

Saint-Denis, le 23 décembre 2005

**RECOMMANDATIONS**  
**POUR LA MISE EN ŒUVRE DE DEROGATIONS**  
**PERMETTANT L'UTILISATION D'ORGANES OU DE CELLULES**  
**DE DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS**  
**DU VIRUS DE L'HEPATITE B OU DE L'HEPATITE C**

<b>Dispositif réglementaire encadrant les protocoles dérogatoires de greffe</b>	<b>p 4</b>
<b>Conditions générales de réalisation des protocoles dérogatoires de greffe</b>	<b>p 5</b>
<b>Recours aux donneurs porteurs de marqueurs du VHB</b>	<b>p 8</b>
<b>Recours aux donneurs porteurs de marqueurs du VHC</b>	<b>p 10</b>
<b>Tableaux récapitulatifs des protocoles dérogatoires de greffe</b>	<b>p 12</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

<b>ABM :</b>	Agence de la Biomédecine (ex EfG)
<b>Ac anti-VHC :</b>	Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C
<b>Ac anti-HBc :</b>	Anticorps dirigés contre l'antigène de capside du virus de l'hépatite B
<b>Ac anti-HBs :</b>	Anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonudéique
<b>Afssaps :</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>Ag HBs :</b>	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
<b>ARN :</b>	Acide ribonudéique
<b>CMN :</b>	Cellules mononucléées
<b>CSH :</b>	Cellules souches hématopoïétiques
<b>CSP :</b>	Cellules souches périphériques
<b>EfG :</b>	Etablissement français des greffes
<b>HLA :</b>	Complexe d'histocompatibilité
<b>Ig anti-HBs :</b>	Immunoglobulines dirigées contre l'Ag HBs
<b>MO :</b>	Moelle osseuse
<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PMO :</b>	Prélèvement Multi-Organes
<b>PPM :</b>	Prélèvement Post-Mortem
<b>VHB :</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC :</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VOD :</b>	Veno-occlusive disease (maladie veino-occlusive hépatique)

## PREAMBULE

Des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux pour le receveur pré-existaient depuis 1997, pour la greffe de cœur, de foie, de poumon et de moelle osseuse dans les situations d'urgence vitale pour le candidat à la greffe. Toutefois, dans le contexte actuel d'aggravation de la pénurie d'organes, un groupe d'experts pluridisciplinaire a été chargé de proposer une extension du dispositif dérogatoire en déterminant d'une part, d'autres situations dérogatoires d'appariements entre donneur et receveur et en précisant d'autre part, les modalités de mise en œuvre des dites dérogations.

Dans cette réflexion, les experts ont pris soin d'apprécier le besoin croissant d'organes, pour répondre à l'allongement de la liste des malades en attente de greffe. Ce besoin s'exprime pour les patients nécessitant une greffe immédiate, mais également pour ceux pour qui l'attente d'une greffe représente une perte de chance quantifiable au fur et à mesure qu'elle se prolonge. Aussi, l'un des points majeurs de la discussion a été celui de la mise en place de dérogations en transplantation rénale, puisque celle-ci ne relève pas de l'urgence vitale pour le patient, mais que le pronostic vital des transplantés rénaux est meilleur que celui des patients maintenus en dialyse, et que l'allongement de la durée de dialyse altère de manière irréversible, les chances de réussite de la greffe au moment où elle aura finalement lieu.

L'extension du dispositif dérogatoire vise également les situations dans lesquelles la disponibilité des greffons est limitée par des contraintes immunologiques d'appariement entre donneur et receveur, en particulier les allogreffes de CSH et de CMN.

Aussi, considérant les différentes possibilités de prise en charge thérapeutique et de suivi des hépatites virales, ainsi que la situation clinique critique de certains patients en attente de greffe, eux-mêmes pouvant être porteurs de marqueurs viraux, des dérogations exceptionnelles ont été recommandées dans les situations où :

- le risque viral est estimé non délétère pour le receveur, compte tenu notamment de son statut VHC ou VHB pré-greffe, du statut VHB ou VHC du donneur et des thérapeutiques préventives et curatives disponibles.
- l'utilisation du greffon, malgré la positivité de certains marqueurs du VHB ou du VHC chez le donneur, constitue une prise de risque nécessaire à la survie immédiate du receveur.

Dans tous les cas, le patient doit être préalablement informé et doit donner son accord sur la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueur(s) viraux. Il doit également bénéficier d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi post-greffe appropriés.

Pour permettre l'accès à ces dérogations exceptionnelles, un dispositif réglementaire transitoire est mis en place en vue de procéder à l'évaluation de ces greffes dérogatoires, par la mise en place d'un suivi national des receveurs dans le cadre de « *protocoles dérogatoires de greffe* ». C'est dans ce contexte que les présentes recommandations sont publiées. Elle s'intègrent dans le dispositif réglementaire prévu par le décret n°.... du 2005.

Ces recommandations émises à l'usage des professionnels traitent exclusivement des conditions de recours aux donneurs porteurs de marqueurs du VHB ou du VHC. Les greffons considérés sont le rein, le cœur, le foie, le poumon, et pour les cellules, les CSH (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon) et les CMN.

Elles font suite au rapport du groupe d'experts sur les dérogations du 20 décembre 2004 disponible sur le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

## DISPOSITIF REGLEMENTAIRE ENCADRANT LES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE

Pour la mise en œuvre des protocoles dérogatoires de greffe, le dispositif réglementaire est le suivant :

- Un décret en conseil d'état<sup>1</sup> introduit le principe des protocoles de suivi des receveurs et prévoit les recommandations, objet du présent document. Le dispositif mis en place sera évalué pendant les 4 ans qui suivent la parution du décret, sa pérennisation étant subordonnée à une évaluation favorable des données collectées dans le cadre du suivi des receveurs.
- Un arrêté<sup>2</sup> mentionne les situations dérogatoires au regard du VHC et du VHB, c'est à dire les conditions possibles d'appariement entre les différents statuts virologiques des donneurs et des receveurs. Les dérogations qui pré-existaient dans les situations d'urgence vitale pour le receveur demeurent inchangées dans cet arrêté.
- Les présentes recommandations visent à guider les équipes qui pratiquent une greffe dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Chaque protocole dérogatoire se distingue par un appariement entre :
  - o un ou des statuts de donneurs au regard du VHB ou du VHC ;
  - o un ou des statuts de receveurs au regard du VHB ou du VHC ;
  - o un type de greffon.

Les greffons hépatiques ont été traités isolément par rapport aux autres organes, dans la mesure où le foie du donneur est le principal réservoir et lieu de réplication du VHB et du VHC. De plus, les cellules (CSH/CMN/MO/CSP) font l'objet de protocoles dérogatoires spécifiques.

Tenant compte de ces différents critères, il a été possible de distinguer 24 protocoles dérogatoires de greffe (20 avec donneurs porteurs de marqueurs du VHB et 4 avec donneurs porteurs de marqueurs du VHC).

Pour chacun des protocoles dérogatoires de greffe, les recommandations portent sur :

- o le contexte clinique pouvant motiver le recours au protocole dérogatoire (donneur unique, urgence immédiate de la greffe, prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable à la survie du patient, limitation des indications de greffe...) et la nature des informations à fournir au patient ;
  - o les critères permettant le recours au donneur. Ces critères sont à distinguer des marqueurs viraux qui sont obligatoirement recherchés dans le cadre de la qualification biologique des donneurs. Ils viennent donc en complément de la qualification biologique courante, pour appuyer la décision de retenir ou d'exclure un donneur porteur de marqueurs viraux (résultats d'une biopsie hépatique, résultats d'une PCR...).
  - o les critères permettant la greffe du patient dans le cadre du protocole dérogatoire. Ces critères recherchés chez le candidat à la greffe contribuent à la décision de greffe mais servent également à anticiper le suivi et la prise en charge thérapeutique post-greffe (candidat à la greffe vacciné, non immun, en réplication virale active..)
  - o la prise en charge thérapeutique éventuellement mise en place chez le receveur après la greffe ;
  - o les paramètres de suivi thérapeutique, virologique et histologique devant être recherchés chez le receveur.
- Une lettre d'information de l'Agence de la Biomédecine explicite les modalités pratiques de mises en œuvre de ces dérogations.

---

<sup>1</sup> Décret n°2005-1618 du 21-12-2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire)

<sup>2</sup> Arrêté du 21-12-5005 pris en application des articles R.1211-14, R.1211-15, R.1211-16 et R.1211-21 du code de la santé publique

# CONDITIONS GENERALES DE REALISATION DES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE

## 1. Pré-requis clinique

Les protocoles dérogatoires ne devront être mis en œuvre que lorsqu'un patient a un besoin urgent de greffe et qu'aucune alternative thérapeutique aussi appropriée n'est envisageable pour lui, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans le contexte dérogatoire est préjudiciable à sa survie.

## 2. Information et recueil du consentement du patient

L'information et le recueil préalable du consentement éclairé du patient sont des pré-requis incontournables au déroulement du protocole dérogatoire. A cette fin, il est impératif que le patient (ou sa famille) dispose de tous les éléments lui permettant d'orienter son choix en toute connaissance de cause.

Il est recommandé de délivrer une information générale sur l'éventualité d'une greffe dérogatoire au moment de l'inscription sur la liste nationale de malades en attente de greffe et de compléter cette information initiale par une information ciblée du candidat à la greffe, en cas d'attribution d'un greffon dans le cadre d'un protocole dérogatoire. L'information ciblée doit renseigner sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi spécifique qui sera engagé. En tout état de cause, le patient doit avoir la possibilité de se rétracter à tout moment.

Il faut souligner que la mise en œuvre de protocole dérogatoire dans le cadre d'un don non anonyme pose la difficulté de l'information du receveur alors que certains éléments concernant le donneur relèvent du secret médical (sérologie...). Dans ce contexte, le décret prévoit que le donneur soit informé de la divulgation au receveur, d'informations médicales le concernant.

Les modalités du recueil du consentement sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

## 3. Répartition et attribution des greffons

Les protocoles dérogatoires de greffe ne doivent pas être en contradiction avec les principes et les règles communes de répartition et d'attribution des greffons. La possibilité d'entrer dans un protocole dérogatoire ne doit pas exclure de conserver sa place dans la liste nationale courante des malades en attente de greffe.

## 4. Protocole de suivi des receveurs et évaluation

Il doit être entrepris un suivi thérapeutique, virologique, sérologique et histologique des receveurs ayant subi une greffe pratiquée dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Il est nécessaire d'envisager un suivi à long terme et pour certains statuts virologiques de receveur, ou de donneur, un suivi à vie. En effet, les événements impactant sur la survie des greffons et des receveurs potentiellement imputables aux infections par le VHB ou par le VHC, surviennent généralement tard après la greffe, ce qui nécessite de poursuivre un suivi spécifique à distance de la greffe. Les données obtenues dans le cadre de ce suivi sont collectées à l'échelon national par l'Agence de la Biomédecine. Elles servent de support à l'évaluation de chaque protocole dérogatoire et à l'actualisation des présentes recommandations. Un comité de suivi constitué par l'Agence de la Biomédecine prend en charge le recueil et l'exploitation des données.

Les modalités de transmission des données par les équipes de greffe sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

## 5. Recours aux donneurs vivants

L'extension du dispositif dérogatoire vise en premier lieu à répondre au contexte de pénurie d'organes prélevés sur donneurs décédés. En effet, le prélèvement des organes en situation intra-familiale sur des donneurs vivants (prélèvement possible pour rein, foie, poumons) reste limité. Les présentes recommandations ont été formulées spécifiquement pour le recours à des donneurs d'organes décédés. En effet, la qualification biologique des donneurs décédés a lieu en urgence, ce qui fait que les recommandations n'envisagent pas de disposer de résultats PCR avant la greffe. De plus, dans certains protocoles dérogatoires, la recommandation de pratiquer une biopsie hépatique chez le donneur est plus délicate à préconiser pour des donneurs vivants.

Dans ce contexte dérogatoire, les donneurs vivants doivent être prélevés malgré leur infection, ce qui pose la question des contre-indications médicales au prélèvement. La liste de ces contre-indications est difficile à prévoir. Pour l'infection par le VHB et le VHC, les atteintes hépatiques sévères sont des contre-indications médicales évidentes mais certaines des manifestations extra-hépatiques d'une infection par le VHC pourraient également contre-indiquer le prélèvement.

Dans ces situations (donneurs vivants d'organes ou donneurs de CSH), les équipes de greffe sont invitées à consulter un comité d'experts ad-hoc placé auprès de l'Agence de la biomédecine qui analysera le degré de motivation et la situation médicale du donneur.

## 6. Echantillothèques : sérothèque et biothèque (notamment protocoles VHC) :

La constitution d'échantillothèques étant indispensable à la mise en place des protocoles dérogatoires, il est nécessaire de s'appuyer sur une sérothèque, et si nécessaire une biothèque (biopsie hépatique), des donneurs et des receveurs pendant le déroulement des protocoles dérogatoires de greffe. En effet, ces échantillons biologiques trouvent leur intérêt immédiat pour effectuer des examens qui ne peuvent pas être réalisés avant la greffe, mais dont les résultats conditionnent le suivi et la prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs. Par ailleurs, ils pourraient faire l'objet d'investigations rétrospectives supplémentaires au vu des événements observés à long terme chez les receveurs, à l'occasion de leur suivi virologique et histologique. L'analyse de ces données pourrait conduire à préciser ou à modifier les recommandations émises au démarrage des protocoles.

En dehors des protocoles dérogatoires de greffe, il a de nouveau été souligné que la mise en place en France, de façon coordonnée, de sérothèques et de biothèques, est un élément indispensable à des bonnes pratiques de greffe. En effet, ces échantillons trouvent leur intérêt dans l'optique de l'évolution des techniques de détection d'infections émergentes susceptibles d'être transmises ou réactivées au décours d'une greffe. Par ailleurs, ils sont aussi très utiles pour une compréhension et une analyse rétrospective des conditions de transmission de certains pathogènes.

Toutefois, en l'attente d'un encadrement réglementaire prévoyant l'organisation structurelle de ces échantillothèques et les conditions de conservation des différents échantillons, le présent document émet un premier niveau de recommandations à l'attention des équipes souhaitant mettre en œuvre des protocoles dérogatoires de greffe :

- Des échantillons de sérum du donneur et du receveur doivent être prélevés et conservés avant la greffe. Si nécessaire, des échantillons de biopsie hépatique doivent également être conservés.
- Si des échantillons de sérum du donneur et du receveur sont nécessaires immédiatement après la greffe, des aliquotes supplémentaires doivent être prévus, pour conservation en échantillothèques.
- En post-greffe, il peut être utile de conserver des échantillons collectés à l'occasion du suivi des patients. La périodicité de prélèvement des échantillons est laissée à l'appréciation des équipes.

- La durée de conservation des échantillons doit au minimum correspondre à la période nécessaire au suivi des receveurs. Pour les suivis à très long terme, elle doit cependant tenir compte des risques de dénaturation des échantillons.
- Les conditions de conservation des différents échantillons doivent être compatibles avec les analyses qui pourraient être potentiellement requises. Par exemple, selon l'objectif de l'examen pratiqué sur les fragments hépatiques (quantification de l'ARN viral par PCR dans le foie ou analyse histologique), les conditions de manipulation des échantillons sont différentes. Aussi dans le cas où les deux types d'examens seraient nécessaires, il serait souhaitable de disposer de prélèvement non fixé et congelé en azote liquide et de prélèvement fixé. De même s'agissant du sérum, le génotypage du VHC chez le donneur et le receveur nécessite de disposer d'échantillon congelé à basse température ( $\leq -70$  °C).

Le tableau suivant mentionne différentes finalités possibles pour les échantillons biologiques. Ce tableau non exhaustif, est fourni à titre indicatif pour le démarrage du dispositif des protocoles dérogatoires de greffe, puisque d'autres analyses pourraient être nécessaires au vu des résultats du suivi des receveurs.

Echantillothèque	Nature de l'échantillon	Stade de réalisation des analyses	Analyse potentielle
<b>DONNEUR</b>	<b>Sérum</b>	Pré-greffe	<u>Qualification virologique pour tous donneurs :</u> VHB : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs VHC : Ac anti-VHC <u>Donneurs de CSH Ag HBs positif :</u> ADN-VHB par Biologie Moléculaire <u>Donneurs de CSH Ac anti-VHC positifs :</u> Statut ARN-VHC (quantification si positif)
		Post-greffe	<u>Donneurs d'organes Ac anti-VHC positifs :</u> Statut ARN-VHC (quantification si positif) Génotypage (conservation du sérum $\leq -70$ °C) <u>Donneurs de CSH Ac anti-VHC positifs :</u> Génotypage (conservation du sérum $\leq -70$ °C)
	<b>Biopsie hépatique</b>	Pré-greffe	<u>Donneurs de foie Ac anti-VHC positifs :</u> Histologie +++ : sévérité de l'atteinte hépatique PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
		Post-greffe	<u>Autres donneurs avec marqueurs du VHC :</u> Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
<b>RECEVEUR</b>	<b>Sérum</b>	Pré-greffe	<u>Statut VHB du candidat à la greffe :</u> Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs Statut ADN-VHB chez les sujets Ag HBs positif <u>Statut VHC du candidat à la greffe :</u> Sérologie anti-VHC Statut ARN-VHC (quantification si positif) Génotype viral, si pertinent (conservation du sérum $\leq -70$ °C)
		Post-greffe	<u>Suivi VHB post-greffe :</u> Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs Statut ADN-VHB Suivi à vie, si le receveur est Ac anti-HBc + isolés ou porteur de l'Ag HBs avant la greffe Suivi à vie si donneur de CSH Ag HBs + <u>Suivi VHC post-greffe :</u> Statut ARN-VHC Génotype viral, si pertinent (conservation du sérum $\leq -70$ °C)
	<b>Biopsie hépatique</b>	Pré-greffe	<u>Receveur Ag HBs positif :</u> Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent <u>Receveur d'organes en répllication virale active du VHC :</u> Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
		Post-greffe	<u>Suivi post greffe des receveurs : Histologie (++++greffe de foie)</u>

## RECOURS AUX DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VHB

### 1. Statuts VHB des receveurs et des donneurs

Le statut VHB pré-greffe du receveur n'intervient pas en tant que facteur limitant au démarrage d'un protocole dérogatoire de greffe. Toutefois, il intervient pour le déroulement des protocoles au niveau du suivi et de la prise en charge post-greffe du patient. Les receveurs peuvent avoir 5 statuts VHB pré-greffe distincts :

- receveur sans marqueurs du VHB : receveur non immun
- receveur Ac anti-HBc positifs isolés : receveur vacciné
- receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : receveur présentant une infection ancienne guérie \*
- receveur Ac anti-HBc positifs isolés : contact du receveur avec le VHB \*
- receveur porteur de l'Ag HBs : portage aigu ou chronique du VHB par le receveur

Seuls les statuts de donneurs témoignant d'un contact ancien ou actuel avec le VHB intéressent les protocoles dérogatoires. Comme précédemment, l'interprétation des profils est la suivante :

- donneur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : donneur présentant une infection ancienne guérie \*
- donneur Ac anti-HBc positifs isolés : contact du donneur avec le VHB \*
- donneur porteur de l'Ag HBs : portage aigu ou chronique du VHB par le donneur

\* *Dans ces deux types de profils, il peut y avoir persistance du génome viral au niveau hépatique.*

### 2. Situations dérogatoires pour la greffe d'organes (rein, cœur, poumon et foie)

Seuls les donneurs non porteurs de l'Ag HBs qui présentent une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive peuvent être utilisés dans les protocoles dérogatoires de greffe.

En conséquence :

- Les reins, les cœurs, les poumons et les foies prélevés chez ces donneurs peuvent être utilisés dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe.
- Les reins prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs continuent à ne pas pouvoir être utilisés.
- Les cœurs et les poumons prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs échappent à ces protocoles dérogatoires et relèvent des dérogations pré-existantes applicables aux situations d'urgence vitale.
- Les foies prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs échappent à ces protocoles dérogatoires et relèvent des dérogations pré-existantes applicables aux situations d'urgence vitale. Toutefois, avec ces donneurs très à risque, une prophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux est recommandée.

Les transplantations hépatiques se distinguent au plan du risque virologique des autres transplantations d'organes, dans la mesure où le foie du donneur est le principal réservoir et lieu de réplication du VHB et que même en l'absence de réplication virale, le génome persiste plusieurs années au niveau hépatique, y compris chez des donneurs présentant un profil de guérison. En revanche, le risque virologique a été considéré comme identique pour les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires, ces transplantations variant essentiellement concernant la menace vitale pour le patient.

### 3. Situations dérogatoires pour la greffe de CSH (MO, CSP, CMN, sang de cordon)

Elles visent d'une part, les donneurs non porteurs de l'Ag HBs qui présentent une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive et d'autre part, les donneurs porteurs de l'Ag HBs. Toutefois, le contexte clinique pouvant motiver le recours aux donneurs porteurs de l'Ag HBs se limite aux situations d'urgences où le choix du greffon se limite à un donneur unique. En effet, il peut demeurer des

situations où les greffeurs se trouvent sans alternative possible devant un donneur unique, le critère virologique devenant alors une prise de risque nécessaire à la survie du patient. Ces situations notamment rencontrées en greffe intra-familiale sont rares. Dans cette situation, la prise de risque virologique devra être contrôlée par une prise en charge immunoprophylactique et antivirale systematique du receveur et par un suivi virologique permettant d'ajuster cette prise en charge.

Pour chacun des appariements entre donneurs et receveurs, des protocoles distincts sont recommandés en fonction du statut VHB pré-greffe du receveur. Le détail des différents protocoles est résumé sous forme de tableaux à la fin du présent document. Pour explicitation et justification des différents paramètres pris en compte dans les protocoles, il est également possible de se reporter au rapport du groupe d'experts mis en ligne sur le site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

## RECOURS AUX DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VHC

### 1. Situations dérogatoires pour la greffe d'organes (rein, cœur, poumon et foie)

En l'absence de thérapeutique antivirale anti-VHC utilisable chez les receveurs d'organes, le statut VHC du patient avant la greffe a été retenu comme un critère déterminant pour son inclusion/exclusion dans les protocoles dérogatoires de greffe utilisant des donneurs d'organes Ac anti-VHC positifs :

- Seuls les patients étant eux-mêmes atteints d'une hépatite C chronique (Ac anti-VHC positifs et PCR positive), c'est à dire en répllication virale active au moment de la greffe, peuvent être indus dans les protocoles, s'ils se trouvent devant un besoin immédiat de greffe.
- Les patients présentant une sérologie négative et les patients séropositifs et non virémiques ne peuvent pas être indus dans les protocoles. Le recours aux donneurs d'organes Ac anti-VHC positifs reste non autorisé chez ce profil de patients.

En l'état actuel des techniques, il n'est pas possible de déterminer avant la greffe d'organe, le statut ARN-VHC d'un donneur séropositif. Cette information ne pourra donc pas contribuer à la décision de greffe, mais sera nécessaire en post-greffe pour le suivi du receveur.

Au plan du risque virologique, les protocoles se distinguent entre d'une part, les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires et d'autre part, les transplantations hépatiques ; ce risque étant différent pour la greffe hépatique dans la mesure où le foie du donneur est le principal réservoir et lieu de répllication du VHC.

### 2. Situations dérogatoires pour la greffe de CSH (MO, CSP, CMN, sang de cordon)

Les données de la littérature font ressortir des niveaux de risques de transmission distincts selon que le donneur séropositif est virémique ou uniquement porteur d'anticorps. Sachant qu'il est techniquement possible de déterminer le statut ARN-VHC du donneur avant la greffe de CSH, le niveau de risque de transmission devra être contrebalancé par le bénéfice escompté de la greffe pour prendre la décision de greffe dérogatoire. En d'autres termes, plus le risque de transmission est important, plus le bénéfice escompté de la greffe devra être élevé. L'appréciation du bénéfice de la greffe devra prendre en compte à la fois l'urgence nécessaire pour le patient et le caractère possiblement unique du donneur.

En conséquence, les critères déterminants retenus pour l'inclusion/exclusion d'un patient dans des protocoles dérogatoires utilisant des donneurs Ac anti-VHC positifs sont d'une part, l'absence ou la présence de virémie chez le donneur et d'autre part, la situation clinique du patient en attente de greffe :

- Lorsque le donneur Ac anti-VHC positif n'est pas virémique (profil déterminé par deux analyses successives par PCR qualitative ou quantitative de seuil de sensibilité équivalent à 15 jours d'intervalle), la nécessité de la greffe sera estimée en tenant compte de l'urgence pour le patient et du caractère possiblement unique du donneur.
- Lorsque que le donneur est virémique, la nécessité de la greffe sera estimée en tenant compte de l'urgence pour le patient, du caractère possiblement unique du donneur, mais également de l'indication de greffe. Ainsi, avec ces donneurs, les protocoles dérogatoires ne pourront être envisagés que dans des indications de greffe très limitées relevant d'une analyse au cas par cas par un collège d'experts.

Dans ces situations, les équipes de greffe sont invitées à consulter un comité d'experts ad-hoc placé auprès de l'Agence de la Biomédecine.

Pour chacun des appariements entre donneurs et receveurs, le détail des différents protocoles est résumé sous forme de tableaux à la fin du présent document. Pour explicitation et justification des différents paramètres pris en compte dans les protocoles, il est également possible de se reporter au rapport du groupe d'experts mis en ligne sur le site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

## TABLEAUX RECAPITULATIFS DES PROTOCOLES DEROGATOIRES

P R O T O C O L E S  D E R O G A T O I R E S  V H B	GREFFONS	STATUT VHB DU DONNEUR	STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR	PAGES
	REINS COEUR POUMONS	Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs + <i>infection ancienne guérie du donneur</i> <sup>a</sup> ou Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs - <i>contact du donneur avec le VHB</i> <sup>a</sup>	Protocole n° 1 : receveur sans marqueurs du VHB	13-14
			Protocole n° 2 : receveur Ac anti-HBs positifs isolés	13-14
			Protocole n° 3 : receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs <sup>a</sup>	13-14
			Protocole n° 4 : receveur Ac anti-HBc positifs isolés	13-14
			Protocole n° 5 : receveur porteur de l'Ag HBs	13-14
	FOIE	Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs + <i>infection ancienne guérie du donneur</i> <sup>a</sup> ou Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs - <i>contact du donneur avec le VHB</i> <sup>a</sup>	Protocole n° 6 : receveur sans marqueurs du VHB	15-16
			Protocole n° 7 : receveur Ac anti-HBs positifs isolés	15-16
			Protocole n° 8 : receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs <sup>a</sup>	15-16
			Protocole n° 9 : receveur Ac anti-HBc positifs isolés <sup>a</sup>	15-16
Protocole n° 10 : receveur porteur de l'Ag HBs			15-16	
MO CSP CMN Sang de cordon	Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs + <i>infection ancienne guérie du donneur</i> <sup>a</sup> ou Ag HBs - / Ac anti-HBc + / Ac anti-HBs - <i>contact du donneur avec le VHB</i> <sup>a</sup>	Protocole n° 11 : receveur sans marqueurs du VHB	17-18	
		Protocole n° 12 : receveur Ac anti-HBs positifs isolés	17-18	
		Protocole n° 13 : receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs <sup>a</sup>	17-18	
		Protocole n° 14 : receveur Ac anti-HBc positifs isolés <sup>a</sup>	17-18	
		Protocole n° 15 : receveur porteur de l'Ag HBs	17-18	
	Ag HBs + <i>portage aigu ou chronique du VHB par le donneur</i>	Protocole n° 16 : receveur sans marqueurs du VHB	19-20	
		Protocole n° 17 : receveur Ac anti-HBs positifs isolés	19-20	
		Protocole n° 18 : receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs <sup>a</sup>	19-20	
		Protocole n° 19 : receveur Ac anti-HBc positifs isolés <sup>a</sup>	19-20	
		Protocole n° 20 : receveur porteur de l'Ag HBs	19-20	

P R O T O C O L E S  D E R O G A T O I R E S  V H C	GREFFONS	STATUT VHC DU DONNEUR	STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR	PAGES
	REINS COEUR POUMONS	Ac anti-VHC positifs <sup>b</sup> <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 21 : <b>receveur Ac anti-VHC + et PCR + uniquement</b> Seuls les receveurs en répllication virale au moment de la greffe pourront pas être inclus dans ce protocole. A l'inverse, les patients PCR négative avant la greffe ne pourront pas être inclus, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.	21
	FOIE	Ac anti-VHC positifs <sup>b</sup> <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 22 : <b>receveur Ac anti-VHC + et PCR + uniquement</b> Seuls les receveurs en répllication virale au moment de la greffe pourront pas être inclus dans ce protocole. A l'inverse, les patients PCR négative avant la greffe ne pourront pas être inclus, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.	22
	MO CSP CMN Sang de cordon	Ac anti-VHC positifs et PCR négative <sup>c</sup> <i>infection ancienne guérie du donneur</i>	Protocole n° 23 : tout statut VHC du receveur	23
Ac anti-VHC positifs et PCR positive <i>répllication virale active chez le donneur</i>		Protocole n° 24 : tout statut VHC du receveur Les greffes seront restreintes à des indications thérapeutiques émanant d'un collège de greffeurs qui analyse la situation au cas par cas. Le médecin greffeur doit obtenir l'avis de ce collège d'experts avant la greffe.	24	

- a : Dans les profils Ac anti-HBc positifs isolés ou associés aux Ac anti-HBs, il peut y avoir persistance du génome viral au niveau hépatique.  
b : En l'état actuel des techniques PCR, la recherche d'une virémie chez le donneur n'est pas possible avant la greffe d'organe.  
c : Deux recherches successives sont nécessaires pour s'assurer de l'absence de virémie chez le donneur. L'interprétation de ce profil doit également prendre en compte la date d'arrêt du traitement anti-viral

**PROTOCOLES DEROGATOIRES 1 à 5 : INCLUSION – EXCLUSION  
POUR LES TRANSPLANTATIONS RENALE, CARDIAQUE ET PULMONAIRE  
AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR					
	1 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	2 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	3 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	4 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	5 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocoles pour les transplantations en cas d'urgence. La notion d'urgence en greffe rénale s'entend lorsque le maintien d'un patient sous dialyse altère de manière irréversible son pronostic vital si la transplantation rénale est différée. Pour les transplantations cardiaques et pulmonaires, des dérogations sont déjà prévues par la réglementation en cas d'urgence vitale pour le receveur.	Mise en place de protocole dérogatoire même en l'absence d'urgence vitale	Mise en place de protocole même en l'absence d'urgence vitale. Il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendamment du donneur). En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche thérapeutique doit être la même que pour les receveurs vaccinés.	Mise en place de protocole dérogatoire même en l'absence d'urgence vitale. Il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendamment du donneur), avec réapparition de l'ADN viral et de l'Ag HBs du receveur.	Mise en place de protocole dérogatoire, même en l'absence d'urgence vitale. Il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendamment du donneur). Il pourrait être proposé de distinguer le cas des porteurs aigus et chroniques et en cas d'hépatite B aiguë, attendre dans la mesure du possible, sa « résolution » objectivée par une disparition de l'Ag HBs et une apparition des Ac anti-HBc et des Ac anti-HBs.
<b>Critère d'inclusion du receveur</b>	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate)	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient
<b>Critère d'exclusion du receveur</b>	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe  Hépatite sévère du receveur : Il faut établir la sévérité de la lésion hépatique avant de prendre la décision de la greffe, l'instauration du traitement immunosuppresseur peut aggraver l'hépatite initiale du receveur.

**PROTOCOLES DEROGATOIRES 1 à 5 : MISE EN ŒUVRE  
POUR LES TRANSPLANTATIONS RENALE, CARDIAQUE ET PULMONAIRE  
AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

		STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR				
		1 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	2 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	3 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	4 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	5 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Information du receveur</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- sur le contexte clinique pouvant motiver l'entrée dans le protocole</li> <li>- sur les risques de contamination par le VHB du donneur et/ou de réactivation de l'infection pré-existante</li> <li>- sur les suivis virologique, sérologique et histologique à entreprendre. Pour les protocoles 4 et 5, le suivi devra être entrepris à vie.</li> <li>- sur les possibilités de prise en charge thérapeutique</li> </ul>				
<b>Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe</b>			Vaccination à l'inscription sur liste d'attente, en l'absence de vaccination préalable, selon un calendrier vaccinal adapté à l'état immunitaire du patient. Vérification de la prise de vaccination par la mesure du titre en Ac anti-HBs	Mesure du titre en Ac anti-HBs		Traitement actuel de l'hépatite B Détermination du statut PCR-VHB et suivi quantitatif de l'ADN viral Diagnostic différentiel entre porteur chronique et porteur aigu
<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Qualification du donneur</b>	Examens à réaliser, si nécessaire, en complément de la qualification biologique prévue par les textes réglementaires (Pour mémoire : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs).				
	<b>Contrôles du patient avant la greffe</b>		Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel	Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel		Biopsie hépatique du receveur pour la recherche d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique Recherche éventuelle d'une séroconversion anti-HBs
<b>Prise en charge thérapeutique du receveur</b>		<i>La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter (administration d'antiviraux) aux événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur. L' Adefovir a une propriété néphrotoxique (difficulté avec les transplantés rénaux).</i>				
<b>Prise en charge thérapeutique du receveur</b>		Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de <b>100 UI/L</b> Tentative de vaccination à distance de la greffe Antiviraux si nécessaire	Maintien du titre d'anti-HBs à <b>100 UI/L</b> par administration d'Ig Tentative de re vaccination à distance de la greffe Antiviraux si nécessaire	Maintien du titre d'anti-HBs à <b>100 UI/L</b> par administration d'Ig Tentative de vaccination à distance de la greffe Antiviraux si nécessaire	Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de <b>100 UI/L ou</b> anti viraux seuls <b>ou</b> association Tentative de vaccination à distance de la greffe	Traitements antiviraux pour prévenir une réactivation du VHB du patient
<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique et sérologique<sup>3</sup></b>	Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois <sup>4</sup> Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs /3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc /3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs /3 mois ADN VHB par PCR /3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc /3 mois
	<b>Suivi histologique</b>					

<sup>3</sup> En l'absence d'événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur, le suivi virologique et sérologique pourra être espacé dans le temps à l'issue de la première année post-greffe. Il doit être entrepris **à vie** avec les patients qui étaient Ag HBs pos ou Ac anti-HBc pos avant la greffe.

<sup>4</sup> La recommandation du monitoring de l'ADN du VHB par PCR est délicate en l'absence de kit disposant d'un marquage CE. Il subsiste une certaine hétérogénéité dans les techniques utilisées (« mais on », industrielle avec des seuils de sensibilité variable) et il n'existe pas d'étalon international, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec les différentes troupes. Des tests de quantification de l'ADN viral marqués CE sont en revanche couramment utilisés dans le suivi des patients infectés par le VHB, mais ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VHB. Dans ce contexte, le suivi virologique trimestriel des receveurs devra aussi comprendre la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc. **Un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Ag HBs, devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur du fait du manque de recul sur la spécificité des réactifs.**

**PROTOCOLES DEROGATOIRES 6 à 10 : INCLUSION – EXCLUSION  
POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES**

**AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR					
	6 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	7 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	8 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	9 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	10 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Avis des experts</b>	<p>Mise en place de protocole dérogatoire même en l'absence d'urgence vitale Avec ces profils de donneurs, la possibilité de dérogation pour la transplantation hépatique est déjà prévue par la réglementation en cas d'urgence vitale pour le receveur.</p> <p>Le niveau de risque de contamination par le VHB du donneur en transplantation hépatique est plus élevé qu'avec les autres transplantations d'organes solides, le foie étant le principal réservoir et le principal site de répllication du virus. Le risque de transmission existe et peut atteindre 10-20 % des cas si le donneur est Ac anti-HBs +/- Ac anti-HBc + et 50 % des cas si le donneur est anti-HBc + isolés. De nombreuses études ont montré que ce risque de transmission du VHB pouvait être réduit si une prophylaxie, soit par Ig anti-HBs, soit par antiviraux soit par une combinaison des deux était mise en place.</p> <p>Dans ce contexte, il existe un risque de réaction virale B chez le receveur (indépendant du donneur). En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche thérapeutique doit être la même que pour les receveurs vaccinés.</p> <p>Outre le risque de contamination par le virus du donneur, le receveur peut faire une réaction virale B, indépendante du donneur (Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Virof V, Schmets L, David MF, Arulnaden JL, Bismuth A, Reynes M, Bismuth H. <b>De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation.</b> J Hepatol. 1997 Mar;26(3):517-26).</p> <p>Outre le risque de contamination par le virus du donneur, le receveur peut faire une réaction virale B, indépendante du donneur.</p>				
<b>Critère d'inclusion du receveur</b>	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient
<b>Critère d'exclusion du receveur</b>	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe

**PROCOLES DEROGATOIRES 6 à 10 : MISE EN ŒUVRE  
POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES**

**AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

		STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR				
		6	7	8	9	10
		Marqueurs du VHB négatifs Non immun	Ac anti-HBs + isolés Vaccination	Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Information du receveur</b>		- sur le contexte clinique pouvant motiver l'entrée dans le protocole - sur les risques de contamination par le VHB du donneur et/ou de réactivation de l'infection pré-existante - sur les suivis virologique, sérologique et histologique à entreprendre. Pour les protocoles 9 et 10, le suivi devra être entrepris <u>à vie</u> . - sur les possibilités de prise en charge thérapeutique				
<b>Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe</b>			Vérification de la prise de vaccination par la mesure du titre en Ac anti-HBs, en cas de vaccination à l'inscription sur liste d'attente de greffe (calendrier vaccinal adapté à l'état immunitaire du patient)	Mesure du titre en Ac anti-HBs		Traitement de l'hépatite B actuelle Détermination du statut ADN-VHB et suivi quantitatif de l'ADN viral
<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Qualification du donneur</b>	Examens à réaliser, si nécessaire, en complément de la qualification biologique prévue par les textes réglementaires (Pour mémoire : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs).				
	<b>Contrôles du patient avant la greffe</b>		Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel	Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel		
<b>Prise en charge thérapeutique du receveur</b>		<i>La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter (administration d'antiviraux) aux événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur. Par ailleurs, le suivi du receveur devra s'intensifier en conséquence</i>				
		Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de <b>100 UI/L</b> <b>ou</b> anti viraux seuls <b>ou</b> association des deux Tentative de vaccination à distance de la greffe	Maintien du titre d'anti-HBs à <b>100 UI/L</b> par traitement par Ig Traitements antiviraux si nécessaire Tentative de re vaccination à distance de la greffe	Maintien du titre d'anti-HBs à <b>100 UI/L</b> par traitement par Ig Traitements antiviraux si nécessaire Tentative de vaccination à distance de la greffe	Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de <b>100 UI/L</b> <b>ou</b> anti viraux seuls <b>ou</b> association des deux	<b>Ig anti-HBs systématique</b> , en prophylaxie de la récurrence +/- Traitements anti viraux
<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique et sérologique<sup>5</sup></b>	ADN VHB par PCR / 3 mois <sup>6</sup> +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois
	<b>Suivi histologique</b>					

<sup>5</sup> Le suivi virologique pourra être espacé dans le temps à l'issue de la première année post-greffe. Il doit être entrepris à vie avec les patients qui étaient Ag HBs pos ou Ac anti-HBc pos avant la greffe.

<sup>6</sup> La recommandation du monitoring de l'ADN du VHB par PCR est délicate en l'absence de kit disposant d'un marquage CE. Il subsiste une certaine hétérogénéité dans les techniques utilisées (« maison », industrielle avec des seuils de sensibilité variable) et il n'existe pas d'étalon international, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec les différentes troupes. Des tests de quantification de l'ADN viral marqués CE sont en revanche couramment utilisés dans le suivi des patients infectés par le VHB, mais ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VHB. Dans ce contexte, le suivi virologique trimestriel des receveurs devra aussi comprendre la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc. **Un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Ag HBs, devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur du fait du manque de recul sur la spécificité des réactifs.**

**PROTOCOLES DEROGATOIRES 11 à 15 : INCLUSION – EXCLUSION  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN**

**AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR					
	11 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	12 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	13 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	14 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	15 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocole dérogatoire même en l'absence d'urgence vitale. Avec ces deux profils de donneurs, il y a persistance de génome viral au niveau hépatique. Le risque de transmission du VHB à l'occasion d'une greffe de cellules (listées plus haut) à partir de ces donneurs est vraisemblablement faible. Toutefois, en l'absence de kit disposant un marquage CE pour la PCR qualitative de recherche du génome du VHB, il n'est pas envisageable d'utiliser un résultat de PCR VHB pour affiner le profil de ces donneurs (et en particulier des donneurs Ac anti-HBc + isolés) et de s'assurer, sur la base d'un résultat PCR négatif, d'une absence de risque de transmission				
<b>Critère d'inclusion du receveur</b>	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient	Information et consentement préalable du receveur  Prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable au patient
<b>Critère d'exclusion du receveur</b>	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Receveur présentant un risque de VOD grave (venoocclusive disease) La présence d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique et d'une élévation des enzymes hépatiques chez le patient contre-indiquent la greffe car elles sont associées à un risque de VOD grave.  Absence d'information et de consentement préalable  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe  Face à un receveur présentant une hépatite B aiguë, il pourrait être préférable, dans la mesure du possible, d'attendre la « résolution » de son hépatite B, objectivée par une disparition de l'Ag HBs et une apparition des Ac anti-HBc et des Ac anti-HBs. En effet, une aggravation de l'hépatite B initiale est possible chez ces patients.

**PROTOCOL ES DEROGATOIRES 11 à 15 : MISE EN ŒUVRE  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN**

**AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLÉS OU ASSOCIÉS AUX Ac ANTI-HBs)**

		STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR				
		11 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	12 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	13 Ac anti-HBc / Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	14 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	15 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Information du receveur</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- sur le contexte clinique pouvant motiver l'entrée dans le protocole</li> <li>- sur les risques de contamination par le VHB du donneur et/ou de réactivation de l'infection pré-existante</li> <li>- sur les suivis virologique, sérologique et histologique à entreprendre. Pour les protocoles 14 et 15, le suivi devra être entrepris <u>à vie</u>.</li> <li>- sur les possibilités de prise en charge thérapeutique</li> </ul>				
<b>Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe</b>			Contrôle de l'immunité post-vaccinale, si le receveur était déjà vacciné	Mesure du titre en Ac anti-HBs		Traitement actuel de l'hépatite B Recherche du risque de VOD, par un contrôle des enzymes hépatiques et de l'aspect du foie du receveur Détermination du statut ADN-VHB et suivi quantitatif de l'ADN viral Diagnostic différentiel entre porteur chronique et porteur aigu
<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Qualification du donneur</b>	Examens à réaliser, si nécessaire, en complément de la qualification biologique prévue par les textes réglementaires (Pour mémoire : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs).				
	<b>Contrôles du patient avant la greffe</b>		Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel	Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel		Biopsie hépatique du receveur pour la recherche d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique Recherche éventuelle d'une séroconversion anti-HBs
<b>Prise en charge thérapeutique du receveur</b>		<u>La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter (administration d'antiviraux) aux événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur. La recommandation d'une vaccination à distance de la greffe est délicate pour ces patients.</u>				
<b>Suivi du receveur</b>		+/- Ig anti-HBs +/- Traitements antiviraux	+/- Ig anti-HBs +/- Traitements antiviraux	+/- Ig anti-HBs +/- Traitements antiviraux	+/- Ig anti-HBs +/- Traitements antiviraux	Traitements antiviraux en prévention d'une réactivation virale du VHB du patient.
	<b>Suivi virologique et sérologique<sup>7</sup></b>	ADN VHB par PCR / 3 mois <sup>8</sup> Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois	<b>Suivi à vie</b> +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois
	<b>Suivi histologique</b>					

<sup>7</sup> Le suivi virologique pourra être espacé dans le temps à l'issue de la première année post-greffe. Il pourrait être entrepris à vie avec les patients qui étaient Ag HBs pos ou anti-HBc pos avant la greffe.

<sup>8</sup> La recommandation du monitoring de l'ADN du VHB par PCR est délicate en l'absence de kit disposant d'un marquage CE. Il subsiste une certaine hétérogénéité dans les techniques utilisées (« mais on », industrielle avec des seuils de sensibilité variable) et il n'existe pas d'étalon international, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec les différentes trousse. Des tests de quantification de l'ADN viral marqués CE sont en revanche couramment utilisés dans le suivi des patients infectés par le VHB, mais ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VHB. Dans ce contexte, le suivi virologique trimestriel des receveurs devra aussi comprendre la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc. **Un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Ag HBs, devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur du fait du manque de recul sur la spécificité des réactifs.**

**PROCOLES DEROGATOIRES 16 à 20 : INCLUSION – EXCLUSION  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS PORTEURS DE L'Ag HBs**

STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR					
	16 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	17 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	18 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	19 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	20 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocoles dérogatoires en cas d'urgence (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) et dans une situation où le choix du greffon se limite à un donneur unique	Mise en place de protocoles dérogatoires en cas d'urgence (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) et dans une situation où le choix du greffon se limite à un donneur unique	Mise en place de protocoles dérogatoires en cas d'urgence (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) et dans une situation où le choix du greffon se limite à un donneur unique	Mise en place de protocoles dérogatoires en cas d'urgence (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) et dans une situation où le choix du greffon se limite à un donneur unique	Mise en place de protocoles dérogatoires en cas d'urgence (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) et dans une situation où le choix du greffon se limite à un donneur unique
<b>Critère d'inclusion du receveur</b>	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique	Information et consentement préalable du receveur  Absence d'alternative thérapeutique
<b>Critère d'exclusion du receveur</b>	Absence d'information et de consentement préalable du receveur  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable du receveur  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable du receveur  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable du receveur  Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe	Absence d'information et de consentement préalable du receveur  Receveur présentant un risque de VOD grave (venooclusive disease)  La présence d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique et d'une élévation des enzymes hépatiques chez le patient pré-greffe contre-indiquent la greffe, car elles sont associées à un risque de VOD grave.

**PROTOCOL ES DEROGATOIRES 16 à 20 : MISE EN ŒUVRE  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS PORTEURS DE L'Ag HBs**

		STATUT VHB PRE-GREFFE DU RECEVEUR				
		16 Marqueurs du VHB négatifs Non immun	17 Ac anti-HBs + isolés Vaccination	18 Ac anti-HBc et Ac anti-HBs + Infection ancienne guérie	19 Ac anti-HBc + isolés Contact avec le VHB	20 Ag HBs + Portage aigu ou chronique
<b>Information du receveur</b>		- sur le contexte clinique pouvant motiver l'entrée dans le protocole - sur les risques de contamination par le VHB du donneur et/ou de réactivation de l'infection pré-existante - sur les suivis virologique, sérologique et histologique à entreprendre <b>à vie</b> - sur les possibilités de prise en charge thérapeutique				
<b>Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe</b>			Contrôle de l'immunité post-vaccinale si le receveur était déjà vacciné	Mesure du titre en Ac anti-HBs		Traitement actuel de l'hépatite B Recherche du risque de VOD par un contrôle des enzymes hépatiques et de l'aspect du foie du receveur Détermination du statut ADN-VHB et suivi quantitatif de l'ADN viral
<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Qualification du donneur</b>	Examens à réaliser, si nécessaire, en complément de la qualification biologique prévue par les textes réglementaires (Pour mémoire : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs).				
	<b>Contrôles du patient avant la greffe</b>		Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel	Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel		Biopsie hépatique du receveur pour la recherche d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique chez le receveur
<b>Prise en charge thérapeutique du receveur</b>		La prise en charge thérapeutique du receveur <b>sera mise en place de manière systématique</b> et devra s'adapter aux événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur. Par ailleurs, la fréquence du suivi du receveur devra s'intensifier en conséquence. La recommandation d'une vaccination à distance de la greffe est délicate pour ces patients.				
		<b>Mise en place systématique :</b> Ig anti-HBs seules <b>Ou</b> traitements anti viraux seuls <b>Ou</b> association des deux	<b>Mise en place systématique :</b> Ig anti-HBs seules <b>Ou</b> traitements anti viraux seuls <b>Ou</b> association des deux	<b>Mise en place systématique :</b> Ig anti-HBs seules <b>Ou</b> traitements anti viraux seuls <b>Ou</b> association des deux	<b>Mise en place systématique :</b> Ig anti-HBs seules <b>Ou</b> traitements anti viraux seuls <b>Ou</b> association des deux	<b>Mise en place systématique :</b> Ig anti-HBs seules <b>Ou</b> traitements anti viraux seuls, en prévention d'une réactivation du VHB du patient <b>Ou</b> association des deux
<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique et sérologique</b>	Le suivi virologique sera entrepris <b>à vie</b> et pourra être espacé dans le temps à l'issue de la première année post-greffe, en l'absence d'événements cliniques ou biologiques suggérant une infection par le virus de l'hépatite B du donneur ou une réactivation virale du VHB du receveur				
	<b>Suivi histologique</b>	ADN VHB par PCR / 3 mois <sup>9</sup> +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	ADN VHB par PCR / 3 mois Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	+/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois	+/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois

<sup>9</sup> La recommandation du monitoring de l'ADN du VHB par PCR est délicate en l'absence de kit disposant d'un marquage CE. Il subsiste une certaine hétérogénéité dans les techniques utilisées (« mais on », industrielle avec des seuils de sensibilité variable) et il n'existe pas d'étalon international, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec les différentes troupes. Des tests de quantification de l'ADN viral marqués CE sont en revanche couramment utilisés dans le suivi des patients infectés par le VHB, mais ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une infection par le VHB. Dans ce contexte, le suivi virologique trimestriel des receveurs devra aussi comprendre la recherche de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc. **Un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Ag HBs, devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur du fait du manque de recul sur la spécificité des réactifs.**

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 21 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE  
POUR LES TRANSPLANTATIONS RENALE, CARDIAQUE ET PULMONAIRE AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs**

STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR : Ac anti-VHC positifs et PCR positive			
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
<b>Critère d'inclusion du receveur potentiel</b>	Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) Le receveur devra être en répllication virale au moment de la greffe pour intégrer le protocole.		
<b>Critères d'exclusion du receveur potentiel</b>	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
<b>Mise ou œuvre du protocole dérogatoire</b>	<b>Information du receveur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sur les conditions cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de recourir à ce type de donneur</li> <li>- sur le risque de transmission du VHC et ses conséquences dans cette configuration de greffe</li> <li>- sur le suivi virologique-et histologique (tests / fréquence) à entreprendre</li> </ul>	
	<b>Qualification complémentaire du donneur<sup>10</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virémie a posteriori (quantification recommandée en cas de résultat positif)</li> <li>- Génotype viral a posteriori</li> <li>- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique a posteriori</li> <li>- Sérothèque et Biothèque : prévoir la conservation de fragment de biopsie hépatique et d'échantillon de sérum pour une exploitation rétrospective éventuelle</li> </ul>	
	<b>Qualification du patient avant la greffe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sérologie anti-VHC positive</b></li> <li>- <b>Virémie positive quantifiée en pré-greffe</b> (examen datant de moins de six mois)</li> <li>- Génotype viral</li> <li>- +/- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique</li> </ul>	
	<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Donneur</b>	
		<b>Receveur</b>	- Réplication virale
<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virémie par méthode quantitative</li> <li>- Génotype viral</li> </ul>	
	<b>Suivi histologique</b>	- Biopsies pour analyse histologique du foie	

<sup>10</sup> On entend par qualification complémentaire du donneur, les examens à réaliser en dehors de ceux déjà requis par la réglementation en vigueur sur la sélection biologique des donneurs (décret n°97-928 du 09 octobre 1997 : détection des Ac anti-VHC). Les résultats de ces examens (analyse histologique du foie du donneur, virémie chez le donneur, génotype du virus du donneur) ont une valeur informative pour la prise en charge du receveur. Par ailleurs, ils pourront être exploités de manière rétrospective, à distance de la greffe du receveur dans l'analyse des résultats de son suivi virologique et histologique.

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 22 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE  
POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs**

STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR : Ac anti-VHC positifs et PCR positive			
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
<b>Critère d'inclusion du receveur potentiel</b>	Receveur en répliation virale au moment de la greffe Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate)		
<b>Critères d'exclusion du receveur potentiel</b>	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
<b>Mise ou œuvre du protocole dérogatoire</b>	<b>Information du receveur</b>	- sur les conditions cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de recourir à ce type de donneur - sur le risque de transmission du VHC et ses conséquences dans cette configuration de greffe - sur le suivi virologique et histologique (tests / fréquence) à entreprendre	
	<b>Qualification complémentaire du donneur<sup>11</sup></b>	- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique <b>fortement recommandée avant la greffe</b> - Virémie a posteriori (quantification recommandée en cas de résultat positif) - Génotype viral a posteriori - Documentation sur sa maladie hépatique a posteriori (si possible) - Sérothèque et Biotèque : prévoir la conservation d'un fragment de biopsie hépatique et d'échantillon de sérum pour une exploitation rétrospective éventuelle	
	<b>Qualification du patient avant la greffe</b>	- <b>Sérologie anti-VHC positive</b> - <b>Virémie positive quantifiée en pré-greffe</b> (examen datant de moins de six mois) - Génotype viral	
	<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Donneur</b>	- Absence d'hépatite C chronique sévère
		<b>Receveur</b>	- Réplication virale
	<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique</b>	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
<b>Suivi histologique</b>		- Biopsies systématiques itératives pour analyse histologique du foie	

<sup>11</sup> On entend par qualification complémentaire du donneur, les examens à réaliser en dehors de ceux déjà requis par la réglementation en vigueur sur la sélection biologique des donneurs (décret n°97-928 du 09 octobre 1997 : détection des Ac anti-VHC). Certains examens devront être réalisés avant la transplantation hépatique car les données seront une aide à la prise de décision (examen histologique du foie du donneur) d'autres à caractère informatif pourront être obtenus après la greffe (virémie chez le donneur, génotypage de la souche du donneur). Par ailleurs, ils pourront être exploités de manière rétrospective, à distance de la greffe du receveur dans l'analyse des résultats de son suivi virologique et histologique.

**PROCOLE DEROGATOIRE 23 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR négative**

TOUS STATUTS VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
<b>Critère d'inclusion du receveur potentiel</b>	Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate)		
<b>Critères d'exclusion du receveur potentiel</b>	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
<b>Mise ou œuvre du protocole dérogatoire</b>	<b>Information du receveur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sur les conditions cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de recourir à ce type de donneur</li> <li>- sur le risque de transmission du VHC et ses conséquences dans cette configuration de greffe</li> <li>- sur le suivi virologique et histologique (tests / fréquence) et la prise en charge thérapeutique à entreprendre</li> </ul>	
	<b>Qualification complémentaire du donneur<sup>12</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virémie <b>obligatoire</b> avant la greffe (quantification recommandée en cas de résultat positif)</li> <li>- +/- Analyse histologique du foie si nécessaire et si possible</li> <li>- Génotype viral a posteriori</li> <li>- Documentation sur sa maladie hépatique si disponible</li> <li>- +/- <b>Sérothèque et Biobanque</b> pour une exploitation rétrospective éventuelle</li> </ul>	
	<b>Qualification du patient avant la greffe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sérologie anti-VHC</b></li> <li>- <b>Virémie (si positive à quantifier en pré-greffe)</b></li> <li>- Génotype viral si receveur porteur du virus</li> </ul>	
	<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Donneur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence d'hépatite C chronique sévère</li> <li>- Pas de contre-indications médicales au prélèvement</li> </ul>
		<b>Receveur</b>	
	<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi virologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virémie par méthode quantitative</li> <li>- Génotype viral</li> </ul>
<b>Suivi histologique</b>		- Suivi régulier au niveau hépatique en cas de détection sérique d'ARN viral par PCR ou d'anomalies du bilan hépatique	
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		- Interféron et Ribavirine à distance de la greffe obligatoire si mise en évidence d'une répllication virale <sup>13</sup>	

<sup>12</sup> On entend par qualification complémentaire du donneur, les examens à réaliser en dehors de ceux déjà requis par la réglementation en vigueur sur la sélection biologique des donneurs (décret n°97-928 du 09 octobre 1997 : détection des Ac anti-VHC). Certains examens devront être réalisés avant la transplantation hépatique car les données seront une aide à la prise de décision (examen histologique du foie du donneur) d'autres à caractère informatif pourront être obtenus après la greffe (virémie chez le donneur, génotypage de la souche du donneur). Par ailleurs, ils pourront être exploités de manière rétrospective, à distance de la greffe du receveur dans l'analyse des résultats de son suivi virologique et histologique.

<sup>13</sup> Le délai post-greffe nécessaire au démarrage de la prise en charge thérapeutique antivirale dépend de la date d'arrêt des traitements immunosuppresseurs, de l'absence de pathologie infectieuse intercurrente ou autre pathologie liée à la greffe et de l'absence de GVH.

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 24 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE  
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR positive**

TOUS STATUTS VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
<b>Avis des experts</b>	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur dans des indications de greffe émanant d'un consensus d'experts		
<b>Critère d'inclusion du receveur potentiel</b>	Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate) Uniquement dans les Indications de greffe émanant d'un consensus d'experts greffeurs		
<b>Critères d'exclusion du receveur potentiel</b>	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
<b>Mise ou œuvre du protocole dérogatoire</b>	<b>Information du receveur</b>	- sur les conditions cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de recourir à ce type de donneur - sur le risque de transmission du VHC et ses conséquences dans cette configuration de greffe - sur le suivi virologique et histologique (tests / fréquence) et la prise en charge thérapeutique à entreprendre	
	<b>Qualification complémentaire du donneur<sup>14</sup></b>	- Virémie obligatoire avant la greffe (quantification recommandée en cas de résultat positif) - +/- Analyse histologique du foie si nécessaire et si possible - Génotype viral a posteriori - Documentation sur sa maladie hépatique si disponible - +/- Sérothèque et Biotothèque pour une exploitation rétrospective éventuelle	
	<b>Qualification du patient avant la greffe</b>	- Sérologie anti-VHC - Virémie (si positive à quantifier en pré-greffe) - Génotype viral si receveur porteur du virus	
	<b>Décision de la greffe dérogatoire</b>	<b>Donneur</b>	- Absence d'hépatite C chronique sévère - Pas de contre indication médicales au prélèvement
		<b>Receveur</b>	- Indications restreintes de greffe (avis d'un consensus de greffeurs)
		<b>Suivi virologique</b>	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
	<b>Suivi du receveur</b>	<b>Suivi histologique</b>	- Suivi régulier au niveau hépatique en cas de détection sérique d'ARN viral par PCR ou d'anomalies du bilan hépatique
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		- Interféron et Ribavirine à distance de la greffe obligatoire <sup>15</sup>	

<sup>14</sup> On entend par qualification complémentaire du donneur, les examens à réaliser en dehors de ceux déjà requis par la réglementation en vigueur sur la sélection biologique des donneurs (décret n°97-928 du 09 octobre 1997 : détection des Ac anti-VHC). Certains examens devront être réalisés avant la transplantation hépatique car les données seront une aide à la prise de décision (examen histologique du foie du donneur) d'autres à caractère informatif pourront être obtenus après la greffe (virémie chez le donneur, génotypage de la souche du donneur). Par ailleurs, ils pourront être exploités de manière rétrospective, à distance de la greffe du receveur dans l'analyse des résultats de son suivi virologique et histologique.

<sup>15</sup> Le délai post-greffe nécessaire au démarrage de la prise en charge thérapeutique antivirale dépend de la date d'arrêt des traitements immunosuppresseurs, de l'absence de pathologie infectieuse intercurrente ou autre pathologie liée à la greffe et de l'absence de GVH.