus au titre du MELD.

obtiennent jusqu'à 300 points en douze mois. L'accès à la greffe pour cette catégorie de malades va être surveillée, car une bonne part d'entre eux ont un risque de décès en liste d'attente non quantifié par le MELD, généralement normal. Les retransplantations électives se voient offrir 80 points en six mois, en plus de ceux obtenus au MELD.

Pour tous les patients, la fonction durée d'attente  $f_3$  a pour but de départager les patients *ex-æquo*.

#### La gestion de la distance dans le Score Foie : fonction $f_4$

L'objectif de cette fonction est double : réduire la durée d'ischémie froide, c'est-à-dire l'intervalle de temps où le greffon est prélevé et transplanté, mais aussi limiter les déplacements des équipes. Cette distance entre le lieu de prélèvement et le centre de greffe (DLPG) est calculée et l'apport de point lié est une fonction linéairement décroissante avec cependant plusieurs paramètres :

1. Lorsque la DLPG est inférieure à 50 km, 100 % des 300 points sont accordés ;
2. Au delà, la fonction attribue un pourcentage de points décroissant plus ou moins rapide selon un coefficient de pondération K. Ce dernier dépend de l'angle des possibilités de déplacement de

l'équipe : 90° (K=4), 180° (K=3), 270° (K=2) et 360° (K=1). Plus K est grand, moins la perte de points est rapide.

#### Vers une interaction entre donneur, receveur et DLGP au niveau national

La composante basée sur la distance entre le lieu de prélèvement et le centre de greffe remplit parfaitement son rôle, en limitant les déplacements des équipes et donc la durée d'ischémie froide.

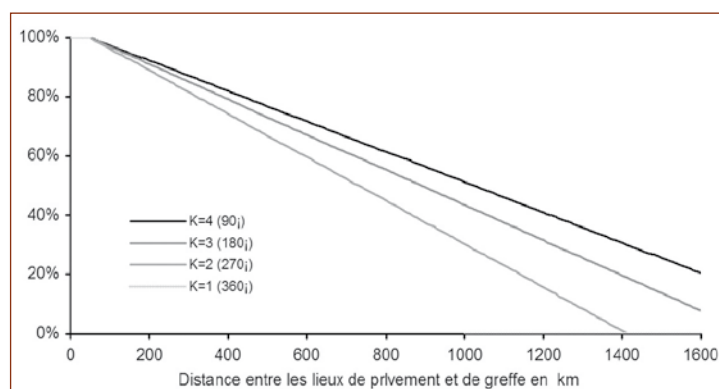
La principale limite de cette fonction est son indépendance vis-à-vis des autres paramètres du score foie. Compte tenu du poids qui y est attribué (300), son influence sur le score national est relative-

ment faible et l'attribution des greffons au niveau local reste encore élevée : l'égalité d'accès à la greffe à l'échelon national en pâtit.

Le but de ce travail est donc de remplacer le modèle géographique dit de priorité locale par un nouveau modèle plus souple, permettant une interaction directe entre la DLGP, l'état de santé du receveur en attente et celui du donneur, qui sont les principaux facteurs de décision de greffe hépatique. L'intention finale étant de réduire l'importance des réseaux de prélèvement dit « locaux ». Ces derniers peuvent parfois privilégier les patients des équipes de greffes de ces réseaux, qui ne sont pas nécessairement dans un état de santé où la transplantation est jugée urgente, au contraire d'autres receveurs potentiels dont le score foie (hors distance) est plus élevé, mais qui ne se trouvent pas dans ces réseaux. C'est donc un problème d'égalité et d'optimisation de l'accès à la greffe hépatique qui se pose.

## Nouvelle gestion de la distance dans le score foie

Pour atteindre ces objectifs, l'utilisation d'outils propres à l'analyse



Évolution du pourcentage des points accordés à la composante en fonction de la distance entre le lieu de prélèvement et de greffe et du coefficient de l'angle des possibilités de déplacement de l'équipe. Les malades dont le lieu de greffe éventuelle est situé à moins de 50 km du lieu de prélèvement se voient offrir 100 % des points accordés à la composante. Au delà, la décroissance est plus rapide pour les équipes en situation centrale.

spatiale et au géomarketing a été privilégiée. À la fois pour leur adaptation à ce type de besoin mais aussi pour leur aspect rationnel et scientifique. Un tour d'horizon des grands outils disponibles a donc été fait afin de sélectionner les plus adaptés.

### Les alternatives possibles pour la gestion de la distance

Deux grands modèles se distinguent en analyse spatiale pour gérer l'allocation de ressources :

- Les modèles de localisation et d'allocation, dont l'objectif principal est l'optimisation géométrique de l'emplacement d'un ou plusieurs individus géographiques. C'est le cas par exemple des outils de localisation optimisant la distance à un ensemble de points (*p-médian* par exemple). Bien que coûteux en terme de calculs, ils se positionnent surtout comme des outils précis et rationnels d'aide à l'implantation ;

- Les modèles gravitaires et d'interactions spatiales, qui, par analogie avec la loi de gravitation, permettent de définir l'attractivité et la zone d'influence d'un ou plusieurs lieux en fonction de la distance et d'une ou plusieurs « masses » (chiffre d'affaires, nombre de ménages, etc.).

C'est ce dernier type de modèle qui a été choisi pour la nouvelle gestion de la distance dans le score foie, car une de ses propriétés est de faire un compromis entre les trois types d'interactions susceptibles d'intervenir dans les principes d'allocation d'un greffon énoncés précédemment :

- L'état de santé du receveur ;
- Certaines caractéristiques du donneur, disponibles au moment de l'attribution de la greffe ;
- La distance.

### Principes des interactions spatiales et du modèle gravitaire

Les modèles gravitaires, en analyse spatiale, permettent de

définir l'intensité des relations entre deux lieux en fonction de différentes masses, pondérées de façon plus ou moins importante selon les cas par la distance. Les trois grands postulats qui définissent cette grandeur sont présentés en figure 4, par ordre d'importance.

Les deux premières propriétés mises en évidence sont les plus intéressantes pour le score foie et font directement référence à la loi de gravitation. L'effet d'appartenance ne présente, en revanche, qu'un intérêt limité car, en France, l'essentiel des greffes hépatiques ne traverse que rarement les frontières. Cependant, il serait à intégrer si l'impact des réseaux locaux de prélèvements était à modéliser.

L'application la plus simple à la géographie de ce modèle (loi de Reilly) peut donc s'exprimer ainsi : *la force d'attraction exercée par un lieu j sur un lieu i est proportionnelle à sa taille (M<sub>j</sub>) et inversement proportionnelle au carré de la distance (D<sub>ij</sub>) qui sépare i de j soit :*

$$A_{ij} = M_j \times M_i / D_{ij}^2$$

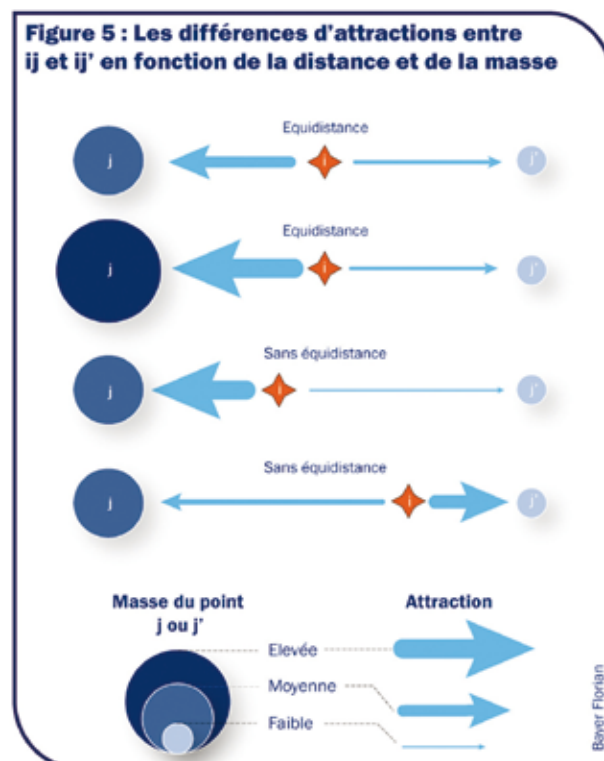
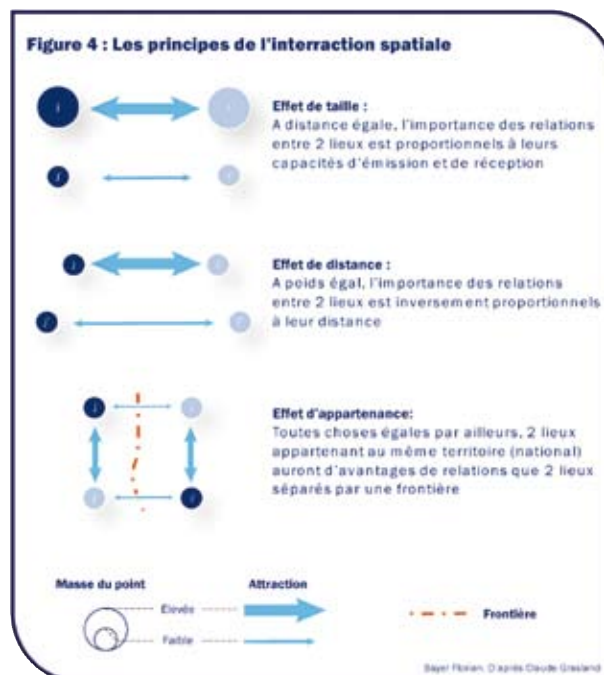
Avec :

A<sub>ij</sub> : l'attractivité qu'exerce le point j sur le point i, M<sub>j</sub> la masse de j, M<sub>i</sub> la masse de i (optionnelle), et D<sub>ij</sub> la distance entre i et j.

Cela signifie qu'une pondération est effectuée entre la masse d'un point j et la distance qui le sépare d'un point i, comme illustré en figure 5.

L'intensité de cette pondération dépend du frein (ou friction) de la distance, à savoir, dans le modèle de Reilly, la puissance au carré sur la distance D<sub>ij</sub>. Ce frein est un paramètre majeur du modèle gravitaire, car il agit directement sur la portée de l'attractivité et peut donc être modifié. S'il est supérieur à 2, la distance compte davantage que l'offre. Exemple le

plus courant, l'achat journalier dans une boulangerie, où l'acheteur se déplace généralement au plus près. À l'inverse, pour un service rare comme un produit de luxe, l'offre compte plus que la distance et plusieurs centaines de kilomètres peuvent être parcourus. Le frein sera alors inférieur à 2.



Ce type de modèle est souvent utilisé pour définir des aires de chalandise concurrentielles, c'est-à-dire les zones susceptibles d'attirer une clientèle. Ce qui n'est pas le cas dans notre approche. Seule la propriété d'attractivité d'un lieu indépendamment des autres est prise en compte. Ainsi pour construire la liste d'attente, le calcul de cette force d'attraction se fait entre le lieu de prélèvement du greffon hépatique et le premier patient au *score foie* hors distance. Une fois le résultat stocké, l'opération se poursuit jusqu'à ce que tous les patients du jour soient passés en revue. Il suffit alors de classer les résultats par ordre décroissant afin d'obtenir la liste ordonnée des receveurs potentiels. Pour information, cette liste est calculée uniquement pour les inscrits du même groupe sanguin que le donneur. De même, le calcul de la distance se fait en fonction de leur lieu d'inscription, donc de l'équipe de greffe, et non par leur domicile.

Les grands principes du modèle gravitaire étant maintenant exposés, la méthodologie générale quand à son intégration au *Score Foie* reste à développer.

## Application du modèle gravitaire au score foie

Le *score foie* étant un outil de décision en constante évolution, son intégration comme élément principal du modèle gravitaire permet de devancer de futurs changements. Mais avant de pouvoir le paramétrer précisément, des choix ont dû être arrêtés pour les différentes composantes.

### Le Score Foie sans sa composante distance comme indicateur de la « masse »

La première de ces composantes est la masse  $M_i$  du receveur. Puisque le but est d'établir une liste d'attente faisant la part entre la distance DLPG et l'état de santé du receveur (et par la suite du donneur), le *score foie* hors distance est l'indicateur actuel le plus adapté. Il correspond à une mesure de la nécessité de greffer rapidement un malade, soit parce qu'il approche de la fin de la période dite de « transplantabilité », soit parce qu'il existe un fort risque de décès en liste d'attente.

Pour l'instant, les facteurs de risque liés au donneur ne sont pas pris en compte lors de l'attribution,  $M_i$  est donc actuellement égal à 1.

### La distance euclidienne mieux adaptée pour le calage du modèle

La seconde composante correspond à la distance DLPG. Dans la version actuelle du *score foie*, cette dernière correspond à une longueur par routes entre centres de communes. Mais pour sa simplicité de calcul et la souplesse qu'elle induit pour le calage du modèle, la solution adoptée a été d'utiliser une distance euclidienne dans un espace isotrope. Elle constitue donc une base solide permettant par la suite de complexifier cette gestion de la distance comme envisagé dans la dernière partie de cette présentation.

### Calage du modèle avec Arcgis et des outils statistiques

La principale étape a consisté à proposer les paramètres du modèle gravitaire, *c'est-à-dire à définir le frein de la distance le plus adapté à l'allocation nationale d'une greffon hépatique.* En géomarketing, cette étape se fait par régression simple ou multiple, puisqu'il s'agit le plus souvent de modéliser la réalité de façon plus ou moins fidèle.

Or, dans notre cas, le but est avant tout de replacer en tête de la liste des receveurs potentiels, dans un état de santé adéquat pour la greffe, malgré une distance relativement élevée au greffon. Mais sans pour autant négliger les malades plus proches mais dans un état moins critique.

La méthodologie pour déterminer le frein de la distance a donc été double. Tout d'abord une approche statistique traditionnelle avec une régression linéaire, puis un affinage grâce à Arcgis et à la plateforme de simulation.

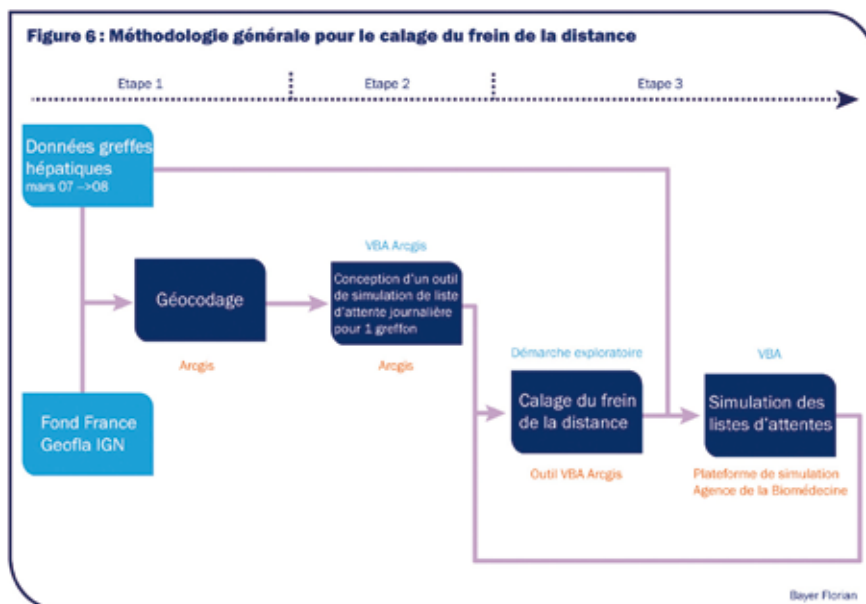


Figure 6.

### Détermination approximative du frein de la distance par régression linéaire

Le but d'une telle opération n'était pas de créer un modèle gravitaire représentatif de la réalité, mais bien de définir le frein de la distance maximum pouvant être atteint.

Un des moyens les plus simples pour y parvenir étant de réaliser une régression simple ou multiple, car le coefficient directeur de l'équation ainsi obtenu correspond au frein de la distance dans le modèle gravitaire.

Pour cela, il a fallu se fonder sur les données observées des greffes au score national entre mars 2007 et mars 2008 (463 greffes). Étant donné le trop grand nombre de paramètres ne pouvant être modélisés de façon précise, comme l'état du greffon ou l'impact d'un éventuel réseau local sur le choix du receveur, cette régression linéaire a été volontairement réalisée de la façon la plus simple possible. Seuls deux paramètres y ont été inclus : la distance entre le donneur et le receveur et le score foie hors distance de ce dernier, afin de ne pas créer de redondances inutiles.

L'équation ainsi obtenue était : **Distance = 0,208 × Score Foie hors distance + 168** pour un coefficient de corrélation R = 0,22 significatif à moins de 1 % mais avec seulement 5 % de la variance expliquée.

Cela était cependant suffisant pour déterminer que le frein de la distance de notre modèle n'allait pas être supérieur à 0,2, le coefficient directeur de la régression linéaire précédente étant associé au frein.

Cette estimation approximative réalisée, le modèle devait être calé de façon précise, mais par des méthodes exploratoires.

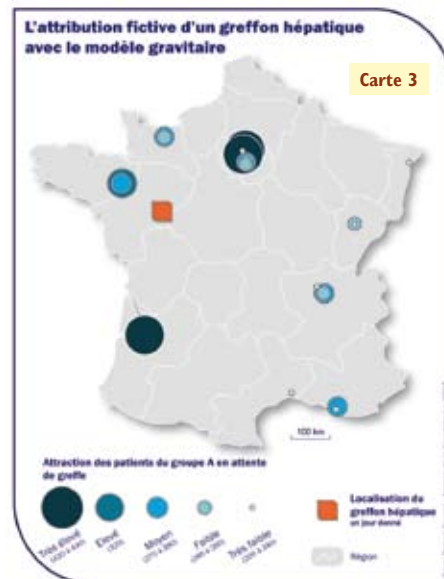
### Affinage du frein de la distance grâce à Arcgis

La finalité du modèle gravitaire appliqué au score foie étant de trouver un compromis entre distance au greffon et l'état de santé du receveur, utiliser un frein de la distance trop proche de la réalité, c'est-à-dire favorisant encore trop le local, n'était pas satisfaisant. Une démarche exploratoire a donc été mise en place, se basant sur des allers-retours entre deux outils distincts : un module VBA Arcgis développé pour l'occasion et la plate-forme de simulation de liste d'attente propre à l'Abm. La méthodologie générale est détaillée figure 6.

Le premier outil sous Arcgis (étape 2) simule la liste d'attente basée sur le modèle gravitaire mais uniquement à un jour donné, en fonction de la localisation géographique d'un greffon choisi par l'utilisateur. Les données utilisées sont celles du score foie hors distance entre mars 2007 et mars 2008. Il permet de définir un frein de la distance de manière plus précise selon les objectifs : des listes d'attente davantage axées sur le local, équilibrées ou nationales.

Une fois ses paramètres définis, le modèle est inclus dans le second outil de simulation, beaucoup plus complet, à savoir celui de l'Abm. Il permet notamment de mesurer les changements induits par la modification de certains paramètres du score foie, ici la gestion de la distance.

Les résultats simulés sont très complets, donnant, par exemple, l'impact des modifications sur les activités des équipes de greffe, du taux d'accès à la greffe en fonction de la distance ou encore de la mortalité en liste d'attente. Ces sorties permettent alors un retour sur les paramètres du modèle sous l'outil VBA Arcgis pour modification si nécessaire et selon les besoins et ainsi de suite.



### Application du modèle gravitaire au score foie

Plusieurs paramètres du modèle ont ainsi été testés, avec des résultats variés selon le frein de la distance, qui s'avère très sensible au vu des faibles « masses » : le score foie allant de 0 à 100 environ. Actuellement, il est égal à 0,125 ce qui est relativement faible au vu des modèles gravitaires utilisés en géomarketing.

L'exemple suivant se base donc sur ce frein à une date donnée. Ces cartes permettent alors de mesurer les changements opérés entre l'utilisation d'un modèle gravitaire et le score foie actuel.

Pour des raisons pratiques seuls vingt scores hors distance ont été représentés, avec des attributions fictives pour des raisons de confidentialité.

La première carte (carte 1) donne un aperçu de la gravité des patients en liste d'attente. Les deux suivantes (cartes 2 et 3) montrent les résultats respectifs pour un greffon se trouvant dans le Pays de la Loire avec le calcul du score foie actuel, puis par le modèle gravitaire. Enfin le tableau compare les deux listes en fonction des rangs obtenus. Il s'agit évidemment d'un exemple fictif, le centre de prélèvement n'est pas spécifié pour respecter l'anonymat du donneur et du receveur.

Ce tableau correspond aux deux listes créées avec l'exemple fictif précédent. Il illustre parfaitement l'ensemble des résultats des simulations effectuées sur la plate-forme de l'Abm, avec deux principaux effets :

- Le premier est que les cas les plus sévères restent en tête de liste quelle que soit la distance

au greffon. Avec cependant une certaine limite en fonction de la DLPG comme le montre le patient de la liste d'attente de Marseille, qui n'a gagné que deux rangs (de 11<sup>ème</sup> à 9<sup>ème</sup>) avec pourtant le 4<sup>ème</sup> score hors distance le plus sévère. En d'autres termes, la distance entre le centre de prélèvement et Marseille a eu un fort impact malgré un score foie hors distance relativement élevé ;

- Le second effet est, quant à lui, propre au modèle gravitaire : il a tendance à ignorer les scores faibles mais proche du greffon et, à l'inverse, à privilégier ceux plus sévères mais à distance raisonnable. C'est par exemple le cas des deux receveurs potentiels de Caen, respectivement 7<sup>ème</sup> (5<sup>ème</sup> pour le Score hors distance) et 11<sup>ème</sup> (8<sup>ème</sup>) au profit de Lyon HEH 1 et 2 qui se retrouvent 8<sup>ème</sup> (15<sup>ème</sup>) et 10<sup>ème</sup> (16<sup>ème</sup>). Toutefois les malades proches et relative-

**Comparaison des listes d'attentes fictive en fonction du Score Foie et du modèle gravitaire (frein à 0,125) pour un greffon dans le Pays de la Loire**

Centre de greffe du receveur i	Rang Score Foie hors distance	Rang modèle gravitaire (MG)	Rang Score Foie (SF)	Différence rang (SF - MG)
Bordeaux	1	1	1	0
Paris Cochin	2	2	2	0
Paris Saint Antoine	3	3	3	0
Rennes 1	6	4	4	0
Paris Paul Brousse 1	7	5	7	+2
Rennes 2	11	6	6	0
Caen 1	10	7	5	-2
Lyon HEH 1	5	8	15	+7
Marseille Conception 1	4	9	11	+2
Lyon HEH 2	8	10	16	+6
Caen 2	12	11	8	-3
Besançon 1	9	12	10	-2
Paris Paul Brousse 2	13	13	9	-4
Paris Paul Brousse 3	15	14	12	-2
Paris Pitié-Salpêtrière	17	15	13	-2
Strasbourg	14	16	14	-2
Lyon Croix Rousse	18	17	20	+3
Montpellier	16	18	18	0
Besançon 2	20	19	17	-2
Marseille Conception 2	19	20	19	-1

ment graves ont toujours autant d'importance (Caen 1 ou Rennes 1 et 2).

Ce dernier effet est d'ailleurs directement lié au frein de la distance et, à ce jour, le nouvel objectif est d'augmenter légèrement l'attractivité au local, tout en veillant à ne pas léser les cas les plus critiques situés à plus grande distance. D'autres pistes d'amélioration du modèle sont donc étudiées et comparées aux paramètres actuels.

## Discussions et perspectives

L'utilisation du modèle gravitaire pour optimiser la liste d'attente en greffe hépatique semble donc être un bon compromis entre allocation proche et lointaine. Sa modularité est un facteur d'évolution et l'ensemble des interactions nécessaires à l'attribution d'un greffon peuvent y être prises en compte : gestion de la distance, état de santé du receveur mais aussi certaines caractéristiques liées au donneur.

### La prise en compte de l'état de santé du donneur

Trois grandes alternatives (parfois complémentaires) ont été envisagées et déjà introduites en attente d'informations permettant de quantifier l'état du greffon.

Greffer un malade à risque avec le foie d'un donneur à risque peut être un facteur d'échec de la greffe. Proposer ce greffon à des patients moins sévères et/ou moins éloignés pour réduire le temps d'ischémie froide devenant alors une solution. Le modèle développé peut donc prendre en compte ce facteur en incluant l'état de santé du donneur  $M_i$  :

$$A_{ij} = M_i \times M_j / D_{ij}^{0,125}$$

Ou bien en ajoutant « l'utilité »  $\beta$  afin de privilégier certains receveurs ou non :

$$A_{ij} = M_j^\beta / D_{ij}^{0,125}$$

Ainsi qu'une fonction  $\Delta$  pondérant le frein de la distance en fonction de l'état du greffon :

$$A_{ij} = M_j / D_{ij}^{\Delta(0,125)}$$

Reste alors à définir la meilleure manière de quantifier l'état de santé du donneur et non plus uniquement celui du receveur.

### Des gestions de la distance alternatives

L'autre point d'entrée du modèle gravitaire concerne la DLPG. Dans le score foie actuel, les distances sont calculées en fonction du plus court trajet par route entre les centres des communes. La fonction de la distance actuelle est donc plutôt adaptée aux déplacements locaux par transport routier. En revanche pour les longs trajets, ce type d'approche est biaisé, du fait que le transport du greffon pour les longues distances se fait en priorité par avion ou TGV et uniquement de jour pour ce dernier. C'est donc la distance temps qui prime dans ce cas.

### Utilisation de la distance temps

Utiliser ce type de métrique serait donc plus pertinent. Mais prendre en compte toutes ces variables impliquerait d'anticiper le mode de déplacement de chaque équipe de prélèvement en fonction :

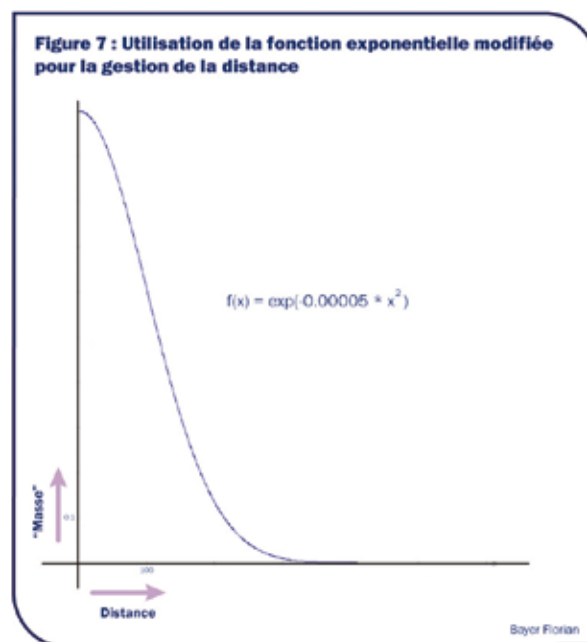
- Des moyens de transports qui peuvent varier à distance égale ;
- Des tranches horaires de leur disponibilité (TGV par exemple) ;
- Des coûts et des moyens logistiques disponibles (différents pour chaque équipe).

Il serait alors nécessaire de calculer autant de distances temps que de

cas possibles entre chaque centre de prélèvement (plus de 200) et l'ensemble des 25 établissements de greffe hépatique.

### Une décroissance de la distance non linéaire

Un autre problème soulevé concerne les difficultés rencontrées par certaines équipes pour accéder au prélèvement, la part des réseaux locaux de certains centres de greffe étant encore importante. C'est par exemple le cas pour quelques équipes en situation frontalière ou côtière. Une des améliorations actuellement testée pour éviter de faire baisser de façon significative l'activité de ces équipes consiste à utiliser une fonction de la distance de type exponentielle modifiée comme illustré figure 7.



Ce type de fonction présente l'avantage d'avoir un premier « palier » pouvant favoriser la greffe en local, tout en gardant sa propriété de pondération en fonction de la distance. Mais son calage reste difficile sur de si petites « masses » et les simulations actuelles cherchent à démontrer l'apport d'un réel gain en local par rapport à une gestion de la



distance simple. Un autre inconvénient est que le modèle devient plus complexe et moins lisible pour un public non initié.

#### De nouveaux paramètres pour faciliter l'accès au prélèvement pour les équipes

Toujours en fonction de la même problématique, à savoir que des équipes de greffes sont avantagées pour le prélèvement, d'autres solutions sont concevables. Modifier la décroissance de la distance de façon non linéaire est certes intéressant, mais cette alternative s'applique de façon absolue à toutes les équipes de greffes. Or des systèmes relatifs sont envisageables, comme l'utilisation d'un système de rang ou la modification des paramètres du modèle selon la distance.

#### Le système de rang

Dans ce cas, l'idée n'est pas d'agir directement sur la fonction de la distance mais d'inclure un système

de rang ordonné selon l'accès aux greffons pour chaque équipe. L'une d'elle, dont l'accès au prélèvement est relativement faible, pourrait alors se voir doter d'un rang plus élevé. Elle pourrait ainsi accéder à des greffons localisés plus loin pour ses patients en liste d'attente, à l'inverse d'une équipe ayant déjà un fort réseau local et qui aurait un rang plus faible.

Cette approche possède d'ailleurs l'avantage d'être déjà utilisée dans le score foie avec le coefficient de pondération qui lui dépend des possibilités de déplacement.

#### Des paramètres différents selon la distance

Une autre solution consisterait à modifier plusieurs paramètres du modèle en fonction de la DLPG. Cette idée part du constat qu'en fonction de la distance autour des 25 centres de greffes, les centres de prélèvement se font soit plus rares, soit plus fréquents mais souvent dans les mêmes inter-

valles de distance. Cette répartition polarisée autour des grands centres peut donc défavoriser certaines équipes plus isolées.

Une étude descriptive de ces distributions est donc à envisager, avant de définir des distances types où les paramètres du modèle peuvent changer, afin de privilégier ou non le local de façon variable. L'intégration d'un modèle de type « *Geographically Weighted Regression* » serait également envisageable.

L'utilisation du modèle gravitaire avec le score foie fait donc interagir les trois principaux facteurs de décision de la greffe hépatique, qui sont, pour rappel, l'état de santé du receveur, les facteurs de risque liés au donneur et la distance.

Cette particularité fait de cet outil une alternative intéressante à la priorité locale, qui permettrait d'améliorer encore plus l'efficacité du nouveau système d'attribution en greffe de foie. □

## Bibliographie

### ANALYSE SPATIALE :

Beguïn H. & Thill, J.C. (1985) Les aires de rayonnement des villes belges, l'utilité d'une approche théorique, Bulletin du Crédit communal, 154, pp. 205-215.

Ghosh A. & McLafferty, S.L. (1987) Location strategies for retail and service firms, Lexington Books, 212 p.

Grimmeau J.P. (1994) Le modèle gravitaire et le facteur d'échelle. Application aux migrations intérieures de la Belgique 1989-1991, Espace, Populations, Sociétés, 1, pp.131-141.

Hagget P (1973) L'Analyse spatiale en géographie humaine, A. Collin, 191p.

Reilly, W.J. (1929) Methods for the study of retail relationships, University of Texas, Bulletin, 2944.

Sanders L. dir (2001), Modèles en analyse spatiale, Hermes-Lavoisier, 333p.

### MÉDICALE :

[1] Jacquelinet C, Audry B, Golbreich C, Antoine C, Rebibou Jm, Claquin J, Loty B. Changing Kidney Allocation Policy in France: the value of Simulation. in AMIA 2006 Conf Proc: Nov; 374-378.

[2] Jacquelinet C, et al., Règle d'attribution des greffons hépatiques, La Presse Médicale (2008).