



# Transplantation et Mucoviscidose : Expérience de Toronto



**Dr Sophie Ramel**  
**12èmes Journées Scientifiques**  
**Société Française de la Mucoviscidose**

# Le Canada



10 M de Km<sup>2</sup>  
35 M d'habitants  
10 Provinces

Monarchie constitutionnelle fédérale à régime parlementaire  
3 niveaux de gouvernance : Fédérale, Provinciale, Municipale  
Santé et Education sous responsabilité provinciale

# L'Ontario



1 076 000 Km<sup>2</sup>  
(\*1.67 France)

13.6 M habitants  
(>1/3 population totale)

Toronto  
capitale Provinciale  
6M habitants  
très forte immigration

# La Mucoviscidose au Canada : caractéristiques des patients (1)

4 077 patients  
59.6% adultes

## Génétique :

- Homozygote delta F508 50%
- Hétérozygote delta F508 39.7%
- Autre 10%

## 5 mutations les plus fréquentes :

- **Delta f 508 89.7%**
- 621 +1 G→T 6.1%
- G542 X 3.5%
- G551D 3.1%
- A455 E 2.6%

Origine ethnique	1988	2013
blancs	97.7	92
noirs	0.4	0.7
asiatiques	0.4	0.8
amérindiens	0.4	0.7

*Registre canadien de la Mucoviscidose 2013 (1)*

# La Mucoviscidose au Canada : caractéristiques des patients (2)

	1988	2013
Insuffisance pancréatique en %	85	86.2
Age médian décès	19	35.1
Age médian survie	29.1	<b>50.9</b>
Age médian Survie ( h/f)	31.7/26.3	<b>54.4 / 46.2</b>

## Statut nutritionnel adulte CF

BMI ( kg /m2)	1988	2013
<20	44 %(333)	<b>24 %(553)</b>
20-25.9	52% (388)	<b>60 %(1 413)</b>
26-29.9	3% (25)	12% (272)
>30	2 %(4)	4% (99)

## Fonction respiratoire adultes CF

VEMS en %	1988	2013
>90	12 %(80)	<b>18 % (421)</b>
70-89.9	21 %(136)	27 %(628)
40-69.9	37% (234)	38 (878)%
<40	30 %(191)	<b>16% (373)</b>

**Meilleur survie**  
Différence homme/ femme  
Meilleur « statut nutritionnel »  
Système de soins moins « favorable »

# L'organisation de la prise en charge

- **42 cliniques réparties sur un immense territoire**
  - 11 suivent moins de 40 patients
  - Organisation en équipe pluridisciplinaire, effective seulement dans les plus importantes cliniques.
- **Rôle majeur de Cystic Fibrosis Canada ([www.cysticfibrosis.ca](http://www.cysticfibrosis.ca)) pour :**
  - l'organisation et harmonisation prises en charge
  - le soutien à la recherche
  - la tenue du Registre
- **Peu de réunion physique entre les différentes équipes**
- **Disparités d'une Province à l'autre**
  - le dépistage néo natal (Québec : pas de dépistage)
  - le remboursement médicaments
  - l'accès aux soins
    - territoires très éloignés de Clinique CF
    - offre de soins à domicile
  - **l'accès à la transplantation pulmonaire**



# Le don d'organe au Canada

- Inscription sur liste de donneurs
- Gestion à l'échelle provinciale
- Souhait du gouvernement d'adopter le consentement présumé
- Opinion publique favorable
- Large sensibilisation / confessions religieuses
- Progression du don d'organe :
  - 14.1 donneurs décédés / M hab en 2006
  - 18.2 " " " " 2015
- Autorisation donneur à cœur arrêté depuis 2007



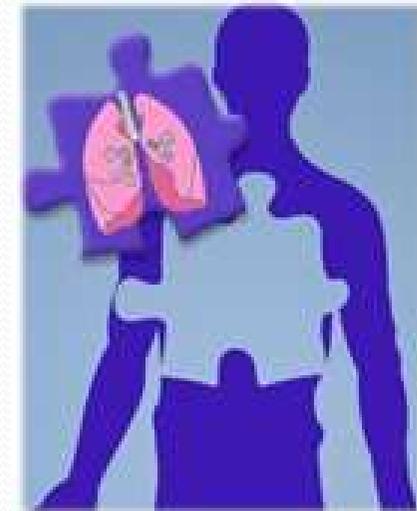
*Shemie et al., 2006 (2)*

# La transplantation pulmonaire au Canada (1)

- Activité répartie sur 5 centres :
  - **Toronto** (50% activité)
  - Montréal
  - Vancouver
  - **Edmonton**
  - Winnipeg
- Alberta et Ontario : 7.7 Tx pulmonaire /M habitants
- Autorisation prélèvement à partir de donneur à cœur non battant : 2007  
(*Donation after circulatory determination of death – DCDD -*)
- Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) à Toronto et Montréal

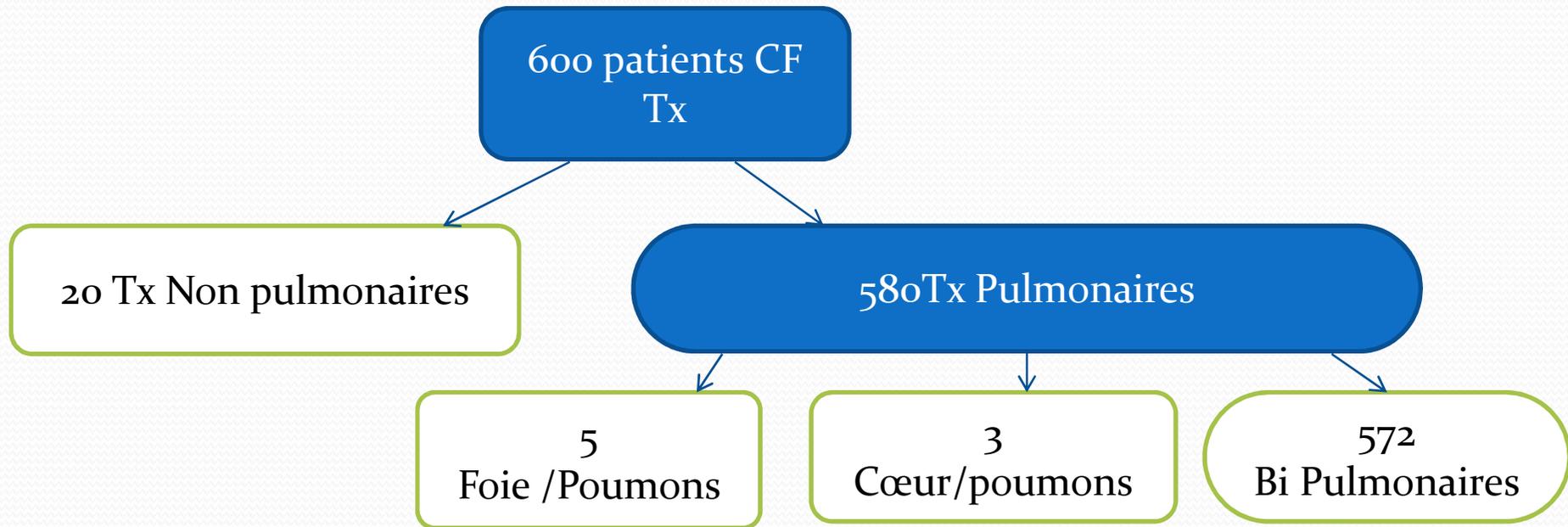
# La transplantation pulmonaire au Canada (2)

- 2013 : 247 Transplantations pulmonaires
  - Mucoviscidose = 24.5 % des indications
  - Taux survie à 5 ans : 65.4 ans (toute pathologie confondue)
  - 52 patients décédés sur liste d'attente
- Respect des guidelines (3)
- Toronto accepte au cas par cas les patients
  - Cepacia (+ve )
  - Agé de plus de 65 voire 70 ans



# CF et Transplantation :

## Etude rétrospective 1988 -2012 (1)



- VEMS Médian Pré tx =24%
- 61.7 % avec bon état nutritionnel ( BMI >18.5)
- Age médian au moment de la tx :28.3 ans ( 8.1 -59.3)
- 92.9% Patients adultes ( >18ans )

Stephenson et al , 2015 (4)

# CF et Transplantation :

## Etude rétrospective 1988 -2012 (2)

- 232 morts
- Age médian décès : 31 ans (9.69 - 61) / stable
- **Survie :**
  - 1 an = 87.8 %
  - 5 ans = 66.7%
  - 10 ans = 50.2 %
- Meilleur pronostic pour le groupe tx après 2000

# Facteurs de risques décès post greffe

## Identifiés

- Non Caucasiens \*
- Age « extrême » au moment de la greffe
- Groupe pédiatrique après 10 ans de tx
- Suffisant pancréatique (HR = 2.13)
- Colonisation à BCC (HR = 6.29)

## Non identifiés

- Age au diagnostic \*
- Sexe
- CFRD pré-tx
- Statut nutritionnel \*

# Impact de BCC sur la survie (1)

	BCC +	BCC-
Survie à 1 an	<b>68 %</b>	93.6%
Survie à 5ans	42.6%	73.7%
Survie à 10 ans	25.4%	57.8%
Médiane survie	3.3 ans	<b>12.36 ans</b>

*Pas de distinction selon espèces Cepacia*

# Toronto et la mucoviscidose

- Début des Années 70 mise en place du régime hypercalorique hyperlipidique pour patients CF et intégration l'activité physique au programme de soins
  - 1988 : Cooper et al. réalisent la 1ère transplantation bi-pulmonaire au TGH
  - 1989 : Le Dr Lap Chee Tsui et Jack Riordan découvrent le gène responsable de la mucoviscidose.
  - Aujourd'hui, la prise en charge CF se répartit entre :
    - **le Sick Kids Hospital (<18 ans)**
    - **le St Michael Hospital (> 18 ans)**
    - **le Toronto General Hospital (Transplantation)**
- 
- **proximité géographique des 3 hôpitaux**
  - **temps médical partagé**
  - **attention portée aux périodes de transition pour les patients**



Lap-Chee Tsui, Francis Collins and Jack Riordan (left to right) celebrate their 1989 discovery of the cystic fibrosis gene with a patient.

# Le Centre adulte CF Toronto (SMH)



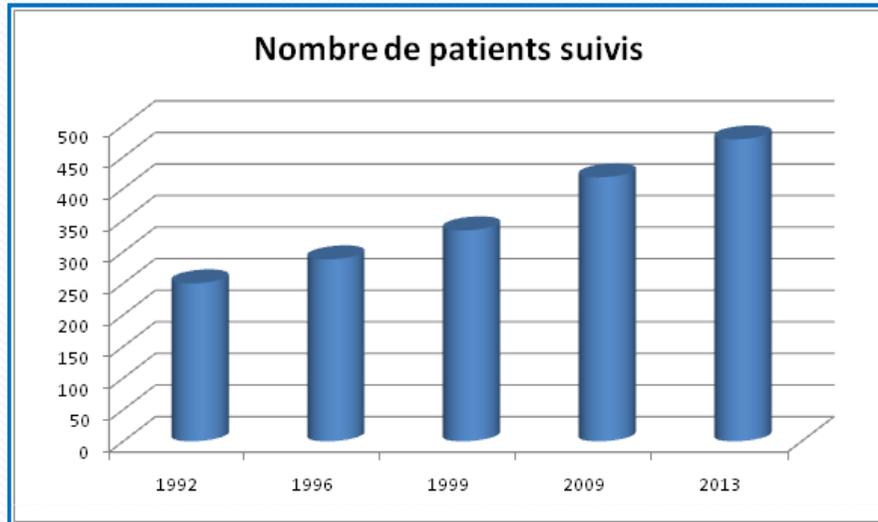
Centre adulte fondé en 1992

Localisé au sein du St Michael Hospital  
(SMH) depuis 1999

Direction : Dr E. Tullis



# L'activité du SMH

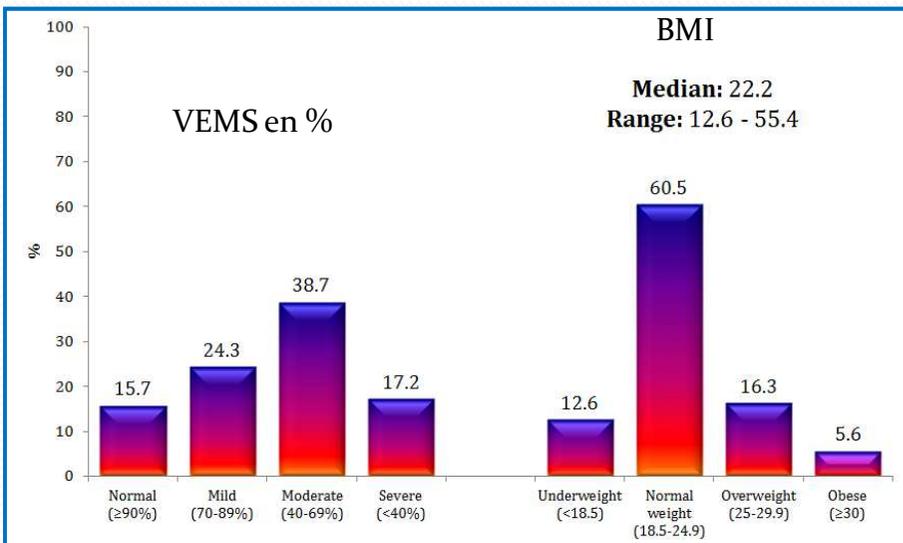
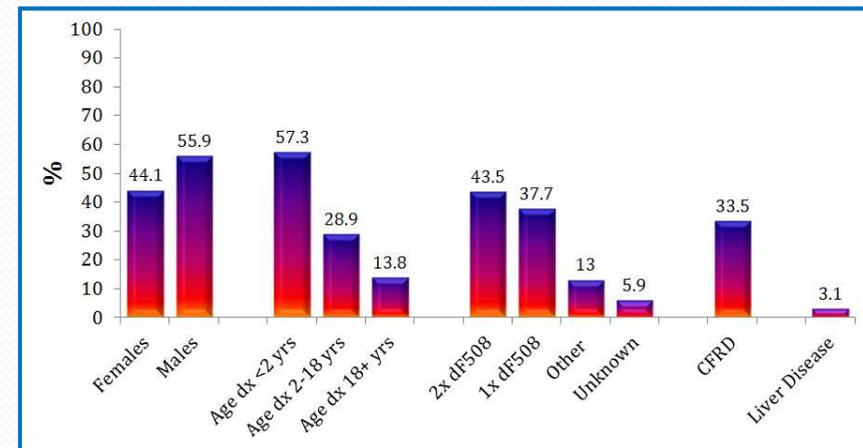


- Premier Centre Continent Nord Américain
- **478 patients suivis en 2013**
- **+ 20 à 25 patients / an :**
  - nbre de décès stable: 10 à 13 /an
  - 10 à 15 transferts de pédiatrie
  - 5 à 10 diagnostics à âge adulte
  - 15 à 20 patients « relocalisés » à Toronto
    - attente de greffe
    - immigrants
    - étudiants ou mutation professionnelle
- **> 2000 visites/an**
- **194 admissions en HC**
- Centre de référence pour Ontario pour établissement diagnostic de mucoviscidose

# Les caractéristiques des patients du SMH : généralités

Part importante de patients complexes

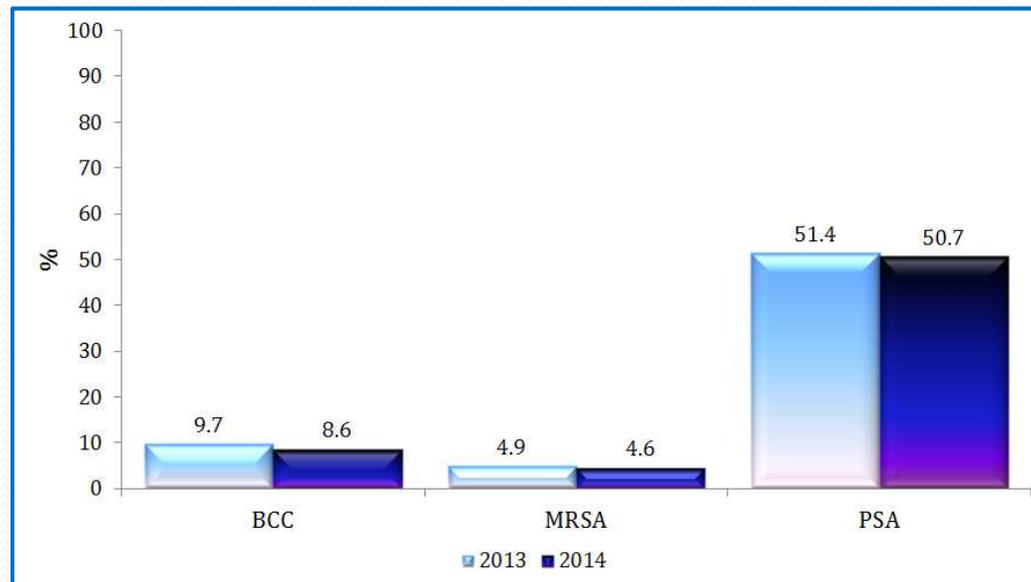
- en attente de greffe
- infection à mycobactérie atypique
- allergies multiples
- immigrants récents



# Les caractéristiques des patients du SMH : épidémiologie bactérienne

- Faible taux de *SARM*
- Forte proportion de *B. Cepacia* : 8.6 % (20% en 2002 )

40 % *Cenocepacia* dont le redouté « ET12 » ( épidémies « Summer Camps »)



# L'organisation du SMH : L'équipe pluridisciplinaire

- Stable, dédiée à la mucoviscidose
- Intervient sur HC et Cliniques de suivi et Urgences
- Missions / fiches de poste très précises
- Intérêt des professions :
  - *Nurse Practitioner*
  - *Respiratory therapist*
- Délégation de nombreuses tâches « médicales »
- Rôle majeur des pharmaciens
- 5 médecins pneumologues avec chacun un domaine d'expertise
- Médecins référents en endocrinologie, rhumatologie, gastro-entérologie, psychiatrie, ORL, allergologie
- Equipe de recherche intégrée (2 attachées recherche clinique et 1 statisticienne)



# L'organisation du SMH :

## *Les centres satellites et la télémédecine*

### **2 Centres satellites rattachés au centre de Toronto**

- Sudbury à 430 km ; 45 patients
- Thunder Bay à 1350 km ; 20 patients
- 2 visites sur site / an avec 1 médecin +/- NP et diététicienne
- Frais déplacement pris en charge par la CF Fondation

### **Programme de Télémédecine**

- A obtenu une bourse de soutien du Ministère de la Santé de l'Ontario
- Chaque mercredi AM : 4 à 5 patients
- EFR, bilan biologique réalisés sur place , résultats faxés



# L'organisation du SMH : le management

- Charisme du Dr Tullis
- Valorisation de ses collaborateurs
- Répartition des missions
  - Dr Stephenson : registre / épidémiologie
  - **Dr Chaparro : transplantation pulmonaire**
  - Dr Mcintyre : Programme amélioration qualité
  - Dr Anand : Suivi des internes et Outils de communication (site Web)
- Rapidité d'obtention examens complémentaires /avis
- Parfaite intégration du programme d'amélioration de la qualité au quotidien du service
- Implication des patients « Le « Patient Family Advisory Board *créé en 2008.*
- Ambition pour l'équipe et haut niveau de formation continue
- Politique de communication interne et externe (<http://www.torontoadultcf.com>)



# Toronto General Hospital



**\$104.3  
MILLION**  
THE AMOUNT WE RAISED IN 2016



# Le Multiorgans transplant program

## University Health network

- **Réunit les activités** de transplantation cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique, pancréatique (Clinique et Recherche)
- Force de l'**organisation commune** :
  - le « poids » au sein de l'institution hospitalière et universitaire
  - l'optimisation des locaux par la mise en communs des espaces de consultations, d'endoscopies, des salles de réveil et d'hospitalisations.
  - un service de soins intensifs dédié aux patients transplantés
  - Une pharmacie dédiée aux patients transplantés
  - un logiciel commun propre à la transplantation :
    - véritable dossier patient informatisé.
    - outil majeur de travail bien paramétré, connecté avec le logiciel de prescription général de l'hôpital
- Professions « **transversales** » (Spécialiste Immunologie, Maladies infectieuses)
- Dynamique de **formation continue**
- Rayonnement **international** : formation / recherche / publications
- Fondation très active pour **levée de fonds et communication**

# Le programme de transplantation pulmonaire (1)

- **800 patients suivis**
- 130 Tx pulmonaire en 2013 ; 150 en 2016 ?
- Délai moyen d'attente : 5 mois
- Organisation très « codifiée »
- Respect des temps dédiés à l'enseignement et à la recherche

# Le programme de transplantation pulmonaire (2)

## Faits marquants :

- Nombre de personnes affectées au programme (secrétaires!!)
- Définition très précise des missions de chacun (pré/post transplantation)
- Rôle majeur joué par les infirmières coordinatrices dans l'organisation des bilans et le suivi des patients avant/après la greffe
- Niveau de connaissances médicales et autonomie des « Nurses praticionners »
- Intégration d'internet comme mode de communication privilégié avec le patient (les échanges de mails apparaissent dans le logiciel)
- Utilisation des consultations de télémédecine au delà des deux ans de greffe quand les patients sont stables et le souhaitent
- Programmes de collaboration avec les hôpitaux de proximité : les patients viennent y faire leur bilan sanguin et EFR de suivi et les résultats sont faxés aux IDE coordinatrices
- Programme de réentraînement à l'effort : partie intégrante du parcours du patient transplanté en pré et post greffe.

# L'équipe

**Team Director :** [Dr. Shaf Keshavjee](#)

**Medical Director :** [Dr. Lianne Singer](#)

- **Respirologists**

- [Dr. Matthew Binnie](#)

- [Dr. Cecilia Chaparro](#)

- [Dr. Chung-Wai Chow](#)

- [Dr. John Granton](#)

- [Dr. Stephen Juvet](#)

- [Dr. Shane Shapera](#)

- [Dr. Lianne Singer](#)

- [Dr. Tereza Martinu](#)

- **Thoracic Surgeons**

- [Dr. Marcelo Cypel](#)

- [Dr. Marc de Perrot](#)

- [Dr. Shaf Keshavjee](#)

- [Dr. Andrew Pierre](#)

- [Dr. Thomas Waddell](#)

- [Dr. Kazuhiro Yasufuku](#)

- **Anesthesiologist**

- [Dr. Karen McRae](#)

+++stagiaires médecins /chirurgiens

## Team Members

- Susan Chernenko, RN(EC), MN, Nurse Practitioner, Clinical Practice Leader/ Program Development
- Tara Bolden, RN(EC), MN, NP, Nurse Practitioner
- Nikki Marks, MN, RN(EC), Nurse Practitioner
- Angela Dall'Osto, RN, BScN, Assessment Coordinator
- Louise Won, RN, BScN, Assessment Coordinator
- Kimberly Pavli Clark, RN, BScN, Assessment Coordinator
- Sue Doiron-Roblin, Pre-Transplant Administrative Assistant
- Sherry Young, Pre-Transplant Administrative Assistant
- Natalie Da Costa, Pre-Transplant Administrative Assistant
- Paulette Dalton, RN, BScN, Post-Transplant Coordinator
- Josie Dorosz, RN, BScN, Post-Transplant Coordinator
- Meny Davies, RN, BScN, Post-Transplant Coordinator
- Colleen Lee, RN, BScN, Post-Transplant Coordinator
- Maria Jacob, Post-Transplant Administrative Assistant
- Mina Markopoulos, Post-Transplant Administrative Assistant
- Elianet Maury, Post-Transplant Administrative Assistant
- Laura Middleton, MSW, RSW, Transplant Social Worker
- Maya Guha, RN, MSc Clinical Coordinator - Transplant Psychiatry
- Denise Helm, BSc PT, COPD Educator, Physiotherapist
- Chaya Gottesman, BSc PT, Physiotherapist
- Sarah Ferguson, RD, Dietitian



*Dr Shaf Keshavjee*  
Directeur du programme  
de transplantation  
pulmonaire

*Dr Cécilia Chaparro*  
CF et Transplantation



# L'organisation hebdomadaire

- Deux équipes avec chacune 1 médecin Senior / NP/ Fellows / Interne

## Team A :

- Patients Hospitalisés : services et soins intensifs
- 25 à 30 patients
- Soutien aux cliniques de suivi

## Team B :

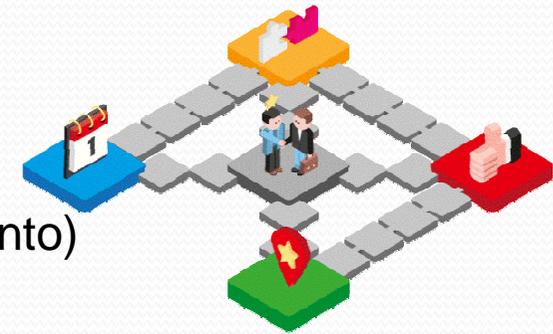
- Clinique de suivi
- Bilan pré greffe
- Lien avec patients à domicile
- Patient entrée via Urgence
- Patient appelé pour greffe

- Garde médicale sur place commune au département (chef de clinique)
- Senior astreinte par spécialité
- Astreinte pneumologique deuxième ligne (chef de clinique)

# Les missions Enseignement- Recherche

- Multiples temps
  - communs au département de transplantation
  - partagés avec la pneumologie
- Plusieurs réunissent l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire
- Les praticiens ont un temps identifié pour la recherche et l'enseignement
- Publications majeures possibles grâce à la rigueur du recueil d'infos cliniques, aux banques de données biologiques... Exemples :
  - Amélioration EVLP / expérience animale - *Machuca et al., 2017 (5)*
  - Expérience durée EVLP > 12h - *Yeung et al., 2017 (6)*

# Exemple de parcours d'un patient



- Patiente CF vivant au New Brunswick (1 400km/Toronto)
- Dossier / courrier au TGH / SMH
- Travail des pharmaciens et travailleurs sociaux en amont pour que la Province d'origine accepte la PEC des soins en Ontario
- Aide pour l'accès au logement à loyer « raisonnable », à proximité
- Obligation d'avoir une personne ressource, présente lors des visites
- Vue en visite ou accueillie dans service HC au SMH selon situation clinique

# Le bilan pré greffe : Accueil au SMH

- Présentation de l'équipe SMH et du rôle de chacun
- Chaque professionnel donne son mail
- Evaluation des connaissances Mucoviscidose / Greffe
- Suivi privilégié par une NP à chaque visite (organisation, soins, cure)
- Le patient réalise les examens du bilan pré greffe (FOGD / colonoscopie si >35 ans)
- Rencontre régulière avec un psychiatre, avec l'As. Sociale ++

# Le Bilan pré greffe : bilan TGH

- Plusieurs temps (1 journée \* 3)
- Rencontre des acteurs et visites des locaux TGH
- Rôle majeur du pharmacien
- Expression des directives anticipées
- Engagement à participer au réentrainement
- Discussion du dossier, réunion commune équipe TGH et SMH



# L'attente de greffe

- L'équipe du SMH assure le suivi mucoviscidose :
  - 1 à 2 f/ mois
  - 1 / semaine si cure IV (*aminosides bannis !!!*)
- Réentraînement à l'effort
  - 2h\* 3 fois /semaine au TGH
  - gymnastique / endurance
  - encadrement par un kinésithérapeute
  - présence de la personne ressource
- Bénéfices physiques et moraux
- Impact pronostic (7;8)
- Soutien pour personnes ressources
- Liens forts avec équipe, détection précoce toute aggravation clinique

*J Heart Lung Transplant. juin 2013;32(6):626-32.*

*J Heart Lung Transplant nov 2006;25(11):1310-6.*



# Greffe/post greffe précoce

- Grande majorité des patients extubée à J1
- Education du patient et de la personne ressource
- Reprise précoce du réentraînement à l'effort
- 4 à 6 mois minimum à Toronto

# Le suivi à long terme

- AU TGH pour suivi transplantation
  - 1, 3, 6 ,12 18 mois puis 1 à 2 f/an
  - Très « protocolisés »
  - Logiciels / alertes
  - Mail / tel fréquents entre venues
- Télémédecine proposée au delà de 2 ans de greffe
- Hôpitaux de proximité ( bilan/EFR )
- au SMH pour suivi « CF »
  - digestif
  - diabète
  - prévention carence

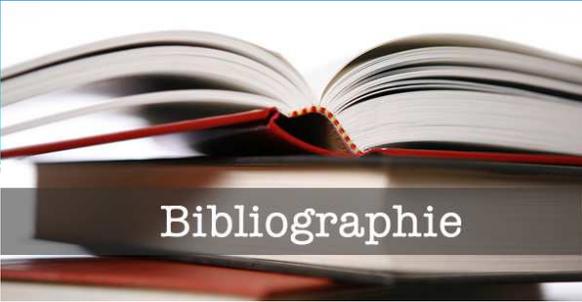


# CONCLUSION

- Système de soins moins favorable pour le patient
- Plus grande responsabilisation des patients , implication personne ressource
- Impact de la proportion patient Cepacia + sur des résultats déjà très honorables
- Cohérence dans le mode de PEC proposée à Toronto
- Modèle intéressant de l'organisation en Département de la transplantation
- Large utilisation d'Internet et Télémédecine dans le suivi des patients
- La recherche est l'affaire de tous
- La Communication est un axe majeur

- 
- Film de Melissa / JF CF de 32 ans
    - infirmière à Sick kids
    - forte implication communauté CF
    - « patient advisory board »
    - mère d'une petite fille , (grâce à mère porteuse )
  - Audace de cette équipe qui une fois de plus « ouvre la voie »
  - Prudence avant de communiquer
  - Art de communiquer
  - Souci d'enseignement et de partage

<http://ici.radio-canada.ca/audio-video/media-7668343/un-exploit-medical>



## Bibliographie

1. Registre canadien de la mucoviscidose, 2013 (<http://www.fibrosekystique.ca/news/publications>)
2. Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. Le don après un décès d'origine cardiocirculatoire au Canada. *Can Med Assoc J.* 10 oct 2006;175(8):SF1-SF1.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. 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. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2015;34(1):1-15.
4. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* sept 2015;34(9):1139-45.
5. Machuca TN, Cypel M, Bonato R, Yeung JC, Chun Y-M, Juvet S, et al. Safety and Efficacy of Ex Vivo Donor Lung Adenoviral IL-10 Gene Therapy in a Large Animal Lung Transplant Survival Model. *Hum Gene Ther.* 4 janv 2017;
6. Yeung JC, Krueger T, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, et al. Outcomes after transplantation of lungs preserved for more than 12 h: a retrospective study. *Lancet Respir Med.* févr 2017;5(2):119-24.
7. Li M, Mathur S, Chowdhury NA, Helm D, Singer LG. Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* juin 2013;32(6):626-32.
8. Reinsma GD, ten Hacken NHT, Grevink RG, van der Bij W, Koëter GH, van Weert E. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* nov 2006;25(11):1310-6.