

Commentaires des équipes de greffe d'organes sur l'évaluation d'un indicateur de résultat de leur activité

I. Contexte

L'évaluation d'un indicateur de résultats post greffe des équipes de greffes d'organe est une des missions de l'Agence de la biomédecine. Dès sa création en 1994, l'Etablissement français des Greffes avait développé un système d'information capable de gérer le recueil et la transmission des informations nécessaires à l'évaluation. Cette base de données CRISTAL a été conçue dans la continuité du système d'information de l'association France-Transplant. Elle a été complétée dans un premier temps par des informations médicales sur l'état des malades à l'inscription et en 1998 par des informations de la période pré et post-greffe.

Les résultats de la première évaluation portant sur la cohorte des malades greffés pour la première fois entre 1991 et 1996 ont été publiés en 1998. En 2005, l'Agence de la biomédecine a mis en place les bases d'une deuxième évaluation des résultats des greffes à 1 an sur la cohorte des malades greffés entre 1998 et 2002 et en 2007 la même analyse a été reprise sur la cohorte des malades greffés entre 2000 et 2004. Enfin en 2008, le travail présenté ici est **le résultat des greffes à 5 ans sur la cohorte des malades greffés de rein entre 1998 et 2002 et le résultat des greffes à 3 ans sur la cohorte des malades greffés de foie, cœur, poumon et pancréas entre 2002 et 2004.**

Les commentaires des équipes transmis à l'Agence font partie de la publication. Ainsi, pour chaque activité de greffe (cardiaque, pulmonaire, hépatique, rénale), les réactions personnelles et écrites, qu'ont pu avoir certaines équipes, sont publiées ci-dessous.

II. Commentaire des équipes de greffe cardiaque

Les équipes cardiaques n'ont émis aucun commentaire.

III. Commentaire des équipes de greffe pulmonaire

Les équipes pulmonaires n'ont émis aucun commentaire.

IV. Commentaire des équipes de greffe hépatique

Les équipes hépatiques n'ont émis aucun commentaire.

V. Commentaire des équipes de greffe rénale

DI3RA – Dijon (A) – Pr Christiane Mousson

L'évaluation des résultats à cinq ans de l'activité de transplantation rénale au CHU de Dijon entre 1998 et 2002 appelle un certain nombre de remarques de notre part.

Tout d'abord, notre activité est ancienne puisqu'elle a débuté en 1973, et le suivi s'adresse donc, dans les années 1995, à des patients immunisés en plus grand nombre que la moyenne nationale (31,3% ont un taux d'anticorps anti-HLA supérieur à 6% versus 17,9 % en moyenne). Le rôle délétère de l'immunisation anti-HLA a largement été démontré.

Les comorbidités ne sont pas complètement renseignées dans « CRISTAL » pour cet échantillon de population, notamment parce que nous ne disposons pas au début de la période d'analyse d'un TEC :

seuls les items indispensables à l'attribution de greffons étaient alors renseignés. Mais des patients à hauts risques ont été inscrits sur la liste d'attente, en particulier en raison du risque vital en dialyse, et trois d'entre eux sont décédés dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Ces faits nous ont amenés à revoir cette attitude, avec parfois de difficiles problèmes éthiques.

Les échecs immédiats (J1) par thrombose artérielle ou veineuse (8 greffons perdus soit 4,6%) ont malheureusement constitué un élément préoccupant. Cette fréquence accrue n'a plus été retrouvée entre 2006 et 2008.

Nos analyses internes annuelles ont confirmé les risques, tant en terme de survie greffon que de survie patient, associés à la non reprise de diurèse. Nous avons donc pris en compte ce point et modifié nos pratiques. Tout d'abord, afin de réduire ce risque de « reprise retardée de fonction, nous nous sommes attachés à raccourcir la durée d'ischémie froide, paramètre modulable par une meilleure organisation médico-chirurgicale. Ceci nous est apparu particulièrement nécessaire au moment où le nombre de greffons limites a augmenté et que l'âge moyen des donneurs a augmenté de façon très significative. Le résultat de ces efforts s'est traduit par l'absence de besoin d'hémodialyse post-opératoire pour les 51 patients transplantés en 2007. Sauf erreur de ma part, en 2007, la durée moyenne d'ischémie froide de l'équipe se situait au troisième rang des équipes françaises. Ceci a été possible grâce à la disponibilité et à l'organisation de l'équipe chirurgicale.

Parallèlement d'autres mesures ont été mises en place en cas de non reprise immédiate de diurèse, comme par exemple monitoring rapproché de l'immunosuppression, la prophylaxie de la maladie à CMV, la vigilance accrue pour dépister tôt rejets et infections bactériennes et virales.

Ces chiffres reposent sur les années 1998-2002, et donc datent maintenant de dix ans ou presque. Depuis cette date de multiples paramètres ont donc évolué, ainsi que la composition des équipes médico-chirurgicales. Avant réception de ces documents de l'ABM nous avons déjà identifié des points à améliorer à partir de nos évaluations internes annuelles. L'amélioration d'environ 5% de la survie à 1 an de la cohorte locale 2005-2007 témoigne de l'efficacité des mesures prises.

FT7R5 – Paris Necker (AP-HP) (A) – Pr Christophe Legendre

L'analyse des résultats à 5 ans des transplantations rénales effectuées à l'hôpital Necker entre 1998 et 2002 ne montre pas de différence significative par rapport aux résultats moyens obtenus en France.

Il importe toutefois de constater quelques différences d'épidémiologie par rapport à la moyenne française : environ 2 fois plus de greffes itératives, une durée d'attente en dialyse significativement plus longue, plus de patients séropositifs pour le CMV, des donneurs plus âgés, moins d'incompatibilités HLA et plus souvent la transplantation d'un rein droit.

Après prise en compte de certains des facteurs de risque à l'aide de la fonction d'ajustement, le taux ajusté d'échec est comparable au taux d'échec national.

FT7R7 – Paris Saint-Louis (AP-HP) (A) – Pr Christophe Legendre responsable du service jusqu'en septembre 2004

L'analyse des résultats à 5 ans des transplantations rénales effectuées à l'hôpital Saint-Louis entre 1998 et 2002 ne montre pas de différence significative par rapport aux résultats moyens obtenus en France.

Il importe toutefois de constater quelques différences d'épidémiologie par rapport à la moyenne française : une durée d'attente en dialyse significativement plus longue, plus de patients séropositifs pour le CMV, des donneurs plus âgés, moins d'incompatibilités HLA.

Après prise en compte de certains des facteurs de risque à l'aide de la fonction d'ajustement, le taux ajusté d'échec est comparable au taux d'échec national.

PR7RA – Paris Rober Debré (AP-HP) (P) – Pr Georges Deschênes

La période choisie (1998-2002) pour évaluer les équipes de transplantation rénale est particulièrement peu favorable à PR7RA avec un taux brut d'échec à 12 mois de greffe de 13.7% et un taux ajusté de 17.5%. Pour mémoire, le taux brut d'échec avant cette période était 7.3% en 1989-1993, 7.8% en 1994-1998, et était encore meilleur en 2003-2007 avec 0% d'échec à un an pour les transplantations à partir de rein de donneur décédé comme de donneur vivant.

Le taux d'échec à 5 ans de la période 1998-2002 est donc le reflet exact du taux élevé d'échec à 1 an pour lequel des explications amplement détaillées ont déjà été données. Il est toutefois remarquable de

noter que l'écart avec les autres équipes est resté stable, témoignant de la qualité du suivi des greffons fonctionnels au-delà de un an.

L11RA – Lille A. Calmette (A) – Pr Christian Noël

Suite à ces résultats, nous avons travaillé en vue d'établir les aspects causals de ces mauvais résultats dans le but de proposer des mesures correctrices pour l'avenir. Une première réunion a eu lieu dans les locaux de l'Agence (15/04/2009) pour analyser ces chiffres et essayer de déterminer les pistes d'amélioration. Dans un deuxième temps, j'ai mobilisé mon équipe et vous propose une réflexion sur les premiers éléments que nous avons isolés et qui pourront, je l'espère, améliorer la qualité de nos résultats. Je rappelle que nous avons sur cette période considérée un taux d'échecs à 5 ans qui est de 26% par rapport à 19% en moyenne en France. Ce différentiel d'environ 7% est significatif (« funnel plot ») notamment après ajustement d'un certain nombre de données pré greffes, en ce sens qu'à priori, nous n'avons pas plus de facteurs de risque que les autres équipes en France. C'est donc clairement dans le suivi que nous devons chercher les pistes d'amélioration.

Nous avons déjà déterminé qu'il ne s'agissait pas d'un facteur de **surmortalité précoce**.

Compte tenu de nos **modifications de traitements immunosuppresseurs (IS)** au cours de la dernière décennie, nous avons dans un premier temps vérifié l'impact de ces modifications d'IS sur nos **taux de rejet aigus** et les conséquences de ceux-ci sur nos survies à 1 an. Sur 3 périodes consécutives (1993-1996 ; 1997-2001 ; 2002-2006) nos résultats se sont améliorés sur les taux de rejets, passant respectivement de 41,4%, 18,4% et 12,9% avec pour conséquence une amélioration des survies à 1 an passant de 76,4%, 88,4% et 93,1% pour la période la plus récente. Votre équipe a depuis vérifié que nous avons rejoint le peloton des équipes françaises pour les survies greffon à 1 an mais les survies plus tardives sur les cohortes récentes montrent encore un différentiel. Le fait d'avoir amélioré l'incidence de rejet dans les cohortes plus récentes nous permet cependant d'être plutôt rassurés si l'on considère que le delta avec les équipes françaises, selon les dernières données que vos services nous ont calculées, se réduit de façon significative (figure 1)

On sait que le **retard de fonctionnement du greffon** est potentiellement délétère à distance. Hors nous constatons dans notre série la plus récente une augmentation de l'incidence des patients dialysés en post greffe immédiat.

- Vous avez déjà « repéré » que l'équipe de Lille avait aggravé son délai d'ischémie froide au cours du temps. Ceci est un facteur important à considérer d'autant que l'utilisation de plus en plus fréquente de greffons à risque est une réalité. A Lille, la suractivité des équipes de chirurgie de transplantation est également une réalité et je rappelle que c'est la même équipe qui réalise les transplantations hépatiques et rénales. Compte tenu des exigences d'ischémie froide en transplantation hépatique, la transplantation rénale est toujours logiquement pénalisée de ce fait. La solution à ce problème n'est pas seulement organisationnelle mais surtout structurelle et nous essaierons d'agir au niveau de notre établissement afin de mettre à niveau l'équipe chirurgicale et notamment de faire participer d'avantage l'équipe d'Urologie, dans la limite de nos moyens.
- Nous sommes également pénalisés par la distance entre le service de Chirurgie qui accueille les patients et la localisation actuelle du service de Néphrologie (établissements différents). De ce fait, les néphrologues ne se rendent qu'une seule fois par jour en chirurgie et l'on peut imaginer que notre suivi médical post-opératoire est moins performant. Notre transfert dans le même hôpital en novembre 2009 permettra sans doute d'optimiser le suivi des premiers jours de greffe de même que d'affiner d'avantage l'adaptation des doses d'anti-calcineurines dans ce contexte.

La **gestion des six premiers mois** est déterminante pour l'avenir du greffon. Depuis environ quatre ans, nous réalisons des biopsies systématiques du greffon au troisième mois. De façon simultanée, nous établissons un profil pharmacocinétique du MPA (ère sous la courbe) et nous jugeons des événements cliniques et biologiques des premières semaines (rejet, infections, tolérance clinique des IS, niveau de fonction rénale). A partir de ce bilan des trois premiers mois de greffe et de l'évaluation histologique du greffon, nous établissons un nouveau traitement IS en essayant de réduire au maximum les doses d'ACN. Une fois ce nouveau traitement stabilisé, le patient est transféré vers son centre de proximité. L'analyse et la synthèse de ces trois premiers mois est réalisée pendant une réunion hebdomadaire systématique où l'ensemble du personnel soignant est présent de même que l'ensemble de l'équipe médicale assurant les consultations et l'anatomopathologiste. Nous avons constaté que, si depuis 8 ans le rejet est rare, la majorité des patients présente déjà au troisième mois des signes de toxicité histologique des ACN. Dans

ce contexte, nous avons décidé de tenter une baisse des doses d'ACN beaucoup plus tôt (vers la sixième semaine de greffe) après réalisation d'une ère sous la courbe en Tacrolimus et en évaluant notre incidence de rejets aigus tous les six mois (actuellement 13%). Nous pensons qu'en limitant plus précocement la toxicité des ACN, sous réserve de l'absence d'augmentation de l'incidence du rejet aigu, nous limiterons la toxicité chronique des ACN à distance.

Le suivi en réseau. Dans le but de les rapprocher de leur domicile pour des raisons de confort de vie, les patients sont transférés vers leur centre de proximité dès qu'ils sont estimés suffisamment stables. Il ne s'agit pas d'un suivi partagé mais les patients sont bien entièrement confiés aux néphrologues « non transplantateurs » (tableau n°1). Les néphrologues de proximité sont censés reprendre contact avec l'équipe de greffe pour les problèmes qu'ils estiment s'éloigner de leur compétence alors que nous avons établi une expertise annuelle obligatoire. Si nous même, spécialistes en l'occurrence, nous évoquons nos insuffisances potentielles, celles-ci doivent être également envisagées pour les néphrologues suivant les patients tout au long de l'année. Notre première proposition sera d'établir un **projet d'EPP** (rôle de la commission de transplantation au sein de NEPHRONOR) pour l'ensemble des 20 centres à qui sont retransférés les patients greffés. De façon globale nous serons légitimés pour cette action par l'existence des recommandations publiées par l'HAS récemment pour ce qui concerne le suivi de patients greffés à distance.

La **formation des néphrologues** au suivi des patients greffés est « un fondamental ». Notre système de fonctionnement universitaire en Néphrologie à Lille n'était pas jusqu'à présent approprié à un bon apprentissage dans ce domaine. En effet, il faut savoir qu'il existait il y a encore trois ans deux services de Néphrologie. L'un prenait en charge de façon spécifique la dialyse péritonéale et l'autre la transplantation. Ainsi, un néphrologue sur deux n'était pas formé au suivi de greffe puisque nous nous répartissions entre les deux services les deux Chefs de Clinique. La réunification des deux services depuis deux ans palliera ce problème. L'absence de post internat pour certains, doit donc également nous faire envisager une formation différente pour les internes. En l'absence de post internat possible, nous exigerons de l'interne terminant son cursus que son avant dernier ou dernier semestre soit réalisé dans notre service avec une activité de suivi de greffe en consultation (et non pas en hospitalisation comme actuellement).

L'autre piste que nous devons explorer est celle de l'observance thérapeutique à distance. Nous n'avons pas la possibilité rétrospectivement d'objectiver ce phénomène sur la cohorte considérée. Cependant, c'est une donnée qui devient classique et bien documentée dans la littérature, raison pour laquelle **l'éducation thérapeutique** est actuellement un outil que beaucoup d'équipes cherchent à mettre en place. C'est le cas dans notre région où nos infirmières en suivi de greffe sont actuellement formées de façon spécifique avec l'objectif de monter une consultation infirmière au CHU. Cette formation sera terminée en début d'été et la formalisation de cette activité spécifique verra le jour en fin d'année 2009. Au sein du réseau, nous oeuvrons actuellement pour que soit effectif l'individualisation d'une IDE ciblée référente en transplantation comme c'est le cas dans notre service, mais pour tous les centres de proximité du réseau. Dans un deuxième temps nous prévoyons la formation à l'éducation thérapeutique pour ces IDE ciblées dans les autres centres.

Réflexion sur les équipes et le travail en réseau.

L'aspect quantitatif de ce suivi s'est considérablement développé depuis 10 ans malgré le suivi de proximité. Si le nombre de greffes a augmenté de 62%, « l'effet pool » de la population des porteurs de greffons nous montre un nombre de consultations qui est de plus de 200% (Figure n°2). Ce travail en réseau sous entend un ré adressage en cas de complications. Compte tenu de la file active qui augmente (environ 1400 patients), ce travail en réseau est de plus en plus contraignant et il en est de même pour l'expertise annuelle (figure n°3). Le tableau n°2 vous montre par exemple que si 6 de nos médecins seniors participent à cette activité (2 PUPH, 2PH, 2 CCA), la mutualisation des tâches en interne nous donne un chiffre de 2,32 ETP sur 9 ETP au total pour notre service. Nous avons la même impression de surcharge de travail pour les IDE avec des objectifs de qualité de soins liés à l'éducation thérapeutique que nous mettons en route qui nous semblent difficiles à atteindre. Les textes réglementaires qui doivent conduire à l'accréditation des activités de greffe nous ont incité à « extérioriser » une IDE référente de notre pool ce qui nous paraît effectivement indispensable dans le cadre de la typologie de suivi de greffe en réseau que nous avons choisi. Je serais donc très intéressé par la réalisation d'un audit national concernant les aspects quantitatifs des équipes soignantes et médicales en les comparant à l'activité de greffe et de suivi de greffe. Compte tenu des contraintes budgétaires dans les hôpitaux, je ne vois pas comment avancer autrement sur cette thématique de la qualité du suivi.

Pour terminer, et afin d'affiner l'étude des 90 échecs qui concerne la période considérée, un interne, dans le cadre de son mémoire de DES, va reprendre ces dossiers au cas par cas et nous vous tiendrons au courant de cette analyse.

Tableaux et Figures

Tableau n°. Fonctionnement du suivi non alterné

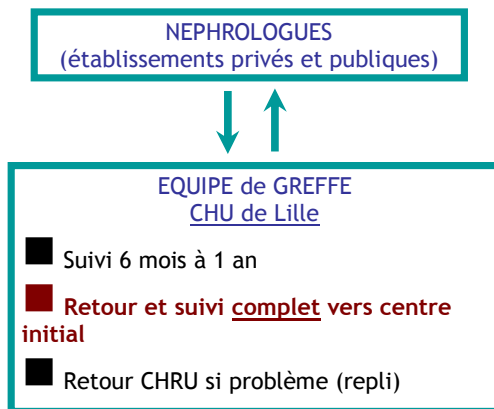


Figure n°. Évolution des écarts à 1 an et à 5 ans entre les résultats lillois comparés aux résultats moyens nationaux, au sein de différentes périodes considérées

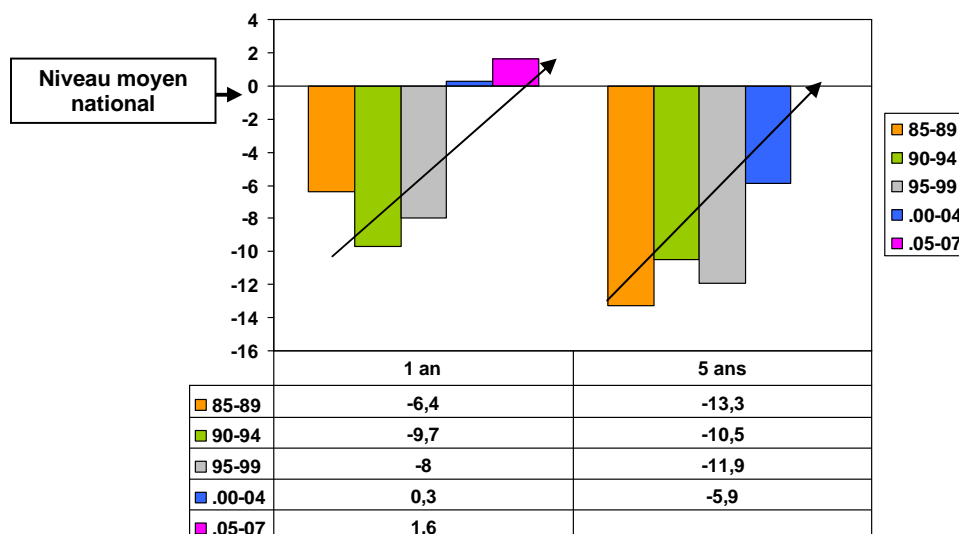


Figure n°2. Evolution activité de suivi de greffe 1 993-2006 (Cs + HCD)

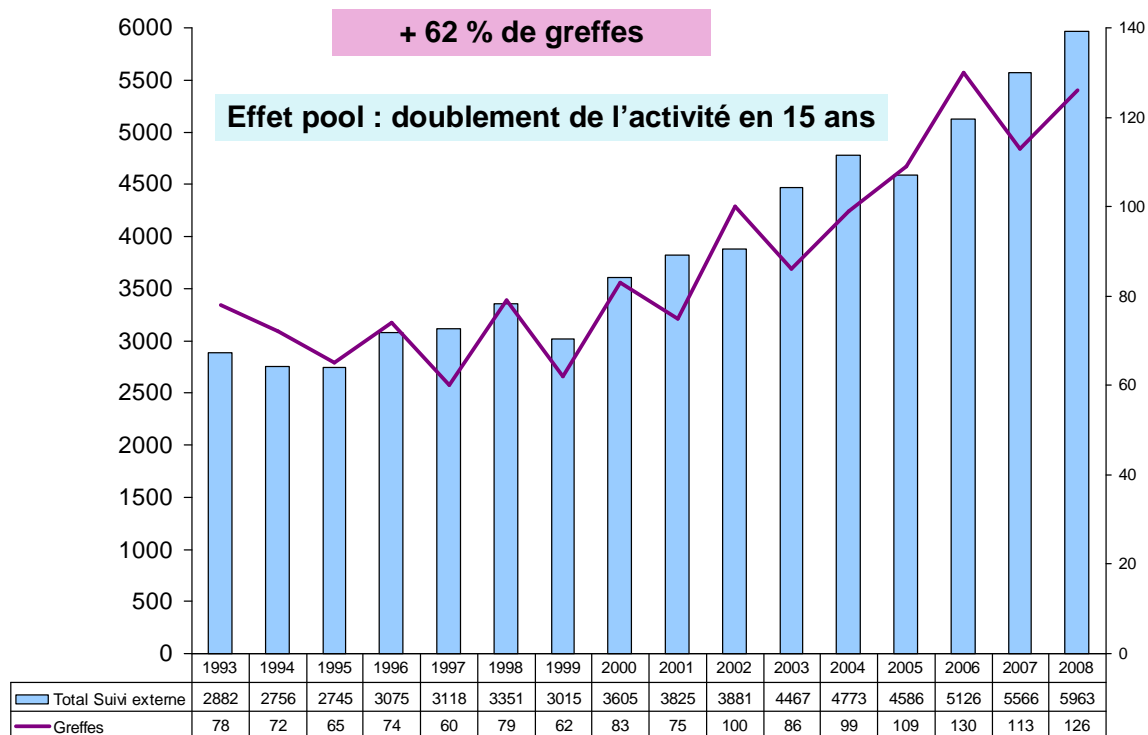


Figure n°3. Evolution de l'activité Lille – Calmette activité réseau : transferts/expertises annuelles/pré-greffes

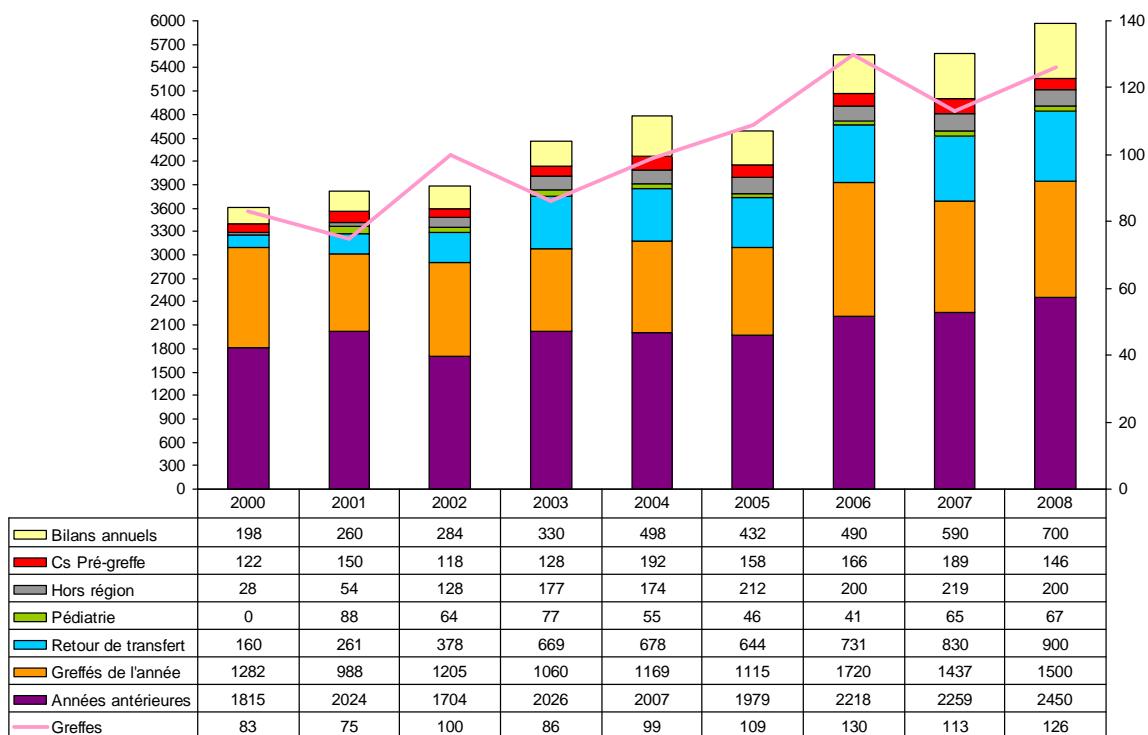


Tableau n°2. Part d'ETP et d'activité dans le service

	ETP %				activité %			
	Cs	HCD	Hospit	Total	Cs	HCD	Hospit	Total
Néphrologie	50	15	117	182	5.5	1.7	13	20.2
Hémodialyse	30	145 (séances)	82	257	3.3	16 (séances)	9.1	28.5
D.Péritonéale	45	25	42	112	5	2.7	4.6	12.4
Transplantation	120	35	77	232	13.3	3.8	8.5	25.7
Total	245	220	318	783	27.2	24.4	35.3	86.9

