

Le point sur le risque de transmission des *Herpesviridae* lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires, à caractère non vital

Mai 2014

Messages clés

L'existence d'effets indésirables graves en situation de mismatch à Herpesviridae lors des allotransplantations de tissus composites justifie l'information des professionnels de santé sur ce risque particulier dans un contexte où la balance bénéfice-risque est différente de celle habituellement rencontrée avec les greffes d'organes solides.

L'absence de réelles thérapeutiques anti-EBV à ce jour et la difficulté voire l'impossibilité de diminuer l'immunosuppression du receveur sans risque de rejet massif participent à fortement conseiller d'éviter les mismatches EBV (D+/R-) lors des TCA où la transplantectomie du greffon n'est pas réalisable ou ne permet pas un retour à une situation pré-greffe acceptable.

Concernant les mismatches CMV (D+/R-), l'arsenal thérapeutique permet, a priori, le traitement des infections. Néanmoins, celles-ci pouvant être sévères, liées à des souches résistantes et les thérapeutiques anti-virales n'étant pas sans effets iatrogéniques graves, l'appariement D+/R- est donc à éviter.

Les mismatches HHV8 D+/R- sont, comme pour l'EBV, associés à un risque de survenue de pathologies cliniques graves pouvant conduire à diminuer l'immunosuppression du receveur. Néanmoins, ce risque est plus faible en raison de la moindre prévalence de ce virus dans la population générale. Aussi, au vu des difficultés pour disposer en pré-greffe du statut sérologique HHV8 des donneurs décédés, il est conseillé lors des ATC de réaliser le dépistage des donneurs et receveurs afin que les résultats, obtenus en post-greffe pour les donneurs, permettent la mise en œuvre de plusieurs interventions potentielles (réduction de l'immunosuppression, modification des molécules immunosuppressives utilisées, prophylaxie antivirale, monitoring des receveurs...).

Pour les autres Herpesviridae (HSV, VZV, HHV6, HHV7), il n'y a, à ce stade de la réflexion, pas de mesure spécifique d'appariement à mettre en œuvre mais la connaissance des statuts sérologiques des donneurs et des receveurs en pré-greffe ou en post-greffe peut être utile lors de la suspicion de pathologies liées à ces virus.

Concernant les préparations de thérapie cellulaire ou les médicaments de thérapie innovante administrés hors bénéfice vital, le risque de transmission d'infections à Herpesviridae devra être évalué en fonction du type de cellules greffées. Les appariements D+/R- devront être effectués avec prudence et prendre en compte la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

Introduction

Dans le cadre de ses missions de vigilance sanitaire, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été destinataire d'une déclaration faisant état de l'apparition de néoplasies possiblement liées à des infections par Epstein-Barr virus (lymphome B à grandes cellules EBV positif et léiomyosarcome hépatique) chez un receveur d'allogreffe de tissu composite inclus dans un essai clinique de greffe de face. Les investigations ont mis en évidence l'existence d'un mismatch¹ EBV (donneur EBV+/ receveur EBV-) pouvant être à l'origine des effets indésirables graves observés chez ce patient.

Ce contexte particulier de mismatch, bien connu en situation de greffe d'organes vitaux ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à visée de reconstitution hématologique, est habituellement apprécié par les équipes cliniques dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces interventions. Lors des allotransplantations de tissus composites (greffes de face, de membres, d'articulation, etc.) voire de certaines greffes cellulaires à caractère non vital (i.e. ilots de Langerhans), le bénéfice thérapeutique n'apparaît pas aussi élevé. Aussi il est apparu nécessaire de faire le point concernant la balance bénéfice/risque de ces greffes au regard de la transmission des *Herpesviridae* (EBV, cytomégalovirus CMV, virus Herpes simplex HSV, herpèsvirus humains HHV6, HHV7, HHV8, virus varicelle-zona VZV) et de proposer les mesures à mettre en œuvre pour la prévention de ce risque.

Définition

L'allogreffe de tissus composites (ATC) se définit comme la transplantation d'un ensemble de tissus, y compris tégumentaires/musculo-squelettiques, nerveux et vasculaires, par opposition à une greffe d'organe solide conventionnelle. Un exemple d'ATC est la greffe de membre, pour laquelle le greffon transplanté comprend de la peau, des muscles, des nerfs, des vaisseaux sanguins et de l'os. Dans les greffes d'organes solides, l'allogreffe est définie par les propriétés des organes visant à restaurer des fonctions biochimiques et physiologiques pour préserver la vie et améliorer sa qualité. En revanche la plupart des indications d'ATC ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie via la restauration de l'intégrité anatomique, esthétique ou fonctionnelle suite à la survenue de pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou disposant d'alternatives thérapeutiques.

¹ Mismatch ou défaut d'appariement : situation dans laquelle les statuts immunitaires du donneur et du receveur diffèrent et peuvent être source d'incompatibilité. Ce terme est également employé dans le cadre de l'évaluation de la compatibilité HLA entre donneur et receveur (sujet non traité dans ce document).

Liste des abréviations

ABM : Agence de biomédecine

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ATC : Allogreffe de tissus composites

CMV : Cytomégalovirus

CPP : Comité de protection des personnes

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

D+ : Donneur positif

D- : Donneur négatif

EBV : Virus Epstein-Barr

HHV : Herpèsvirus humains

HSV : Virus Herpes simplex

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

MTI : Médicament de thérapie innovante

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PTC : Préparation de thérapie cellulaire

PTLD : Proliférations de lymphoïdes B dans le cadre de transplantation d'organes solides (Post-transplantation lymphoproliferative disorder)

VZV : Virus varicelle-zona

1. Rappel du contexte

Les tissus composites sont actuellement utilisés pour un usage thérapeutique dans le cadre de recherches biomédicales pour, à terme et en fonction des résultats, devenir des alternatives thérapeutiques utilisées en routine dans les activités de greffe.

Ces essais cliniques nécessitent en pré-requis l'avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine (ABM). L'autorisation délivrée par l'ANSM repose sur l'évaluation d'un dossier de demande composé d'une partie administrative, d'un dossier sur la recherche (protocole, brochure investigateur,...) et d'un dossier technique (qualité du greffon, données non cliniques et données cliniques si disponibles).

A ce jour, 4 essais cliniques ont été autorisés en France concernant des greffes de membres ou de face.

Sur le plan international, divers essais cliniques ou thérapeutiques innovantes ont eu lieu concernant d'autres ATC. A titre d'exemple, les greffes suivantes ont été réalisées : greffes de langue, oreille, larynx, scalp, trachée, paroi abdominale, utérus, partie génitale, pénis, nerf vascularisé, articulation vascularisée, genou...

En France, ces greffes sont réalisées après une sélection clinique et biologique des donneurs semblable à celle mise en œuvre dans le cadre des greffes d'organes solides conformément à l'article L.1243-6 du code de la santé publique. Les sérologies des donneurs vis-à-vis de l'EBV et du CMV sont donc systématiquement connues en pré-greffe, conformément à l'arrêté du 23 décembre 2010 et aux algorithmes de l'ANSM de décembre 2011, grâce à la réalisation des analyses suivantes :

- EBV : détection soit des IgG anti-VCA soit des IgG anti-EBV
- CMV : détection des IgG ou des IgG+IgM anti-CMV

Les résultats de ces analyses ne sont pas des contre-indications à la greffe mais des informations dont doivent disposer les équipes de greffe. Aucune exigence réglementaire n'existe concernant les autres Herpesviridae (Herpes simplex HSV, virus varicelle-zona VZV, herpèsvirus humains HHV 6, 7 et 8).

La surveillance et le suivi des effets indésirables concernant ce type d'essai sont du ressort de la biovigilance. A ce titre, tous les effets indésirables (graves et non graves, attendus et inattendus) doivent faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM et d'une information auprès de l'ABM. Par ailleurs, et conformément à l'arrêté du 15 décembre 2006, un rapport annuel de sécurité doit être adressé à l'ANSM avec la description concise de toutes les données pertinentes observées relatives à la sécurité des patients et l'analyse de leur impact sur le rapport bénéfice/risque de la recherche ainsi que la description des mesures prises ou à prendre le cas échéant.

En ce qui concerne les activités de thérapie cellulaire, ces produits thérapeutiques peuvent avoir soit le statut de préparation de thérapie cellulaire (PTC) et suivre la réglementation propre aux tissus et aux cellules, soit avoir un statut de médicament de thérapie innovante (MTI) et suivre la réglementation propre aux médicaments. Ce statut tient compte d'une part de la nature de la modification des cellules lors de leur préparation et ses conséquences sur les caractéristiques des cellules (ex culture cellulaire ou non...) et d'autre part de l'usage homologue ou non (cellules destinées à la même fonction chez le donneur et le receveur). Ainsi les Ilots de Langerhans, préparés par un procédé simple (organoculture sans expansion cellulaire ni autre manipulation pouvant changer les caractéristiques des cellules) sont des préparations de thérapie cellulaire (PTC) alors que les cellules souches mésenchymateuses utilisées pour la reconstruction de divers tissus sont considérées comme des médicaments (MTI).

Dans le cas des PTC, le donneur est sélectionné sur le plan biologique de façon identique aux donneurs d'organes ou de tissus composites. Les effets indésirables observés en routine sont traités conformément aux exigences de la biovigilance ; en revanche ceux signalés lors des essais cliniques sont traités selon un double circuit : en biovigilance et en pharmacovigilance des essais cliniques.

Dans le cas des MTI, la vigilance applicable est la pharmacovigilance (voire la pharmacovigilance des essais cliniques le cas échéant).

2. ATC en situation de mismatch EBV (D+/R-)

Les proliférations lymphoïdes B dans le cadre des transplantations d'organes solides (PTLD : Post-transplantation lymphoproliferative disorder) sont des effets indésirables attendus, le plus souvent liés à l'EBV et pris en compte dans l'évaluation de la balance bénéfico-risque. Les PTLD regroupent différentes formes de proliférations lymphocytaires allant des hyperplasies polyclonales bénignes aux lymphomes non hodgkiniens voire, plus rarement, à la maladie de Hodgkin et aux myélomes. L'incidence des syndromes lymphoprolifératifs chez les transplantés est multipliée par un facteur 25 à 100 par rapport à la population générale. La fréquence de ces PTLD est multipliée par un facteur 10 à 80, selon les études, lors des primo-infections EBV post-transplantation d'organes solides par rapport aux individus séropositifs pour EBV avant la transplantation. Très peu de données sont publiées concernant les infections à EBV dans le cadre des ATC probablement en raison du faible nombre de patients traités (environ 60 greffés de main et 23 greffés de face enregistrés dans la base internationale de données sur la greffe de main et autres ATC) et par voie de conséquence, de la relative rareté des mismatches. L'appariement des donneur/receveur sur ce virus est d'ailleurs très peu abordé dans la littérature.

Néanmoins, le contexte propre aux greffes d'organes, où les bénéfices vitaux de la transplantation sont supérieurs aux risques infectieux, n'est pas strictement comparable aux greffes de tissus composites. Celles-ci restent du domaine des greffes fonctionnelles sans caractère vital mais avec un bénéfice social souvent considérable.

Cette modification de la balance bénéfico-risque concernant une pathologie (PTLD) vis-à-vis de laquelle aucune thérapeutique prophylactique ne peut être mise en œuvre et où les traitements curatifs restent limités, justifie une stratégie d'appariement D/R différente prenant en compte à la fois le type de greffe, le type de greffon et l'accessibilité à la greffe.

- **Type de greffe** : devant le risque élevé de PTLD lors d'une greffe D+/R- et en l'absence de véritable traitement curatif à ce jour, seule la baisse ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur pourrait représenter une stratégie thérapeutique acceptable. Néanmoins, en raison du rejet inévitable que cette situation va engendrer, cette mesure ne peut être proposée que dans les cas où la transplantectomie est possible (c'est-à-dire dans les situations où l'ablation du greffon permet un retour à des fonctionnalités antérieures acceptables). A titre d'exemple, la survenue d'un PTLD induit par un greffon de membre supérieur pourrait être traitée par une détransplantation avec reconstruction du moignon. Cette stratégie doit être nuancée par les difficultés d'ordre prothétique qui peuvent être rencontrées (la greffe d'avant-bras nécessite parfois une amputation plus haute pour faciliter le geste opératoire de telle sorte que la transplantectomie ne permettra plus le retour à l'état antérieur – perte de la pronosupination et appareillage impossible). Dans le cas particulier des greffes de face totale ou partielle, la détransplantation est certes techniquement possible mais la perte fonctionnelle sera majeure et la situation du receveur sera, en post-transplantectomie, très nettement aggravée par rapport à la situation en pré-greffe.
- **Type de greffon** : le potentiel infectieux des tissus composites pour l'EBV en fonction du type de greffon ne semble pas justifier d'une distinction entre tissu "à faible risque de transmission" et tissu "à fort risque de transmission". A ce stade de la réflexion, les ATC seront considérées dans leur globalité comme "à risque" de transmission de l'EBV.
- **Accès à la greffe** : l'appariement donneur/receveur vis-à-vis de l'EBV (D-/R-) pourrait engendrer une perte de chance par retard d'accès en raison de la forte séroprévalence de l'EBV dans la population générale (près de 90% de la population française adulte est EBV+²). Néanmoins, les pathologies traitées n'ayant pas de caractère d'urgence thérapeutique, la durée

² Données ABM en date du 22/04/13 : 96,5% des donneurs d'au moins un organe étaient EBV+.

d'attente sur liste pourrait être prolongée le temps nécessaire à l'obtention d'un greffon ne présentant pas de risque de transmission.

En conséquence, au vu des limites thérapeutiques anti-EBV actuelles et des difficultés de réalisation de détransplantations secondaires permettant un retour à la situation fonctionnelle ou esthétique existante en pré-greffe, il est fortement conseillé d'éviter les mismatches EBV (D+/R-) lors des ATC.

Les difficultés d'accès à la greffe en raison de la forte séroprévalence de l'EBV devront être signalées par les équipes auprès de l'ABM.

3. ATC en situation de mismatches CMV (D+/R-)

L'intensité des effets indésirables déclarés en biovigilance et liés aux séroconversions à CMV en post-ATC n'est pas comparable à celle retrouvée pour les mismatches EBV. Globalement, l'ensemble des receveurs concernés par des infections à CMV a pu être traité bien que pour certains d'entre eux des effets indésirables liés aux traitements anti-viraux aient été observés (neutropénie et toxicité rénale). Des questions plus spécifiques sur la prise en charge des receveurs (type de prophylaxie, durée en fonction des appariements D/R, traitement préemptif ou prophylactique...) et sur l'apparition de résistances restent soulevées.

Contrairement à l'EBV, la littérature concernant les problématiques CMV lors des ATC est plus abondante. D'une manière générale, la prévalence de la séropositivité CMV dans la population est moindre que pour l'EBV (environ 60% des adultes sont CMV+³). L'appariement D-/R- semble donc a priori envisageable mais les thérapeutiques antivirales ont démontré leur efficacité vis-à-vis du CMV de telle sorte que le choix du greffon semble prédominer pour certaines équipes sur le risque lié au mismatch.

Il est néanmoins rappelé que des décès liés à l'évolution de maladie à CMV chez des patients immunosupprimés sont encore rencontrés et que la compliance des receveurs séronégatifs lors des greffes en mismatch est primordiale pour limiter le risque d'apparition de résistances. Par ailleurs, la toxicité des antiviraux est importante sur ce terrain. Enfin, les épisodes de virémies à CMV peuvent être associés à des manifestations de rejet des greffons.

En conséquence, bien que la présence d'un mismatch CMV D+/R- ne semble pas être une situation à risque de morbi/mortalité aussi élevé que pour l'EBV en raison notamment de l'efficacité des traitements antiviraux, il est conseillé, au vu de la plus faible prévalence de la séropositivité dans la population générale et du moindre impact en termes d'attente sur liste, d'éviter les appariements D+/R-.

4. ATC en situation de mismatches HHV8 (D+/R-)

Le virus HHV8 est nettement moins ubiquitaire que l'EBV dans la population générale⁴. Ceci se traduit par une plus forte probabilité d'avoir des receveurs séronégatifs en pré-greffe. Si le donneur est séropositif (mismatch D+/R-) le risque de primo-infection HHV8 chez les receveurs est important. Cette séroconversion est le plus souvent à faible expression clinique mais, dans certains cas et en fonction de l'immunosuppression mise en œuvre, elle se traduit par des manifestations sévères telles le sarcome de Kaposi, le lymphome primitif des séreuses ou la maladie de Castleman multicentrique. De plus, l'arsenal thérapeutique est assez limité à ce jour et des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des associations d'antiviraux.

³ Données ABM en date du 22/04/13 : 56% des donneurs d'au moins un organe étaient CMV+.

⁴ Prévalence variable en fonction de la localisation géographique des individus (5% dans l'Europe du Nord, de 5 à 20% dans le bassin méditerranéen), de l'ordre de 4% chez les donneurs d'organes en France (Lebbe et al.)

Aussi, exception faite de la séroprévalence, la situation pour le HHV8 semble comparable à celle observée pour l'EBV et la conduite à tenir vis-à-vis du dépistage pré-greffe pourrait être semblable. Néanmoins, à la différence de l'EBV, le dépistage du HHV8 se heurte aux difficultés de mise en œuvre au sein des laboratoires de biologie médicale. En effet, le diagnostic d'infection par le HHV8 s'effectue par la recherche de séquences génomiques par PCR classique ou en temps réel ou par des techniques sérologiques d'immunofluorescence non automatisées (techniques réservées à des laboratoires spécialisés et difficilement réalisables dans les contraintes de temps exigées pour la qualification des donneurs prélevés lors des prélèvements multi-organes/tissus).

En conséquence, au vu du risque de mismatch D+/R- et des répercussions cliniques parfois graves de la transmission virale chez les receveurs, une stratégie de dépistage est conseillée. Elle consiste à dépister en pré-greffe les receveurs (avec résultats obtenus en pré-greffe) et à dépister les donneurs décédés avec obtention des résultats en post-greffe précoce afin d'avoir recours aux interventions potentielles (réduction de l'immunosuppression, modification des molécules immunosuppressives utilisées, monitoring des receveurs...).

5. ATC et autres Herpesviridae

Bien que des effets indésirables (infections cutanées, ulcérations nécrotiques, kératites) aient été rapportés par certaines équipes en charge des receveurs de tissus composites en lien avec des infections à HSV (pas de notification d'infection pour les autres Herpesviridae), le risque spécifique liés à ces agents transmissibles ne semble pas être une véritable problématique de santé publique. Ces virus, très largement répandus dans la population générale, ne font pas l'objet d'un dépistage chez les donneurs. Par ailleurs, concernant HHV6 et HHV7, se surajoutent les difficultés d'un dépistage biologique en raison des techniques (sérologie en immunofluorescence pour HHV6 et technique maison pour HHV7) effectuées dans un nombre restreint de laboratoires. Aussi l'appariement n'est ni connu ni recherché ce qui peut contribuer à un retard de prise en charge.

En conséquence, l'appariement D/R vis-à-vis de l'HSV, du VZV, de l'HHV6 ou de l'HHV7 n'est pas à rechercher mais la connaissance en pré-greffe ou en post-greffe du statut sérologique des donneurs et receveurs vis-à-vis de ces virus pourrait être utile ne serait-ce que pour permettre une discussion ultérieure documentée sur la prise en charge (précocité et type de traitement), lors de certaines manifestations cliniques.

6. Thérapie cellulaire et mismatch à Herpesviridae

Le champ de la thérapie cellulaire est en constante évolution avec la mise en œuvre de nouvelles approches thérapeutiques dans d'autres domaines que la reconstitution hématopoïétique. Ces stratégies, à ce jour utilisées dans le cadre d'essais cliniques (i.e. Ilots de Langerhans allogéniques, cellules souches mésenchymateuses allogéniques à visée reconstructrice, hépatocytes, cellules dendritiques,...), peuvent, à l'instar des ATC, être mises en œuvre pour traiter des pathologies ne mettant pas systématiquement en jeu le pronostic vital ou pour lesquelles existent des alternatives médicales à moindre risque infectieux.

Dans ce contexte de greffes non vitales, la balance bénéfique/risque doit également être appréciée au vu des risques de transmission de pathologies infectieuses et notamment d'infections à Herpesviridae en prenant en considération le type de cellules utilisées et le tropisme des différents virus.

Concernant les préparations ou les médicaments de thérapie innovante à risque de transmission de l'EBV (virus spécifiquement lymphotrope infectant les lymphocytes B), il est recommandé d'éviter les mismatches D+/R-. Ce choix qui peut conduire à limiter l'accès à la greffe devra être contrebalancé par la prise de risque d'un mismatch et d'une baisse de l'immunosuppression en cas de survenue de manifestations cliniques EBV induites.

Le tropisme cellulaire du CMV est très étendu in vivo. Le virus peut se répliquer dans des cellules endothéliales, épithéliales, dendritiques, nerveuses, musculaires lisses, stromales de la moelle osseuse et dans les hépatocytes, les macrophages, voire les fibroblastes. Du fait de la distribution ubiquitaire de ses cibles et de leur variété, il peut atteindre tous les organes. La diffusion du virus se fait de cellule à cellule. La dissémination du virus est hématogène, assurée par les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages et les polynucléaires, de telle sorte que la très grande majorité des préparations de thérapie cellulaire issues d'un donneur CMV+ peut potentiellement représenter une source de contamination virale pour un receveur CMV- indépendamment des mesures de transformations mises en œuvre (déleucocytation partielle par exemple) et devra donc être prise en compte dans l'évaluation du risque.

Concernant le risque de transmission de l'HHV8 (virus lymphotrope infectant les lymphocytes B CD19+, les monocytes, mais également présent dans les cellules épithéliales orales ou les cellules endothéliales vasculaires), il est recommandé de dépister les donneurs, lorsqu'il existe un risque de transmission via le produit cellulaire, avec résultat pré-greffe afin d'éviter les mismatches D+/R-. Ce choix, qui peut conduire à limiter l'accès à la greffe, devra être contrebalancé par la prise de risque d'un mismatch et d'une baisse de l'immunosuppression en cas de survenue de manifestations cliniques HHV8 induites.

Les herpes simplex virus type 1 et 2 sont des virus dermoneurotropes, persistant à l'état de latence dans les ganglions nerveux sensitifs du territoire de la primo-infection cutanée ou muqueuse. Le tropisme du VZV est similaire à celui des HSV mais il est également présent dans une faible proportion des lymphocytes T, dans les cellules endothéliales et dendritiques. Les virus HHV6 et 7 ne se répliquent que dans un nombre restreint de systèmes cellulaires (lymphocytes T CD4+ ou CD8+, cellules NK, monocytes, cellules épithéliales et cellules du système nerveux pour HHV6, lymphocytes T CD4+ pour l'HHV7). Le risque de transmission devra être apprécié au cas par cas.

En conséquence, en fonction du type de cellules greffées, les appariements D+/R- doivent être évalués avec prudence et pris en compte dans la balance bénéfique/risque pour chaque patient.

Références bibliographiques

Allotransplantations de tissus composites

- Devauchelle B, Badet L, Lengelé B et al. First human face allograft: early report. *Lancet*. 2006; 368: 203-209.
- Gazarian A, Abrahamyan DO, Petruzzo P et al. Allogreffe de mains : expérience lyonnaise. *Ann Chir Plast Esthet*. 2007; 52: 424-435.
- Bonatti H, Brandacher G, Margreiter R et al. Infectious complications in three double hand recipients: Experience from a single center. *Transplant Proc*. 2009; 41: 517-520.
- Hofer S and Mureau M. Improving outcomes in aesthetic facial reconstruction. *Clin Plastic Surg*. 2009; 36: 345-354.
- Wu S, Xu H, Ravindra K et al. Composite tissue Allotransplantation: Past, Present and Future – The history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(2): 463-465
- Petruzzo P, Lanzatta M, Dubernard JM et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation*. 2010; 90(12): 1590-1594.
- Lantieri L, Hivelin M, Audard V et al. Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11: 367-378

Epstein-Barr virus

- Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Inf. Dis*. 2001; 3 (2): 70-78.
- Cavadas PC, Landin L and Ibanez J. Bilateral hand transplantation: result at 20 months. *J of Hand Surg*. 2009; 34E(4): 434-443
- Arno A, Barret JP, Harrison RA et al. Face Allotransplantation and burns: a review. *J Burn Care Res*. 2012; 33: 561-576.

Cytomégalovirus

- Schneeberger S, Lucchina S, Lanzetta M et al. Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation. *Transplantation*. 2005; 80(4): 441-447.
- Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 372:639-645.
- Ravindra KV, Buell JF, Kaufman CL et al. Hand transplantation in the United States: Experience with 3 patients. *Surgery*. 2008; 144(4): 638-644.
- Siemionow M, Papay F, Alam D et al. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 203-209.
- Brandacher G, Ninkovic M, Piza-Katzer H et al. The Innsbruck hand transplant program: update at 8 years after the first transplant. *Transplant Proc*. 2009; 41: 491-494.
- BenMarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Gomez-Cia T et al. First face composite-tissue transplant recipient successfully treated for Cytomegalovirus infection with preemptive valganciclovir treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(12): 5949-5951.
- Gordon CR, Abouhassan W and Avery RK. What is the true significance of donor-related cytomegalovirus transmission in the setting of facial composite tissue Allotransplantation? *Transplant Proc*. 2011; 43: 3516-3520.

HHV6, 7 et 8

- Marcelin AG. HHV8, maladie de Kaposi et transplantation d'organe: devrions-nous procéder à un dépistage ? *Virologie*. 2007 ;11(4) : 279-88
- Razonable RR. Human Herpesviruses 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. *Am J of Transpl*. 2013; 13: 67-78
- Le J, Gantt S and the AST infectious diseases community of practice. Human Herpesvirus 6,7 and 8 in solid organ transplantation. *Am J of Transpl*. 2013; 13: 128-137.
- Lebbe C, Porcher R, Marcelin AG et al. Human Herpesvirus 8 (HHV8) transmission and related morbidity in organ recipients. *Am J of Transpl*. 2013; 13: 207-213.

Herpes Simplex, VZV

- Petruzzo P, Badet L, Lanzetta M et al. Concerns on clinical application of composite tissue allotransplantation. *Acta chir belg.* 2004; 104:266-271.
- Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E et al. Outcomes 18 month after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2451-60.
- Schneeberger S, Landin L, Jableki J et al. Achievements and challenges in composite tissue allotransplantation. *Transpl Int.* 2011; 24: 760-769.

La coordination scientifique et rédactionnelle de ce document a été réalisée par :

Dr Jacques-Olivier GALDBART (Equipe biovigilance, Pôle des thérapies innovantes et des produits issus du corps humain, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins).

L'ANSM a réalisé ce document en collaboration avec un comité scientifique temporaire spécialisé, composé des membres suivants :

Pr ALAIN Sophie : Centre national de référence des Cytomégalovirus, Laboratoire de Bactériologie - Virologie - Hygiène, CHU de Limoges

Dr CASTEDE Jean-Claude : Service de Chirurgie plastique - Brûlés, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Pr DANTAL Jacques : Service de néphrologie Immunologie Clinique Transplantation - CHU de Nantes

Dr GARRIGUE Isabelle : Laboratoire de virologie, CHU de Bordeaux

Pr MAGALON Guy : Chirurgie plastique et réparatrice - Hôpital de la Conception, Marseille

Dr HANTZ Sébastien : Centre national de référence des Cytomégalovirus, Laboratoire de Bactériologie - Virologie - Hygiène, CHU de Limoges

Dr STERN Marc : Service de Pneumologie et de Transplantation pulmonaire, Hôpital Foch, Suresnes

Avec la participation de :

Dr CREUSVAUX Herve : Agence de la biomédecine - Pôle sécurité qualité

Dr HUOT Olivier : Agence de la biomédecine - Pôle national de répartition des greffons

Ont participé à la réflexion :

BELLIARD Guillaume : ANSM – Pôle thérapies innovantes et produits issus du corps humain

BROCA Ophélie : ANSM – Pôle thérapies innovantes et produits issus du corps humain

LUCAS-SAMUEL Sophie : ANSM – Pôle thérapies innovantes et produits issus du corps humain

MATKO Caroline : ANSM – Pôle thérapies innovantes et produits issus du corps humain

OUALIKENE-GONIN Wahiba : ANSM – Pôle pharmaceutique

Ce document est disponible sur le site internet :

www.ansm.sante.fr