

Saint-Denis, le 20 décembre 2004

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

**RAPPORT DU GROUPE D'EXPERTS REUNIS SOUS L'EGIDE DE L'AGENCE FRANÇAISE
DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
(DECEMBRE 2004)**

François Bailly	<i>(Hôtel Dieu - Lyon)</i>
Francis Barin	<i>(Hôpital Bretonneau - CHU de Tours)</i>
François Berthoux	<i>(Hôpital Nord - CHU de Saint-Etienne)</i>
Marie-Laure Chaix-Baudier	<i>(Hôpital Necker enfants malades - Paris)</i>
Denis Glotz	<i>(Hôpital Saint-Louis - Paris)</i>
Norbert Ifrah	<i>(CHRU d'Angers)</i>
Jean-Louis Imbs (Président du groupe)	<i>(Institut de Pharmacologie - Strasbourg)</i>
Marie-Françoise Mattei	<i>(CHU de Nancy)</i>
Noël Milpied	<i>(Hôtel Dieu - CHRU de Nantes)</i>
Bruno Hurault de Ligny	<i>(Hôpital Clémenceau - CHU de Caen)</i>
Josiane Pillonel	<i>(Institut de veille sanitaire - Saint-Maurice)</i>
Bruno Pozzetto	<i>(Hôpital Nord - CHU de Saint-Etienne)</i>
Christine Rouzioux	<i>(Hôpital Necker enfants malades - Paris)</i>
Didier Samuel	<i>(Hôpital Paul Brousse - Paris)</i>
Jean-Marie Seigneurin	<i>(CHRU de Grenoble)</i>
Ioannis Théodorou	<i>(GH Pitié-Salpêtrière - Paris)</i>
Philippe Wolf	<i>(Hôpital Hautepierre - CHU de Strasbourg)</i>
Fabien Zoulim	<i>(Hôtel Dieu - CHU de Lyon et INSERM U 271)</i>

Afssaps : *Anne Castot, Dominique Labbé, Jean-François Legras, Sophie Lucas, Isabelle Sainte-Marie, Jean-Hugues Trouvin, Pierrette Zorzi. (Coordination de la rédaction : Elodie Pouchol)*

EfG : *Annick Bigorie et Bernard Loty*

EFS : *Joëlle Debeir (membre non permanent)*

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

Ac anti-VHC :	Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C
Ac anti-HBc :	Anticorps dirigés contre l'antigène de capsid du virus de l'hépatite B
Ac anti-HBs :	Anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
ADN :	Acide désoxyribonudéique
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag HBs :	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
ALAT :	Alanine aminotransferases
ARN :	Acide ribonudéique
CMN :	Cellules mononuclées
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
CSP :	Cellules souches périphériques
CTV :	Comité technique des vaccinations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
EfG :	Etablissement français des greffes
HTLV :	Human T-cell Leukemia Virus
HLA :	Complexe d'histocompatibilité
Ig anti-HBs :	Immunoglobulines dirigées contre l'Ag Hbs
InVs :	Institut de veille sanitaire
LABM :	Laboratoire d'analyse et de biologie médicale
MO :	Moelle osseuse
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PMO :	Prélèvement Multi-Organes
PPM :	Prélèvement Post Mortem
UNOS :	United Network of Organ Sharing (registre nord américain des donneurs d'organes)
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C
VOD :	Veno-occlusive disease (maladie veino-occlusive hépatique)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I.	TRAVAUX ANTERIEURS	
I.1	Contexte réglementaire actuel des dérogations	2
I.1.1	Cas des organes	2
I.1.2	Cas des tissus	3
I.1.3	Cas des cellules souches hématopoïétiques (CSH)	4
I.2	Révision des marqueurs de qualification biologique des donneurs	4
I.2.1	Qualification VHB : révision du groupe d'experts de l'Afssaps sur les « marqueurs biologiques »	5
I.2.2	Qualification VHC : révision du groupe d'experts de l'Afssaps sur les « marqueurs biologiques »	5
I.3	Délibérations du Conseil Médical et Scientifique de l'Efg	6
I.4	Initiation de la réflexion du groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations	6
I.4.1	Dérogations visant les donneurs porteurs de marqueurs du VHC : problématiques posées	6
I.4.2	Dérogations visant les donneurs porteurs de marqueurs du VHB : problématiques posées	7
I.4.2.1	Efficacité d'une mesure de vaccination des receveurs inscrits sur liste d'attente	7
I.4.2.2	Apport des immunoglobulines dans ce contexte dérogatoire	7
I.4.2.3	Utilisation des donneurs porteurs de l'Ag HBs	7
I.4.3	Information délivrée au patient : problématiques posées	8
I.4.4	Autres dérogations envisagées : problématiques posées	8
I.5	Conclusion sur la méthode de travail du groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations	9
II.	INSUFFISANCE DU DISPOSITIF DEROGATOIRE ACTUEL ET APPORTS DE SON EXTENSION	
II.1	Limitation de la disponibilité des organes : contexte de pénurie	10
II.1.1	Règles de répartition et d'attribution des organes prélevés sur une personne décédée	10
II.1.1.1	Règles communes	11
II.1.1.2	Règles spécifiques	11
II.1.2	Activités de prélèvement et de greffe d'organes en 2003	12
II.1.3	Non prélèvement des organes au motif d'une sérologie positive	13
II.1.4	Apport des dérogations en transplantation rénale	14
II.2	Limitation de la disponibilité des CSH : intervention des critères immunologiques	15
II.2.1	Activités de prélèvement et de greffe de CSH en 2003	15
II.2.2	Notion de donneur unique	15
II.2.3	Complications d'origine immunologique versus complications liées à une pathologie infectieuse	16
II.3	Conclusion de la partie II	16
III.	PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE B	
III.1	Estimation de la prévalence des marqueurs du VHB chez les donneurs d'organes	18
III.2	Efficacité des outils thérapeutiques dans le contexte des greffes	19
III.2.1	Vaccination contre le VHB	19
III.2.2	Antiviraux	21
III.2.3	Immunoglobulines anti-HBs	22
III.3	Transmission du VHB dans le contexte des greffes : donneurs porteurs de l'Ag HBs	23
III.3.1	Transplantation rénale	23
III.3.2	Transplantations cardiaque et pulmonaire	24
III.3.3	Greffe de Moelle osseuse, CSP, CMN, sang de cordon	24
III.4	Transmission du VHB dans le contexte des greffes : donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive	26
III.4.1	Transplantation hépatique	26
III.4.2	Transplantation rénale	29
III.4.3	Transplantations cardiaque et pulmonaire	29
III.4.4	Greffe de Moelle osseuse, CSP, CMN, sang de cordon	30
III.5	Conclusion sur la problématique du virus de l'hépatite B	31
IV.	PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE C	
IV.1	Estimation de la séroprévalence VHC chez les donneurs d'organes	33
IV.2	Utilisation des donneurs Ac anti-VHC positifs pour la greffe d'organes solides	35
IV.2.1	Cas des patients Ac anti-VHC négatifs et PCR négative	35
IV.2.2	Cas des patients Ac anti-VHC positifs et PCR positive	36
IV.2.3	Cas des patients Ac anti-VHC positifs et PCR négative	37
IV.3	Utilisation des donneurs anti-VHC positifs pour la greffe de MO, CSP, CMN, sang de cordon	38

IV.3.1	Donneurs Ac anti-VHC positifs et PCR négative (donneurs non virémiques) -----	38
IV.3.1.1	Recherche de l'absence de virémie chez le donneur-----	39
IV.3.1.2	Détermination des candidats potentiels-----	39
IV.3.2	Donneurs Ac anti-VHC positifs et PCR positive (donneurs virémiques) -----	39
IV.3.2.1	Risque de transmission avec ce profil de donneur et évolution post-greffe de l'infection-----	39
IV.3.2.2	Détermination des candidats potentiels-----	40
IV.4	Conclusion sur la problématique du virus de l'hépatite C-----	42
V.	RECOMMANDATIONS DES EXPERTS-----	43
V.1	Conditions générales de réalisation des protocoles dérogatoires de greffe-----	44
V.1.1	Information et consentement préalables des candidats à la greffe-----	44
V.1.2	Répartition et attribution des greffons-----	44
V.1.3	Détermination des protocoles dérogatoires de greffe-----	44
V.1.4	Recommandations professionnelles pour la mise en œuvre des protocoles dérogatoires de greffe--	44
V.1.5	Suivi des receveurs-----	45
V.1.6	Sérothèques et biothèques-----	45
V.1.7	Donneurs vivants et donneurs décédés-----	45
V.2	Conditions spécifiques pour les donneurs porteurs de marqueurs du VHB-----	47
V.2.1	Protocoles dérogatoires pour les transplantations rénale, cardiaque et pulmonaire-----	48
V.2.1.1	Qualification des donneurs de reins, cœur, poumons-----	48
V.2.1.2	Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe-----	48
V.2.1.3	Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs -----	49
V.2.2	Protocoles dérogatoires pour les transplantations hépatiques-----	51
V.2.2.1	Qualification des donneurs de foie-----	51
V.2.2.2	Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe-----	51
V.2.2.3	Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs-----	52
V.2.3	Protocoles dérogatoires pour les greffes de MO, CSP, CMN et sang de cordon-----	53
V.2.3.1	Qualification des donneurs de MO, CSP, CMN et sang de cordon-----	53
V.2.3.2	Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe-----	53
V.2.3.3	Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs -----	54
V.3	Conditions spécifiques pour les donneurs porteurs de marqueurs du VHC-----	57
V.3.1	Protocoles dérogatoires pour les transplantations rénale, cardiaque et pulmonaire-----	57
V.3.1.1	Qualification des donneurs de reins, cœur, poumons-----	57
V.3.1.2	Qualification du patient en attente de greffe-----	58
V.3.1.3	Suivi post-greffe des receveurs -----	59
V.3.2	Protocoles dérogatoires pour les transplantations hépatiques-----	59
V.3.2.1	Qualification des donneurs de foie-----	59
V.3.2.2	Qualification du patient en attente de greffe-----	60
V.3.2.3	Suivi post-greffe des receveurs -----	60
V.3.3	Protocoles dérogatoires pour les greffes de MO, CSP, CMN et sang de cordon-----	61
V.3.3.1	Qualification des donneurs de MO, CSP, CMN et sang de cordon-----	61
V.3.3.2	Qualification du patient en attente de greffe -----	62
V.3.3.3	Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs -----	63
VI.	BILAN DES PROTOCOLES DEROGATOIRES VHB ET VHC-----	65
VII.	PROBLEMATIQUE DU HTLV-1	
VII.1	Contexte réglementaire actuel des dérogations HTLV-1-----	67
VII.2	Délibérations du Conseil Médical et Scientifique de l'EFG-----	67
VII.3	Utilisation des donneurs de MO, CSP, CMN et sang de cordon Ac anti-HTLV1 positifs-----	67
VII.4	Conclusion de la partie VII-----	67

CONCLUSION GENERALE	68
----------------------------	-----------

ANNEXES TECHNIQUES

INTRODUCTION

Dans la continuité du travail sur la révision des marqueurs biologiques nécessaires à la qualification biologique des organes, tissus, cellules et dans le contexte actuel d'aggravation de la pénurie d'organes, le présent rapport expose l'expertise du groupe de travail pluridisciplinaire réuni sous l'égide de l'Afssaps, pour définir les situations (donneur/receveur/greffon) pour lesquelles il pourrait être nécessaire de recourir à des donneurs habituellement exclus du don au motif d'un risque infectieux « dérogations » et d'autre part, de réfléchir aux modalités de mise en œuvre des « dites » dérogations.

Les recommandations émises dans le présent rapport, portent exclusivement sur des dérogations permettant le recours à des donneurs de greffons porteurs de marqueurs du VHB ou du VHC. Les greffons considérés sont le rein, le cœur, le foie, le poumon, les CSH (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon) et les CMN.

Pour mémoire, l'expertise du groupe « *marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus et cellules destinés à des fins thérapeutiques* » de l'Afssaps s'est essentiellement axé sur le diagnostic biologique et/ou virologique qui devait être rendu dans le cadre de la qualification biologique des donneurs (<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/algo.pdf>). Elle n'a pas porté sur les critères d'acceptation ou de rejet d'un greffon au vu des résultats de cette qualification.

Le sujet spécifique traitant des conditions de recours à des greffons potentiellement associés à un risque de transmission virale est donc l'objet du présent rapport.

Les situations des patients en attente de greffe sont hétérogènes, notamment en fonction de leur état clinique (patient en urgence vitale ayant un besoin immédiat de greffe ou patient pour lequel la greffe peut être différée), mais également en tenant compte de leur statut virologique/sérologique avant la greffe pour les principaux virus pathogènes.

Les conséquences et les risques associés à un contexte de pénurie de don d'organes, peuvent être ceux d'une diminution de la qualité fonctionnelle des greffons et/ou d'une absence de possibilité de greffe au moment « idéal » de l'évolution de la pathologie du patient en attente, autant de paramètres à prendre en compte pour un pronostic favorable de la greffe.

Aussi, le pronostic de la greffe en cas de retard dans la transplantation, la qualité de vie, le pronostic à long terme doivent être pris en considération pour évaluer le bénéfice de la greffe.

Le cadre réglementaire actuel prévoit un mode dérogatoire dans les situations d'urgence vitale pour le patient en attente de greffe (greffes de cœur, foie, poumons, moelle osseuse).

Toutefois, l'Etablissement français des Greffes (EfG) a fait ressortir l'insuffisance de ce dispositif, et est à l'origine des premiers travaux sur l'extension des dérogations actuelles. Dans ce but, il a réuni plusieurs groupes de travail de 1998 à 2002. Les conclusions des délibérations de son Conseil Médical et Scientifique en date du 28 mai 2002¹ ont permis d'identifier les situations pour lesquelles une extension du dispositif dérogatoire actuel était attendue.

De ces délibérations, il ressortait notamment la nécessité de revoir le système dérogatoire faisant appel aux donneurs présentant des marqueurs d'infection du VHB, du VHC, de l'HTLV-1 et du Tréponème pallidum pour la transplantation d'organes tels que le rein, le foie, le cœur et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Par ailleurs, des dérogations pour la greffe de tissus en cas de « pathologie extrêmement grave » ont également été envisagées.

L'examen des dérogations dans certaines situations pour transplanter un greffon pour lequel il apparaîtrait un risque de transmission de maladie infectieuse majeure nécessite que plusieurs critères soient pris en compte, notamment l'absence d'alternatives thérapeutiques, le contexte de l'urgence vitale pour le patient, l'efficacité des traitements anti-viraux préventifs et/ou curatifs, ou encore la possibilité de moduler le traitement immunosuppresseur (degré et durée) du receveur.

Aussi, le groupe d'experts pluridisciplinaire a intégré à la fois :

- des cliniciens spécialistes des maladies infectieuses pour lesquelles un risque de transmission a été identifié compte-tenu des nouvelles dérogations envisagées (hépatologues en particulier) ;
- des cliniciens greffeurs pour l'analyse du bénéfice/risque de la greffe en situation dérogatoire ;
- des immunologistes, notamment dans la compatibilité HLA et l'analyse des réponses immunitaires chez les receveurs immunodéprimés ;
- des virologues pour l'analyse du risque de transmission virale en fonction des situations dérogatoires envisagées (couple receveur/donneur).

¹ Recommandations du Conseil Médical et Scientifique de l'Etablissement français des Greffes du 28 mai 2002.

PARTIE I :
TRAVAUX ANTERIEURS

I. TRAVAUX ANTERIEURS

La qualification des greffons (organe, tissus, cellules) repose essentiellement sur la sélection clinique et la qualification biologique des donneurs.

- La sélection clinique des donneurs consiste en un interrogatoire médical et un examen clinique visant à rechercher des contre-indications médicales au don par l'identification de facteurs de risque pour le receveur. Toutefois, elle peut être limitée lorsque le prélèvement a lieu sur des donneurs décédés.
- La qualification biologique des donneurs consiste en la recherche de marqueurs sériques visant à dépister les maladies infectieuses majeures afin de réduire le risque de transmission d'agents pathogènes des donneurs aux receveurs.

Lorsque le résultat d'une des analyses nécessaires à la qualification biologique du donneur fait ressortir un risque de transmission d'infection, **la greffe d'organes, de moelle osseuse, de tissus ou de cellules issus du donneur concerné est interdite.**

La qualification des greffons est prévue dans les principaux textes réglementaires qui régissent la sécurité sanitaire des greffons².

Ce cadre réglementaire actuel prend également en compte un mode dérogatoire pour les situations d'urgence vitale (greffes de cœur, foie, poumons, moelle osseuse) appréciées par le médecin greffeur en tenant compte de l'absence d'alternatives thérapeutiques pour le patient en attente de greffe.

Ainsi, dans certaines situations décrites dans le paragraphe I.1 qui suit, le médecin, s'il a obtenu le consentement préalable du patient ou de sa famille, peut déroger à cette règle d'interdiction et prendre la décision de transplanter un greffon présentant un risque de transmission virale chez le receveur, si le risque encouru par celui-ci n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté de la greffe.

C'est dans le contexte réglementaire actuel des dérogations et en tenant-compte d'une part, des conclusions du groupe d'experts de l'Afssaps chargé de réviser les « *marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus et cellules destinés à des fins thérapeutiques* »³ et d'autre part, des délibérations du Conseil Médical et Scientifique de l'Efg du 28 mai 2002 que le groupe de travail sur les dérogations de l'Afssaps a initié sa réflexion et défini une méthode de travail.

I.1 CONTEXTE REGLEMENTAIRE ACTUEL DES DEROGATIONS :

Ces dérogations sont actuellement définies dans l'arrêté du 9 octobre 1997 *pris pour application des articles R.1211-20 (ex R. 665-80-3) et R.1211-14 (ex R.665-80-8) du code de la santé publique.*

I.1.1 Cas des organes

Les organes susceptibles d'être prélevés et greffés sont concernés par des règles de répartition et d'attribution. Il s'agit du cœur, du poumon (isolé ou associé au cœur), du foie, du rein, du pancréas (en dehors de la greffe d'îlots de Langerhans) et de l'intestin.

² **Pour les Organes, tissus et cellules :**

- Décret n°97-928 du 9 octobre 1997 et Arrêté du 9 octobre 1997 relatifs aux « règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement ou toute collecte de produits du corps humain et de leurs dérivés destinés à des fins thérapeutiques (à l'exception des gamètes, du sang et de ses composants), ainsi que des réactifs »

- Arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par les virus VIH-1 et VIH-2 et par le virus de l'hépatite C avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments du corps humain à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.

- Arrêtés de bonnes pratiques (i) sur le prélèvement d'organes ; ii) sur le prélèvement des tissus et le recueil des résidus opératoires ; iii) sur la bonne exécution des analyses de biologie médicale ; iv) sur la conservation, la transformation et le transport des tissus d'origine humaine ; v) sur le prélèvement, le transport, la transformation, y compris la conservation des CSH et des CMN)

- Algorithme décisionnel de qualification des tissus utilisés en allogreffes élaboré par les experts du groupe de sécurité microbiologique de la Direction Générale de la Santé en 1996.

Pour les cellules souches hématopoïétiques placentaires et périphérique et les cellules mono-nucléées :

- Décret n°95-195 du 16 février 1995 et notamment l'article D-666-4-1 relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage à effectuer sur chaque donneur avant tout prélèvement de CSH ou de cellules somatiques mono-nucléées

- Arrêté de bonnes pratiques (i) sur le prélèvement, le transport, la transformation, y compris la conservation des CSH et des CMN ; ii) sur la qualification biologique du don de sang

³ Rapport du groupe d'experts réunis sous l'égide de l'afssaps sur les « *marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus, et cellules destinés à des fins thérapeutiques* »- juillet 2003 (<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/algo.pdf>)

Les donneurs considérés sont dans leur grande majorité des donneurs décédés en état de mort encéphalique (95 %) prélevés au cours d'un prélèvement Multi-Organes (PMO). Le prélèvement de certains organes sur des donneurs à cœur arrêté (Prélèvement Post-Mortem) pourrait se développer dans les années à venir. Le prélèvement des organes sur des donneurs vivants apparentés (rein, foie, poumons) reste limité. Il atteint environ de 6 % des dons pour le greffe de rein en 2003 (contre 4.8 % en 2002) et 5 % des dons pour la greffe de foie⁴. Cette activité pourrait également augmenter dans les années à venir, du fait de l'élargissement récent du cercle familial autorisé à donner⁵.

La qualification des organes repose essentiellement sur la qualification biologique des donneurs, compte tenu des limites de la sélection clinique chez les donneurs décédés³.

Conformément à la réglementation actuelle, avant tout prélèvement à des fins thérapeutiques, la qualification biologique des donneurs d'organes doit comprendre le diagnostic des maladies transmissibles suivantes (décret n°97-928 du 09 octobre 1997) :

- infection par les virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et VIH-2
- Infection par l'HTLV-1
- Infection par le virus de l'hépatite B
- Infection par le virus de l'hépatite C
- Syphilis
- Infection par le cytomégalovirus
- Infection par le virus d'Epstein Barr
- Infection par l'agent responsable de la toxoplasmose

La qualification biologique a lieu en urgence du fait du bref délai imparti entre le prélèvement et la greffe résultant de la courte durée possible de conservation *ex situ* des organes.

Dans un contexte de bénéfice/risque élevé pour la greffe des organes vitaux (cœur, foie, poumon) et pour la greffe de moelle osseuse, il existe des dérogations à certains critères de sélection biologique des donneurs définies dans l'arrêté du 9 octobre 1997 *pris pour application des articles R.1211-20 (ex R. 665-80-3) et R.1211-14 (ex R.665-80-8) du Code de la santé publique.*

- Utilisation possible, en cas d'urgence vitale et de bénéfice/risque favorable pour le receveur, du cœur, du foie et du poumon issus de donneurs pour lesquels les résultats des tests Ag p24 et HTLV-1 ne sont pas disponibles (organes importés de pays où ce dépistage n'est pas effectué) ou pour lesquels des risques de transmission du VHB et/ou de l'agent responsable de la Syphilis ont été mis en évidence.
- Utilisation possible de moelle osseuse prélevée chez des donneurs pour lesquels des risques de transmission du VHC, du VHB et de l'agent responsable de la Syphilis ont été mis en évidence.
- Utilisation possible sur décision médicale et en fonction du bénéfice/risque attendu pour le patient, de tout organe issu de donneurs pour lesquels des risques de transmission du cytomégalovirus, du virus d'Epstein Barr, ou de l'agent responsable de la toxoplasmose ont été mis en évidence.

I.1.2 Cas des tissus

Les principaux tissus prélevés sont les cornées, les os (os massifs et têtes fémorales), les vaisseaux (artères et veines), les valves cardiaques, et la peau.

Ils sont prélevés sur des donneurs vivants (têtes fémorales, veines, valves cardiaques), des donneurs décédés à cœur battant dans le cadre d'un prélèvement multi-organes (os massifs, cornées, artères, valves cardiaques, peau) et des donneurs décédés à cœur arrêté dans le cadre d'un prélèvement post-mortem (cornées). Enfin, certains tissus peuvent être prélevés pour une utilisation autologue (parathyroïde)³.

Conformément à la réglementation en vigueur, avant tout prélèvement à des fins thérapeutiques, la qualification biologique des donneurs de tissu doit comprendre le diagnostic des maladies transmissibles suivantes (décret n°97-928 du 9 octobre 1997) :

- Infection par les virus de l'immunodéficience humaine HIV-1 et HIV-2
- Infection par l'HTLV-1
- Infection par le virus de l'hépatite B
- Infection par le virus de l'hépatite C
- Syphilis

Il n'existe aucune disposition réglementaire dérogatoire autorisant l'utilisation de greffons tissulaires, pour lesquels la qualification biologique ne remplit pas les critères requis, y compris pour la peau, les artères, et les valves cardiaques. Toutefois, il n'est pas obligatoire de rechercher le cytomégalovirus, le virus d'Epstein Barr, et l'agent

⁴ **Communiqué de presse EfG du 8 avril 2004 :**

- en 2002 : 2255 **greffes de rein** dont 108 avec donneurs vivants
- en 2003 : 2127 **greffes de rein** dont 136 avec donneurs vivants

- 882 **greffes de foie** dont 45 avec donneurs vivants
- 833 **greffes de foie** dont 42 avec donneurs vivants

⁵ Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (Art. L. 1231-1).

responsable de la toxoplasmose chez les donneurs de tissus (les receveurs de tissus ne sont pas immunodéprimés contrairement aux receveurs d'organes).

I.1.3 Cas des cellules souches hématopoïétiques (CSH)

De manière récente, différents types cellulaires d'origine humaine sont utilisés en thérapie cellulaire en vue de restaurer une activité physiologique et/ou un tissu déficient tels que les îlots de Langerhans, les kératinocytes, les neurones fœtaux...etc...

La greffe autologue ou allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée dans des pathologies hématologiques malignes, mais aussi dans le traitement de tumeurs solides et de maladies génétiques⁶. Elle reste la plus courante des activités de thérapie cellulaire.

Les CSH peuvent être prélevées au niveau de la moelle osseuse (CSH médullaires) ou au niveau du sang périphérique (CSP). Le sang de cordon est également utilisé (CSH placentaires).

Actuellement, la qualification biologique des donneurs de CSH diffère selon le site biologique du prélèvement (médullaire ou sanguine). Pour les CSH médullaires, la réglementation relative aux organes / tissus / cellules s'applique (pour mémoire, décret n°97-9928 du 9 octobre 1997). Pour les cellules de sang périphérique et du sang de cordon, la réglementation relative au don de sang s'applique (décret n°95-195 du 16 février 1995).

Cette disparité dans la réglementation régissant la sécurité sanitaire des CSH se retrouve également au niveau des dispositions réglementaires relatives aux dérogations (cf aussi I.1.1).

Ainsi, alors que pour les CSH médullaires, il est possible de recourir à des donneurs pour lesquels des risques de transmission du VHC, du VHB et de l'agent responsable de la Syphilis ont été mis en évidence, ceci n'est pas prévue pour les CSP et les CSH placentaires.

Il faut noter que par la publication de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, le terme de moelle osseuse est maintenant remplacé par « *cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse* », ce qui est de nature à modifier le statut de la moelle osseuse considérée jusqu'alors comme un organe.

Toutefois, ce changement de dénomination ne modifie pas les critères de qualification biologique des donneurs de moelle osseuse puisque le décret n°97-928 du 9 octobre 1997 vise aussi bien les organes, que les cellules et les tissus, en exduant le sang et ses composants régis par le décret n°95-195 du 16 février 1995 et les gamètes.

I.2 REVISION DES MARQUEURS DE QUALIFICATION BIOLOGIQUE DES DONNEURS :

En février 2001, le groupe d'experts virologistes sur les « *marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus et cellules destinés à des fins thérapeutiques* », réuni sous l'égide de l'Afssaps, a entrepris une révision des critères de sécurisation des organes, tissus et cellules utilisés en allogreffe et en autogreffe.

Cette révision a porté sur les marqueurs virologiques à rechercher pour chaque infection transmissible, ainsi que la technique de dépistage à entreprendre pour chacun de ces marqueurs et les algorithmes de validation biologique des tests pour chaque infection transmissible dépistée.

Elle a donné lieu à des propositions de modifications dont certaines ont été concrétisées d'un point de vue réglementaire, par la publication de l'arrêté du 14 janvier 2004 modifiant de l'arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH (1 et 2) et par le VHC⁷. En substance, cette publication entraîne :

- une suppression du dosage des ALAT pour la qualification biologique des donneurs vivants
- une suppression de l'obligation d'une seconde technique de détection des anticorps anti-VHC pour la qualification des donneurs
- une alternative possible entre la recherche de l'Ag p24 ou de l'ARN viral du VIH 1 pour la détection des marqueurs précoces de la recherche d'une infection par le VIH.

D'autres propositions de modifications faisant intervenir le décret n°97-928 du 09 octobre 1997 relatif aux règles de sécurité sanitaires applicables à tout prélèvement de produits du corps humains à des fins thérapeutiques (à l'exception du sang et de ses composants ainsi que des gamètes) sont en cours d'instruction et devraient aboutir prochainement.

⁶ Strasser SI, Mc Donald GB. *Hepatitis viruses and haematopoietic cell transplantation : A guide to patient and donor management. Blood. 1999 Feb 15;93(4):1127-36.*

⁷ Arrêté du 14 janvier 2004 modifiant l'arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par les virus VIH 1 et VIH 2 et par le virus de l'hépatite C avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments du corps humain à l'exception des gamètes, du sang, et des produits sanguins.

Elles concernent la qualification des donneurs au regard de la syphilis et de la toxoplasmose. En effet, la réglementation actuelle impose que la recherche de ces infections soit entreprise avant tout prélèvement d'organe, de tissus ou de cellules. Les conclusions de l'expertise préconisent que le dépistage puisse se faire dans les heures ouvrables qui suivent le prélèvement et non plus avant le prélèvement des organes/tissus/cellules. En pratique pour la greffe d'organes, cette proposition implique que les résultats du dépistage de ces infections deviennent informatifs puisque la greffe pourra avoir lieu avant que les résultats des tests soient disponibles.

Les résultats de l'expertise menée pour la révision des marqueurs de qualification biologique des donneurs sont détaillés pour le dépistage des infections par le VHB et le VHC dans les paragraphes I.2.1 et I.2.2 qui suivent. Elles figurent dans des recommandations de l'Afssaps relatives à la qualification biologique des « organes/tissus/cellules » publiées dans le Bulletin Officiel n°2004/27 du 28 juin au 4 juillet 2004.

I.2.1 Qualification VHB : révision du groupe d'experts sur les « marqueurs biologiques »

En vue de la qualification biologique des greffons vis-à-vis du risque de transmission du VHB, les experts ont recommandé que soit pratiqué, avant tout prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules, la recherche simultanée des marqueurs suivants :

- Ag HBs (détection par technique ELISA puis neutralisation de l'Ag si résultat positif)
- Ac anti-HBc (détection des IgG anti-HBc ou des anticorps totaux par technique ELISA),
- Ac anti-HBs (détection quantitative des IgG anti-HBs par technique ELISA).

La recherche systématique des anticorps anti-HBs est nécessaire à une meilleure interprétation des profils de donneur présentant des anticorps anti-HBc positifs en l'absence d'Ag HBs. Par ailleurs, il signe une vaccination éventuelle du donneur lorsqu'il est le seul marqueur positif.

L'interprétation des cinq différents profils virologiques/sérologiques de donneur qui découlent de cette qualification³ est rappelée ci-dessous. Elle a été reprise comme base par le groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations au moment de la réflexion sur la problématique du virus de l'hépatite B (voir chapitre III. Problématique du virus de l'hépatite B).

1. **Donneur ne présentant pas de marqueurs du VHB** : L'absence de marqueur témoigne d'une sérologie négative du donneur.
2. **Donneur Ag HBs négatif / Ac anti-HBs positifs isolés** : La présence d'anticorps anti-HBs isolés signe un profil de vaccination contre le VHB chez le donneur.
3. **Donneur Ag HBs négatif / Ac anti-HBc positifs / Ac anti-HBs positifs** : La présence d'anticorps anti-HBc associée à la présence d'anticorps anti-HBs témoigne d'une infection ancienne probablement guérie. Toutefois, le portage résiduel du virus notamment au niveau du foie est possible.
4. **Donneur Ac anti-HBc positifs isolés** : La présence isolée d'Ac anti-HBc est observée dans quatre cas :
 - Infection récente par le VHB au stade dit de la « fenêtre sérologique » : entre la disparition de l'Ag HBs et la séroconversion anti-HBs. Dans ce cas, les IgM anti-HBc sont présentes.
 - Infection ancienne avec pour seule trace sérologique la présence d'anti-HBc, les anticorps anti-HBs ayant disparu.
 - Infection chronique avec non-détection des autres marqueurs en particulier de l'Ag HBs (mutants de la région S, concentration d'Ag trop faible)
 - Réaction faussement positive pour la détection des anticorps anti-HBc, due à un défaut de spécificité des réactifs de détection.Les différentes interprétations possibles de ce statut montrent que même en l'absence d'ADN détectable par PCR au niveau sérique, la positivité des Ac anti-HBc peut témoigner d'un contact antérieur avec le VHB et d'un risque potentiel de transmission du virus du donneur par la greffe. Toutefois, ce risque varie en fonction du type de greffon, et de l'existence ou non d'une immunité contre le VHB chez le receveur. Le tropisme du VHB pour le foie confère au greffon hépatique un pouvoir infectant très supérieur à celui des autres organes ou tissus.
5. **Donneur Ag HBs positif** : La positivité de l'Ag HBs témoigne d'un portage aigu ou chronique du VHB par le donneur. Dans ce contexte, le donneur potentiel est infecté et peut transmettre la maladie si ses organes, tissus ou cellules sont transplantés.

I.2.2 Qualification VHC : révision du groupe d'experts sur les « marqueurs biologiques »

En vue de la qualification biologique des donneurs vis-à-vis du risque de transmission du VHC, les experts du groupe « *marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus et cellules destinés à des fins thérapeutiques* » ont recommandé que soit pratiquée, avant tout prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules, la recherche des Ac anti-VHC à l'aide **d'une seule technique** ELISA de dernière génération au lieu de deux techniques comme cela était pratiqué auparavant.

Les arguments en faveur de la suppression de la deuxième technique de recherche des Ac anti-VHC reposent essentiellement sur la qualité des tests sérologiques actuellement disponibles. De plus, cette suppression va dans le sens des recommandations préconisées pour le diagnostic de l'infection dans la population générale (conférence de consensus de 1997 et de 2002).

La recherche d'une répllication virale au niveau sérique chez les donneurs pourrait apporter une information complémentaire utile aux équipes de greffe pour la décision de greffe et la prise en charge précoce du receveur. Toutefois, en l'état actuel des techniques de biologie moléculaire, il n'était pas cohérent de rendre obligatoire cette recherche dans le cadre de la qualification biologique des donneurs, et en particulier des donneurs d'organes décédés, puisque son résultat ne peut aboutir avant la greffe et ne sera disponible qu'à *posteriori* de la greffe. Toutefois, dans le cadre du groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations, l'apport de la PCR VHC a été très largement discuté pour des donneurs séropositifs potentiellement éligibles dans le cadre des dérogations envisagées.

I.3 DELIBERATIONS DU CONSEIL MEDICAL ET SCIENTIFIQUE DE L'EFG :

En juin 2000, l'EFG a diffusé à l'ensemble des équipes de greffe, des recommandations de dérogations pour l'utilisation de donneurs d'organes solides, de moelle osseuse, de tissus ou de cellules porteurs de marqueurs du VHB (délibérations du Conseil Médical et Scientifique du 21 mars 2000), mais une première série de recommandations avaient été proposées dès 1998.

En 2002, l'EFG a de nouveau réuni des experts sur la question des dérogations, donnant lieu à des recommandations de son Conseil Médical et Scientifique en date du 28 mai 2002.

Ces recommandations préconisent notamment une extension des dérogations actuelles pour recourir à d'avantage de donneurs d'organes porteurs de marqueurs du VHB (demande de dérogations pour la transplantation rénale par exemple) et pour recourir à des donneurs porteurs de marqueurs du VHC. Ces recommandations d'extension du dispositif dérogatoire vis-à-vis de ces virus, visent également les donneurs de CSH médullaires, les CSP et les CSH placentaires.

De plus, elles préconisent également de pouvoir recourir à des donneurs d'organes solides infectés par le T. pallidum et à des donneurs de CSH porteurs d'anticorps anti-HTLV-1.

Enfin, elles préconisent une extension du système dérogatoire aux greffes de tissus en cas de « *pathologie extrêmement grave* ».

Un certain nombre de problématiques associées à ces propositions d'extension ont été identifiées et font partie de la réflexion initiale du groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations⁸.

I.4 INITIATION DE LA REFLEXION DU GROUPE D'EXPERTS DE L'AFSSAPS SUR LES DEROGATIONS :

Les problématiques soulevées par les recommandations du Conseil Médical et Scientifique de l'EFG en date du 28 mai 2002 portent notamment sur le fait de recourir à des donneurs porteurs de marqueurs du VHB, du VHC, de l'HTLV-1 et de la syphilis, avec un certain nombre d'inconnues sur les risques encourus par le receveur, mais également sur le fait de délivrer une information au patient pouvant bénéficier d'une greffe dérogatoire.

I.4.1 Dérogations visant les donneurs porteurs de marqueurs du VHC : problématiques posées

Pour mémoire, le dispositif dérogatoire actuel prévoit que seule la greffe de moelle osseuse soit possible avec ce profil de donneurs, dans un contexte d'urgence vitale pour le patient.

L'EFG propose d'étendre la dérogation actuelle pour les donneurs anti-VHC positifs :

- à la greffe de cœur, en situations d'urgence vitale pour le patient et quel que soit son statut sérologique vis-à-vis du VHC avant la greffe,
- à tout type de prélèvement de CSH, pour une greffe en situation d'urgence vitale pour le patient et quel que soit son statut sérologique vis-à-vis du VHC avant la greffe,
- à la greffe de rein, foie, cœur, CSH médullaires, CSP et sang de cordon chez des receveurs eux-mêmes anti-VHC positifs en répllication virale active.

Le bénéfice/risque de la greffe dans un contexte dérogatoire doit être clairement pesé car il n'existe pas de possibilité de vaccination préventive contre l'hépatite C et de thérapeutiques antivirales efficaces et utilisables chez les receveurs d'organes. Aussi, l'utilisation d'organes, prélevés chez des donneurs anti-VHC positifs, chez des

⁸ Afssaps - Dérogations à la qualification biologique des greffons : problématiques (document de travail - Février 2003)

patients non immuns ou des patients qui ont été traités avec succès de leur hépatite C ou plus rarement qui sont spontanément guéris de leur hépatite C (PCR neg) est une situation très à risque en termes de responsabilité.

1.4.2 Dérogations visant les donneurs porteurs de marqueurs du VHB : problématiques posées

Les recommandations de l'EfG de mai 2002 prévoient de recourir à des donneurs porteurs de marqueurs du VHB selon les modalités suivantes :

STATUT DU DONNEUR	TYPE DE GREFFON ET STATUT PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
	REIN Receveur immunisé ou vacciné	FOIE Receveur immunisé ou vacciné	COEUR Receveur immunisé ou vacciné	MO, CSP, SANG DE CORDON** Quel que soit le statut pré-greffe du receveur
Ag HBs +	Oui*	Dérogation en cas d'urgence vitale	Dérogation en cas d'urgence vitale	Oui**
Ac anti-HBc + isolés	Oui*	Oui*	Oui*	Oui**
Ac anti-HBc + Ac anti-HBs +	Oui*	Oui*	Oui*	Oui**
DEROGATIONS ACTUELLES	Pas de dérogation	Dérogation en cas d'urgence vitale	Dérogation en cas d'urgence vitale	Dérogation pour la greffe de MO en cas d'urgence vitale

* Oui = dérogations, même en l'absence d'urgence vitale pour le patient en attente de greffe

** Pour les CSH, les dérogations sont proposées pour tous les profils de receveurs (porteurs ou non porteurs de marqueurs du VHB), la décision relevant d'une estimation de la balance bénéfice/risque de la greffe.

De ces recommandations découlent un certain nombre de points de discussion qui ont été soulevés lors de la première réunion du groupe d'experts de l'Affssaps sur les dérogations.

1.4.2.1 **Efficacité d'une mesure de vaccination des receveurs inscrits sur liste d'attente :**

Une vaccination préalable des receveurs autoriserait la transplantation des greffons pour lesquels un risque de transmission du VHB a été mis en évidence, y compris en dehors d'un contexte d'urgence vitale pour le patient en attente de greffe (ouverture du dispositif dérogatoire aux transplantations rénales). Si la vaccination des sujets immunocompétents a prouvé son efficacité, on ne connaît pas le degré de protection qui persistera au moment où les sujets greffés seront immunodéprimés et donc le risque réel de la transmission du VHB dans ces conditions chez le receveur en post-greffe.

1.4.2.2 **Apport des immunoglobulines dans ce contexte dérogatoire :**

Les dérogations visent les patients vaccinés ou « immunisés » avant la greffe. Ce que recouvre le terme « immunisé » n'est pas précisé dans ces recommandations. Il s'agit vraisemblablement des patients immunisés par un contact ancien avec le virus. L'apport des immunoglobulines après la greffe n'est pas mentionné dans ces recommandations principalement axées sur les différents appariements donneur-receveur. Cet apport mériterait d'être débattu, y compris pour les receveurs qui ont été vaccinés au préalable.

1.4.2.3 **Utilisation des donneurs porteurs de l'Ag HBs :**

Le risque de transmission du VHB par la transplantation d'un organe prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs est élevé. De plus, dans ce contexte, il serait nécessaire de préciser l'apport d'une prise en charge thérapeutique du patient avant et après sa greffe ce qui n'est pas le cas dans ces recommandations.

La mise en place d'une telle dérogation en dehors d'un contexte d'urgence vitale pour le patient impacterait spécifiquement sur la disponibilité des greffons rénaux et sur les CSH non médullaires et les CMN puisqu'il existe déjà une possibilité de dérogation pour les organes vitaux et la moelle osseuse. Aussi, il serait nécessaire de pouvoir étayer cette proposition par des données chiffrées de prévalence de ce profil de donneur de rein car il s'agit vraisemblablement d'une situation rare en France, même s'il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques à la population des donneurs d'organes. L'estimation de la prévalence et de l'incidence de ce profil de donneur pourrait être envisagée sur la base d'hypothèses basses et hautes à partir de trois sources : donneur de sang, donneurs d'organes et population générale.

I.4.3 Information délivrée au patient : problématiques posées

Au moment de son inscription sur la liste d'attente nationale et au moment de la greffe, le receveur devra être informé de l'éventualité d'une greffe dérogatoire et son consentement devra être obtenu au moment de la greffe. Il ne faut pas négliger la difficulté devant laquelle le patient va se trouver lorsqu'il sera face au « choix » qui lui est proposé :

- recevoir un greffon prélevé chez un donneur porteur de marqueurs du VHB ou du VHC

ou

- attendre pour une durée inconnue un greffon « sain ».

Il est impératif que le patient dispose de tous les éléments possibles lui permettant d'orienter son choix en toute connaissance de cause.

Aussi, même si cette question n'est pas spécifiquement du ressort du groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations, compte tenu de tous les problèmes éthiques qu'elle soulève, elle devrait être posée notamment pour ce qui concerne :

- le niveau d'information à donner, tant sur les risques encourus que sur l'efficacité des thérapeutiques proposées ;
- la façon dont l'information est délivrée, tout d'abord « à froid », au moment de l'inscription sur la liste d'attente de greffe, puis lorsqu'un greffon est disponible ;
- la façon dont le patient reçoit et comprend l'information.

I.4.4 Autres dérogations envisagées : problématiques posées

Pour mémoire, les recommandations de l'EfG de mai 2002 préconisent également de pouvoir recourir à des donneurs d'organes solides infectés par le T. pallidum et à des donneurs de CSH médullaires et sanguines porteurs d'anticorps anti-HTLV-1.

Concernant la problématique de la syphilis, les modifications réglementaires proposées suite à la révision des marqueurs (voir paragraphe I.2) résolvent ce point puisqu'en pratique pour la greffe d'organes, elle implique que le résultat du dépistage de cette infection devient informatif, compte tenu du délai imparti entre le prélèvement et la greffe. De plus, s'agissant des dérogations en cas de recherche positive, il a été proposé que la décision de la greffe pour les produits non encore utilisés, revienne au médecin qui évaluera dans chaque cas si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque prévisible encouru par le receveur.

Ces propositions s'appuient sur l'existence de traitements de la syphilis très efficaces⁹ et sur l'absence de cas de transmission de la syphilis par la greffe d'organe prélevé chez des donneurs atteints, dès lors que le receveur était traité au décours de la greffe¹⁰.

Aussi, ce point ne nécessite pas d'être abordé par le groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations.

Concernant la mise en place de dérogations pour l'utilisation des donneurs de CSH anti-HTLV-1 positifs, le sujet a été brièvement abordé par le groupe d'experts de l'Afssaps sur les dérogations et devra être poursuivi en faisant appel à des virologues et/ou des cliniciens spécialistes de ce virus et de cette infection.

Aussi, ce point n'est que très partiellement abordé dans le présent rapport.

Enfin, les recommandations de l'EfG de mai 2002 préconisent une extension du système dérogatoire pour la greffe de tissus en cas de « *pathologie extrêmement grave* ».

La question des dérogations ne doit être envisagée que lorsque les difficultés d'approvisionnement sont telles, qu'elles ne couvrent pas les besoins sanitaires.

Dans ce contexte, le concept même de dérogation automatique pour les tissus (en fonction de critères définis) semble plus difficile à mettre en place que pour les organes. En effet, la cause de besoin est vraisemblablement très différente de celles des organes ou des CSH traitées dans le présent rapport. De plus, elle doit également être fonction de type de greffons tissulaire considéré (os versus peau par exemple).

Il est donc nécessaire d'avoir au préalable une identification précise des besoins sanitaires de manière à modifier la configuration du groupe actuel pour intégrer des cliniciens ayant recours à ce type de greffons.

Aussi, ce point n'est pas abordé dans le présent rapport.

⁹ Dupin N. Syphilis-Aspects cliniques Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2001-n°35-36 : 170-172

¹⁰ Couturier E. Résurgence de la syphilis en France en 200-2001 Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2001-n°35-36 : 168-169

I.5 CONCLUSION SUR LA METHODE DE TRAVAIL DU GROUPE D'EXPERTS SUR LES DEROGATIONS

Les sujets prioritaires traités par ce groupe d'experts de l'Afssaps ont porté sur les conditions d'utilisation de donneurs d'organes et de cellules hématopoïétiques (CSH médullaires, CSH placentaires, CSP, CMN) porteurs de marqueurs du VHB et du VHC.

A l'issue d'une première discussion générale des experts, il est apparu que de nombreuses données existaient à ce sujet notamment par les expériences étrangères et le suivi rétrospectif de cohorte de receveurs en France et qu'il était nécessaire de réunir et colliger ces données, afin de rédiger un rapport circonstancié, avec tous les aspects i) de besoin et d'urgence, ii) de risques inhérents à l'utilisation de greffons prélevés chez des donneurs porteurs de ces marqueurs viraux, iii) de préciser le profil des receveurs potentiellement candidats à de telles greffes, et iv) des moyens thérapeutiques et diagnostiques disponibles actuellement et pouvant être mis en œuvre pour assurer la meilleure prise en charge possible des receveurs.

Dans cette réflexion, les experts ont pris soin d'apprécier le besoin toujours croissant de dons d'organes pour répondre à la demande et à l'allongement des listes d'attente des receveurs et le besoin particulier pour certains greffons (CSH). Ce besoin pour les receveurs a été pris en compte pour les patients qui ont un besoin immédiat de greffe, mais également pour ceux pour qui l'attente d'une greffe représente une perte de chance quantifiable au fur et à mesure que l'attente se prolonge.

L'un des points majeurs de la discussion a été celui de la mise en place de dérogations pour les transplantations rénales, puisque celles-ci ne relèvent pas de l'urgence vitale pour le patient mais que le pronostic vital des transplantés rénaux est meilleur que celui des patients en dialyse et que l'allongement des durées de dialyse altèrent le pronostic vital du patient après la transplantation rénale. De même, la greffe de cellules hématopoïétiques dans le traitement des pathologies hématologiques malignes peut être nécessaire à un moment précis de l'évolution de la pathologie, en prévision d'un risque de rechute ou d'une morbidité pour le malade. Ces éléments en faveur d'une extension du système dérogatoire actuel en dehors du seul contexte de l'urgence vitale pour le patient sont explicités dans la **partie II** du présent rapport.

Aussi, considérant les progrès réalisés en matière de prise en charge thérapeutique et de suivi de certaines infections virales, et considérant la situation clinique critique de certains patients en attente de greffe, eux-même pouvant être porteurs de marqueurs viraux, les experts ont considéré qu'il était possible d'envisager d'autres situations où des dérogations exceptionnelles pourraient être accordées.

Ces dérogations devraient être limitées d'une part, aux situations où le risque viral est estimé non délétère pour le receveur, notamment en fonction de son statut sérologique et de celui du greffon et des thérapeutiques préventives proposées et d'autre part, aux situations où le statut virologique/sérologique du greffon constitue une prise de risque nécessaire à la survie du patient. Dans tous les cas, ces dérogations devraient être limitées aux situations où le candidat à la greffe a pu être préalablement informé et a donné son accord sur la possibilité de recevoir un greffon porteur d'un ou plusieurs marqueur(s) virologiques, et qu'une prise en charge thérapeutique et un suivi post-greffe appropriés ont pu lui être proposés.

Compte tenu du manque de recul et d'une appréciation complète de l'opportunité de ces dérogations en l'absence de réponses satisfaisantes à certaines interrogations au plan de la sécurité sanitaire, les experts ont considéré qu'il était prématuré d'étendre le régime des dérogations et de les inscrire de façon permanente dans les textes réglementaires.

C'est pourquoi, pour permettre l'accès à certaines dérogations exceptionnelles, les experts ont proposé de procéder, pendant quelques années, à la mise en place de protocoles de suivi de ces greffes sous forme de "**protocoles dérogatoires**" qui permettraient i) aux médecins greffeurs de réaliser ces greffes dérogatoires dans un encadrement réglementaire validé et ii) d'assurer un suivi des cohortes de receveurs et de récupérer ainsi des informations en matière de bénéfices et de risques ; informations qui permettront alors de ré-évaluer les différentes situations cliniques pour lesquelles il serait possible de prévoir, au niveau réglementaire, des dérogations systématiques.

Les situations dans lesquelles pourraient être envisagées ces protocoles dérogatoires sont décrites pour chacun des deux virus, dans les **parties III (problématique du VHB) et IV (problématique du VHC)** du présent rapport. Ces différentes situations, définies en tenant compte des critères de désignation des patients, du profil sérologique et virologique des donneurs et du type de greffon considéré (cœur, poumons, reins, foie, CSH et CMN), correspondent à des protocoles dérogatoires distincts. La synthèse des différents éléments qui ont conduit à déterminer ces protocoles dérogatoires, figure également dans ces parties.

La **partie V** du présent rapport intitulée « recommandations des experts » détaille la mise en place des dits « protocoles dérogatoires ». Elle comporte un paragraphe sur les conditions générales de réalisation des protocoles dérogatoires et deux paragraphes détaillant spécifiquement les protocoles : l'un pour les donneurs porteurs de marqueurs de VHB et l'autre pour les donneurs porteurs de marqueurs de VHC.

Les recommandations spécifiques détaillent pour chaque protocole, la qualification des donneurs et des candidats à la greffe devant intégrer le protocole et le suivi et la prise en charge thérapeutique éventuelle des receveurs.

PARTIE II :

**INSUFFISANCE DU DISPOSITIF DEROGATOIRE
ACTUEL ET APPORTS DE SON EXTENSION**

INTRODUCTION

Le contexte des greffes est soumis à diverses contraintes dont la majeure est sans doute le problème de la disponibilité limitée de certains greffons, soit par le manque de donneur (organes en particulier) soit par des contraintes immunologiques d'appariement entre donneur et receveur (CSH allogéniques).

Cette limitation du nombre de greffons, en particulier quand elle est liée à la pénurie d'organes, prolonge la durée d'attente des malades inscrits sur la liste des receveurs potentiels. Ce retard à la greffe est délétère pour les patients, pouvant aller jusqu'à un décès faute de greffe. D'autre part, du fait de la détérioration de l'état de santé du patient en attente, ce retard peut altérer les chances de réussite de la greffe au moment où elle aura finalement lieu (augmentation de la durée de dialyse d'un patient, alors que la greffe rénale serait l'alternative thérapeutique la plus appropriée pour lui).

Faute d'autre possibilité, c'est également la qualité fonctionnelle des organes qui pourrait être remise en cause par la nécessité de prélever des greffons « limites » chez des sujets habituellement non prélevés par exemple au motif d'un âge avancé.

Le prélèvement d'organes chez des donneurs à cœur arrêté, l'élargissement du cercle des donneurs vivants (famille plus lointaine et concubin) et l'extension des dérogations pour recourir à davantage de donneurs porteurs de marqueurs infectieux figurent parmi les pistes explorées pour augmenter le nombre de donneurs.

L'extension du dispositif dérogatoire traité dans ce rapport peut se justifier par le fait que le bénéfice attendu pour les patients candidats à la greffe est majeur et engage leur pronostic vital. Aussi, dans certaines conditions, le risque que pourrait représenter le développement d'une maladie infectieuse transmissible pour le patient peut devenir inférieur au bénéfice attendu de la greffe.

Cette partie du rapport tente d'explicitier les manques du dispositif dérogatoire actuel et souligne les attentes de son extension.

II.1 LIMITATION DE LA DISPONIBILITE DES ORGANES : CONTEXTE DE PENURIE

L'activité de prélèvement et de greffe en France s'organise autour des 6 inter-régions de l'EfG, pilotées chacune par un Service de Régulation et d'Appui. Chacune de ces inter-régions regroupe plusieurs régions administratives ou parties de ces régions administratives.

L'EfG est également en charge de la répartition et de l'attribution des greffons et gère à cette fin, la liste nationale de malades en attente de greffe.

II.1.1 Règles de répartition et d'attribution des organes prélevés sur une personne décédée

Les règles de répartition et d'attribution des organes prélevés sur une personne décédée (cœur, poumon, foie, intestin, rein et pancréas) sont régies par l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié par les arrêtés du 30 août 2002 et du 2 juin 2004¹¹.

L'objectif de ces règles est de tenir compte de l'urgence de la greffe ou de la difficulté particulière d'y accéder pour certains malades, tout en recherchant l'utilisation optimale des greffons. Elles traduisent le souci de rechercher l'équilibre entre une répartition la plus équitable possible et les contraintes techniques inhérentes au prélèvement, au transport et au maintien de la qualité des greffons.

Ces règles comprennent 13 dispositions communes et des dispositions spécifiques par type d'organe.

¹¹ Arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

Arrêté du 30 août 2002 modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

Arrêté du 2 juin 2004 modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

II.1.1.1 Règles communes

Les principales règles communes portent sur :

- La nécessité, pour l'attribution d'un greffon, d'une inscription préalable du malade sur la liste nationale d'attente de greffe
- La prise en charge de l'inscription par une équipe de greffe autorisée et sa confirmation par l'EfG après examen du dossier administratif du malade
- La responsabilité de l'EfG dans la proposition du greffon pour un malade ou un groupe de malades d'une équipe de greffe, dans le respect des règles de répartition des greffons
- La responsabilité de l'équipe de greffe dans l'attribution définitive du greffon à un malade dans le respect des règles de répartition et d'attribution des greffons
- L'identification de quatre échelons de répartition :
 - l'échelon local ;
 - l'échelon interrégional selon le découpage des inter-régions de l'EfG ;
 - l'échelon national ;
 - l'échelon international.
- L'existence de priorités d'attribution pour les receveurs selon l'ordre suivant :
 - ceux dont la vie est menacée à très court terme ;
 - ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible
 - les enfants

Ces priorités et leur échelon de mise en oeuvre, local, interrégional ou national, se distinguent pour chaque type de greffe. Toutefois, en dehors de ces exceptions, les priorités suivantes s'appliquent :

- Proposition du greffon aux trois échelons, local, interrégional et national, selon les règles spécifiques à chaque organe.
- Attribution à un receveur de même groupe sanguin ABO que le donneur
 - A défaut, attribution à un receveur de groupe sanguin ABO compatible avec celui du greffon
 - A défaut, proposition du greffon au niveau international (sauf dérogations voir II.1.1.2, point 2).

II.1.1.2 Règles spécifiques

1. Greffe simultanée de deux organes différents :

Cette disposition spécifique introduit notamment des priorités d'attribution à l'échelon interrégional pour les patients inscrits sur la liste nationale d'attente en vue de la greffe simultanée d'organes différents dont l'un est le cœur, le poumon ou le foie.

2. Greffons cardiaques, pulmonaires et cardio-pulmonaires :

Cette disposition spécifique introduit notamment une priorité d'attribution des greffons cardiaques, pulmonaires ou cardio-pulmonaires à l'échelon national et à l'échelon inter-régional pour les malades dont la vie est menacée à très court terme, et introduit également dans ce cas une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO.

Cette disposition introduit également une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO pour les malades pour lesquels la probabilité d'accès à un greffon apparié est faible.

La durée médiane d'attente pour une greffe cardiaque pour les receveurs pédiatriques est comparable à celle des receveurs adultes. En revanche, les taux de décès observés parmi les receveurs de moins de 16 ans sont supérieurs à ceux observés dans la population globale des malades en attente de greffe cardiaque. La difficulté d'accès à la greffe cardiaque pour les enfants âgés de moins de 16 ans a été identifiée et fait l'objet d'une étude spécifique au sein du groupe de travail ad-hoc de l'EfG en vue d'instaurer éventuellement une priorité pédiatrique¹².

3. Greffons hépatiques

Cette disposition spécifique introduit notamment une priorité d'attribution des greffons hépatiques à l'échelon national pour les malades dont la vie est menacée à très court terme du fait d'une hépatite fulminante, d'une forme suraiguë de maladie de Wilson ou de la nécessité d'une nouvelle transplantation dans les huit jours qui suivent la transplantation précédente, et introduit également dans ce cas une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO.

Cette disposition introduit également une priorité d'attribution des greffons hépatiques à l'échelon interrégional pour les malades chez lesquels, du fait de l'urgence, la probabilité d'obtention d'un greffon dans un délai convenable est très faible du fait d'une nécrose ischémique dans l'atrésie des voies biliaires, d'une présentation aiguë de certaines maladies métaboliques ou d'une défaillance fonctionnelle rapide d'un greffon précédent. Elle introduit également dans ce cas une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO.

¹² Rapport d'activité de l'EFG de 2003

Cette disposition introduit une priorité pédiatrique (enfants de moins de seize ans) à l'échelon national pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de seize ans et à l'échelon interrégional pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de trente ans.

L'introduction de la priorité pédiatrique pour la greffe de foie en 1996 a réduit la durée d'attente des jeunes candidats à la greffe, dont la médiane est passée de 3 mois pour la cohorte inscrite entre 1993-1995 à 1,2 mois pour les patients inscrits entre 1996 et 1998. Depuis les durées d'attente s'allongent significativement, atteignant une médiane de 2.6 mois pour la cohorte 2002-2003. Toutefois, l'activité de greffe se maintient malgré la diminution du nombre de donneurs âgés de moins de 16 ans du fait du partage des greffons hépatiques prélevés chez l'adulte¹².

Enfin, cette disposition introduit une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO pour les malades pour lesquels la probabilité d'accès à un greffon apparié est faible et rappelle les différents échelons de priorité (local puis inter-régional puis national) en l'absence de receveur prioritaire.

4. Greffons rénaux

Cette disposition spécifique introduit premièrement une priorité d'attribution des greffons rénaux à l'échelon national en cas d'urgence pour le malade.

Cette disposition spécifique introduit également une priorité d'attribution des greffons rénaux à l'échelon national ou à l'échelon interrégional pour les patients dont la probabilité d'obtenir un greffon apparié est très faible et introduit pour ceux-ci une dérogation à la règle commune de compatibilité ABO.

Cette disposition introduit une priorité pédiatrique (enfants de moins de seize ans) à l'échelon national pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de seize ans et à l'échelon interrégional pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de trente ans.

L'introduction d'une priorité pédiatrique a contribué à diminuer significativement la durée médiane d'attente pour la greffe rénale pédiatrique depuis 1993. Pour les années 2002-2003, 50% des jeunes patients en attente de greffe de rein ont été greffés au bout de 2,8 mois contre 15,8 mois pour les adultes. De plus, ces priorités d'attribution nationales et régionales pour tout receveur de moins de 16 ans ont permis de compenser la diminution des donneurs âgés de moins de 16 ans¹².

Enfin, cette disposition rappelle les différents échelons de priorité (local puis inter-régional puis national) en l'absence de receveur prioritaire. Pour les reins ces échelons de priorité tiennent également compte de l'ancienneté d'inscription sur la liste d'attente et du degré de compatibilité HLA.

5. Greffons pancréatiques

Cette disposition introduit une priorité d'attribution des greffons pancréatiques à l'échelon local. Si le greffon est attribué à un receveur de greffe simultanée rein-pancréas, un rein du donneur est attribué simultanément à ce receveur.

Si le greffon pancréatique ne trouve pas de receveur à l'échelon local, il est proposé à l'échelon inter-régional, en priorité aux receveurs candidats à une greffe simultanée rein-pancréas, puis aux receveurs de greffe pancréatique isolée, puis aux receveurs de greffe d'îlots de Langerhans. En l'absence de receveur à l'échelon inter-régional, le greffon est proposé à l'échelon national, en priorité aux receveurs candidats à une greffe simultanée rein-pancréas, puis aux receveurs de greffe pancréatique isolée, puis aux receveurs de greffe d'îlots de Langerhans.

6. Greffons intestinaux

Cette disposition introduit une priorité d'attribution des greffons intestinaux à l'échelon local, puis interrégional et enfin national.

II.1.2 Activités de prélèvement et de greffe d'organes en 2003

Certaines des données de la synthèse nationale de l'EFG sur les activités 2003 de greffe et de prélèvement d'organes (<http://www.efg.sante.fr/fr/pro/chiffres-synthese.asp>) ont été reprises pour illustrer le contexte de pénurie du don d'organes en France.

Les principaux résultats du bilan d'activité 2003 de l'EFG montrent :

- Une augmentation du nombre de personnes inscrites sur liste d'attente d'organes : En France, plus de 10770 patients ont été en attente de greffe d'organes durant l'année 2003, pour un nombre total de greffes de 3410. Le nombre de patients restant inscrits en liste d'attente au 31 décembre 2003 était de 6597, soit une hausse de 2,6 % par rapport au 31 décembre 2002 (6425). Pendant l'année 2003, 4345 nouvelles inscriptions sur la liste d'attente de greffe d'organes ont été enregistrées.
- Une diminution de l'activité de prélèvement d'organes : L'activité 2003 de prélèvement des personnes en état de mort encéphalique (2261 donneurs recensés, 1119 prélevés, soit 18,3 prélèvements par million d'habitants) est en baisse par rapport à l'année 2002 mais reste supérieure à l'activité de 2001.

ORGANES

		2000	2001	2002	2003
Population générale en millions d'habitants (Pmh)		60.435	60.717	60.994	61.266
Prélèvements sur personne en état de mort encéphalique					
Sujets recensés	Nombre / % Pmh ¹³	2 016 / 33.4	2 238 / 36.9	2 336 / 38.3	2261 / 36.9
Sujets prélevés	Nombre / % Pmh	1 016 / 16.8	1 066 / 17.6	1 198 / 19.6	1 119 / 18.3
Sujets non prélevés	Nombre / % Pmh	1 000 / 16.5	1 172 / 19.3	1 138 / 18.7	1 142 / 18.6
<i>Pourcentage de sujets non prélevés</i>		<i>49.6 %</i>	<i>52.4 %</i>	<i>48.7 %</i>	<i>50.5 %</i>
Nombre d'inscrits sur liste d'attente au 31/12 de chaque année ¹⁴					
COEUR	Nombre / % Pmh	334 / 5.5	340 / 5.6	355 / 5.8	310 / 5.1
CŒUR + POUMONS	Nombre / % Pmh	58 / 1.0	70 / 1.2	61 / 1.0	59 / 1.0
POUMON	Nombre / % Pmh	117 / 1.9	127 / 2.1	156 / 2.6	177 / 2.9
FOIE	Nombre / % Pmh	403 / 6.7	452 / 7.4	426 / 7.0	460 / 7.5
REIN	Nombre / % Pmh	4 912 / 81.3	5 138 / 84.6	5 229 / 85.7	5 380 / 87.8
PANCREAS	Nombre / % Pmh	193 / 3.2	189 / 3.1	190 / 3.1	202 / 3.3
INTESTIN	Nombre / % Pmh	18 / 0.3	13 / 0.2	8 / 0.1	9 / 0.1
<i>Total</i>	<i>Nombre / % Pmh</i>	<i>6 035 / 99.9</i>	<i>6 329 / 104.2</i>	<i>6 425 / 105.3</i>	<i>6 597 / 107.7</i>
Greffes (dont donneurs vivants)					
COEUR	Nombre / % Pmh	328 / 5.4	316 / 5.2	319 / 5.2	283 / 4.6
CŒUR + POUMONS	Nombre / % Pmh	25 / 0.4	26 / 0.4	20 / 0.3	16 / 0.3
POUMON	Nombre / % Pmh	70 / 1.2	91 / 1.5	89 / 1.5	76 / 1.2
FOIE	Nombre / % Pmh	806 / 13.3	803 / 13.2	882 / 14.5	833 / 13.6
REIN	Nombre / % Pmh	1 924 / 31.8	2 022 / 33.3	2 255 / 37.0	2 127 / 34.7
PANCREAS	Nombre / % Pmh	54 / 0.9	60 / 1.0	59 / 1.0	70 / 1.1
INTESTIN	Nombre / % Pmh	4 / 0.1	7 / 0.1	9 / 0.1	5 / 0.1
<i>Total</i>	<i>Nombre / % Pmh</i>	<i>3 211 / 53.1</i>	<i>3 325 / 54.8</i>	<i>3 633 / 59.6</i>	<i>3 410 / 55.7</i>

II.1.3 Non prélèvement des organes au motif d'une sérologie positive

Un nombre total de 2261 sujets en état de mort encéphalique ont été recensés en 2003. Parmi eux, 1119 ont été prélevés et 1142 n'ont pas été prélevés.

Les sujets en mort encéphalique ayant un (ou plusieurs) marqueur(s) sérologiques(s) positifs et non prélevés exclusivement en raison de cette cause, représentent 6.6 % du total des sujets recensés et exclus du prélèvement (75/1142), soit un nombre théorique de 245 organes non prélevés (si l'on considère qu'un donneur est prélevé en moyenne pour au moins 3 organes).

Bien qu'elle ne représente que 6,6 % des causes totales de non prélèvement (la principale cause étant l'opposition des familles), la positivité d'un marqueur de maladie infectieuse représente la contre-indication au don la plus fréquente (en cas de non opposition au don) avec 28.4 % des cas (75/264).

Le rapport d'activité de l'EfG expose également, le nombre et le type d'organes greffés à partir de donneurs ayant des marqueurs sérologiques positifs.

Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, un total de 67 reins ont été prélevés et greffés alors qu'ils provenaient de donneurs porteurs de marqueurs du VHB ou TPHA positif. Le tableau suivant reprend l'ensemble des données du rapport EfG à ce sujet.

¹³ % Pmh : % par rapport à la population en millions d'habitants

¹⁴ Nombre d'inscriptions médicales antérieures au 1^{er} janvier et de sorties de liste postérieures au 1^{er} janvier

Agents infectieux	Statut des donneurs	Nombre de donneurs prélevés	Nombre et type d'organes greffés à partir de ces donneurs	Statut VHB pré-greffe des receveurs de rein
VHB	Ag HBs positif isolé	0	0	- 0 receveur
	Ac anti-HBc positifs isolés	5	- 5 foies - 1 poumon - 2 reins	- 2 receveurs vaccinés
	Ag HBs négatif Ac anti-HBc positifs Ac anti-HBs positifs	35	- 5 foies - 9 cœurs - 63 reins	- 19 vaccinés ou i dem donneur - 10 non immuns - 34 statut non précisé
T Pallidum	TPHA positif	2	- 3 foies - 1 poumon - 1 cœur - 2 reins	

Ces données montrent que la réglementation en matière de dérogations n'est plus appliquée et que des transplantations rénales ont été pratiquées en l'absence de dérogations. Pour la moitié des receveurs, le statut VHB pré-greffe n'était pas saisi dans la base de donnée de l'EfG (base Christal).

II.1.4 Apport des dérogations en transplantation rénale :

La réglementation actuelle prévoit un mode dérogatoire pour la greffe des organes vitaux et de la moelle osseuse dans des situations d'urgence vitale pour le patient en attente de greffe.

Les organes solides utilisés dans des « indications vitales » sont le cœur, le poumon et le foie. Les autres organes utilisés parmi lesquels le rein est quantitativement le plus important, restaurent des fonctions essentielles pour le patient et améliorent considérablement son confort et sa qualité de vie.

Toutefois, pour la greffe de rein, le pronostic vital est engagé à partir de 9 mois d'attente, ceci est illustré par une différence de mortalité pouvant atteindre 50 % entre un patient resté en dialyse et un patient transplanté dans les 9 mois qui suivent le diagnostic de son insuffisance rénale. Il y a 7 études successives qui montrent des diminutions du taux de mortalité allant de moins 47 % à moins 76 % après transplantation rénale¹⁵.

Paradoxalement, alors que les malades en insuffisance rénale terminale ont un besoin urgent de greffe, l'attente du greffon a diminué leur chance de survie après la greffe¹⁶. A l'inverse, les patients chez qui le diagnostic d'insuffisance rénale a été récemment posé et qui sont donc nouvellement inscrits sur la liste d'attente de greffe disposent d'un délai d'attente plus important du fait qu'ils sont contrôlés sous dialyse. Cependant, tout délai d'attente supplémentaire en dialyse altère le pronostic de greffe. Les patients contrôlés sous dialyse ont donc également un besoin de greffe, la moins différée possible, afin de rendre plus favorable son efficacité.

Enfin, le maintien des patients sous dialyse, augmente le risque nosocomial d'une contamination par le VHC (transmission par les appareillages notamment).

La transplantation rénale est donc une transplantation à risque vital, non pas immédiatement, mais à moyen et long termes dans la mesure où la mortalité augmente chez les patients qui restent en dialyse par rapport aux

¹⁵

1. Alamartine E, Leroy G, Toulon J, Guerin C, Sabatier JC, Genin C, Berthoux F. Influence of dialysis and kidney transplantation on the survival of patients with end-stage chronic kidney failure. A multifactorial analysis. *Presse Med.* 1991 Jan 5-12;20(1):21-4.
2. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995 Dec 27;60(12):1389-94
3. Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. A controlled comparison of transplantation and dialysis. *Am Soc Nephrol.* 2000 May;11(5):917-22.
4. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *Transplantation.* 2000 Mar 15;69(5):794-9.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *JAMA.* 1993 Sep 15;270(11):1339-43
6. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Nov;9(11):2135-41.
7. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, Brown AM, Rigby RJ, Nicol DL, Hawley CM. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Clin Nephrol.* 2001 Mar;55(3):227-32.

¹⁶ Straathof-Galema L, van Saase JL, Verburgh CA, de Fijter JW, Schut NH, van Dorp WT. Morbidity and mortality during renal replacement therapy: dialysis versus transplantation. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 227-32

patients greffés. Aussi, dans un contexte d'aggravation de la pénurie d'organe, la mortalité sur liste d'attente augmente, y compris chez les patients en attente de greffons rénaux. L'extension du système dérogatoire actuel devrait donc inclure la greffe rénale.

II.2 LIMITATION DE LA DISPONIBILITE DES CSH : INTERVENTION DES CRITERES IMMUNOLOGIQUES

II.2.1 Activités de prélèvement et de greffe de CSH en 2003

Certaines des données de la synthèse nationale de l'EFG sur les activités 2003 de greffe et de prélèvement de CSH (<http://www.efg.sante.fr/fr/pro/chiffres-synthese.asp>) sont présentées.

Les principaux résultats montrent que l'activité de greffe allogénique de CSH en 2003 est en augmentation et passe de 932 allogreffes en 2002, à 973 en 2003.

68,3% d'entre elles ont été réalisées à partir de donneurs apparentés et 31,7% à partir de donneurs non apparentés. Les greffes allogéniques non apparentées sont en légère augmentation par rapport 2002. Enfin, il a été fait appel à des donneurs internationaux dans 25,6% des cas.

	2000	2001	2002	2003
Population : millions d'habitants (Pmh)	60.435	60.717	60.994	61.266
Autogreffes	2 830	3 097	3 105	3 095
CSH médullaires	3.4%	2.7 %	1.3 %	1.2 %
CSH périphériques	96.6 %	97.3 %	98.7 %	98.8 %
Nombre de malades greffés	2 575	2 679	2 693	2 695
Allogreffes avec donneurs non-apparentés	212	227	275	308
CSH médullaires	76.4 %	65.7 %	61.8 %	55.2 %
CSH périphériques	8.5 %	13.2 %	22.2 %	31.2 %
CSH placentaires	15.1 %	21.1 %	16 %	13.6 %
Allogreffes avec donneurs apparentés	587	628	657	665
CSH médullaires	73.3 %	54.6 %	51.4 %	46.0 %
CSH périphériques	25.7 %	44.4 %	48.1 %	53.5 %
CSH placentaires	1 %	1	0.5	0.5

II.2.2 Notion de donneur unique

Pour le traitement des pathologies hématologiques malignes, il existe également une contrainte temporelle de la greffe qui doit avoir lieu à un "moment idéal " de l'évolution de la pathologie du patient, en prévision d'un risque de rechute, de morbidité pour le malade. Toutefois, en situation allogénique, cette contrainte se complique par la nécessité d'une sélection très restrictive du donneur faisant intervenir des critères de compatibilité immunologique.

Le recours à des fichiers de donneurs internationaux augmente les possibilités d'appariement et il est actuellement possible de trouver des donneurs compatibles pour 50-60 % des patients.

Toutefois, il peut demeurer des situations où les greffeurs se trouvent face à l'absence d'alternative devant un donneur unique, les critères virologiques intervenant dans la sélection du donneur pouvant alors devenir des facteurs limitants dommageables pour le patient. Dans ce contexte, le bénéfice escompté de la greffe doit prendre en compte à la fois l'urgence de la greffe et les possibilités d'appariement du candidat à la greffe. En effet, dans ces situations, le bénéfice attendu de la greffe est plus important pour un receveur HLA compatible, y compris si un risque de transmission de maladies infectieuses a été identifié.

Pour mémoire, le dispositif dérogatoire actuel prévoit la possibilité de recourir aux donneurs de moelle osseuse porteurs de marqueurs du VHC ou du VHB, et uniquement à eux, en cas d'urgence vitale pour le patient. L'ensemble des éléments discutés plus haut concourent à ce qu'il soit nécessaire d'augmenter les possibilités de donneurs porteurs de certains marqueurs viraux, sans que l'urgence vitale pour le patient soit établie.

De plus, on note que la diminution du recours à la moelle osseuse comme source des cellules souches hématopoïétiques au profit des CSP se poursuit depuis plusieurs années (27,6 % des allogreffes en 2001, 35 % des allogreffes en 2002 et 39,4 % des allogreffes en 2003). L'utilisation croissante de CSP est en partie liée à l'augmentation de la proportion des greffes réalisées avec un conditionnement non myélo-ablatif. Aussi, le seul recours possible à la moelle osseuse en situation dérogatoire ne correspond pas à une réalité clinique.

II.2.3 Complications d'origine immunologique versus complications liées à une pathologie infectieuse

Les situations cliniques les plus évidentes pouvant justifier de recourir à des donneurs porteurs de marqueurs viraux sont les situations de groupe rare, dont on sait que la recherche d'autre donneur aussi compatible d'un point de vue immunologique est vraisemblablement vaine (voir paragraphe II.2.2).

Toutefois, la question peut également se poser dans des situations plus difficiles à résoudre lorsque deux donneurs possibles se présentent et que les greffeurs se situent face à un choix se présentant en ces termes :

- recourir à un donneur apparenté porteur de marqueurs du VHB ou du VHC
- ou
- recourir à un donneur non apparenté mais non porteur de marqueurs viraux, et HLA compatible à un niveau moins intéressant

En effet, par exemple pour le VHC, l'article de Strasser et al¹⁷ rapporte l'expérience des équipes de greffe de Seattle qui préfèrent recourir à des donneurs HLA compatibles porteurs de marqueurs du VHC qu'à des donneurs séronégatifs d'un moins bon niveau de compatibilité HLA avec le receveur. Cette stratégie met en balance le risque de réaction du greffon contre l'hôte à court terme et le risque de complication post-greffe à plus long terme qui pourrait être liée à la contamination du receveur par le VHC.

Dans ces situations intermédiaires, l'estimation du risque est très complexe car elle met en balance un risque immunologique et un risque infectieux, lui-même difficile à appréhender. Ce risque infectieux, doit en premier lieu prendre en compte le statut sérologique/virologique du donneur, celui du receveur et l'efficacité des outils thérapeutiques préventifs et curatifs vis-à-vis de ces virus pouvant intervenir dans le contexte de la greffe de CSH.

II.3 CONCLUSION DE LA PARTIE II

Dans ce contexte d'aggravation de la pénurie d'organes, et dans les situations où les critères de compatibilité entre donneur et receveur restreignent considérablement les possibilités d'appariement, il est nécessaire de moduler le risque virologique par le bénéfice escompté de la greffe.

Le critère de l'urgence vitale pour le patient, jusqu'alors utilisé pour définir le cadre dans lequel devaient intervenir des dérogations semble trop restrictif et devrait être élargi à d'autres situations dérogatoires qu'il convient de préciser.

Enfin, il est également nécessaire d'appréhender les prises de risques qui diffèrent considérablement d'une situation dérogatoire à l'autre. C'est l'objet des parties III sur le VHB et IV sur le VHC qui suivent.

¹⁷ Strasser SI, Mc Donald GB. Hepatitis viruses and haematopoietic cell transplantation : A guide to patient and donor management. *Blood*. 1999 Feb 15;93(4):1127-36.

PARTIE III :

PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE B

INTRODUCTION

Le VHB est un petit virus enveloppé à ADN classé dans la famille des *Hepadnaviridae*. La partie protéique de l'enveloppe externe porte les épitopes de l'antigène de surface (Ag HBs). La capside, dans laquelle est contenu le génome viral, porte les antigènes de capside (Ag HBc). L'Ag HBc est exprimé à la surface des hépatocytes où il induit des réactions de cytolysse. Cependant, contrairement à l'Ag HBs, il n'apparaît pas dans le sérum.

L'infection par le VHB est largement répandue dans le Monde, avec près de 2 milliards de sujets ayant été infectés et 360 millions de porteurs chroniques. De plus, 520 000 décès sont enregistrés chaque année (50 000 liés à une infection aiguë et 470 000 pour cause de cirrhose ou de cancer du foie)¹⁸.

Cependant, la prévalence de l'infection ainsi que les causes de contamination varient considérablement selon les régions du Monde.

- En Afrique et en Asie, où le taux de prévalence des infections chroniques dépasse 8 %, la transmission est essentiellement périnatale (verticale) et familiale (transversale).
- En Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord, et en Australie, où le taux de prévalence des infections chroniques est inférieur à 1 %, la transmission est essentiellement sexuelle ou associée à la consommation de drogue par voie intraveineuse.
- Les pays du pourtour méditerranéen et de l'Europe de l'Est affichent des taux intermédiaires de prévalence d'infections chroniques (entre 1 et 8%)¹⁸.

Le VHB infecte principalement les hépatocytes, mais les lymphocytes pourraient également être un réservoir extra-hépatique du virus. Le virus n'est pas cytopathique pour les cellules hépatiques; leur destruction est la conséquence d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire impliquant la reconnaissance des antigènes viraux présents sur la membrane des hépatocytes infectés³.

Aussi, c'est de l'intensité de cette réponse immunitaire que dépendent la gravité de l'infection et le polymorphisme clinique de l'hépatite B. Une réponse immunitaire très forte entraînera une nécrose massive des hépatocytes provoquant une hépatite fulminante. Une réponse immunitaire mesurée, mais suffisante pour éliminer les virus circulants et les cellules infectées, se traduira par une hépatite aiguë, symptomatique ou non. Une réponse immunitaire faible ou inadaptée, incapable d'enrayer la répllication virale, sera à l'origine d'une destruction à bas bruit du tissu hépatique et d'une infection chronique pouvant se prolonger des mois voire des années et évoluer vers des complications hépatiques comme une cirrhose et un cancer primitif du foie³.

Le diagnostic d'une forme aiguë d'infection à VHB repose sur la mise en évidence de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc dans le sérum, une élévation fréquente des ALAT et l'historique du patient. En effet, chez les patients qui ne connaissent pas leur statut Ag HBs et anti-HBc, la recherche d'une réactivation d'une hépatite B chronique doit également être investiguée. L'hépatite fulminante est une forme sévère d'hépatite aiguë qui se complique par une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation. Elle peut être observée dans 0,1 à 1 % des hépatites B aiguës^{18,19}.

Le problème majeur de l'infection par le VHB réside dans ses complications chroniques caractérisées par la persistance de l'Ag HBs dans le sérum au delà du 6^{ème} mois, l'absence de séroconversion anti-HBs et la présence ou non de marqueurs de répllication virale³. Entre 5 % à 10 % des adultes immunocompétents infectés deviennent des porteurs chroniques, mais ce pourcentage est beaucoup plus élevé chez les nouveaux-nés (proche de 90 %) et chez les nourrissons. La moitié des porteurs chroniques développeront une complication de type cirrhose ou carcinome hépato-cellulaire¹⁹.

Du point de vue des dérogations, le recours à des donneurs porteurs de marqueurs du VHB est actuellement possible pour les transplantations de cœur, foie, poumons ou pour la greffe de moelle osseuse, en cas d'urgence vitale pour le candidat à la greffe.

¹⁸ Valla DC, EASL International Consensus conference on HEPATITIS B (13-14 September 2002 : Consensus statement ; short version) : *Journal of hepatology* 38/2003 : 533-540

¹⁹ ANAES et INSERM : Réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B – sept 2003 – *Virologie* 2003. 7 : 445-52

III.1 ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES MARQUEURS DU VHB CHEZ LES DONNEURS D'ORGANES

En France métropolitaine, la prévalence est faible avec un taux de porteurs chroniques dans la population générale estimé entre 0,2 % à 0,5 % (au moins 100 000 porteurs chroniques). En ce qui concerne l'incidence, même s'il existe, comme pour la prévalence, une marge d'incertitude importante, on estime que le nombre annuel de nouveaux cas d'hépatite chronique aiguë se situe entre 2000 et 3000, avec une diminution nette de l'incidence des hépatites fulminantes, comparée à l'époque pré-vaccinale¹⁹.

Toutefois, ces chiffres recouvrent une grande diversité, la prévalence étant très faible dans certains sous-groupes de la population et très élevée dans d'autres (immigrant des pays à forte endémie, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, usagers de drogue par voie intraveineuse). Le risque est également important pour les professionnels de santé. Enfin, les chiffres sont plus élevés dans les DOM-TOM.

Quand elle est réalisable, la sélection clinique des donneurs élimine un certain nombre de facteurs de risques pouvant conduire à des différences dans les taux de prévalence par rapport à la population générale. Ceci est particulièrement vrai pour les candidats au don de sang, qui font l'objet d'un entretien pré-don au cours duquel un certain nombre de facteurs de risques peuvent être identifiés, (antécédent d'utilisation de drogue par voie parentérale, partenaires sexuels multiples, antécédent de transfusion...) entraînant une exclusion du donneur. Les prévalences observées chez les donneurs de sang sont ainsi plus faibles que celles estimées dans la population générale : la prévalence de l'Ag HBs chez les nouveaux donneurs de sang en 2002 est environ 3 fois plus faible que dans la population générale²⁰.

S'agissant des donneurs d'organes, les données épidémiologiques ne sont pas connues avec certitude car il n'existe pas, à l'instar de ce qui est pratiqué depuis 1985 chez les donneurs de sang, de suivi virologique centralisé et analysé au niveau national par l'InVS. Il est donc plus difficile de faire une estimation de la prévalence des porteurs du VHB parmi les donneurs d'organes. Toutefois, il existe une référence bibliographique portant sur la qualification des donneurs d'organes dans un centre français et les rapports d'activité de l'EfG peuvent également être utilisés.

Au niveau bibliographique Lefrère JJ et al ont publié une étude portant sur 8 années (de 1990 à 1997) de dépistage virologique d'une cohorte de 2710 donneurs d'organes. A l'inverse de ce qui peut être observé chez les donneurs de sang, cette étude a mis en évidence des taux de prévalence chez les donneurs d'organes plus élevés que dans la population générale avec un taux d'environ 1 % pour l'Ag HBs, 13,6 % pour les anticorps anti-HBc et 13,1 % pour les anticorps anti-HBs²¹. Pour l'interprétation des résultats, il faut noter que cette étude a porté sur les donneurs qualifiés en Ile de France, région pour laquelle la prévalence est probablement plus élevée que dans d'autres régions de France métropolitaine.

Pour illustrer ces différences entre donneurs de sang et donneurs d'organes, le tableau suivant compare les taux de prévalence de l'Ag HBs dans les deux populations.

Années	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Donneurs d'organes²¹ (N = 2710 en IDF)	2.8%	1.9%	1.2%	0.8%	0.6%	2.5%	0.4%	1.0%
Donneurs de sang²² (Nouveaux donneurs prélevés en Ile de France)			0.26%	0.25%	0.25%	0.25%	0.17%	0.17%

Au niveau national, certaines des données extraites des rapports d'activité de l'EfG peuvent être utilisées pour faire une estimation de la prévalence du portage de l'Ag HBs chez les donneurs d'organes. Il s'agit des données figurant dans les tableaux récapitulatifs des résultats des sérologies effectuées dans le cadre de la qualification biologique des sujets en état de mort encéphalique. Toutefois, ces tableaux ne comportent pas les données sur les donneurs vivants et les donneurs étrangers. De plus, il faut souligner que ces tableaux ne comportent pas les résultats de l'ensemble des sujets recensés en état de mort encéphalique. En effet, seuls ceux qui ont été prélevés ont fait l'objet d'investigations virologiques complètes. Les autres, pour lesquels la procédure de prélèvement a été stoppée pour un autre motif que la sérologie, n'ont pas toujours fait l'objet d'investigations virologiques. Par exemple, le dernier rapport de l'EfG indique pour 2003, 1119 sujets en état de mort encéphalique prélevés pour un nombre total de 2261 recensés, soit 1142 sujets en état de mort encéphalique non prélevés. Parmi ces sujets non prélevés, l'Ag HBs n'a été recherché que chez 240 personnes. Les tableaux suivants comportent donc des taux de

²⁰ Présentation de l'InVS au congrès de transfusion sanguine de Saint-Etienne (SFTS-17-19 juin 2003)

²¹ Lefrère JJ, Sellami F, Larderie P, Lemillot C, Roudot-Thoraval F, Claquin J. Six years of experience in virus screening of organ donors in France. *Transfusion* 1997 ; 37 : 565-6.

²² Pillonel J, Laperche S et le comité de pilotage. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues en France entre 1992 et 2002. *Rapport InVS - Septembre 2004 - 100 pages*

prévalence Ag HBs calculés sur la base des résultats disponibles et pas sur l'ensemble des sujets recensés en état de mort encéphalique.

Années	2001	2002	2003
Taux de prévalence de l'Ag HBs chez les sujets en état de mort encéphalique	$18 / (1036 + 30 + 209 + 18) = 1,4 \%$ (pop générale 0.5 %)	$(2+11) / (1171+25+228+13) = 0,90 \%$	$8 / (1084 + 35 + 232 + 8) = 0,59 \%$

Globalement, ces taux sont un peu plus élevés que ceux estimés dans la population générale, mais pour mieux analyser ces différences, il faudrait connaître les caractéristique, notamment de sexe et d'âge de cette population de donneurs d'organes .

Aux USA, Zou et al ont publié une étude menée parmi les donneurs de tissus visant à estimer la probabilité de la non détection d'une virémie VIH, VHB, VHC, HTLV par les procédures actuelles de qualification des donneurs décédés. La probabilité de virémie au moment du don de tissus a été estimée avec le modèle d'estimation du risque résiduel développé pour les donneurs de sang en utilisant les résultats obtenus sur une cohorte de 11391 donneurs décédés. Dans cette population de donneurs de tissus, le taux de prévalence de l'Ag HBs a été estimé à 0.229 % et le taux d'incidence a été estimé à 18,325 pour 100 000 personnes par année. La probabilité d'une virémie au moment du don a été estimée à 1/34 000 dons²³. Les auteurs concluent de cette étude que les taux de prévalence observés chez les donneurs de tissus décédés sont plus faibles que ceux de la population générale. Cependant, ils concluent également que la probabilité de non détection d'une virémie au moment du don est plus importante chez les donneurs décédés de tissus que chez les nouveaux donneurs de sang.

Ces données françaises et américaines montrent que la sélection clinique des donneurs décédés ne peut être aussi efficace que celle menée chez les donneurs de sang pour identifier des facteurs de risque de contamination pour le VHB.

III.2 EFFICACITE DES OUTILS THERAPEUTIQUES DANS LE CONTEXTE DES GREFFES

Ce paragraphe décrit différentes expériences de vaccination contre le VHB, d'administration d'immunoglobulines anti-HBs et de traitements antiviraux chez des patients immunodéprimés du fait de leur pathologie ou de leur traitement immunosuppresseur de prévention de rejet de greffe.

III.2.1 Vaccination contre le VHB :

Les insuffisants rénaux en hémodialyse et les candidats à la greffe font partie des groupes exposés à un risque d'infection par le VHB pour lesquels la vaccination est particulièrement recommandée^{24, 19}. Toutefois, les patients immunodéprimés du fait de leur pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur peuvent être de moins bons répondeurs à la vaccination.

Plusieurs publications mettent en évidence un défaut de réponse à la vaccination chez des patients immunodéprimés :

Wagner et al ont rapporté un défaut de protection (titre d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/L après trois injections) chez 93,5 % des transplantés cardiaques qui ont été vaccinés par le vaccin recombinant²⁵.

Idilman et al ont publié une étude dans laquelle 57 % des receveurs de cellules souches périphériques vaccinés avant la greffe avaient perdu après la greffe la protection octroyée par la vaccination (taux sérique d'anti-HBs indécélable après la greffe)²⁶.

Une expérience de vaccination post-greffe menée chez des receveurs de moelle osseuse (et autres cellules hématopoïétiques) a fait apparaître des séroconversions anti-HBs à des titres supérieurs à 10 UI/L dans 75 % des

²³ Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM; Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med.* 2004 Aug 19;351(8):751-9.

²⁴ Avis du comité technique des vaccinations (CTV) et de la section des maladies transmissibles du conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B : BEH n°31-1998 du 4 août 1998

²⁵ Wagner D, Wagenbreth I, Stachan-Kunstyr R, Flik J. Failure of vaccination against hepatitis B with Gen H-B-Vax-D in immunosuppressed heart transplant recipients. *Clin Investig.* 1992 Jul;70(7):585-7.

²⁶ Idilman R, Ustun C, Karayalcin S, Aktemel A, Turkyilmaz AR, Ozcan M, Arslan O, Bozdayi AM, Van Thiel DH, Akan H. Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2003 Oct; 17(5): 438-43.

cas, alors qu'elle avait eut lieu chez des patients non traités par des immunosuppresseurs et au moins 6 mois après la greffe²⁷.

Hovi et al ont publié une étude mettant en évidence l'influence de la chimiothérapie anticancéreuse sur la réponse à la vaccination. Les résultats ont été observés chez 197 enfants atteints de pathologies malignes (tumeurs solides, hémopathies) parmi lesquels 51 recevaient une chimiothérapie anti-cancéreuse au moment de l'expérience. Le protocole vaccinal a consisté en 3 injections du vaccin (0, 1 et 6 mois) à des doses de 20 µg. Le taux de séroconversion anti-HBs à un titre supérieur à 10 UI/L était de 67% chez les patients traités par chimiothérapie et de 97 % chez les patients non traités par chimiothérapie²⁸.

Une autre expérience menée chez deux groupes d'enfants immunodéprimés atteints d'hémopathies malignes (groupe des patients sous chimiothérapie et groupe des patients sans traitement et en voie de rémission) met également en évidence l'influence de la chimiothérapie sur la réponse à la vaccination. Le protocole vaccinal a consisté en trois injections à 1 mois d'intervalle du vaccin recombinant à des doses de 20 µg puis une quatrième injection à 6 mois. Le taux de séroconversion anti-HBs à un titre supérieur à 10 UI/L a été observé chez 31,5 % des patients avec chimiothérapie contre 87,5 % des patients sans traitement et en rémission²⁹.

Bien que l'influence de la chimiothérapie soit nettement mise en évidence, ces résultats font aussi ressortir que certains patients peuvent conserver la possibilité de répondre à la vaccination par la production d'anticorps anti-HBs, alors qu'ils sont sous chimiothérapie anticancéreuse.

Chez les sujets immunocompétents, le schéma standard de vaccination préconisé par le CTV en 1998 est de trois doses (du type 0-1-6 mois) qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois entre la première (D1) et la deuxième dose (D2), la troisième dose (D3) pouvant être, en pratique réalisée entre 5 et 12 mois après la seconde dose. De plus le CTV ne recommande plus que soit pratiqué un rappel systématique au delà des trois injections du schéma initial de vaccination²⁴.

Toutefois, pour les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, insuffisants rénaux, candidats à une greffe, d'organe), l'avis du CTV de 1998 préconise un contrôle de l'immunité par la mesure du taux d'anticorps anti-HBs et une nouvelle injection d'une dose vaccinale si le taux mesuré est inférieur au seuil de 10 mUI/ml. Pour les insuffisants rénaux chroniques dialysés, le CTV précise que ce contrôle sérologique doit être annuel. De même, les recommandations du groupe européen de consensus sur l'immunité contre le VHB préconisent un contrôle régulier du taux d'anticorps anti-HBs chez les patients immunodéprimés et une nouvelle injection du vaccin si ce taux chute en dessous de 10 UI/L³⁰.

En dehors de ces recommandations prévoyant un contrôle sérologique en appui de la décision d'une nouvelle injection de dose vaccinale, plusieurs équipes ont tenté d'augmenter l'efficacité de la vaccination chez les sujets immunodéprimés en modifiant les protocoles par rapport au schéma standard, en particulier en augmentant les doses vaccinales.

L'article de Mitwalli et al rapporte les résultats de l'administration de double dose de vaccin recombinant (dose de 20 µg au lieu de 10 µg) chez les patients en dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale). La réponse à la vaccination mesurée par le taux de séroconversion anti-HBs montre que pour un même calendrier vaccinal (3 injections à 1 mois d'intervalle), le taux de séroconversion anti-HBs atteint 82,3 % chez les patients ayant reçu des doubles doses de vaccin alors qu'il est plus faible chez les patients ayant reçu les doses habituelles de vaccin. Toutefois, les auteurs concluent que cette étude, menée sur une cohorte de 42 patients, n'est pas suffisante pour extrapoler une conduite à tenir pour la vaccination des patients sous dialyse³¹.

Enfin, d'autres auteurs ont recherché l'efficacité de l'association vaccin et antiviraux ou vaccin et immunoglobulines anti-HBs. L'expérience menée sur une cohorte de 60 patients atteints de leucémie lymphoblastique a impliqué 31 patients vaccinés et traités par Ig anti-HBs et 29 autres vaccinés et traités par Interféron. A 6 mois d'évaluation, 89,6 % des patients vaccinés et traités par immunoglobulines disposaient d'un titre en anti-HBs supérieur à 10 UI/L contre 21 % des patients vaccinés et traités par antiviraux³².

²⁷ Adell C, Bayas JM, Vilella A, Perales M, Vidal J, Bertran MJ, Rojano X, Asenjo MA. Post-transplantation vaccination of bone-marrow transplant recipients] *Med Clin (Barc)*. 2002 Oct 5;119(11):405-9. Article en espagnol

²⁸ Hovi L, Valle M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Nov;14(11):931-5.

²⁹ Polychronopoulou-Androulakaki S, Panagiotou JP, Kostaridou S, Kyrtzopoulou A, Haidas S. Immune response of immunocompromised children with malignancies to a recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996 Sep-Oct;13(5):425-31.

³⁰ [Auteurs non indiqués] Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):561-5. Revue.

³¹ Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron*. 1996;73(3):417-20.

³² Sonjee S, Pai S, Parikh P, Banavali S, Kelkar R, Advani S. Passive active prophylaxis against Hepatitis B in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2002 Nov;26(11):989-92.

III.2.2 Antiviraux :

Les antiviraux sont prescrits aux porteurs chroniques de l'Ag HBs pour éviter la progression de la maladie vers des complications hépatiques sévères ou des complications extra-hépatiques. Par ailleurs, des publications rapportent leurs utilisations en prévention d'une réactivation virale chez des patients nécessitant une greffe alors qu'ils sont porteurs de l'Ag HBs, et en prévention d'une primo-infection chez des receveurs d'organes prélevés chez des donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive.

Le traitement de l'hépatite B chronique a évolué ces dernières années avec la mise à disposition d'analogues nucléosidiques (comme la Lamivudine) ou de manière plus récente, d'analogues nucléotidiques (comme l'Adéfovir), lesquels représentent une alternative à l'utilisation d'Interféron, en particulier lorsqu'il est inefficace, mal toléré ou contre-indiqué comme chez les patients immunodéprimés^{3,18}. En effet, du fait du risque de rejet occasionné par l'interféron, le traitement antiviral par analogues nucléosidiques est indiqué chez les patients nécessitant une greffe et porteurs du virus. Il a montré son efficacité dans le traitement des flambées d'hépatite B dédénchées par l'instauration du traitement immunosuppresseur chez des receveurs initialement atteints d'une hépatite B chronique³³.

La difficulté majeure de l'utilisation des analogues nucléosidiques est l'apparition à long terme de mutant du virus résistant. Ces effets sont donc particulièrement observés chez les patients qui nécessitent un traitement antiviral au long cours, notamment du fait de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur permanent. Aussi, pour ces patients, le risque de résistance à ces molécules augmente et dans ces circonstances, le rôle de l'Adéfovir a très peu été évalué, mais pourrait être une alternative, tout en tenant compte que l'Adéfovir peut être associé à une toxicité rénale¹⁸.

Plusieurs études portant sur la recherche de l'efficacité de la Lamivudine dans le contexte des greffes ont été publiées chez les receveurs de rein. Les patients porteurs de l'Ag HBs devant subir une transplantation rénale courent un risque de détérioration de leur fonction hépatique dédénchée par l'instauration d'un traitement immunosuppresseur de prévention du rejet de greffe. Dans ces situations, les résultats d'un traitement par la Lamivudine sont encourageants mais contrastés.

Lee et al publient une expérience démontrant l'efficacité d'un traitement par Lamivudine en prévention d'une hépatite virale fulminante chez des transplantés rénaux à risque de réactivation virale du fait d'un portage du VHB avant la greffe³⁴. Par ailleurs, dans une étude rétrospective menée chez 17 transplantés rénaux porteurs de l'Ag HBs avant la greffe, Park et al montrent une bonne tolérance et une certaine efficacité de la Lamivudine pour diminuer le titre en ADN viral et normaliser les enzymes hépatiques. En effet, l'ADN viral sérique est devenu indécétable chez 9 des 10 patients traités, alors que trois d'entre eux présentaient des signes cliniques et histologiques évocateurs d'une infection active avant la greffe³⁵.

A l'inverse de ces résultats encourageants, il faut noter que des premiers cas d'apparition de VHB mutant résistant à la Lamivudine ont été publiés chez des receveurs de reins et des patients sous hémodialyse après un recul de 4 à 31 mois de thérapie antivirale³⁶. Par ailleurs, l'article de Peters et al rapporte le cas d'une patiente porteuse asymptomatique du VHB avant une transplantation rénale qui a du subir une transplantation hépatique en urgence du fait de l'incapacité de la Lamivudine à enrayer une flambée du virus chez cette patiente. Chez cette patiente, la transplantation hépatique s'est accompagnée d'un traitement associant des immunoglobulines anti-HBs et de l'Adéfovir pour stopper la réplication virale. La résistance à la Lamivudine a été démontrée *in vitro*³⁷.

Une résistance à la Lamivudine peut donc induire une insuffisance hépatique chez les sujets immunodéprimés qui étaient auparavant porteurs asymptomatiques du virus.

S'agissant de l'efficacité de la Lamivudine en prévention d'une réactivation virale post transplantation hépatique, Schvoerer E et al³⁸ ont étudié la réponse au traitement (charge virale, sérologie, élévation des enzymes hépatiques, signes cliniques, apparition de mutation) chez trois groupes distincts de patients : 23 patients porteurs

³³ Kanai N, Hasegawa K, Ogawa M, Naritomi T, Hayashi N. Lamivudine treatment for acute exacerbation of hepatitis B in patients undergoing immunosuppressive therapy. *Hepatol Res.* 2002 Mar;22(3):223-230.

³⁴ Lee WC, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH, Lian JD. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):1074-81.

³⁵ Park SK, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, Han DJ, Park JS. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Nov;16(11):2222-8.

³⁶ Fontaine H, Thiers V, Chretien Y, Zylberberg H, Poupon RE, Brechot C, Legendre C, Kreis H, Pol S. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation.* 2000 May 27;69(10):2090-4.

³⁷ Peters MG, Singer G, Howard T, Jacobsmeyer S, Xiong X, Gibbs CS, Lamy P, Murray A. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immune globulin. *Transplantation.* 1999 Dec 27;68(12):1912-4.

³⁸ Schvoerer E, Kabissa I, Cotto E, Jouvencel AC, Balabaud C, De Ledinghen V, Couzigou P, Quinton A, Schvoerer C, Lafon ME, Fleury H, Bernard PH. Lamivudine therapy of chronic hepatitis B in three groups of patients: non transplanted patients, liver recipients, and kidney recipients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Jan;26(1):62-6.

de virus non transplantés, 5 porteurs de virus transplantés hépatiques et 6 porteurs de virus transplantés rénaux. Cette étude conduit au manque de réponse chez les 5 transplantés hépatiques traités par la Lamivudine suivis avec un recul moyen de 75 semaines (48-144).

III.2.3 Immunoglobulines anti-HBs :

L'efficacité d'une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours chez des receveurs porteurs de l'Ag HBs a été démontrée dans la prévention d'une réactivation virale après une transplantation hépatique, lorsque les patients ne sont pas en répliation virale au moment de la greffe³⁹.

Elle est par ailleurs recommandée dans la conférence de consensus sur le VHB qui préconise qu'elle soit débutée au moment de la greffe et qu'elle soit éventuellement associée à un traitement antiviral, notamment lorsque les patients ont un titre d'ADN viral « élevé » (sans norme déterminée). Du fait du risque latent de réactivation virale, le traitement doit être poursuivi à vie⁷⁸.

Roche et al rapportent les résultats du suivi de patients traités par immunoglobulines anti-HBs au long cours pour prévenir une réactivation virale. Dans ce suivi, les patients qui étaient également en répliation virale au moment de la greffe ont été traités par une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. Cette étude confirme l'efficacité à long terme des immunoglobulines anti-HBs dans la prévention d'une réactivation virale chez des patients porteurs de l'Ag HBs devant subir une transplantation hépatique. Pour les patients en répliation virale avant la greffe, l'association des immunoglobulines et des antiviraux a également montré son efficacité au cours d'un suivi avec un recul de 5 ans, le taux de réactivation virale était de 24, 2 % et sur un suivi avec un recul de 10 ans, il était de 25,4 %. Il faut noter que malgré ces résultats, les auteurs ont constaté une persistance de l'ADN viral 10 ans après la transplantation⁴⁰.

Aussi, l'impact du traitement immunosuppresseur de prévention de rejet de greffe sur l'évolution d'une infection à VHB pré-existante chez le receveur d'organe peut être limité par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs, de Lamivudine, ou une association des deux, ce qui n'est pas le cas pour l'instant lorsqu'il s'agit d'une infection à VHC pré-existante⁴¹.

En dehors de la prévention d'une réactivation virale chez les patients déjà porteurs du virus avant la greffe, l'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs a été décrite en transplantation dans le but de prévenir une primo-infection chez un receveur contaminé par le VHB du donneur.

Du fait du risque élevé de transmission du virus avec les donneurs porteurs de l'Ag HBs, il existe très peu d'expériences rapportant l'utilisation de ces donneurs et l'utilisation des immunoglobulines anti-HBs dans ce contexte a été très peu décrite.

En revanche, l'utilisation des immunoglobulines anti-HBs a été abondamment décrite dans les transplantations hépatiques utilisant des donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive (voir le paragraphe III.4.1).

Conclusion sur les outils thérapeutiques disponibles

Plusieurs publications mettent en évidence un défaut de réponse à la vaccination chez des patients immunodéprimés. Certains receveurs pourraient toutefois conserver une protection en prenant soin de vérifier que le titre en anticorps anti-HBs se maintient à un seuil acceptable et de proposer le cas échéant un rappel en cas de diminution du titre en anticorps anti-HBs.

Le traitement par analogues nucléosidiques chez des patients porteurs du VHB nécessitant une greffe montre une certaine efficacité. Il peut toutefois être associé à un risque d'échappement du fait de l'apparition de mutant résistant, renforcé par une utilisation au long cours chez ces patients immunodéprimés. Dans ce contexte, une association avec des immunoglobulines anti-HBs pourrait également être envisagée.

³⁹ Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993 Dec 16;329(25):1842-7.

⁴⁰ Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, Dussaix E, Guettier C, Bismuth H, Samuel D. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology.* 2003 Jul;38(1):86-95.

⁴¹ Samuel D, Kimmoun E. Immunosuppression in hepatitis B virus and hepatitis C virus transplants: special considerations. *Clin Liver Dis.* 2003 Aug;7(3):667-81.

III.3 TRANSMISSION DU VHB DANS LE CONTEXTE DES GREFFES : DONNEUR PORTEUR DE L'Ag HBs

Le recours à ce profil de donneur est associée à un risque élevé de transmission du virus au receveur. L'utilisation de donneur porteur de l'Ag HBs place donc les receveurs devant un risque élevé d'altération du greffon et de morbidité/mortalité, du fait de la déficience de leur état immunitaire^{42,43}. Aussi, très peu de publications portent sur l'utilisation de ce profil de donneur, à l'inverse des donneurs non porteurs de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive.

Ce profil de donneur est toutefois utilisé de manière sporadique dans des situations d'urgence vitale^{44,45}.

Aux Etats-Unis, les registres de donneurs d'UNOS (United Network for Organ Sharing) indiquent que le nombre d'organes prélevés chez ce profil de donneur représenterait environ 0.04 % de tous les organes prélevés et transplantés⁴³. Par ailleurs, il est également utilisé dans les pays à forte prévalence de l'infection par le VHB (Asie du Sud Est), y compris en transplantation rénale.

III.3.1 Transplantation rénale :

Les donneurs porteurs de l'Ag HBs sont à haut risque de transmission du VHB au receveur, particulièrement si ces donneurs sont également porteurs de l'Ag HBe. Le risque pourrait être plus faible avec les donneurs non porteurs de l'Ag HBe, si les receveurs sont protégés ou déjà porteur de l'Ag HBs avant la greffe. Toutefois, les données à ce sujet sont manquantes⁴⁶.

L'efficacité de la Lamivudine en tant que traitement antiviral préventif de l'infection à VHB chez des receveurs de reins prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs a été publié par Chan et al. La décision de mise en place du traitement antiviral a reposé sur les résultats du suivi virologique des receveurs. Le traitement antiviral a été instauré chez les receveurs affichant une augmentation d'un titre de l'ADN viral. En comparant les données de survie des receveurs avant et après mise en place de cette stratégie, les auteurs constatent une amélioration de la survie des receveurs bénéficiant de cette stratégie⁴⁷.

Au Japon, les greffons rénaux prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs peuvent être greffés chez un receveur déjà porteur de l'Ag HBs avant la greffe et dans le cadre d'un don intra-familial. Par ailleurs, un nombre limité de greffons prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs ont été greffés chez des receveurs non porteurs de l'Ag HBs. Okamoto M et al, publient une de ces expériences de transplantation rénale en situation intra-familiale (donneur vivant porteur de l'Ag HBs mais non porteur de l'Ag HBe et receveur non porteur de l'Ag HBs avant la greffe mais anti-HBs positif). Par ailleurs, ce dernier a reçu des immunoglobulines anti-HBs (1000 unités) au moment de la transplantation et 6 semaines plus tard. Le patient n'était toujours pas porteur de l'Ag HBs 6 mois après la greffe⁴⁸.

Miedouge M et al publient une expérience dans laquelle, il n'a pas été mis en évidence de transmission du VHB par la transplantation d'un rein prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs et sans génome viral détectable (résultat de l'Ag HBS encore douteux au moment de la publication de l'article). Le receveur de ce greffon disposait cependant d'une immunité anti-HBs avant la greffe⁴⁹.

⁴² Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, Roberts JP, Torfanovitch SJ, Vincenti F, Stock P. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors ; *Transplantation* 1995 ; 59(2) : 230-34

⁴³ Feng S, Buell JF, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Kauffman HM, Leichtman AB, Lorber MI, Maters RG, Mc Bride MA, Metzger RA, Nolte FS, O'Connor KJ, Roth D, Terrault NA, Henry M. Organ donors with positive viral serology or malignancy : risk of disease transmission by transplantation ; *Transplantation* 2002 ; 74 (12) : 1657-63

⁴⁴ Turik MA, Markowitz SM. A successful regimen for the prevention of seroconversion after transplantation of a heart positive for hepatitis B surface antigen. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Jul-Aug;11(4 Pt 1):781-3.

⁴⁵ Gonzalez-Peralta RP, Andres JM, Tung FY, Fang JW, Brunson ME, Davis GL, Lau JY. Transplantation of a hepatitis B surface antigen-positive donor liver into a hepatitis B virus-negative recipient *Transplantation.* 1994 Jul 15;58(1):114-6.

⁴⁶ Natov SN, Peireira BJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation : donor evaluation and transplant policies (part 1 : hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002 ; 4(3) : 117-23

⁴⁷ Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive Lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1246-52.

⁴⁸ Okamoto M, Yoshimura N, Nakai I, Nakajima H, Mizuta N., Omori Y, Oka T. Kidney transplantation from a hepatitis B surface antigen-positive donor to HbsAg-negative Recipient. *Transplantation Proceedings* 1999 ; 31 : 2869

⁴⁹ Miedouge M, Rostaing L, Mansuy JM, Sandrese-Saune K, Boudet F, Izopet J : Screening for hepatitis B virus DNA in serum of organ donors and renal transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 ; 22(4) 246-248

III.3.2 Transplantations cardiaque et pulmonaire :

En terme de risque de transmission l'hypothèse la plus probable est qu'il soit comparable à celui de la greffe rénale, sans que les données disponibles ne puissent mesurer l'impact de la sérologie du receveur sur sa survie post-greffe.

Turik et al⁵⁰ ont publié une expérience rapportant l'absence de signes de transmission du virus chez un receveur de cœur prélevé sur un donneur porteur de l'Ag HBs qui était séronégatif avant la greffe. Ce receveur a été vacciné et a reçu des immunoglobulines anti-HBs de manière prospective. Le suivi avec un recul de 10 mois n'avait pas permis de mettre en évidence une séroconversion, une virémie ou des signes cliniques et biologiques évocateurs d'une infection par le VHB.

Plus récemment, Ko et al ont rapporté les résultats du suivi virologique de 19 receveurs de cœurs prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs. L'infection s'est développée chez 2 receveurs. L'un des deux receveurs était non immun avant la greffe et a développé une infection malgré l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Le second cas d'infection post-greffe s'est produit chez un receveur qui était en répllication virale active avant la greffe. Aussi avec ce dernier cas, la cause de l'infection post-greffe n'a pu être déterminée avec certitude (transmission du virus du donneur ou réactivation virale). Les autres receveurs traités par immunoglobulines anti-HBs ou immunisés avant la greffe n'ont pas développé d'infection post-greffe⁵¹.

Le suivi décrit par Ko et al a concerné 101 receveurs (non décédés au delà de 6 mois post-greffe) divisés en 4 groupes :

- groupe 1 : 8 receveurs porteurs de l'Ag HBs avant la greffe
6/8 ont fait une réactivation virale traitée par Lamivudine. Une réponse favorable aux antiviraux a été obtenue sauf pour un receveur qui a réactivé après 8 mois de traitement.
- groupe 2 : 16 receveurs non immuns avant la greffe
2/16 ont reçu un cœur prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs et ont été traités par immunoglobulines anti-HBs. Malgré cette précaution, l'un des deux a fait une primo-infection à VHB et il a fallu le traiter par antiviraux. Le traitement antiviral a été efficace.
10/16 ont reçu un cœur prélevé chez un donneur anti-HBs positifs : pas de transmission du VHB
- groupe 3 : 55 receveurs anti-HBs positifs à un titre protecteur avant la greffe (10 par vaccination et 45 par un contact préalable avec le virus)
2/10 ont reçu un cœur prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs : pas de transmission du VHB
8/45 ont reçu un cœur prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs : pas de transmission du VHB
- groupe 4 : 22 receveurs anti-HBs positifs avant la greffe
7/22 ont reçu un cœur prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs : 1/7 réactivation virale post greffe chez le seul patient en répllication virale avant la greffe. Les autres qui n'étaient pas en répllication virale avant la greffe n'ont pas fait de réactivation virale après la greffe.

Les auteurs concluent que le recours à des donneurs porteurs de l'Ag HBs ne doit pas être contre-indiqué chez des patients immunisés. Par ailleurs, indépendamment du donneur, les auteurs concluent que la réactivation virale occasionnée par la transplantation peut être contrôlée par la Lamivudine et que le portage du VHB avant la greffe ne doit donc pas constituer une contre-indication à la greffe.

III.3.3 Greffe de moelle osseuse, CSP, CMN, sang de cordon :

Des receveurs de moelle osseuse prélevée chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs ont fait l'objet d'un suivi en Italie, dans le cadre d'une étude multi-centrique rétrospective impliquant 14 équipes de greffe⁵².

La totalité des greffes de moelle pratiquées par ces équipes entre 1984 et 1994 ont été répertoriées pour identifier celles qui avaient impliqué des donneurs porteurs de l'Ag HBs. Cette étude avait pour but de mesurer le taux de transmission du virus dans ces conditions et les conséquences cliniques pour le receveur en cas de contamination. Les donneurs et les receveurs concernés ont été investigués pour la recherche des marqueurs de VHB et d'une pathologie hépatique. Durant la période couverte par l'étude, 24 patients sur un total de 2586 (0.9 %) avaient reçu un greffon prélevé chez un donneur porteur de l'Ag HBs. Parmi les patients qui n'étaient pas porteurs du virus avant la greffe, 22 % sont devenus porteurs de l'Ag HBs après la greffe parmi lesquels 5,5 % sont devenus des porteurs chroniques. Sans que la différence soit significative, le taux de transmission a été plus élevé chez les receveurs non immuns que chez les receveurs disposant d'une immunité. Dans 21 % des cas de contamination,

⁵⁰ Turik MA, Markowitz SM. A successful regimen for the prevention of seroconversion after transplantation of a heart positive for hepatitis B surface antigen. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Jul-Aug;11(4 Pt 1):781-3.

⁵¹ Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lai MY. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(8):865-75.

⁵² Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, Polchi P, Arcese W, Alessandrino P, Bosi A, Testa M, Bacigalupo A. Allogeneic bone marrow transplantation from HBsAg+ donors: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 1995 Oct 15;86(8):3236-40.

une insuffisance hépatique sévère fatale est survenue. Ces insuffisances hépatiques attribuables au VHB n'ont pas été observées chez les patients déjà immunisés avant la greffe.

Les auteurs de cette étude concluent que l'utilisation de donneurs de moelle osseuse porteurs de l'Ag HBs augmente le risque de pathologie hépatique sévère chez le receveur et que la présence d'anticorps anti-HBs pourrait prévenir l'installation d'une pathologie hépatique sévère.

Daily et al⁵³ rapportent l'utilité des immunoglobulines anti-HBs administrées par voie intraveineuse en prophylaxie d'une primo-infection pouvant être occasionnée par une allogreffe de moelle osseuse prélevée chez un donneur porteur de l'Ag HBs.

Conclusion pour les donneurs porteurs de l'Ag HBs

Avec ce profil de donneur, le risque de transmission du VHB et de morbi-mortalité associée à la transmission est élevé du fait de la déficience de l'état immunitaire des receveurs d'organes et de moelle osseuse. Ces transplantations restent donc exceptionnelles comme l'attestent le peu de publication décrivant ces cas.

Les cas publiés visent essentiellement les situations d'urgence vitale impliquant la greffe de cœur et de moelle osseuse. L'utilisation de ces donneurs en transplantation rénale a toutefois été décrite, particulièrement dans des régions à forte prévalence du VHB pour lesquelles l'impact sur la pénurie de greffon est très important.

Lorsque les patients disposent d'une prise en charge thérapeutique appropriée, certains des résultats du suivi post-greffe sont encourageants mais pas de manière systématique.

⁵³ Daily J, Werner B, Soiffer R, Fingerth J. IGIV: a potential role for hepatitis B prophylaxis in the bone marrow peritransplant period. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Apr;21(7):739-42.

III.4 TRANSMISSION DU VHB DANS LE CONTEXTE DES GREFFES : DONNEURS PRESENTANT UNE SEROLOGIE ANTI-HBc POSITIVE ISOLEE OU ASSOCIEE A UNE SEROLOGIE ANTI-HBs POSITIVE

La présence d'anticorps anti-HBc chez le donneur peut être associée à un risque de transmission du VHB chez le receveur. Avec ces profils de donneurs, tous les organes prélevés sont susceptibles de transmettre le virus. Toutefois, le risque est variable selon l'organe considéré (élevé pour le foie, lieu de réplication du virus et plus faible pour les autres organes). Par ailleurs, hormis pour le foie, le risque de transmission du virus est vraisemblablement très faible avec les donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive associée à une sérologie anti-HBs positive.

L'étude publiée par Wachs et al⁵⁴ met particulièrement en évidence ces différents risques de transmission du VHB entre d'une part la transplantation hépatique et d'autre part les transplantations rénale et pulmonaire.

En effet, cette étude rétrospective a calculé le taux de transmission du VHB (apparition d'Ag HBs chez le receveur non porteur du virus avant la greffe) en suivant chaque receveur de foie, reins, et cœur, prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs entre juin 1985 et décembre 1993.

Cette étude fait ressortir 1/42 cas de transmission du VHB par la greffe de rein (soit 2,4 %), 3/6 cas de transmission du VHB par la greffe de foie (soit 50 %), et aucun (0/7) cas de transmission par la greffe de cœur. Les auteurs indiquent que les différences observées entre ces taux de transmission sont statistiquement significatives. Cette étude met également en évidence que l'évolution post-greffe des transplantés hépatiques à partir de donneurs anti-HBc positifs est la plus défavorable et que l'utilisation de ce profil de donneur peut avoir des conséquences néfastes sur la survie du greffon et du receveur.

Les données du registre américain UNOS (United Network of Organ Sharing) montrent qu'en 2000 aux USA, le profil de donneur anti-HBc positif a été utilisé dans 4,5 % des transplantations rénales, 4 % des transplantations hépatiques et 3 % des transplantations cardiaques (contre environ 3 % ; 2 % et 2,1 % respectivement en 1995). Du fait du risque élevé d'exposition au virus, l'augmentation de l'utilisation de ces donneurs observée depuis 1994 s'est accompagnée de la mise à disposition d'outils thérapeutiques efficaces tels que les immunoglobulines anti-HBs et les antiviraux utilisables dans le contexte des greffes (Lamivudine)⁵⁵.

Enfin, même si plusieurs études montrent qu'une immunité du patient avant la greffe peut être protectrice de la transmission du VHB à partir de ce profil de donneur^{56,57,58}, la présence d'anticorps anti-HBs chez le receveur ne prévient pas complètement le développement d'une infection à VHB post-greffe^{59,60}.

III.4.1 Transplantation hépatique :

Tandis que les foies prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs sont récusés du fait du risque élevé de transmission du VHB dans ces conditions, un certain nombre de foies prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs ont été utilisés par différentes équipes, en particulier dans les situations d'urgence vitale pour le candidat à la greffe (hépatite fulminante ou échec d'une transplantation précédente).

Ces transplantations hépatiques ont donné lieu à un grand nombre de publications au sujet de l'utilisation des donneurs anti-HBc positifs, avec des résultats contrastés dépendant du profil sérologique pré-greffe du candidat à la greffe (patient immunisé ou vacciné versus non immun) et de la prise en charge thérapeutique post-greffe du receveur.

⁵⁴ Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, Roberts JP, Torfanovitch SJ, Vincenti F, Stock P. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors ; *Transplantation* 1995 ; 59(2) : 230-34

⁵⁵ Feng S, Buell JF, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Kauffman HM, Leichtman AB, Lorber MI, Maters RG, Mc Bride MA, Metzger RA, Nolte FS, O'Connor KJ, Roth D, Terrault NA, Henry M. Organ donors with positive viral serology or malignancy : risk of disease transmission by transplantation ; *Transplantation* 2002 ; 74 (12) : 1657-63

⁵⁶ Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, Iwatsuki S, Montalvo E, Rakela J, Fung JJ. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1582-4.

⁵⁷ Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, Garcia-Herola A, Nicolas D, Carrasco D, Orbis JF, Mir J, Berenguer J. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001 ; 7(1):51-8.

⁵⁸ Dodson SF. Prevention of de novo hepatitis B infection after liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant*. 2000; 14 Suppl 2:20-4.

⁵⁹ Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, Zetterman RK, Pruett TL, Ishitani MB, Hoofnagle JH. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Gastroenterology*. 1997 Nov; 113(5):1668-74.

⁶⁰ Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Miyake Y, Tanaka K, Chiba T. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 1998 Feb 27;65(4):494-9

La réactivation du virus latent présent au niveau hépatique chez ce profil de donneur est favorisée chez les receveurs immunodéprimés.

L'étude rétrospective publiée par Dodson et al⁶¹ rapporte 7 ans d'expérience sur le recours à des donneurs de foie anti-HBs positifs isolés, anti-HBc positifs isolés et anti-HBs/anti-HBc positifs.

- Cette étude confirme que les greffons hépatiques prélevés chez des donneurs anti-HBs positifs isolés (profil de vaccination) ne transmettent pas le virus aux receveurs.
- Cette étude met en évidence un taux élevé de transmission du VHB, lorsque le donneur est anti-HBc positif et que le receveur est non immun avant la greffe. En effet, 70 % des receveurs non immuns avant la greffe ont développé une primo-infection à VHB après la greffe. Pour 4 de ces receveurs, le foie avait été prélevé chez des donneurs anti-HBc et anti-HBs positifs, ce qui signifie que la transmission est indépendante de la présence d'anti-HBs chez le donneur. Ce résultat montre la forte sensibilité de ce profil de donneur à ce profil de receveur et les auteurs concluent qu'un traitement antiviral est indiqué dans cette situation.
- Cette étude suggère l'acquisition d'une immunité contre le VHB lorsque le receveur est anti-HBc positif isolé avant la greffe. En effet, seuls 2 des 15 receveurs de foie prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs ont développé une infection post-greffe.
- Enfin, cette étude semble montrer que l'immunisation préalable anti-HBs des receveurs, protège de la transmission du virus lorsque le donneur de foie est anti-HBc positif. En effet, aucun des 7 receveurs anti-HBs positifs avant la greffe (cinq du fait d'une infection ancienne et deux du fait de la vaccination) n'a développé d'infection après la greffe ; cela tend à suggérer que les patients immunisés avant la greffe conservent une immunité après la greffe, malgré l'immunosuppression.
- La survie avec un recul moyen de 3 voire 5 ans post-greffe ne semble pas avoir été affectée par la survenue d'une primo-infection à VHB chez le receveur de foie, lorsque la source d'infection est le donneur lui-même. Cependant, un pourcentage significatif de patients contaminés au moment de la greffe hépatique développeront une hépatite chronique, pouvant conduire à une altération du greffon pour une petite proportion d'entre eux.

En résumé, 70 % des patients non immuns avant la greffe ont développé une primo-infection post-greffe avec ce profil sérologique de donneur de foie, alors que les patients anti-HBc positifs avant la greffe semblent moins à risque (13 %). S'agissant du devenir des patients porteurs du VHB avant la greffe, Vazquez PP et al⁶² qui rapportent l'expérience de l'utilisation des greffons hépatiques anti-HBc positifs chez des receveurs transplantés pour cause de cirrhose liée à une infection à VHB pré-existante montrent que ces derniers sont 2,5 fois plus à risque de développer une réactivation virale, bien que celle-ci puisse néanmoins être diminuée par une prise en charge thérapeutique des receveurs consistant en une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux (Lamivudine).

En transplantation hépatique, la protection procurée par une immunisation préalable ou une vaccination du receveur est sujette à controverse. Dickson RC et al publient un cas de primo-infection à VHB chez un receveur de foie prélevé chez un donneur anti-HBc positif, alors qu'il avait pourtant été vacciné avant la greffe.

Les auteurs concluent que l'immunité préalable contre le VHB (par vaccination ou contact ancien avec le virus) n'est pas absolue et qu'elle ne peut pas entièrement éviter une transmission du VHB par le foie d'un donneur anti-HBc positif. Aussi, les auteurs préconisent que ces receveurs aient une prise en charge thérapeutique antivirale. De plus, du fait de la nécessité d'une thérapeutique antivirale, ils suggèrent que les candidats à la greffe prioritairement retenus soient ceux déjà traités par antiviraux, à cause d'une infection à VHB pré-existante. En effet, les effets secondaires couramment associés de ces traitements dictent cette attitude⁶³.

Un grand nombre d'exemples de prise en charge thérapeutique des receveurs de foies prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs ont été publiés.

Pour faire suite aux conclusions apportées par leur étude rétrospective des receveurs de foie, Dodson SF et al publient les résultats obtenus avec des receveurs non immuns avant la greffe qui ont été traités dans le but de prévenir une complication infectieuse déclenchée par l'utilisation de donneur anti-HBc positif. La prise en charge thérapeutique a consisté en une association d'immunoglobulines anti-HBs et de Lamivudine.

L'antiviral avait pour but de prévenir une réplication virale chez les patients qui n'étaient plus assez protégés du fait de la chute du titre en anticorps anti-HBs. Par ailleurs, du fait de la probabilité d'apparition de résistance à la Lamivudine, son utilisation seule pour prévenir une réplication virale n'a pas été retenue par les auteurs. Seul un patient a reçu uniquement des immunoglobulines, du fait de l'indisponibilité de la Lamivudine à la date de son inclusion. Il est le seul chez qui un portage de l'Ag HBs a été mis en évidence après la greffe. Les auteurs concluent que l'association d'immunoglobulines anti-HBs et de Lamivudine semble efficace pour prévenir la

⁶¹ Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, Iwatsuki S, Montalvo E, Rakela J, Fung JJ. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1582-4.

⁶² Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, Shakil O, Fung JJ, Vargas HE. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation*. 2002 ; 73(10):1598-602

⁶³ Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, Zetterman RK, Pruett TL, Ishitani MB, Hoofnagle JH. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1668-74.

transmission du virus par un donneur de foie anti-HBc positifs au receveur non protégé. En revanche, administrés séparément les deux produits pourraient ne pas être systématiquement efficaces⁶⁴.

Loss et al ont étudié l'efficacité d'un traitement antiviral au long cours chez des receveurs de foie présentant un ADN viral persistant au niveau hépatique, du fait de l'utilisation d'un donneur anti-HBc positif. Entre janvier 1999 et août 2001, 14 receveurs anti-HBc négatifs avant la greffe ont reçu des greffons hépatiques issus de donneurs anti-HBc positifs. Une recherche d'ADN viral par PCR a été effectuée dans le foie et le sérum des donneurs anti-HBc positifs. Au niveau sérique, la PCR était négative chez tous les donneurs. Au niveau hépatique, elle était positive chez 9 des 14 donneurs (64 %). Tous les patients ont reçu une dose unique d'Ig anti-HBs en préemptif puis ont reçu un traitement antiviral (Lamivudine) continu après la greffe. Leur suivi virologique post-greffe a consisté en la recherche d'ADN viral aux niveaux hépatique et sérique et en la recherche de l'Ag HBs. Ce suivi a mis en évidence des faibles titres d'ADN viral dans la quasi-totalité des biopsies hépatiques des receveurs (une seule PCR négative). La survie des patients, avec un recul moyen de 33 mois (allant de 22 à 51 mois), était de 93 %. Un cas d'hépatite B primitive est toutefois survenu, chez un patient qui a échappé au traitement antiviral (Lamivudine).

Les auteurs concluent qu'une dose unique d'Ig anti-HBs, suivi d'un traitement antiviral (Lamivudine), a permis de prévenir l'apparition d'hépatite B primitive chez les patients initialement anti-HBc négatif.

Sur la cohorte des 8 receveurs ayant des résultats de PCR positifs au niveau hépatique, immédiatement après la greffe, 7/8 (88 %) n'ont plus d'ADN viral décelable au niveau hépatique du fait de l'instauration d'un traitement antiviral (Lamivudine). Néanmoins, la preuve de l'éradication du virus ne peut être avancée dès lors que les patients sont encore maintenus sous prophylaxie antivirale⁶⁵.

D'autres études rapportant le suivi et la prise en charge thérapeutique des receveurs de foie prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs, concluent à l'efficacité d'un traitement préemptif soit par la Lamivudine seule soit par les immunoglobulines seules, soit par une association Lamivudine et immunoglobulines anti-HBs^{66,67,68,69,70}.

Roque-Alfonso et al⁵⁹ qui ont étudié l'efficacité des Immunoglobulines anti-HBs au long cours pour prévenir la survenue d'une infection à VHB chez des receveurs de foies prélevés chez ce profil de donneur, publient un seul cas de transmission du virus. Pour ce receveur devenu porteur de l'Ag HBs après le greffe, le titre résiduel en anticorps anti-HBs était inférieur à 50 UI/mL.

L'article de Lo et al rapporte l'observation d'une production spontanée d'anticorps anti-HBs chez 21/50 (42 %) patients traités par la Lamivudine après transplantation hépatique. Cet article suggère également, la possibilité d'un transfert d'immunité anti-HBs du donneur au receveur, lorsque le donneur est lui même porteur d'Ac anti-HBs⁷¹.

Toutefois, la persistance du VHB dans le foie des donneurs présentant un sérologie anti-HBc positive, associée à une sérologie anti-HBs positive, a été décrite à plusieurs reprises^{72,73,74}. Aussi même avec un profil d'infection résolutive, les donneurs de foie peuvent transmettre le VHB au receveur. Sugauchi F et al⁷⁴ rapportent un cas de transmission du VHB par la transplantation hépatique, dans lequel il a été possible de montrer par une analyse

⁶⁴ Dodson SF. Prevention of de novo hepatitis B infection after liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant*. 2000; 14 Suppl 2:20-4.

⁶⁵ Loss GE Jr, Mason AL, Nair S, Blazek J, Farr G, Guo L, Cohen AJ, Eason JD. Does lamivudine prophylaxis eradicate persistent HBV DNA from allografts derived from anti-HBc-positive donors? *Liver Transpl*. 2003 Dec;9(12):1258-64.

⁶⁶ Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, Geller SA, Nichols WS, Fong TL. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transplantation* 2001 ; 7 : 513-7.

⁶⁷ Chen YS, Wang CC, de Villa VH, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, Jawan B, Chiu KW, Chen CL. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant*. 2002 Dec; 16(6):405-9.

⁶⁸ Holt D, Thomas R, Van Thiel D, Brems JJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation. *Arch Surg*. 2002 May; 137(5):572-5; discussion 575-6.

⁶⁹ Roque-Alfonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Roche B, Erile JF, Gigou M, Shouval D, Dussaix E. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut*. 2002 Jan; 50(1):95-9

⁷⁰ Munoz SJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 ; 8(10 Suppl 1):S82-7. *Revue*.

⁷¹ Lo CM, Fung JT, Lau GK, Liu CL, Cheung ST, Lai CL, Fan ST, Wong J. Development of antibody to hepatitis B surface antigen after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003 Jan; 37(1):36-43.

⁷² Lowell JA, Howard TK, White HM, Shenoy S, Huettner PC, Brennan DC, Peters MG. Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet*. 1995 Apr 29; 345(8957):1084-5.

⁷³ Nobukazu Y, Takayuki N... Long term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003 ; 37(5) -1172-79

⁷⁴ Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki T, Hashimoto T, Manabe T, Ueda R, Mizokami M. Liver transplantation associated de novo hepatitis B virus infection: application of molecular evolutionary analysis. *Intervirology*. 2002;45(1):6-10.

phylogénétique rétrospective que le génome viral présent dans le foie du donneur anti-HBc et anti-HBs positif était très proche de la souche isolée chez le receveur après la greffe.

En conclusion sur la transplantation hépatique, la réactivation du virus latent présent au niveau hépatique chez ce profil de donneur est favorisée chez les receveurs immunodéprimés. Toutefois les situations d'urgence et/ou de régions à forte prévalence du virus ont motivé le recours à ces greffons moyennant une prophylaxie antivirale chez le receveur.

Aussi, un grand nombre de publications rapportent des résultats encourageants, obtenus après la prise en charge thérapeutique des receveurs dans ce contexte. L'expérience acquise en transplantation hépatique avec ce profil de donneur, aussi bien au niveau de la prise en charge thérapeutique, que au niveau du suivi post-greffe des receveurs est fournie et incontestable.

Malgré ces résultats encourageants, l'article de Feng et al ⁷⁵ préconise de privilégier les candidats à la greffe atteint de cirrhose liée à une infection à VHB pré-existante, puisque ceux-ci continueront à être traités en post-greffe pour leur infection initiale, indépendamment du donneur. En effet, les effets secondaires pouvant être associés à ces traitements antiviraux dictent cette attitude.

III.4.2 Transplantation rénale :

A l'inverse de la transplantation hépatique, où une grande majorité des receveurs non immuns avant la greffe ont été contaminés en l'absence d'immunoprophylaxie préemptive, les cas de transmissions du VHB par des reins prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs sont moins fréquents (entre 0 et 5.2 % des cas)⁷⁶.

Toutefois, ces transmissions ne sont pas exclues ; en particulier lorsque les donneurs sont anti-HBc positifs isolés. De plus, elles sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité chez les transplantés rénaux.

Il est donc nécessaire de prévenir la transmission du virus dans cette configuration de greffe⁷⁷

Aussi, le recours à ces profils de donneurs, doit être particulièrement envisagé pour les receveurs disposant d'une immunité efficace ou, en cas de non réponse à la vaccination, d'une immunoprophylaxie, par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs⁷⁸.

Miedouge M et al, publient une expérience dans laquelle il n'a pas été mis en évidence de transmission du VHB par la transplantation rénale, lorsque les organes ont été prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs isolés et sans génome viral décelable au niveau sérique. Toutefois, les 4 receveurs de ces greffons disposaient d'une immunité anti-HBs avant la greffe⁴³.

Par ailleurs, Fong et al ⁷⁹ publient une enquête rétrospective menée entre 1994 et 1999 à partir du registre américain d'UNOS (United Network of Organ Sharing), visant à mesurer l'impact des donneurs anti-HBc positifs sur la survie des transplantés rénaux. L'ensemble des reins issus de donneurs non porteurs de l'Ag HBs ont été analysés pour identifier s'ils avaient été à l'origine d'une transmission virale, et si oui, s'ils avaient impacté sur la survie du greffon et du receveur. L'analyse statistique qui a été menée, conduit que les greffons rénaux prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs peuvent être utilisés, et particulièrement chez les sujets disposant d'une immunité pré-greffe à un seuil protecteur.

III.4.3 Transplantations cardiaque et pulmonaire :

L'influence du VHB sur la survie post-greffe des transplantés cardiaques est sujette à controverse.

Lunel et al ont publié une étude menée sur une cohorte de transplantés cardiaques greffés entre 1983 et 1992⁸⁰. Parmi ces patients, 80 ont développé une infection à VHB, contractée dans la très grande majorité après la transplantation (76 contaminations après la greffe contre 4 porteurs de l'Ag HBs avant la greffe). Toutefois, l'origine de la contamination par le VHB semble être nosocomiale (de patient à patient par du matériel utilisé au moment de

⁷⁵ Feng S, Buell JF, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Kauffman HM, Leichtman AB, Lorber MI, Maters RG, Mc Bride MA, Metzger RA, Nolte FS, O'Connor KJ, Roth D, Terrault NA, Henry M. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation ; *Transplantation* 2002 ; 74 (12) : 1657-63

⁷⁶ Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002 ; 15(6) : 605-613

⁷⁷ Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R Jr, Asai P, Bogaard T, Khetan U, Mendez RG, Mendez R. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis b core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997 ; 64(3) : 432-435

⁷⁸ Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, Roberts JP, Tomlanovitch SJ, Vincenti F, Stock P. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors ; *Transplantation* 1995 ; 59(2) : 230-34

⁷⁹ Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Cho YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation : analysis of united network of organ sharing databases between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002 ; 73(1) : 85-89

⁸⁰ Lunel F, Cadranet JF, Rosenheim M, Dorent R, Di-Martino V, Payan C, Fretz C, Ghoussoub JJ, Bernard B, Dumont B, Perrin M, Gandjbachkh I, Huraux JM, Stuyver L, Opolon P. Hepatitis virus infections in heart transplant recipients: epidemiology, natural history, characteristics, and impact on survival. *Gastroenterology*. 2000 ; 119(4):1064-74.

biopsies du muscle cardiaque) et non pas liée au donneur. Cette cause de contamination, a également été décrite pas Osterhaus et al, au cours de l'investigation de 256 transplantés cardiaques⁸¹.

L'explication donnée par les auteurs au sujet de cette contamination nosocomiale est expliquée par les auteurs de la manière suivante : Le traitement immunosuppresseur de prévention de rejet de greffe (particulièrement intense chez les transplantés cardiaques) favorise la réplication virale et crée donc un niveau élevé de virémie chez ces patients, facilitant ainsi la transmission virale de patient à patient au moment d'actes invasifs; ceci d'autant plus que la symptomatologie de l'infection est masquée chez les sujets immunodéprimés.

Dans la cohorte de Lunel et al, l'infection à VHB a évolué vers la chronicité pour la plupart des patients, sauf pour trois porteurs d'une souche mutante du virus qui ont fait une hépatite fulminante⁸². De plus, les auteurs concluent que l'infection à VHB, ne semble pas avoir d'impact sur la survie à 5 ans post-greffe des transplantés cardiaques, du fait d'une progression lente des lésions histologiques hépatiques chez les patients infectés après la greffe (sauf pour les trois patients porteurs de la souche mutante). Ce constat n'est toutefois pas le même avec les patients co-infectés VHB - VHC qui ont un taux de survie plus faible.

Les résultats et conclusions de l'étude de Lunel, ont été critiqués en plusieurs points par Wedemeyer et al⁸³, qui ont publié une étude similaire portant sur 345 transplantés cardiaques (parmi lesquels 74 étaient porteurs de l'Ag HBs). Comme pour la cohorte de Lunel et al, la grande majorité (93 %) des contaminations sont survenues après la greffe. Toutefois, à l'inverse des résultats de Lunel et al, cette expérience fait ressortir des différences significatives, entre les taux de survie à long terme (suivi avec un recul moyen de 105 mois) des patients infectés par le VHB et ceux des sujets contrôles non infectés. Aussi, chez les sujets infectés, l'insuffisance hépatique a été à l'origine de 17 % des causes de décès. De plus, dans 56 % des cas, les biopsies hépatiques réalisées en moyenne 7,3 ans après la greffe montraient des états de fibrose avancée ou de cirrhose. Enfin, après un recul moyen de 11 ans, ces différences de taux de survie étaient encore plus significatives (taux de survie de 45 % chez les patients porteurs de l'Ag HBs contre 65 % chez les patients non porteurs de l'Ag HBs). Cette équipe est donc plus réservée que Lunel, sur l'impact du VHB à long terme chez les transplantés cardiaques.

Les critiques méthodologiques exprimées à l'encontre de l'étude de Lunel, portent sur la durée du suivi de la cohorte (qui leur semble trop courte) et sur l'absence de biopsie à l'issue d'un délai de 2 ans post greffe. Enfin, Wedemeyer et al discutent de l'apport des antiviraux pour stopper l'évolution de l'infection chez des transplantés cardiaques porteurs de l'Ag HBs. Dans une réponse à l'auteur de ces critiques, Lunel et al indiquent que les patients sont maintenant couramment pris en charge par la Lamivudine.

III.4.4 Greffe de moelle osseuse, CSP, CMN et sang de cordon :

Plusieurs auteurs suggèrent la possibilité d'un transfert d'immunité anti-HBs chez les receveurs de moelle osseuse, lorsque le donneur utilisé produit des anticorps anti-HBs^{84,85}.

Conclusion pour les donneurs anti-HBc positifs, isolés ou associés aux anti-HBs

La présence d'anticorps anti-HBc chez le donneur est associée à un risque de transmission du VHB au receveur, pour tous les organes prélevés. Toutefois, le risque est variable selon l'organe considéré (élevé pour le foie, lieu principal de réplication du virus, et plus faible pour les autres organes) et selon que la présence d'anti-HBc, est isolée ou associée à la présence d'anti-HBs.

Un grand nombre de publications rapportent les résultats encourageants des prises en charge thérapeutiques des receveurs de foie prélevés chez des donneurs anti-HBc positifs.

L'expérience acquise en transplantation hépatique, aussi bien au niveau de la prise en charge thérapeutique, qu'au niveau du suivi post-greffe des receveurs, doit être retenue pour la mise en place des protocoles dérogatoires.

⁸¹ Osterhaus AD, Vos MC, Balk AH, de Man RA, Mouton JW, Rothbarth PH, Schalm SW, Tomæello AM, Niesters HG, Verbrugh HA. Transmission of hepatitis B virus among heart transplant recipients during endomyocardial biopsy procedures. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Feb;17(2):158-66.

⁸² Stuyver L, De Gendt S, Cadranet JF, Van Geyt C, Van Reybroeck G, Dorent R, Gandjbachkh I, Rosenheim M, Charlotte F, Opolon P, Huraux JM, Lunel F. Three cases of severe subfulminant hepatitis in heart-transplanted patients after nosocomial transmission of a mutant hepatitis B virus. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1876-83.

⁸³ Wedemeyer H, Pethig K, Manns MP, Boker KH. Hepatitis B infection in heart transplant patients. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1311-1312.

⁸⁴ Kupeli S, Ozen H, Uckan D, Cetin M, Tuncer M, Aypar E, Tezcan I. Changes in hepatitis B virus serology in bone marrow transplanted children. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):406-10.

⁸⁵ Lau GK, Liang R, Lee CK, Yuen ST, Hou J, Lim WL, Williams R. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core- and anti-hepatitis B surface antibody-positive. *J Infect Dis*. 1998 Dec;178(6):1585-91.

III.5 CONCLUSION SUR LA PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE B

Transplantation d'organes solides

Donneurs porteurs de l'Ag HBs :

Avec ce profil de donneur, le risque de transmission du VHB est élevé. De plus, la morbi-mortalité associée à l'infection est élevée, du fait de la déficience de l'état immunitaire des receveurs d'organes. Ceci a été particulièrement mis en évidence chez les transplantés cardiaques, du fait de l'intensité de l'immunosuppression chez ces sujets. Les transplantations d'organes avec ces donneurs, restent donc exceptionnelles, comme l'atteste le petit nombre de publications décrivant ces cas ; cas presque exclusivement limités aux situations d'urgence vitale. Le recours à ces donneurs en transplantation rénale a toutefois été décrit, mais il concerne particulièrement des régions du Monde à forte prévalence du VHB, c'est à dire des régions dans lesquelles, l'impact du portage du virus est très important sur la pénurie des greffons.

De ce fait, il existe peu de publications rapportant l'apport d'une prise en charge thérapeutique des receveurs dans ce contexte, à l'inverse de ce qui est publié avec des greffons prélevés chez des donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive, sans Ag HBs.

Aussi, les experts ne sont pas favorables à la mise en place de protocoles dérogatoires, avec ce profil de donneur d'organes (en dehors des dérogations actuelles motivées par l'urgence vitale : greffe de cœur, foie, poumons).

Pour mémoire, la possibilité restreinte de recourir à ce profil de donneur, en cas d'urgence vitale pour le receveur, est en cohérence avec les pratiques de greffe des autres pays, disposant d'un taux de prévalence comparable à celui de la France.

Donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive :

Le risque de transmission avec ce profil de donneur existe. Il dépend d'une part du greffon considéré, et d'autre part (hormis pour le foie) de la présence ou de l'absence concomitante d'anti-HBs chez le donneur.

Du fait de la disponibilité d'outils thérapeutiques en prévention de la transmission du VHB, et de l'existence de traitements antiviraux potentiellement efficaces et utilisables au moment de la greffe, les experts sont favorables à la mise en place de protocoles dérogatoires avec ces profils de donneurs.

Ces protocoles dérogatoires pourraient s'envisager sur une période de trois ans. Ils induiraient un suivi prospectif de la cohorte des receveurs pour une durée à déterminer. Par ailleurs, ils seraient assortis de recommandations, notamment sur la prise en charge thérapeutique et le suivi virologique des receveurs avant et après la greffe, et le cas échéant sur la qualification virologique complémentaire du donneur. Ces protocoles seront construits en se reposant sur l'expérience acquise en transplantation hépatique avec ce profil de donneur.

Greffe de Moelle osseuse, CSP, CMN, sang de cordon

Donneurs porteurs de l'Ag HBs :

Le recours à des fichiers de donneurs internationaux augmente les possibilités d'appariement, et il est actuellement possible de trouver des donneurs compatibles pour 50 à 60 % des patients. Toutefois, 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 limitées. Pour ces situations restreintes, les experts sont favorables à la mise en place de protocoles dérogatoires avec ce profil de donneur.

Cet avis favorable dans le cadre des protocoles dérogatoires, s'appuie sur le fait que la prise de risque virologique pourra être contrôlée par une prise en charge immunoprophylactique et antivirale systématique du receveur et un suivi virologique permettant d'ajuster cette prise en charge.

En conséquence, les experts proposent la mise en place des protocoles dérogatoires faisant intervenir ces greffons prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs, dans des situations d'urgences où le choix du greffon se limite à un donneur unique.

Donneurs présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive :

Du fait de la disponibilité d'outils thérapeutiques en prévention de la transmission du VHB, et de l'existence de traitements antiviraux efficaces et utilisables au moment de la greffe, les experts sont favorables à la mise en place de protocoles dérogatoires avec ces profils de donneurs.

Ces protocoles dérogatoires pourraient s'envisager sur une période de trois ans. Ils induiraient un suivi prospectif de la cohorte des receveurs pour une durée à déterminer. Par ailleurs, ils seraient assortis de recommandations, notamment sur la prise en charge thérapeutique et le suivi virologique des receveurs avant et après la greffe, et le cas échéant sur la qualification virologique complémentaire du donneur. Ces protocoles seront construits en se reposant sur l'expérience acquise en transplantation hépatique avec ce profil de donneur.

PARTIE IV :
PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE C

INTRODUCTION

Le VHC est un virus enveloppé à ARN qui appartient à la famille des *Flaviviridae*.

Il existe une grande variabilité génétique du VHC, notamment du fait d'un taux d'erreurs élevé au cours de la réplication de l'ARN en raison de l'absence de fonction correctrice de l'ARN polymérase virale. Selon le degré de divergence entre les séquences nucléotidiques des souches, un classement en 6 génotypes (numérotés de 1 à 6) et en de nombreux sous-types (identifiés par des lettres minuscules) a été proposé. Des isolats présentant au moins 70 % d'identité appartiennent au même génotype. Au sein d'un génotype, les souches ayant plus de 85 % d'identité appartiennent au même sous-type. Il existe des différences importantes de réponse à l'interféron en fonction des génotypes⁸⁶.

Chez un sujet infecté par le VHC, la réplication virale se produit majoritairement dans le foie qui libère de nombreuses particules virales dans les liquides biologiques, notamment dans le plasma sanguin. Le tropisme du virus ne se limite pas aux hépatocytes et des séquences d'ARN viral ont été détectées notamment dans les cellules mononucléées du sang périphérique.

Le VHC est essentiellement transmis par l'intermédiaire du sang ou de produits biologiques contenant du sang. Pendant plusieurs décennies, ce virus s'est répandu de manière quasi silencieuse par la transfusion sanguine. Dans le même temps, il se diffusait massivement dans la population des usagers de drogue par voie intraveineuse. Le risque de transmission du virus par la transfusion a considérablement diminué du fait de la mise en place, depuis mars 1990, du dépistage systématique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et il a encore été réduit par la généralisation du dépistage génomique viral du VHC depuis juillet 2001. En revanche, le risque lié à la toxicomanie n'a pas diminué au cours des dernières années et représente le principal vecteur d'infections nouvelles (70 % des 5000 à 6000 nouveaux cas annuels en France).

De plus, il a été mis en évidence que ce virus pouvait être transmis par différents actes de soin, en particulier avant la généralisation du matériel à usage unique. Ce mode de contamination est maintenant bien établi et depuis la mise en place du signalement des infections nosocomiales en 2001, 8 signalements concernant le VHC ont été notifiés à l'InVs entre le 1^{er} août 2001 et le 31 décembre 2002⁸⁷.

Enfin, la transmission du VHC par voie sexuelle est rare et le risque de transmission de la mère à l'enfant est très faible (inférieur à 3 %), en dehors des situations de co-infection avec le VIH^{86,88}.

L'infection à VHC est caractérisée par un risque élevé de passage à la chronicité et par la persistance d'une multiplication virale, tout au long de l'évolution de la maladie. L'hépatite aiguë est constante au cours de l'infection par le VHC. Dans environ 20 % des cas, cette hépatite évolue spontanément vers la guérison, et dans environ 80 % des cas, vers la chronicité. En cas d'infection chronique, la probabilité de développer une cirrhose est alors estimée à 20 %, au bout d'un délai moyen d'une quinzaine d'années. Une fois la cirrhose constituée, le patient est exposé aux risques d'insuffisance hépatique et/ou de survenue d'un carcinome hépatocellulaire, dont l'incidence annuelle est de 3 à 5 %. L'infection à VHC peut être également à l'origine de manifestations extra-hépatiques variées dont certaines peuvent être améliorées par le traitement antiviral⁸⁸.

Du point de vue des dérogations, le recours à des donneurs porteurs de marqueurs du VHC est actuellement, uniquement possible pour les greffes de moelle osseuse dans un contexte d'urgence vitale pour le patient.

⁸⁶ ANAES- conférence de consensus de janvier 1997 intitulée « Hépatite C : dépistage et traitement »

⁸⁷ BEH n° 16-17/2003 du 22 avril 2003 : numéro thématique - Épidémiologie de l'hépatite C : état des lieux

⁸⁸ ANAES (Février 2001) : Diagnostic et suivis virologiques des hépatites virales

IV.1 ESTIMATION DE LA SEROPREVALENCE VHC DES DONNEURS D'ORGANES

La séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est proche de 1 % en France⁸⁹.

La population des donneurs de greffons n'est vraisemblablement pas superposable à la population générale en termes de prévalence et d'incidence du VHC. Dans le domaine des greffes où le don est unique, il n'est pas possible d'obtenir des taux d'incidence puisque deux observations successives sont nécessaires pour repérer une séroconversion. Cependant une estimation du taux d'incidence est nécessaire pour pouvoir « quantifier » l'apport éventuel du dépistage précoce du VHC dans la qualification des donneurs de greffons. C'est la raison pour laquelle, cette estimation de l'incidence va reposer sur des hypothèses hautes et basses selon le type de donneurs⁹⁰ :

VHC	Prévalence du VHC	Incidence du VHC
Donneur décédé		
Hypothèse basse (population générale)	1,15 %	0,008 %
Hypothèse hautes (données de Lefrère JJ)	5,7 %	0,04 %
Donneurs vivants		
Hypothèse basse (nouveaux donneurs de sang)	0,1 %	0,001
Hypothèse haute (population générale)	1,15 %	0,008 %

En effet, quand elle est réalisable, la sélection clinique des donneurs élimine un certain nombre de facteurs de risque pouvant conduire à des taux de prévalence plus faibles que ceux estimés dans la population générale. Ceci est particulièrement vrai pour les candidats au don de sang qui font l'objet d'un entretien pré-don au cours duquel un certain nombre de facteurs de risques peuvent être identifiés, conduisant à une exclusion du donneur. Les données de prévalence chez les donneurs de sang ont ainsi des taux plus faibles que ceux estimés dans la population générale. La prévalence du VHC dans la population des nouveaux donneurs de sang en 2002 est environ 16 fois plus faible que dans la population générale⁹¹. Par ailleurs, la prévalence du VHC chez les donneurs vivants de greffons, et en particulier les donneurs de CSH, est probablement plus faible que celle dans la population générale.

Au niveau bibliographique, un certain nombre d'études ont été menées chez les donneurs d'organes au niveau national et dans différents pays.

Au niveau international, ces différentes études rapportent que la séroprévalence des anticorps anti-VHC est souvent plus élevée que dans la population générale (1,08 à 6,8 % des donneurs testés dans des régions où la prévalence dans la population générale est de 1 % environ)⁹².

Aux USA, Zou et al ont publié récemment une étude menée parmi les donneurs de tissus décédés. Dans cette population, le taux de prévalence des anticorps anti-VHC a été estimé à 1.091 % et le taux d'incidence a été estimé à 12,380 pour 100 000 personnes par année. La probabilité d'une virémie au moment du don a été estimée à 1/42 000 dons⁹³. Les auteurs concluent de cette étude que les taux de prévalence observés chez les donneurs de tissus décédés sont plus faibles que ceux de la population générale. Cependant, ils concluent également que la probabilité de non détection d'une virémie au moment du don est plus importante chez les donneurs décédés de tissus que chez les nouveaux donneurs de sang.

A Paris, l'étude de Lefrère JJ et al⁹⁴ rapporte des taux de séroprévalence du VHC assez élevés chez des donneurs d'organes et de tissus décédés. Sur les 4 dernières années d'observation, le taux le plus élevé pour le VHC a été observé en 1995 : 5.7% (18/318). A partir de 1995, ces taux ont tendance à diminuer. Ainsi, les valeurs précédentes peuvent être considérées comme une hypothèse haute de prévalence pour les donneurs décédés. Ces taux sont environ 5 fois plus élevés que ceux estimés dans la population générale⁹⁰.

Par ailleurs, le laboratoire de virologie de l'hôpital Henri Mondor réalise depuis mai 2000 les sérologies réglementaires pour l'ensemble des donneurs d'organes de l'Île-de-France, la région Centre, les Antilles et certains donneurs d'organes de Normandie. De mai 2000 à décembre 2002, les anticorps anti-VHC ont été détectés chez

⁸⁹ Dubois F, Desenclos JC, Mariotte N, Goudeau A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *The Collaborative Study Group. Hepatology.* 1997 Jun;25(6):1490-6.

⁹⁰ Place du dépistage des antigènes et des ARN du VIH et du VHC dans la qualification biologique des greffons (organes, tissus, cellules) : Rapport du groupe d'experts réuni sous l'égide de l'Afssaps en juillet 2001

⁹¹ Présentation de l'In Vs au congrès de transfusion sanguine de Saint-Etienne (SFTS-17-19 juin 2003)

⁹² Rapport du groupe d'experts réunis sous l'égide de l'afssaps sur les « marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus, et cellules destinés à des fins thérapeutiques »- juillet 2003

⁹³ Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM; Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med.* 2004 Aug 19;351(8):751-9.

⁹⁴ Lefrère JJ, Sellami F, Larderie P, Lemaillet C, Roudot-Thoraval F, Claquin J. Six years of experience in virus screening of organ donors in France. *Transfusion* 1997 ; 37 : 565-6.

31 des 985 donneurs d'organes testés, soit une prévalence de 3,17 %. Chez les donneurs de tissus vivants, la prévalence des anticorps anti-VHC était plus faible 0,7 %⁹².

Au niveau des données chiffrées disponibles, certaines ont été extraites des rapports d'activité de l'EfG pour faire une estimation de la prévalence des donneurs d'organes présentant une sérologie anti-VHC positive. Il s'agit des données figurant dans les tableaux récapitulatifs des résultats des sérologies effectuées dans le cadre de la qualification biologique des sujets en état de mort encéphalique. Ces tableaux ne comportent pas les données sur les donneurs vivants et les donneurs étrangers. Par ailleurs, il faut souligner que ces tableaux ne comportent pas les résultats de l'ensemble des sujets en état de mort encéphalique recensés. En effet, seuls les sujets en état de mort encéphalique qui ont été prélevés ont fait l'objet d'investigations virologiques complètes. Pour les autres, les investigations virologiques n'ont été que partiellement ou pas du tout menées. Par exemple le dernier rapport de l'EfG indique pour 2003, 1119 sujets en état de mort encéphalique prélevés pour un nombre total recensés de 2261, soit 1142 sujets en état de mort encéphalique qui n'ont pas été prélevés. Parmi ces sujets non prélevés, la sérologie anti-VHC n'a été recherché que chez 248 personnes. Les tableaux suivants comportent donc des taux de prévalence de la sérologie anti-VHC calculés sur la base des résultats disponibles et pas sur l'ensemble des sujets en état de mort encéphalique recensés.

Années	2001	2002	2003
Taux de prévalence de la sérologie anti-VHC chez les sujets en état de mort encéphalique	23 / (1036 +30 +205 +23) = 1,8 % (population générale : 1,15 %)	37/(1173+24+209+37) = 2,56 %	29 / (1084 +34 +218 +29) = 2,12 %

Globalement, ces taux sont un peu plus élevés que ceux estimés dans la population générale, mais pour mieux analyser ces différences, il faudrait connaître les caractéristiques, notamment de sexe et d'âge de cette population de donneurs d'organes.

IV.2 UTILISATION DES DONNEURS ANTI-VHC POSITIFS POUR LA GREFFE D'ORGANES SOLIDES

Le traitement actuel des hépatites C repose sur une bi-thérapie (24 à 48 semaines) associant l'interféron alpha pégylé et la Ribavirine. La bi-thérapie améliore considérablement le pronostic de la maladie et une réponse complète prolongée peut être obtenue dans plus de 50 % des cas.

Une réponse soutenue est caractérisée généralement par une normalisation des ALAT associée à une disparition (sous la limite de détection des techniques) de l'ARN viral sérique, persistant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral. Cette réponse soutenue s'accompagne d'une diminution de l'activité histologique qui réduit probablement le risque d'évolution vers la cirrhose⁹⁵. Par ailleurs, au stade d'hépatite aiguë, le traitement par bi-thérapie peut induire plus fréquemment une guérison.

- L'Interféron alpha est une protéine de l'hôte fabriquée lors d'une infection virale. Cette dernière possède donc une activité antivirale naturelle. Des Interférons recombinants ont été produits pour le traitement de l'hépatite C (2a, alpha-2b..). Ces Interférons sont maintenant remplacés par des Interférons pégylés. L'adjonction d'un groupement PEG modifie les caractéristiques pharmacocinétiques de l'Interféron, rendant possible une administration hebdomadaire et un maintien constant d'un taux sanguin de la molécule.
- La Ribavirine possède une action antivirale synergique lorsqu'elle est administrée avec l'Interféron⁹⁶.

Toutefois, le traitement par l'Interféron alpha est contre-indiqué chez les patients transplantés en raison du risque de rejet. De plus, la Ribavirine seule a un effet modeste contre le virus de l'hépatite C. En outre, en dehors de cette association d'antiviraux qui ne peut pas être utilisée au décours immédiat de la greffe compte tenu de la contre-indication de l'Interféron, il n'existe aucune alternative thérapeutique actuellement sur le marché⁹⁷ :

- Les anti-protéases anti-VHC constituent une nouvelle génération d'antiviraux prometteurs qui agissent en inhibant l'action d'enzymes virales. Des études ont montré que la virémie pouvait être réduite de 2 à 3 log après seulement quelques jours de traitement. Toutefois, les résultats sur une utilisation au long cours ne sont pas disponibles et le développement de ces nouvelles molécules a été freiné par la FDA, en l'attente d'études complémentaires de tolérance.
- Les Ig anti-VHC sont également en phase de développement. Des essais cliniques (sociétés NABI et CANGENE) utilisant des Ig anti-VHC sont en cours aux Etats-Unis et au Canada. Toutefois les premiers résultats de l'utilisation des Ig anti-VHC en prophylaxie de la récurrence C en transplantation hépatique ne sont pas encourageants.

Les données fondamentales sur le potentiel neutralisant des Ig anti-VHC sont manquantes. Elles n'auraient vraisemblablement pas un potentiel neutralisant aussi important que celui qui est observé avec les Ig anti-HBs.

Dans le contexte des greffes « courantes », en l'absence de possibilité thérapeutique antivirale satisfaisante, la problématique majeure associée au VHC est donc la récurrence d'une hépatite C initiale du receveur qui était déjà porteur du virus avant la greffe ce qui se posera tout particulièrement, dans l'éventualité d'un recours à des donneurs anti-VHC positifs (protocoles dérogatoires).

Les dispositions réglementaires actuelles ne prévoient pas de dérogations pour la greffe d'organes solides issus de tels donneurs. En l'état actuel des données scientifiques et en l'absence des possibilités thérapeutiques antivirales au décours immédiat de la greffe, les experts ont préconisé que le recours éventuel à des donneurs anti-VHC positifs fasse l'objet d'une évaluation préalable par la mise en place de protocoles dérogatoires de greffe chez des patients sélectionnés pour leur profil sérologique et virologique vis-à-vis du VHC. De plus, les patients devront avoir un besoin urgent de greffe (absence d'alternative thérapeutique), être informés et avoir donné au préalable leur accord.

Le profil sérologique et virologique du patient vis-à-vis du VHC a été retenu comme un critère déterminant pour la mise en place des protocoles dérogatoires de greffe d'organes solides issus de donneurs anti-VHC positifs.

IV.2.1 Cas des patients anti-VHC négatifs et PCR négative :

Ces patients n'ont jamais été en contact avec le virus de l'hépatite C et sont donc considérés comme non immuns.

L'infection à VHC est caractérisée par un risque élevé de passage à la chronicité et la multiplication virale persiste tout au long de l'évolution de la maladie. L'hépatite aiguë évolue spontanément vers la guérison dans environ 20 %

⁹⁵ ANAES- conférence de consensus de janvier 1997 intitulée « Hépatite C : dépistage et traitement » (actualisation de Février 2001)

⁹⁶ <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/chronichepc/index.htm> : National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC) is a service of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health (USA) : subject : Chronic Hepatitis C: Current Disease Management

⁹⁷ McHutchison, Patel K. Future Therapy of hepatitis C. *Hepatology* (2002), vol 36(n°5), Suppl 1 : S245-252

des cas et vers la chronicité dans environ 80 % des cas. En cas d'infection chronique, la probabilité de développer une cirrhose est alors estimée à 20 % après un délai moyen d'une quinzaine d'années⁹⁸. Les traitements antiviraux sont proposés pour éviter l'évolution vers ces atteintes hépatiques graves.

La transplantation d'organes solides issus de donneur anti-VHC positif à des receveurs anti-VHC négatifs ne se pratique jamais, y compris en urgence vitale.

En l'absence de solutions thérapeutiques antivirales satisfaisantes dans le contexte des greffes, il s'agit donc d'une situation très à risque en termes de responsabilité.

Aussi, pour ce profil virologique et sérologique de patient en attente de greffe (anti-VHC négatif / PCR négative), les experts ne se sont pas prononcés en faveur de la mise en place de protocoles dérogatoires utilisant des greffons issus de donneurs anti-VHC positifs, y compris dans les situations d'urgence vitale.

IV.2.2 Cas des patients anti-VHC positifs et PCR positive :

Ces patients en répllication virale sont porteurs du virus de l'hépatite C.

Chez les patients en attente de greffe rénale, la prévalence des infections à VHC est plus élevée que dans la population générale. Aussi, la prévalence dans la population des sujets en hémodialyse se situe environ à 20 % contre 1 à 1,5 % dans la population générale en France. La fréquence de l'infection est corrélée à l'ancienneté de la dialyse.

En outre, bien que les résultats soient controversés, il existerait spontanément un risque de réactivation et de progression accélérée de l'hépatite C chez ces patients lorsqu'ils subissent une transplantation rénale. L'expérience du CHU de Saint-Etienne ne fait pas ressortir de différences significatives de survie (log rank) chez les transplantés et les greffons entre des sujets anti-VHC positifs et des sujets anti-VHC négatifs⁹⁹. Dans la littérature anglo-saxonne, il est mentionné une surmortalité liée à l'infection par le virus de l'hépatite C et une différence dans les résultats de survie. Certaines études montrent clairement une accélération de l'hépatite C liée au traitement immunosuppresseur de prévention du rejet de greffe.

Aussi, indépendamment du donneur, ces sujets seraient à risque de ré-infection suite à la transplantation.

Néanmoins, l'utilisation de reins issus de donneurs anti-VHC positifs expose à un risque de transmission du virus par la greffe avec une conséquence visible à long terme en termes de différence de morbi-mortalité par rapport aux patients transplantés avec un rein issu de donneur non infecté. A court terme, sur une période de suivi avec un recul d'au moins 5 ans, des expériences de greffe de reins issus de donneurs anti-VHC positifs, comparée à celle de reins de donneurs anti-VHC négatifs montrent l'absence d'effet significatif sur la survie des transplantés^{100,101}.

Aussi, dans certaines situations où le besoin de greffe est immédiat, ce risque de surmortalité à long terme lié à l'infection devra être pesé. En effet, en greffe rénale, il y a une perte de chance liée à l'attente de greffons, car les listes sont très longues (5 à 7 ans en moyenne) et l'allongement des durées de dialyse altère le pronostic après transplantation rénale, tandis que le pronostic de patients transplantés rénaux est meilleur que celui des patients maintenus en dialyse.

C'est pourquoi, les experts sont favorables à la mise en place de protocoles dérogatoires utilisant des reins prélevés chez des donneurs anti-VHC positifs, en cas de besoin immédiat de greffe chez des patients déjà porteurs du VHC avant la greffe.

En transplantation hépatique, les données de survie disponibles sont sur le court terme. Toutefois, ces études ont montré que, dans un suivi avec un recul de 2 voire 5 ans d'évolution, les patients anti-VHC positifs recevant un greffon anti-VHC positif avaient une survie équivalente aux patients anti-VHC positifs recevant un greffon anti-VHC négatif^{102,104}. Par ailleurs il n'a pas été montré de réactivation plus sévère par rapport aux patients anti-VHC positifs recevant un greffon anti-VHC négatif. Aussi cette configuration de greffe ne semble pas engendrer d'effet délétère à court terme pour le receveur. Il est important de rappeler que spontanément plus de 95 % des patients chez qui l'ARN viral est détectable dans le sérum avant la greffe, conservent ce résultat après la transplantation et que 75 à 90% d'entre eux vont faire une hépatite sur le greffon qui évoluera vers une hépatite chronique dans la majeure

⁹⁸ ANAES (Février 2001) : Diagnostic et suivis virologiques des hépatites virales

⁹⁹ Berthoux F, Berthoux P., Mosnier JF, El Deed S, Cecillon S., Haem J. Systematic evaluation of liver disease in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients : *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15 (suppl 8) : 55-59

¹⁰⁰ Stehman-Breen CO, Psaty BM, Emerson S . Association of hepatitis C virus infection with mortality and graft survival in kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; Jul 27; 64(2) : 281-286

¹⁰¹ Morales JM, Campistol JM, Andez A. Use of kidneys from positive donors. *Transplantation Proc* 2001 ; 33 (1-2) : 1776-177

¹⁰² Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, Olthoff KM, Shaked A, Nunes F, Zeldin G, Stewart C, Blumberg E, Abrams J, Markmann JF. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation*. 2002 Feb 27; 73(4):582-7

partie des cas¹⁰³. Aussi avec ce profil de patient, la ré-infection spontanée est quasi constante en l'absence de moyens protecteurs de la récurrence et elle constitue la complication majeure de la transplantation hépatique, indépendamment du statut sérologique du donneur.

Donc en l'absence de progrès significatifs dans la prophylaxie de la ré-infection virale C chez ces patients et compte tenu des données de survie exposées plus haut, il pourrait être envisageable de procéder à une greffe de foie issu d'un donneur anti-VHC positif chez un receveur lui-même déjà porteur chronique du VHC (PCR positive) sous certaines conditions (hépatite C minime chez le donneur).

Les travaux de Fan et al¹⁰⁴ montrent qu'il y a une compétition entre les souches du donneur et du receveur et qu'une souche devient prédominante. Un travail de Vargas¹⁰⁵ a montré que, dans certaines des situations où le génotype du donneur prédomine sur celui du receveur, l'évolution peut être meilleure.

Ainsi, pour ce profil sérologique et virologique de patients en attente de greffe (anti-VHC positif / PCR positive), les experts sont favorables à la mise en place des protocoles dérogatoires de greffe, sous certaines conditions du donneur et du receveur.

En l'absence de thérapeutiques antivirales efficaces utilisables au décours immédiat de la greffe, l'apport des différents outils (biopsie hépatique, tests virologiques ...) pour la qualification des donneurs, la qualification des patients en attente de greffe et le suivi des receveurs a été discuté et figure dans la partie V relative aux recommandations des experts.

Au plan du risque virologique, les protocoles dérogatoires ont été séparés entre les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires d'une part, et les transplantations hépatiques d'autre part puisque le foie est le principal réservoir de virus, le principal lieu de réplication de celui-ci, et le siège de très fréquentes récurrences de l'infection VHC après transplantation.

IV.2.3 Cas des patients anti-VHC positifs et PCR négative :

Ces patients ont été en contact avec le virus de l'hépatite C, mais l'ARN du VHC est indétectable dans le sérum. En cas de disparition durable de l'ARN viral sérique, le sujet peut être considéré comme guéri. Cette disparition s'accompagne d'une normalisation de l'activité sérique des ALAT.

Néanmoins, compte tenu de fluctuations dans la détection de l'ARN du VHC sérique, la guérison ne peut être affirmée qu'après plusieurs confirmations de la négativité de la virémie.

En cas de traitement antiviral, la réponse virologique au traitement se définit comme une normalisation de l'activité sérique des ALAT et une disparition de l'ARN viral sérique. La réponse virologique est dite « soutenue » lorsqu'elle persiste au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Ainsi, la notion de réponse soutenue est étroitement liée à la connaissance de l'historique de l'infection virale du patient avant sa greffe. Les patients peuvent être considérés comme guéris lorsque qu'une réponse soutenue est observée, même si l'on n'a pas observé chez eux de disparition des anticorps anti-VHC.

Le profil sérologique et virologique de ces patients est interprété comme celui de sujets probablement guéris de leur hépatite C initiale (spontanément ou après traitement).

En l'absence de possibilités thérapeutiques antivirales efficaces et utilisables dans le contexte des greffes, la greffe d'organes issus de donneurs anti-VHC positifs à ce type de receveur est donc une situation très à risque en termes de responsabilité.

C'est pourquoi les experts ne sont pas favorables à l'inclusion de ces profils de patients dans les protocoles dérogatoires. Par ailleurs, ils ont recommandé que les greffeurs soient avertis de ce risque de nouvelle contamination chez des receveurs potentiellement guéris de leur pathologie initiale.

¹⁰³ Rapport du Professeur Didier Samuel du 2 juillet 2003.

¹⁰⁴ Fan X, Lang DM, Xu Y, Lyra AC, Yusim K, Everhart JE, Korber BT, Perelson AS, Di Bisceglie AM. Liver transplantation with hepatitis C virus-infected graft: interaction between donor and recipient viral strains. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):25-33.

¹⁰⁵ Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F, Fung JJ, Rakela J. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* (1999) ; 117(1) : 149-153

IV.3 UTILISATION DES DONNEURS ANTI-VHC POSITIFS POUR LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE, CMN, CSP, SANG DE CORDON

Les donneurs anti-VHC positifs sont exclus du don d'organes, de tissus et de cellules.

Seule la greffe de moelle osseuse en situation d'urgence vitale est dérogatoire dans le contexte réglementaire en vigueur en France.

Aussi, l'utilisation de donneurs de cellules souches et mononuclées d'origine sanguine anti-VHC positifs n'est actuellement pas prévue.

La problématique de l'utilisation des donneurs anti-VHC positifs pour la greffe de MO, sang de cordon, CSP et CMN est différente en plusieurs points de celle de la greffe des organes solides :

- La greffe de MO, sang de cordon, CSP et CMN ne contre-indique pas l'utilisation des traitements antiviraux chez les receveurs, ce qui n'est pas le cas chez les receveurs d'organes solides.
- La greffe de MO, sang de cordon, CSP et CMN concerne des donneurs vivants pour lesquels la qualification biologique ne se fait pas en urgence. Le profil virologique du donneur (résultats de la PCR-VHC) sera donc connu avant la greffe et pourra contribuer à la décision de greffe.

En l'état actuel des données scientifiques, les experts ont préconisé que les différents protocoles dérogatoires soient déterminés conjointement par le profil virologique du donneur et par la situation clinique du patient. Aussi, les patients devront avoir un besoin urgent de greffe (absence d'alternative thérapeutique), devront être informés et devront avoir donné au préalable leur accord pour une inclusion éventuelle dans ces protocoles.

Devant la possibilité thérapeutique des receveurs, le profil virologique et sérologique du patient avant la greffe n'a donc pas été pris en compte pour déterminer les différents protocoles, à l'inverse de ce qui a été retenu pour les protocoles dérogatoires de greffe des organes solides.

L'amélioration de l'efficacité des outils thérapeutiques antiviraux contre le VHC contribue à ce que la majorité des sujets traités pour leur hépatite C ne soient plus virémiques. Toutefois, la proportion de sujets infectés par le VHC qui ne connaissent pas leur statut reste une des inconnues de l'épidémiologie de l'infection par le VHC dans la population générale¹⁰⁶. Aussi, la proportion des donneurs séropositifs d'une part, et séropositifs et virémiques d'autre part, n'est pas connue avec certitude.

En terme de risque de transmission du VHC par la greffe de moelle, les données de la littérature font ressortir des niveaux de risques distincts selon que le donneur anti-VHC positif est virémique ou uniquement porteur d'anticorps.

Etant donné que le profil virologique du donneur peut être connu avant la greffe et peut donc contribuer à la décision de greffe dérogatoire, le niveau de risque de transmission devra être contrebalancé par le bénéfice escompté de la greffe. En d'autres termes, plus le risque de transmission est important, plus le bénéfice escompté de la greffe devra être élevé. Le bénéfice escompté de la greffe devra prendre en compte à la fois l'urgence nécessaire pour le patient et le caractère possiblement unique du donneur.

Aussi, pour ces deux profils de donneurs (virémique et non virémique), les receveurs qui ont été envisagés n'ont pas la même nécessité de greffe et ces deux situations sont traitées distinctement dans les paragraphes IV.3.1 et IV.3.2 qui suivent.

IV.3.1 Donneurs anti-VHC positifs et PCR négative (donneurs non virémiques)

Sous réserve d'être certain de l'absence de virémie, les donneurs disposant de ce profil sérologique et virologique sont considérés comme guéris (guérison thérapeutique ou guérison spontanée).

La guérison thérapeutique peut se définir comme une disparition de l'ARN viral sérique recherchée par PCR qualitative persistant au moins deux ans après l'arrêt du traitement antiviral. Pour mémoire, le standard de la réponse au traitement anti-viral est de 6 mois, avec un risque de rechute tardive dans 5 à 10 % des cas.

La guérison spontanée peut se définir comme une disparition de l'ARN viral sérique recherchée par PCR qualitative en l'absence de traitement antiviral.

En terme de risque de transmission du VHC, du donneur au receveur, l'analyse pourrait être différente entre la guérison spontanée et la guérison thérapeutique, la guérison spontanée étant vraisemblablement moins favorable à une transmission du VHC au receveur.

Toutefois, la guérison spontanée est un phénomène rare par rapport à la guérison thérapeutique et il n'est pas possible de la quantifier précisément du fait des inconnues énoncées plus haut. Aussi, cette distinction au sein des donneurs anti-VHC positifs non virémiques ne ressortira pas dans les protocoles dérogatoires.

¹⁰⁶ BEH n° 16-172.003 du 22 avril 2003 : numéro thématique - Épidémiologie de l'hépatite C : état des lieux

IV.3.1.1 Recherche de l'absence de virémie chez le donneur :

La décision de recourir à ce profil de donneurs doit pouvoir reposer sur la certitude de l'absence de virémie. Le profil virologique du donneur devra donc être déterminé après deux contrôles successifs de sa virémie par PCR en respectant 15 jours d'intervalle entre les deux tests.

Sauf cas particuliers, le délai nécessaire pour la greffe est compatible avec ce double contrôle. De plus, il est également possible de pratiquer l'analyse sur des sérums conservés en sérothèque pour avoir une donnée rétrospective sur la virémie du donneur.

Ainsi, lorsqu'un donneur présentant une sérologie positive pour le VHC est particulièrement intéressant en terme de compatibilité immunologique, il est possible de déterminer avec certitude son profil virologique avant la greffe de manière à voir s'il pourrait être utilisé dans des protocoles dérogatoires.

Il faut toutefois noter que la détermination certaine de l'absence de virémie chez le donneur anti-VHC positifs peut être problématique pour les greffons importés dans la mesure où l'on ne maîtrise pas le bilan effectué dans le pays d'origine du don. Il sera donc nécessaire de prévoir un échantillon de sérum pour pratiquer l'analyse. De même, si l'analyse a été effectuée une première fois en dehors de la France, il faudra s'assurer que le kit utilisé dispose d'un marquage CE ou d'un agrément FDA et qu'elle a été effectuée dans un laboratoire reconnu.

IV.3.1.2 Détermination des candidats potentiels :

Les situations cliniques pouvant justifier le recours à ce profil de donneur sont par exemple les situations de groupe rare, dont on sait que la recherche d'autre donneur aussi compatible d'un point de vue immunologique est vraisemblablement vaine.

Toutefois, la question peut également se poser dans des situations plus difficiles à résoudre lorsque deux donneurs possibles se présentent et que les greffeurs se situent face à un choix se présentant en ces termes :

- recourir à un donneur apparenté anti-VHC positifs et non virémique

ou

- recourir à un donneur séronégatif non apparenté, HLA compatible à un niveau moins intéressant

En effet, l'article de Strasser et al¹⁰⁷ rapporte l'expérience des équipes de greffe de Seattle qui préfèrent recourir à des donneurs HLA compatibles porteurs de marqueurs du VHC qu'à des donneurs séronégatifs d'un moins bon niveau de compatibilité HLA avec le receveur. Cette stratégie met en balance le risque de réaction du greffon contre l'hôte à court terme et le risque de complication post-greffe à plus long terme qui pourrait être liée à la contamination du receveur par le VHC.

IV.3.2 Donneurs anti-VHC positifs et PCR positive (donneurs virémiques) :

Ces donneurs en répllication virale sont porteurs du virus de l'hépatite C. De plus, le virus est présent dans les CSH comme le montre par exemple l'étude *in vivo* de Bronowicki et al¹⁰⁸ dans un modèle de souris SCID où il y a persistance du VHC dans les cellules mononucléées.

IV.3.2.1 Risque de transmission avec ce profil de donneur et évolution post-greffe de l'infection :

Les cas de transmission décrits dans la littérature ont tous été observés avec ce profil de donneur, avec toutefois pour une étude, un taux de transmission qui n'était pas de 100% :

L'étude de Stuart et al¹⁰⁹ montre une transmission constante du VHC lorsque le donneur de moelle est virémique, alors que les autres receveurs de moelle prélevée chez des donneurs anti-VHC positifs non virémiques n'étaient toujours pas porteurs du virus à J100 post-greffe.

Cette étude fait également ressortir l'absence de complication post-greffe pouvant être reliée à l'infection du receveur durant l'épisode d'infection aiguë (très peu symptomatique chez tous les receveurs). Les receveurs

¹⁰⁷ Strasser SI, Mc Donald GB. Hepatitis viruses and haematopoietic cell transplantation : A guide to patient and donor management. *Blood*. 1999 Feb 15;93(4):127-36.

¹⁰⁸ Bronowicki JP, Lorient MA, Thiers V, Grignon Y, Zignego AL, Brechot C. Hepatitis C virus persistence in human hematopoietic cells injected into SCID mice. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):211-8.

¹⁰⁹ Shuhart MC, Myerson D, Childs BH, Fingerth JD, Perry JJ, Snyder DS, Spurgeon CL, Bevan CA, McDonald GB. Marrow transplantation from hepatitis C virus seropositive donors: transmission rate and clinical course. *Blood*. 1994 Nov 1;84(9):3229-35.

deviennent virémiques quelques jours après la greffe, sans pour autant présenter de signes cliniques ou biologiques d'hépatite. L'absence de signes d'infection est expliquée par l'altération du système immunitaire à médiation cellulaire du receveur. De même, le risque de complication à plus long terme au moment de l'installation de l'infection dans la chronicité fait l'objet d'une publication par la même équipe¹¹⁰. Cette étude conduit à une absence d'impact sur la survie post-greffe du receveur.

L'article de Strasser et al¹⁰⁷ va dans le même sens que les conclusions précédentes sur la transmission constante du VHC à partir de donneur de moelle virémique et sur le caractère non délétère d'une infection par le VHC sur la survie post-greffe du receveur, en rapportant l'expérience des équipes de greffe de Seattle qui préfèrent utiliser des donneurs HLA compatibles porteurs du VHC que des donneurs non contaminés mais d'un moins bon niveau de compatibilité HLA avec le receveur.

En effet, ces équipes mettent en balance le risque de réaction du greffon contre l'hôte à court terme et le risque de complication post-greffe à plus long terme liée à la contamination du receveur par le VHC.

A l'inverse, les travaux de Locasciulli et al¹¹¹ ne montrent pas une transmission constante du VHC chez les patients suivis pour avoir reçu un greffon infecté par le VHC. De plus, la séroconversion des patients contaminés a été mise en évidence par le suivi après un recul de 15 à 180 jours post-greffe, alors qu'elle est survenue immédiatement après la greffe dans les autres expériences. Enfin, l'évolution post-greffe des patients infectés par le VHC était moins encourageante dans cette étude où 40 % des patients ont développé une atteinte hépatique sévère dont un cas d'hépatite fulminante.

Bien que rapportant certains résultats discordants, ces études montrent toutes que la présence d'une répllication virale chez le donneur de moelle osseuse est un facteur prédictif d'une infection par le VHC chez le receveur, puisque tous les cas de contamination ont été décrits avec des donneurs virémiques.

Plusieurs tentatives pour diminuer la charge virale du donneur avant le prélèvement ont été tentées :

- Vance et al¹¹² ont montré qu'il était possible d'éviter la transmission du VHC du donneur au receveur par un pré-traitement du donneur par l'Interféron alpha et un prélèvement des cellules au moment où l'ARN viral est devenu indétectable. Toutefois, ce pré-traitement du donneur doit être interrompu une semaine avant le prélèvement des cellules pour prévenir un risque de rejet chez le receveur. Cette interruption du traitement antiviral pour les besoins du receveur peut apparaître contradictoire avec la prise en charge thérapeutique du donneur. L'équipe de Strasser¹⁰⁷ préconise de reprendre le traitement et d'envisager une bi-thérapie après le prélèvement des cellules.
- Suite aux travaux de Zehender G et al¹¹³ qui ont décrits que seuls les lymphocytes B CD 19 + étaient infectés par le VHC, Tomas et al¹¹⁴ présentent une autre approche consistant à sélectionner les cellules périphériques mononucléées CD-34 + prélevées chez un donneur virémique. Toutefois, l'étude de Tomas montre que la sélection des cellules CD 34 + ne permet pas d'éviter la transmission du VHC du donneur au receveur.

IV.3.2.2 Détermination des candidats potentiels :

Les données individuelles contradictoires qui ont été observées entre ces différentes équipes montrent qu'il est nécessaire d'avoir plus d'information pour établir des recommandations et que le risque individuel pour un patient est difficile à prévoir¹⁰⁷.

Cependant, lorsque le bénéfice de la greffe est clairement supérieur à d'autres approches thérapeutiques et au risque de complications liées à l'infection par le VHC, le recours à ces donneurs doit être considéré.

En effet, bien que l'on ne dispose pas de données spécifiques sur l'efficacité d'une prise en charge thérapeutique antivirale chez des receveurs qui auraient reçu une moelle osseuse prélevée chez un donneur virémique, il existe de nombreuses données sur la prise en charge thérapeutique antivirale post-greffe des receveurs porteurs du virus

¹¹⁰ Shuhart MC, Myerson D, Spurgeon CL, Bevan CA, Sayers MH, McDonald GB Hepatitis C virus (HCV) infection in bone marrow transplant patients after transfusions from anti-HCV-positive blood donors. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Apr;17(4):601-6.

¹¹¹ Locasciulli A, Alberti A. Hepatitis B and hepatitis C virus infections in stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 1999 Oct;35(3-4):255-60. Revue et Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Solinas S, Tomas JF, Ljungman P, Alberti A. The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Transplantation.* 1999 Nov 27;68(10):1486-91.

¹¹² Vance EA, Soiffer RJ, McDonald GB, Myerson D, Fingerth J, Ritz J. Prevention of transmission of hepatitis C virus in bone marrow transplantation by treating the donor with alpha-interferon. *Transplantation.* 1996 Nov 15;62(9):1358-60

¹¹³ Zehender G, Meroni L, De Maddalena C, Varchetta S, Monti G, Galli M. Detection of hepatitis C virus RNA in CD19 peripheral blood mononuclear cells of chronically infected patients. *J Infect Dis.* 1997 Nov;176(5):1209-14.

¹¹⁴ Tomas JF, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, Alegre A, Fernandez-Ranada JM, Carreno V. Transplantation of allogeneic CD34-selected peripheral stem cells does not prevent transmission of hepatitis C virus from an infected donor. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Jul;24(1):109-12

avant la greffe. Celle-ci est couramment pratiquée à distance de la greffe et n'entraîne pas d'excès de rejet et de complications en terme de tolérance chez les greffés.

De plus, les données de la littérature ne montrent pas de complications à court terme pouvant être reliées à l'infection par le VHC lorsque les patients ne sont pas atteints d'une hépatite sévère avant la greffe, ce qui permet d'envisager une prise en charge thérapeutique antivirale (interféron +/- associé à des analogues nucléosidiques) à distance de la greffe chez des patients qui ne montrent pas de réaction du greffon contre l'hôte¹¹⁵.

Aussi, bien qu'il ne soit pas possible de prévoir l'évolution de l'infection virale chez ces receveurs, il pourrait exister des situations cliniques associées à une espérance de vie très courte du patient (de l'ordre de quelques semaines) pour lesquelles le recours à ce profil de donneur reste malgré tout la meilleure alternative thérapeutique pour le patient, même si la transmission du virus est quasi-certaine.

Les indications de greffe justifiant le recours à ce profil de donneur pourraient être actuellement consensuelles. Elles seraient restreintes aux pathologies telles que la Leucémie Aiguë Lymphoblastique à Chromosome Philadelphie, la Myelodysplasie, ou la rechute précoce d'une leucémie aiguë réfractaire aux traitements disponibles.

Toutefois, la liste de ces indications est susceptible d'être modifiée au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques et de la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques. Aussi, ces situations critiques pour lesquelles un greffon pourrait être utilisé avec la certitude de transmettre le VHC au receveur doivent être, exclusivement restreintes à des indications émanant d'un consensus de greffeurs analysant le bénéfice de la greffe.

La démarche la plus rationnelle pour envisager ces situations est donc de prévoir que la greffe utilisant ce profil de donneur soit subordonnée à un avis favorable de la part d'un collège d'experts.

¹¹⁵ Locasciulli A, Alberti A. Hepatitis B and hepatitis C virus infections in stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 1999 Oct;35(3-4):255-60. Revue

IV.4 CONCLUSION SUR LA PROBLEMATIQUE DU VIRUS DE L'HEPATITE C

Dans la greffe d'organes solides (rein, cœur, foie et poumon), le profil virologique et sérologique du patient avant la greffe a été retenu comme un critère déterminant pour son inclusion/exclusion dans un protocole dérogatoire utilisant des donneurs anti-VHC positifs.

Ainsi, seuls les patients étant eux-mêmes atteints d'une hépatite C chronique (anti-VHC positifs et PCR positive, c'est à dire en répllication virale active) au moment de la greffe et se trouvant devant un besoin immédiat de greffe pourront être inclus dans ces protocoles.

De plus, au plan du risque virologique, les experts ont séparé les situations de greffes rénale, cardiaque et pulmonaire d'une part et de greffe hépatique d'autre part. Ainsi, du fait du tropisme du VHC pour le foie, les protocoles dérogatoires sont distincts.

Les différents outils, utiles à la mise en place et au suivi des protocoles dérogatoires, sont détaillés au niveau de la partie V du présent rapport intitulée « *Recommandations des experts* ».

Pour la greffe de MO, CSP, CMN, sang de cordon, la problématique est sensiblement différente dans la mesure où, en cas de transmission du VHC par le donneur, il existe des outils thérapeutiques antiviraux efficaces, utilisables chez ces receveurs, notamment à distance de la greffe. En effet, les données de la littérature ne montrent pas une altération de la survie post-greffe à court terme pouvant être reliée à l'infection par le VHC, ce qui permet d'envisager un traitement antiviral à distance de la greffe, puisque l'Interféron ne peut être utilisé au décours immédiat de la greffe.

Toutefois, il faut noter que l'évolution post-greffe d'une infection par le VHC varie individuellement (par exemple l'évolution est défavorable si l'hépatite C du patient est à un stade avancé avant la greffe) et qu'à plus long terme, l'infection par le VHC impacte sur la morbi-mortalité du receveur. De plus, peu de données spécifiques sont disponibles sur l'évolution post-greffe d'une infection par le VHC qui aurait été contractée par le receveur au moment de la greffe.

Aussi, les critères déterminants retenus pour l'inclusion/exclusion d'un patient dans des protocoles dérogatoires utilisant des donneurs 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 :

- Lorsque le donneur 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), les experts sont favorables à la mise en place d'un protocole dérogatoire de greffe, si nécessaire.
La nécessité de la greffe dans ces conditions sera estimée en tenant compte de l'urgence pour le patient et du caractère possiblement unique du donneur.
- Lorsque le donneur est virémique, donc lorsque la transmission du VHC du donneur au receveur est quasi-certaine, les experts sont favorables à la mise en place d'un protocole dérogatoire de greffe, si nécessaire.
Toutefois, la nécessité de la greffe dans ces conditions sera estimée en tenant compte de l'urgence pour le patient et 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 émanant d'un consensus des greffeurs.

PARTIE V :
RECOMMANDATIONS DES EXPERTS

INTRODUCTION

Les recommandations émises dans le présent rapport, portent exclusivement sur des dérogations permettant le recours à des donneurs de greffons porteurs de marqueurs du VHB ou du VHC. Les greffons considérés sont le rein, le cœur, le foie, le poumon, les CSH (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon) et les CMN.

Pour ces greffons et ces donneurs, les experts recommandent une extension du dispositif dérogatoire actuel dans les situations où :

- le receveur a pu être préalablement informé et a donné son accord sur la possibilité de recevoir un tel greffon ;
- le risque viral est estimé non délétère pour le receveur, notamment compte-tenu de son statut virologique/sérologique avant la greffe, du statut virologique/sérologique du donneur, du greffon utilisé et des possibilités de suivi et de prise en charge thérapeutique dans le contexte de la greffe ;
- le statut virologique/sérologique du donneur (positivité vis-à-vis de marqueurs viraux) constitue une prise de risque nécessaire à la survie immédiate du patient.

Les experts recommandent que le recours à ces donneurs et ces greffons, fasse l'objet d'une évaluation préalable par la mise en place de « protocoles dérogatoires » de greffe. Ils ont ainsi rejetés l'option d'une « inscription définitive » des dérogations dans la réglementation, en l'état actuel des connaissances scientifiques. Ainsi, ils proposent dans le cadre de ces protocoles, de procéder pendant plusieurs années à un suivi des receveurs bénéficiant de ces greffes. Ces protocoles dérogatoires pourraient comprendre des recommandations professionnelles notamment sur la qualification des donneurs, la qualification des candidats à la greffe, la prise en charge thérapeutique éventuelle des receveurs et leurs suivis post-greffe. Les données du suivi des receveurs seraient collectées à l'échelle nationale pour évaluation ultérieure des différentes situations dérogatoires.

L'apport des protocoles dérogatoires et du suivi systématique des receveurs est multiple :

- Utilisation et valorisation de l'expérience acquise par les équipes de transplantation hépatique en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique et le suivi virologique des receveurs ;
- Assurance d'une prise en charge thérapeutique appropriée du receveur entrant dans le protocole ;
- Assurance d'un suivi virologique adapté à la situation du receveur entrant dans le protocole ;
- Collecte d'informations sur une cohorte représentative des activités de greffe au niveau national et utilisation des informations collectées en vue de procéder à l'évaluation de ces dérogations.

La définition de chaque situation dérogatoire repose sur des critères d'appariement entre le donneur et le receveur (statuts virologiques respectifs), mais également sur le type de greffon considéré.

En effet, au plan du risque virologique pour les organes, les protocoles dérogatoires ont été séparés entre les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires d'une part, et les transplantations hépatiques d'autre part ; Le foie étant le principal réservoir et lieu de répllication de ces virus et le siège de très fréquentes récurrences de ces infections, après transplantation.

De même, la problématique de la greffe de CSH et de CMN est différente en plusieurs points de celle de la greffe d'organes :

- Tout d'abord, ces greffes ne contre-indiquent pas l'utilisation de certains traitements antiviraux chez les receveurs, ce qui n'est pas le cas avec les receveurs d'organes, pour qui des outils thérapeutiques sont inutilisables (antiviraux anti-VHC).
- Par ailleurs, la qualification biologique des donneurs de CSH et CMN ne se pratique pas en urgence. Il sera donc possible d'entreprendre chez eux, une recherche du génome viral de ces virus, à l'aide des outils de biologie moléculaire. Aussi, le statut du donneur vis-à-vis de ces virus, sera intégralement connu avant la greffe et pourra contribuer à la décision de greffe, alors que les résultats de la recherche d'une virémie chez un donneur d'organe séropositif (décédé dans la grande majorité des cas) ne parviendront qu'à posteriori de la greffe.

Les experts ont insisté sur la nécessité d'encourager un suivi virologique, sérologique et histologique à long terme des patients indus dans ces protocoles dérogatoires. En effet, dans la pratique actuelle un certain nombre de paramètres de suivi sont oubliés à distance de la greffe, alors que les événements impactant sur la survie des greffons et des receveurs et imputables à ces infections virales, surviennent généralement tard après la greffe. Dans ce but, un comité de suivi pour l'évaluation des protocoles dérogatoires devra être mis en place.

Les conditions générales qui pourraient accompagner la mise en œuvre de ces protocoles dérogatoires sont décrites dans le paragraphe V.1 qui suit. Les différents outils thérapeutiques et de suivi, qui pourraient être utilisés dans le cadre de ces protocoles sont décrits dans le paragraphe V.2, pour ce qui concerne les protocoles VHB et dans le paragraphe V.3, pour ce qui concerne les protocoles VHC. Enfin, des fiches récapitulatives des différents protocoles dérogatoires figurent dans les annexes techniques du présent rapport.

V.1. CONDITIONS GENERALES DE REALISATION DES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE

Les protocoles dérogatoires devront être mis en œuvre 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 ce contexte dérogatoire est préjudiciable à sa survie. Les conditions générales de réalisation de ces protocoles sont définies dans les paragraphes qui suivent.

V.1.1 Information et consentement préalables des candidats à la greffe :

L'information et le recueil préalable du consentement éclairé du patient sont des pré-requis 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. Aussi, même si cette question n'est pas du ressort du groupe dérogations, compte tenu de toutes les problématiques éthiques qu'elle soulève, elle a été abordée par les experts.

Une partie de la discussion a porté sur le niveau d'information à donner et il est ressorti que le receveur devait être informé, tant sur les risques encourus que sur la capacité des thérapeutiques proposées.

La discussion a également porté sur la façon dont l'information devait être délivrée au patient :

- Faut-il s'orienter vers une diffusion large de l'information à l'ensemble des patients inscrits sur la liste d'attente de greffe et des patients souffrant d'une hémopathie maligne pouvant nécessiter une greffe ?
- Faut-il plutôt circonscrire l'information aux receveurs susceptibles de faire partie des protocoles ? Cette seconde éventualité suggère qu'il soit nécessaire de définir au préalable un profil de receveur candidat potentiel de ces protocoles. Outre la difficulté de donner une définition « technique » *a priori* d'un profil de receveur, cette éventualité pose un problème éthique.

Pour répondre à ces interrogations, la proposition pourrait être de donner 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, au moment de l'attribution d'un greffon dans le cadre des protocoles dérogatoires ; cette information ciblée devant comporter l'ensemble des éléments à l'appui desquels il pourrait accepter ou refuser de consentir à la greffe.

Il faut souligner, que la mise en œuvre de protocole dérogatoire dans le cadre d'un don intra-familial (donc non anonyme), pose le problème de l'information du receveur alors que certains des éléments d'information à fournir sur le donneur relèvent du secret médical (sérologie).

La façon dont le patient peut recevoir et comprendre l'information a également fait l'objet de discussion. En effet, il ne faut pas négliger la difficulté devant laquelle le patient va se trouver lorsqu'il sera face au « choix » qui lui est proposé de recevoir un greffon prélevé chez un donneur porteur de marqueurs viraux, ou d'attendre pour une durée inconnue un greffon prélevé chez un donneur « sain ».

V.1.2 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.

V.1.3 Détermination des protocoles dérogatoires de greffe :

Chaque protocole dérogatoire se distingue par le profil virologique/sérologique du receveur, le profil virologique/sérologique du donneur et le type de greffon utilisé (rein-cœur-poumon **ou** foie **ou** CSH-CMN).

V.1.4 Recommandations professionnelles pour la mise en œuvre des protocoles dérogatoires de greffe :

Les différents protocoles dérogatoires de greffe s'appuient sur la publication de recommandations professionnelles comportant pour chacun d'entre eux, des informations plus ou moins détaillées sur :

- le contexte clinique pouvant motiver le recours à ce protocole dérogatoire (donneur unique, urgence immédiate de la greffe, prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable à la survie du patient, indications de greffe limitées à certaines pathologies...)
- la nature des informations à fournir au patient devant entrer dans le protocole
- les critères de qualification permettant l'utilisation d'un donneur dans le protocole dérogatoire. Ces critères sont à distinguer des marqueurs viraux qui sont obligatoirement recherchés dans le cadre de la qualification

biologique des donneurs. Ils viennent 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...).

- les critères de qualification des candidats pouvant bénéficier d'une greffe dans le cadre des protocoles dérogatoires. Ils servent à la décision de greffe mais également à anticiper le suivi et la prise en charge thérapeutique éventuelle du receveur (candidat à la greffe vacciné, non immun, en répllication virale active..)
- la prise en charge thérapeutique devant éventuellement être mise en place chez le receveur après la greffe effectuée dans le cadre du protocole dérogatoire
- les paramètres de suivi thérapeutique, virologique, sérologique et histologique devant être recherchés chez le receveur après la greffe effectuée dans le cadre du protocole dérogatoire.

V.1.5 Suivi des receveurs :

Un suivi thérapeutique, virologique, sérologique et histologique des receveurs bénéficiant d'une greffe pratiquée dans le cadre des protocoles dérogatoires est entrepris.

Les données du suivi des receveurs sont collectées à l'échelon national et servent de support à l'évaluation de chaque protocole dérogatoire et à l'actualisation des recommandations professionnelles publiées pour leur mise en œuvre. L'évaluation des protocoles et l'actualisation des recommandations professionnelles sont entreprises par un comité de suivi.

V.1.6 Sérothèques et biothèques :

Indépendamment de la problématique des dérogations, le groupe souligne à nouveau l'importance de la mise en place en France, de façon coordonnée, de sérothèques et de biothèques, comme un élément indispensable à des bonnes pratiques de greffe. 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 (HHV8 par exemple). Par ailleurs, ils sont aussi très utiles pour une compréhension et une analyse fine, de façon rétrospective, des conditions de transmission de certains pathogènes.

Pour la problématique spécifique des dérogations, les experts soulignent la nécessité de s'appuyer sur une sérothèque et une biothèque des donneurs et des receveurs pendant le déroulement des protocoles dérogatoires de greffe.

Tout d'abord, 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. A terme, l'analyse de ces données pourrait conduire à préciser ou à modifier les recommandations émises au démarrage des protocoles dérogatoires.

La constitution de ces biothèques est donc indispensable à la mise en place des protocoles dérogatoires. Elle doit être accompagnée de moyens financiers adéquats et de modalités pratiques de mises en œuvre. Toutefois, un certain nombre de questions sur le statut de ces biothèques et de ceux qui en auront la responsabilité restent posées.

- Faut-il envisager un stockage centralisé des échantillons, au niveau des centres de recherche à but thérapeutique ?
- Faut-il envisager un stockage permettant une disponibilité immédiate des échantillons pour les équipes de greffe (centres HLA hospitaliers) ?
- Faut-il envisager un stockage des échantillons au niveau des centres effectuant la coordination régionale des greffes ?
- Quel pourrait être le lien de ces biothèques avec les Centres de Ressources Biologiques labellisés ?
- Quelle pourrait être la problématique médico-légale ?

V.1.7 Donneurs vivants et donneurs décédés :

La réflexion sur les dérogations a démarré en premier lieu pour répondre au contexte de pénurie du don d'organes, sans prendre en compte les différentes possibilités de prélèvement pour les organes solides, à savoir le prélèvement sur donneur décédé et le prélèvement sur donneur vivant. En effet, les donneurs considérés sont dans leur grande majorité des donneurs décédés en état de mort encéphalique qui ont été prélevés au cours d'un prélèvement multi-organes (PMO). Ainsi, le prélèvement des organes en situation intra-familiale sur des donneurs vivants (prélèvement possible pour rein, foie, poumons) reste limité. Il atteint environ de 6 % des dons pour le greffe de rein en 2003 (contre 4.8 % en 2002) et 5 % des dons pour la greffe de foie¹¹⁶.

¹¹⁶ Communiqué de presse EfG du 8 avril 2004

La réflexion du groupe dérogations au sujet des organes, n'a donc jamais vraiment pris en compte les spécificités liées aux donneurs vivants et l'ensemble des recommandations ont été formulées en envisageant uniquement le cas des donneurs d'organes décédés. En effet, la qualification biologique des donneurs décédés a lieu en urgence, ce qui fait que les experts n'ont pas envisagé de disposer de résultats PCR avant la décision de greffe. De plus, dans certains protocoles dérogatoires, les experts ont préconisé la réalisation d'une biopsie hépatique du donneur ce qui apparaît plus délicat à recommander pour des donneurs vivants.

Avec ces donneurs vivants d'organes et les donneurs de moelle osseuse, sang de cordon, CSP et CMN, se pose également la question du suivi et de la prise en charge thérapeutique d'un sujet chez qui on a diagnostiqué une infection à l'occasion de sa qualification biologique en tant que donneur, alors que le receveur lui sera pris en charge pour cette pathologie virale au motif qu'il court le risque d'une contamination du fait de la greffe dérogatoire. Il est prévu un suivi des donneurs de sang diagnostiqués comme étant porteurs d'une infection virale et il apparaît logique de prévoir des dispositions identiques pour ces donneurs.

Enfin, les donneurs vivants utilisés dans ce contexte dérogatoire vont 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. Un comité d'experts ad-hoc analysant le degré de motivation et la situation médicale du donneur paraît le plus approprié pour résoudre cette question.

V.2. CONDITIONS SPECIFIQUES POUR LES DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VHB

Pour mémoire, les différents protocoles dérogatoires VHB sont déterminés en retenant comme critères :

- le profil sérologique/virologique du donneur ;
- le profil sérologique/virologique du receveur ;
- le greffon utilisé (rein-cœur-poumon **ou** foie **ou** CSH-CMN).

Toutefois, il faut noter que le profil sérologique/virologique du receveur n'intervient pas, en tant que facteur limitant au démarrage d'un protocole, mais au niveau du déroulement des protocoles (suivi, thérapeutique ..). Aussi, l'ensemble des statuts pré-greffe des receveurs vis-à-vis du VHB sont concernés par ces protocoles. Ils ont été interprétés de la façon suivante :

- receveur sans marqueurs du VHB : receveur non immun
- receveur anti-HBs positifs isolés : receveur vacciné
- receveur anti-HBc et anti-HBs positifs : receveur présentant une infection ancienne guérie *
- receveur 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

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

S'agissant des donneurs, seuls les statuts témoignant d'un contact ancien ou actuel avec le VHB intéressent les protocoles dérogatoires, puisque les autres profils de donneurs (vaccinés ou non immuns) satisfont aux critères courants de qualification biologique. Comme pour les receveurs, l'interprétation des profils a été la suivante :

- donneur anti-HBc et anti-HBs positifs : donneur présentant une infection ancienne guérie
- donneur 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 y a persistance du génome viral au niveau hépatique.*

Pour les organes, les experts ont uniquement retenu les donneurs non porteurs de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive. Pour ces deux profils de donneurs, les protocoles se déclinent en fonction du statut VHB du candidat à la greffe. Par ailleurs, 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 réplication du VHB.

Pour les CSH et les CMN, les experts ont retenu à la fois les donneurs non porteurs de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive et 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'urgence avec donneur unique. Pour chacun de ces profils de donneurs (porteurs de l'Ag HBs d'une part, non porteur de l'Ag HBs d'autre part), les protocoles se déclinent en fonction du statut VHB du candidat à la greffe.

Les paragraphes suivants détaillent les différents paramètres à prendre en compte et à surveiller dans le cadre de ces protocoles. Pour les protocoles dérogatoires visant les organes, ces recommandations découlent en grande partie du rapport rédigé par le Professeur Didier Samuel, membre de ce groupe d'experts¹¹⁷.

¹¹⁷ Avis du Professeur Didier Samuel sur les demandes de dérogations pour les organes infectés par le VHB ou le VHC – 1^{er} juillet 2003

V.2.I Protocoles dérogatoires pour les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires

Le risque virologique a été considéré comme identique. Les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires varient essentiellement concernant la menace vitale pour le patient, ce qui a motivé l'introduction de dérogations pour la greffe de cœur et de poumons en cas d'urgence vitale, dérogations qui n'existent pas en greffe rénale.

V.2.1.1 **Qualification des donneurs de reins, cœur, poumons**

La qualification biologique des greffons vis-à-vis du risque de transmission du VHB constitue un examen réglementaire obligatoire pour l'utilisation des greffons.

Les recommandations de l'Afssaps pour la qualification des "Organes, Tissus, Cellules" préconisent une recherche simultanée des marqueurs suivants : Ag HBs (ELISA puis neutralisation de l'Ag si résultat positif), Ac anti-HBc (IgG anti-HBc ou anticorps totaux par ELISA), Ac anti-HBs (détection quantitative des IgG anti-HBs par ELISA)¹¹⁸.

Le risque de transmission du VHB est très élevé lorsque le donneur est porteur de l'Ag HBs. Ce risque existe également lorsque le donneur présente une sérologie anti-HBc positive isolée, et vraisemblablement à un moindre niveau, lorsque le donneur présente une sérologie anti-HBc positive associée à une sérologie anti-HBs positive.

Du fait de la disponibilité d'outils thérapeutiques préventifs de la transmission du VHB, et de traitements antiviraux utilisables au moment de la greffe, les experts sont favorables au recours des donneurs non porteurs de l'Ag HBs, mais présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive. En conséquence :

- Les reins, prélevés chez des donneurs non porteurs de l'Ag HBs, et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive, pourront être utilisés dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe. En revanche, les reins prélevés chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs continueront à ne pas pouvoir être utilisés.
- Les cœurs et les poumons prélevés chez des donneurs non porteurs de l'Ag HBs, et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive, pourront être utilisés dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe. De plus, 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.

V.2.1.2 **Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe**

Dans ce contexte dérogatoire, la décision de greffe ainsi que les stratégies de prise en charge thérapeutique, de suivi et de contrôle du patient avant sa greffe, peuvent dépendre de son statut VHB pré-greffe. Aussi, le statut VHB du candidat à la greffe devra, dans la mesure du possible, être connu avant la greffe.

Statut VHB pré-greffe du candidat à la greffe	Prise en charge pré-greffe
<i>Non immun</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager en cas d'urgence pour le patient. 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 est différée.
<i>Vacciné</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Le risque de transmission existe, mais est très faible si le donneur présente une sérologie anti-HBc positive associée à une sérologie anti-HBs positive, et faible si le donneur présente une sérologie anti-HBc positive isolée. Un contrôle du titre résiduel en anticorps anti-HBs pourra être effectué chez le patient avant sa greffe.
<i>Infection ancienne guérie</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Dans ce cas, il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendant du donneur). Un contrôle du titre résiduel en anticorps anti-HBs pourra être effectué chez le patient avant sa greffe.
<i>Sérologie anti-HBc positive isolée</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Dans ce cas, il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendant du donneur).
<i>Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Dans ce cas, il y a surtout un risque de réactivation virale chez le receveur (indépendamment du donneur). En effet, l'hépatite B pré-existante du receveur, peut être à l'origine d'une complication hépatique post-greffe, au point d'impacter sur sa survie post-greffe (par rapport aux receveurs non infectés avant la greffe). Cette aggravation de l'hépatite B initiale du receveur peut être liée à l'instauration du traitement immunosuppresseur de prévention du rejet de greffe. Aussi chez ces patients, il est nécessaire d'établir la sévérité de l'atteinte hépatique par une analyse histologique d'une biopsie hépatique, avant de prendre la décision de la greffe. Il est également préférable de savoir si le patient est en répllication virale active au moment de la greffe (statut ADN VHB). Si possible, il pourrait être nécessaire de distinguer la situation des patients en infection chronique, des patients en infection aiguë pour lesquels l'attente de la guérison, objectivée par la séroconversion anti-HBs, pourrait être l'un des critères à prendre en compte pour la décision de greffe.

¹¹⁸ Recommandations publiées dans le Bulletin Officiel n° 2004/27 du 28 juin au 4 juillet 2004

V.2.1.3 *Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs*

1) Détermination du titre en anticorps anti-HBs

Le titre en anticorps anti-HBs, avec lequel il n'est pas observé de contamination par infection naturelle, est estimé à 10-20 UI/L. Toutefois, la charge virale en VHB peut représenter environ 10^5 - 10^9 particules infectieuses par mL de sang, ce qui laisse suggérer une charge infectieuse résiduelle dans les organes, ceci d'autant plus que la greffe d'organes infectés constitue une voie d'entrée très efficace du virus, comparée à celle de l'infection nosocomiale.

Chez les sujets immunodéprimés, la réponse à la vaccination est très peu connue. Il existe des données démontrant que les sujets en hémodialyse sont de moins bons répondeurs que la population générale et les protocoles de vaccination sont adaptés en conséquence à ces sujets. Par ailleurs, il existe une tolérance à l'infection chez les sujets immunodéprimés qui s'atténue lors de la restauration (relative) de l'état immunitaire du patient qui subit alors l'expression clinique de la maladie.

La mesure du titre en anticorps anti-HBs apparaît comme la valeur la plus appropriée pour estimer la protection du receveur vis-à-vis d'un risque de transmission du virus de l'hépatite B.

En effet, en raison de leur qualité d'anticorps neutralisants, les anticorps anti-HBs contribuent d'eux mêmes à la protection vis-à-vis de l'infection. Par ailleurs, la réponse immunitaire humorale est peu touchée par les traitements immunosuppresseurs utilisés en greffe ce qui suggère une certaine persistance du titre en anticorps après la greffe. Enfin, l'immunité cellulaire étant très difficile à mesurer, le suivi du taux d'Anticorps anti-HBs comme témoin de la protection du receveur vis-à-vis d'une transmission de l'hépatite B est le plus approprié dans les protocoles dérogatoires.

Le foie du donneur étant le principal réservoir et lieu de réplication du virus, il est proposé de s'appuyer sur l'expérience de la greffe hépatique pour déterminer le seuil du titre en anticorps anti-HBs devant être obtenu, et pour établir les attitudes thérapeutiques et le suivi des receveurs à inclure dans les protocoles.

Aussi, dans le contexte des greffes dérogatoires, le titre requis en anticorps anti-HBs a été fixé arbitrairement à **100 UVL**, en tenant compte de l'expérience acquise en transplantation hépatique avec des donneurs présentant des marqueurs du VHB. Ce titre peut être obtenu après une seule injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs.

2) Détermination du suivi virologique à mettre en oeuvre

La recherche de l'ADN viral par PCR est un outil très utile pour suivre la réponse virologique d'un patient à une stratégie antivirale et pour identifier les cas avec faible réponse ou avec émergence d'une résistance au traitement. Toutefois, l'utilisation de ces tests en tant qu'outil diagnostique pour le dépistage d'une infection est plus délicate, en l'absence de test de détection moléculaire de l'ADN viral enregistré à l'Afssaps ou disposant d'un marquage CE pour cette finalité. En effet, les seuls tests enregistrés sont des tests de quantification de l'ADN viral destinés au suivi des patients connus comme étant déjà infectés par le VHB.

Les tests quantitatifs sont limités par le manque de standardisation des essais et des unités d'ADN viral ; Il subsiste une certaine hétérogénéité dans la sensibilité des techniques utilisées (« maison », industrielle avec des seuils de sensibilité variables) et il n'existe pas d'étalon international, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus avec les différentes trousse s.

Aussi, bien qu'étant très utile aux équipes de greffe dans le cadre des dérogations, la recommandation du monitoring de l'ADN du VHB par PCR est donc délicate. Les résultats obtenus devront être interprétés avec critique du fait du manque de recul sur la spécificité des réactifs utilisés.

En conséquence, la seule quantification de l'ADN viral n'est pas suffisante pour mettre en évidence une transmission.

Le suivi virologique des receveurs de greffons issus de donneurs présentant des marqueurs du VHB devra donc, également comprendre la détection de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc. Ce suivi pourrait être trimestriel et intensifié en cas de survenue d'événement clinique en faveur d'une transmission du VHB du donneur et/ou d'une réactivation du VHB du receveur.

3) Stratégies en fonction des différents statuts VHB pré-greffe des receveurs

Les stratégies post-greffe de prise en charge thérapeutique du receveur vont dépendre de son statut VHB pré-greffe, de la mesure du titre résiduel en Anticorps anti-HBs. Par ailleurs, elles sont évolutives puisqu'elles vont également dépendre des résultats du suivi virologique post-greffe. Pour mémoire, ce suivi devra comprendre la recherche de l'Antigène HBs, les anticorps anti-HBc et l'ADN viral. Par ailleurs, si justifié, le titre en Anticorps anti-HBs devra être contrôlé dans le cadre de ce suivi.

Statut VHB pré-greffe du receveur	Prise en charge post-greffe
<i>Non immun</i>	<p>Le receveur devra bénéficier d'une immunoprophylaxie passive par l'administration d'Immunoglobulines anti-HBs au long cours, en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L. Le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu à ce seuil de 100 UI/L. A distance de la greffe, une tentative de vaccination pourra être menée. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une infection par le VHB du donneur. Si nécessaire, un traitement antiviral devra être instauré.</p> <p>En dehors du contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs, le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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.</p>
<i>Vacciné</i>	<p>Le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé et maintenu au seuil de 100 UI/L, soit par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs, soit par une tentative de revaccination à distance de la greffe. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une infection par le VHB du donneur. Si nécessaire, un traitement antiviral devra être instauré.</p> <p>En dehors du contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs, le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN du VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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.</p>
<i>Infection ancienne guérie</i>	<p>En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche doit être la même que pour un receveur vacciné. Le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé et maintenu au seuil de 100 UI/L, soit par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs, soit par une tentative de vaccination à distance de la greffe. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur ou une réactivation du VHB du receveur. Si nécessaire, un traitement antiviral devra être instauré.</p> <p>En dehors du contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs, le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Antigène HBs devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur.</p>
<i>Sérologie anti-HBc positive isolée</i>	<p>Le receveur devra bénéficier, soit d'une immunoprophylaxie passive par l'administration d'Immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit d'un traitement antiviral, soit d'une association Immunoglobulines anti-HBs et antiviraux. En cas d'administration d'Immunoglobulines spécifiques anti-HBs, le titre résiduel en anticorps anti-HBs devra être contrôlé régulièrement (tous les trois mois) et maintenu au seuil de 100 UI/L. Une vaccination pourra être tentée à distance de la greffe lorsque l'immunosuppression aura diminué. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB ou une réactivation du VHB du receveur.</p> <p>Le suivi virologique comprenant un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB ou une réactivation du VHB du receveur, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs</i>	<p>La prise en charge thérapeutique du receveur devra principalement consister en une prophylaxie de la réactivation du VHB du receveur par l'administration d'antiviraux notamment. L'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs devra être accompagnée d'un contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs.</p> <p>Dans tous les cas, un suivi virologique trimestriel, comprenant un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR devra être mené à vie.</p>

V.2.2 Protocoles dérogatoires pour les transplantations hépatiques

Au plan du risque virologique, les transplantations hépatiques utilisant des donneurs porteurs de marqueurs du VHB se distinguent 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, comme cela a été montré chez des donneurs présentant un profil de guérison^{119, 120, 121}.

V.2.2.1 Qualification des donneurs de foie :

La qualification biologique des greffons vis-à-vis du risque de transmission du VHB constitue un examen réglementaire obligatoire pour l'utilisation des greffons.

Pour mémoire, les recommandations de l'Afssaps relatives à la qualification des "Organes Tissus Cellules" préconisent une recherche simultanée des marqueurs suivants : Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs.

Le risque de transmission du VHB est très élevé lorsque le donneur est porteur de l'Ag HBs. Ce risque existe également lorsque le donneur présente une sérologie anti-HBc positive isolée, et vraisemblablement à un moindre niveau, lorsque le donneur présente une sérologie anti-HBc positive associée à une sérologie anti-HBs positive.

Du fait de la disponibilité d'outils thérapeutiques préventifs de la transmission du VHB et de l'existence de traitements antiviraux utilisables au moment de la greffe, les experts sont favorables au recours des donneurs non porteurs de l'Ag HBs, mais présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive. En conséquence, les foies prélevés chez des donneurs non porteurs de l'Ag HBs, et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive, pourront être utilisés dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe. De plus, 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. Avec ces donneurs très à risque, une prophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux est recommandée.

V.2.2.2 Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe :

Dans ce contexte dérogatoire, la décision de greffe ainsi que les stratégies de prise en charge thérapeutique, de suivi et de contrôle du patient avant sa greffe, peuvent dépendre de son statut VHB pré-greffe. Aussi, le statut VHB du candidat à la greffe devra, dans la mesure du possible, être connu avant la greffe.

Statut VHB pré-greffe du candidat à la greffe	Prise en charge pré-greffe
Non immun	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Avec ces profils de donneurs, le risque de transmission du VHB existe et peut atteindre 10 à 20 % des cas si le donneur présente une sérologie anti-HBc positive associée à une sérologie anti-HBs positive. Il est de 50% si le donneur présente une sérologie anti-HBc positive isolée. Cependant, de nombreuses études ont montré qu'il pourrait être réduit à moins de 10 %, si le receveur était traité soit par des immunoglobulines anti-HBs, soit par des antiviraux, soit par la combinaison des deux.
Vacciné	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Il faut toutefois mesurer le titre résiduel en anticorps anti-HBs afin de contrôler l'immunité post-vaccinale.
Infection ancienne guérie	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Il faut toutefois mesurer le titre résiduel en anticorps anti-HBs. Au risque de transmission du VHB du donneur, s'ajoute le risque de réactivation du VHB du patient (indépendant du donneur) ¹²² .
Sérologie anti-HBc positive isolée	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Au risque de transmission du VHB du donneur, s'ajoute le risque de réactivation du VHB du patient (indépendant du donneur). Cette situation est à rapprocher, en dehors du risque de réactivation virale, de la situation des patients non immunisés.
Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager. Au risque de transmission du VHB du donneur, s'ajoute le risque de réactivation du VHB du patient (indépendant du donneur). Toutefois, cette situation est « relativement » favorable dans la mesure où ce profil de receveur devra dans tous les cas recevoir un traitement antiviral en prophylaxie de la réactivation virale.

¹¹⁹ Nobukazu Y, Takayuki N... Long term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003 ; 37(5) – 1172-79

¹²⁰ Lowell JA, Howard TK, White HM, Shenoy S, Huettner PC, Brennan DC, Peters MG. Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet*. 1995 Apr 29; 345(8957):1084-5.

¹²¹ Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki T, Hashimoto T, Manabe T, Ueda R, Mizokami M. Liver transplantation associated de novo hepatitis B virus infection: application of molecular evolutionary analysis. *Intervirology*. 2002;45(1):6-10.

¹²² Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viot V, Schmetz L, David MF, Arulnaden JL, Bismuth A, Reynes M, Bismuth H. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol*. 1997 Mar;26(3):517-26

V.2.2.3 *Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs :*

1) Détermination du titre en anticorps anti-HBs

voir paragraphe V.2.1.3

2) Détermination du suivi virologique à mettre en oeuvre

voir paragraphe V.2.1.3

3) Stratégies en fonction des différents statuts VHB pré-greffe des receveurs

Les stratégies de prise en charge thérapeutique post-greffe du receveur, vont dépendre de son statut VHB pré-greffe, de la mesure du titre résiduel en anticorps anti-HBs. Par ailleurs, elles sont évolutives puisqu'elles vont également dépendre des résultats du suivi virologique post-greffe. Pour mémoire, ce suivi devra comprendre la recherche de l'Antigène HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN viral. Par ailleurs, si justifié, le titre en Anticorps anti-HBs devra être contrôlé dans le cadre de ce suivi.

Statut VHB pré-greffe du receveur	Prise en charge post-greffe
<i>Non immun</i>	<p>Le receveur devra bénéficier, soit d'une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit d'un traitement antiviral, soit d'une association immunoglobulines anti-HBs et antiviraux. En cas d'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs, le titre résiduel en anticorps anti-HBs devra être contrôlé régulièrement (tous les trois mois) et maintenu au seuil de 100 UI/L. A distance de la greffe, une tentative de vaccination pourra être menée. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB.</p> <p>Le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Vacciné</i>	<p>Le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé et maintenu au seuil de 100 UI/L, soit par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs, soit par une tentative de re-vaccination à distance de la greffe. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une infection par le VHB du donneur. Si nécessaire, un traitement antiviral devra être instauré.</p> <p>En dehors du contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs, le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN du VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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.</p>
<i>Infection ancienne guérie</i>	<p>En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche doit être la même que pour un receveur vacciné. Le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé et maintenu au seuil de 100 UI/L, soit par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs, soit par une tentative de vaccination à distance de la greffe. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur ou une réactivation du VHB du receveur. Si nécessaire, un traitement antiviral devra être instauré.</p> <p>En dehors du contrôle trimestriel du titre en anticorps anti-HBs, le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Antigène HBs devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur.</p>
<i>Sérologie anti-HBc positive isolée</i>	<p>Le receveur devra bénéficier, soit d'une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit d'un traitement antiviral, soit d'une association immunoglobulines anti-HBs et antiviraux. En cas d'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs, le titre résiduel en anticorps anti-HBs devra être contrôlé régulièrement (tous les trois mois) et maintenu au seuil de 100 UI/L. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB ou une réactivation du VHB du receveur.</p> <p>Le suivi virologique comprenant un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB ou une réactivation du VHB du receveur, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs</i>	<p>La prise en charge thérapeutique du receveur devra principalement consister en une prophylaxie de la réactivation du VHB du receveur par l'administration d'antiviraux notamment. Si l'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs est nécessaire, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement.</p> <p>Dans tous les cas, un suivi virologique comprenant un monitoring de l'Antigène HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie.</p>

V.2.3

Protocoles dérogatoires pour les greffes de MO, CSP, CMN et sang de cordon

V.2.3.1

Qualification des donneurs de MO, CSP, CMN et sang de cordon :

La qualification biologique des greffons vis-à-vis du risque de transmission du VHB constitue un examen réglementaire obligatoire pour l'utilisation des greffons. Les recommandations de l'Afssaps relatives à la qualification des "Organes Tissus Cellules" préconisent une recherche simultanée des marqueurs suivants : Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs. Dans le cadre des dérogations, il est également envisageable de compléter cette qualification courante, par la recherche du génome viral par biologie moléculaire, dans le sérum des donneurs de CSH et de CMN, avec toutefois les réserves exprimées sur la sensibilité des techniques.

Statut VHB du donneur	Détermination des protocoles
<i>Non porteur de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie positive anti-HBs</i>	Avec ces deux profils de donneurs, le risque de transmission du VHB à l'occasion d'une greffe de cellules est vraisemblablement faible, mais non exclu ¹²³ . Du fait de la disponibilité d'outils thérapeutiques en prévention de la transmission du virus de l'hépatite B et de l'existence de traitements antiviraux utilisables au moment de la greffe, les experts sont favorables au recours à ce profil de donneurs. En conséquence, les cellules ¹²³ prélevées chez des donneurs non porteurs de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie anti-HBs positive pourront être utilisées dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe.
<i>Porteur de l'Ag HBs</i>	Le recours à des fichiers de donneurs internationaux augmente les possibilités d'appariement et il est actuellement possible de trouver des donneurs compatibles pour 50 à 60 % des patients. Toutefois, 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 limitées et les experts sont favorables au recours à ce profil de donneur, pour ces situations rares. Cette recommandation s'appuie sur le fait que, dans le cadre des protocoles dérogatoires, cette prise de risque virologique pourrait être contrôlée par une prise en charge immunoprophylactique et antivirale <u>systématique</u> du receveur et un suivi virologique permettant d'ajuster cette prise en charge. En conséquence, les cellules ¹²³ prélevées chez des donneurs porteurs de l'Ag HBs pourront être utilisées dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe dans des situations d'urgences où le choix du greffon se limite à un donneur unique.

V.2.3.2

Prise en charge thérapeutique, suivi et contrôle du patient en attente de greffe

Dans ce contexte dérogatoire, la décision de greffe, ainsi que les stratégies de prise en charge thérapeutique, de suivi et de contrôle du patient avant la greffe peuvent dépendre du statut VHB du donneur et du statut VHB pré-greffe du patient. Aussi, le statut VHB du candidat à la greffe devra, dans la mesure du possible, être connu avant la greffe.

Statut VHB du donneur	Détermination des protocoles
<i>Non porteur de l'Ag HBs et présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie positive anti-HBs</i>	Un protocole dérogatoire pourra s'envisager pour tout statut sérologique/virologique VHB pré-greffe du patient. Pour les patients qui étaient vaccinés avant la greffe, il pourrait être nécessaire de contrôler le titre résiduel en anticorps anti-HBs, afin de suivre l'immunité post-vaccinale. Pour les patients immunisés par une infection ancienne guérie avant la greffe, il pourrait être nécessaire de contrôler le titre résiduel en anticorps anti-HBs. Pour les patients présentant une sérologie anti-HBc positive isolée, le risque de réactivation virale pourrait s'ajouter au risque de transmission du VHB. Pour les patients porteurs de l'Ag HBs avant la greffe, le risque de réactivation virale s'ajoute au risque de transmission du VHB. La présence d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique chez le patient pourrait contre-indiquer la greffe. Aussi, il pourrait être utile de pratiquer une biopsie du foie du patient et de disposer de son statut ADN-VHB avant sa greffe. Dans la mesure du possible, la situation des patients en infection chronique devrait être distinguée, de celle des patients en infection aiguë pour lesquels l'attente de la guérison objectivée par la séroconversion anti-HBs, pourrait être un des critères à prendre en compte pour la décision de greffe.

¹²³ Cellules souches hématopoïétiques (MO, CSP, sang de cordon) et CMN du sang

Statut VHB du donneur	Détermination des protocoles
<i>Porteur de l'Ag HBs</i>	<p>Un protocole dérogatoire pourra s'envisager pour tout statut sérologique/virologique VHB pré-greffe du patient. Toutefois, du fait du risque élevé de transmission du VHB avec ces donneurs, ces protocoles devront être restreints aux situations d'urgence dans lesquelles le choix du greffon se limite à un donneur unique.</p> <p>Pour les patients qui étaient vaccinés avant la greffe, il pourrait être nécessaire de contrôler le titre résiduel en anticorps anti-HBs, afin de suivre l'immunité post-vaccinale.</p> <p>Pour les patients immunisés par une infection ancienne guérie avant la greffe, il pourrait être nécessaire de contrôler le titre résiduel en anticorps anti-HBs.</p> <p>Pour les patients présentant une sérologie anti-HBc positive isolée, le risque de réactivation virale pourrait s'ajouter au risque de transmission du VHB.</p> <p>Pour les patients porteurs de l'Ag HBs avant la greffe, le risque de réactivation virale s'ajoute au risque de transmission du VHB. La présence d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique chez le patient pourrait contre-indiquer la greffe. Aussi, il pourrait être utile de pratiquer une biopsie du foie du patient et de disposer de son statut ADN-VHB avant sa greffe.</p>

V.2.3.3 Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs

1) Détermination du titre en anticorps anti-HBs

voir paragraphe **V.2.1.3**

Comme pour les organes, il pourrait être proposé de s'appuyer sur l'expérience acquise en transplantation hépatique pour déterminer le seuil du titre en anticorps anti-HBs devant être obtenu, et pour établir les attitudes thérapeutiques et le suivi des receveurs à indure dans les protocoles. Aussi, le titre requis en anticorps anti-HBs pourrait être fixé arbitrairement à **100 UI/L** dans le contexte des protocoles dérogatoires de greffe de CSH et de CMN. Ce titre peut être obtenu après une seule injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs.

2) Détermination du suivi virologique à mettre en oeuvre

voir paragraphe **V.2.1.3**

Pour mémoire, ce suivi devra comprendre, la recherche de l'ADN viral par PCR, la détection de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBc. Ce suivi pourrait être trimestriel et intensifié en cas de survenue d'événement clinique en faveur d'une transmission du VHB du donneur et/ou d'une réactivation du VHB du receveur. Si justifié, un contrôle du titre en Anticorps anti-HBs devra être pratiqué dans le cadre de ce suivi.

3) Stratégies en fonction des différents statuts VHB pré-greffe des receveurs

Les stratégies post-greffe de prise en charge thérapeutique du receveur peuvent dépendre à la fois du statut VHB du donneur et du statut VHB pré-greffe du receveur. Par ailleurs, elles sont évolutives puisqu'elles vont également dépendre des résultats du suivi virologique post-greffe.

**Donneurs non porteurs de l'Ag HBs
(présentant une sérologie anti-HBc positive, isolée ou associée à une sérologie positive anti-HBs)**

Statut VHB pré-greffe du receveur	Prise en charge post-greffe
<i>Non immun</i>	<p>Ces greffés pourront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. La prise en charge thérapeutique devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB.</p> <p>En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Vacciné</i>	<p>Ces greffés pourront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. La prise en charge thérapeutique devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB.</p> <p>En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Infection ancienne guérie</i>	<p>En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche doit être la même que pour les receveurs vaccinés.</p>
<i>Sérologie anti-HBc positive isolée</i>	<p>Ces greffés recevoir soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L soit des traitements antiviraux soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. A distance de la greffe, une tentative de vaccination pourra être menée. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur ou une réactivation du VHB du receveur.</p> <p>En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique comprenant un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie. Pour les raisons invoquées plus haut, 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. De même, en cas d'événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB ou une réactivation du VHB du receveur, le suivi virologique pourra s'intensifier en conséquence.</p>
<i>Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs</i>	<p>La prise en charge thérapeutique du receveur devra principalement consister en une prophylaxie de la réactivation du VHB du receveur par l'administration d'antiviraux notamment. Dans tous les cas, un suivi virologique devra être mené à vie.</p>

Donneurs porteurs de l'Ag HBs

Avec ces donneurs, les experts recommandent une prise en charge thérapeutique systématique des receveurs.

Statut VHB pré-greffe du receveur	Prise en charge post-greffe
<i>Non immun</i>	Ces greffés devront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur. En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Antigène HBs devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur.
<i>Vacciné</i>	Ces greffés devront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur. En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique devra également comprendre un monitoring de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois. Pour les raisons invoquées plus haut, un résultat d'ADN VHB positif, surtout en l'absence d'Antigène HBs devra être interprété de façon critique et vérifié sur un prélèvement ultérieur.
<i>Infection ancienne guérie</i>	En l'absence de données sur la solidité de l'immunité acquise par un contact ancien avec le virus, l'approche devra être la même qu'avec le receveur vacciné.
<i>Sérologie anti-HBc positive isolée</i>	Ces greffés devront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. La prise en charge thérapeutique du receveur devra s'adapter aux événements cliniques et biologiques suggérant une transmission du VHB du donneur ou une réactivation du VHB du receveur. A distance de la greffe, une tentative de vaccination pourra être menée. En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique comprenant un monitoring de l'Antigène HBs des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie . Pour les raisons invoquées plus haut, 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.
<i>Porteur aigu ou chronique de l'Ag HBs</i>	Ces greffés devront recevoir, soit une immunoprophylaxie passive par l'administration d'immunoglobulines anti-HBs au long cours en vue de l'obtention d'un titre de 100 UI/L, soit des traitements antiviraux, soit une association d'immunoglobulines anti-HBs et d'antiviraux. Le traitement antiviral après la greffe est important pour diminuer le risque de réactivation virale. En cas d'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs, le titre en anticorps anti-HBs devra être contrôlé trimestriellement et maintenu au seuil de 100 UI/L. Le suivi virologique comprenant un monitoring de l'Antigène HBs des anticorps anti-HBc et de l'ADN VHB par PCR tous les trois mois devra être mené à vie . Pour les raisons invoquées plus haut, 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.

V.3. CONDITIONS SPECIFIQUES POUR LES DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VHC

Pour mémoire pour les organes solides, le profil sérologique et virologique du patient vis-à-vis du VHC a été retenu comme un critère déterminant pour son inclusion/exclusion dans les protocoles dérogatoires de greffe utilisant des donneurs anti-VHC positifs. Par ailleurs, 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 le greffe hépatique dans la mesure où le foie du donneur est le principal réservoir et lieu de réplication du VHC.

Pour mémoire pour les CSH et les CMN, les experts ont préconisé que les différents protocoles dérogatoires soient déterminés conjointement par le profil virologique du donneur et par la situation clinique du patient, en l'état actuel des données scientifiques. Devant la possibilité d'instaurer une thérapeutique chez les receveurs, le profil virologique et sérologique du patient avant la greffe n'a donc pas été pris en compte pour déterminer les différents protocoles, à l'inverse de ce qui a été fait pour les protocoles dérogatoires de greffe des organes solides. Les possibilités thérapeutiques antivirales et l'apport des différents outils (biopsie hépatique, tests virologiques ...) pour la qualification des donneurs, la qualification des patients en attente de greffe et le suivi des receveurs ont été discuté dans le paragraphe V.3.3 qui suit.

Pour les protocoles dérogatoires visant les organes, les recommandations de suivi des receveurs découlent en grande partie du rapport rédigé par le Professeur Didier Samuel, membre de ce groupe d'experts¹²⁴.

V.3.1 Protocoles dérogatoires pour les transplantations rénale, cardiaque et pulmonaire

Les experts ont préconisé que la mise en place de protocoles dérogatoires utilisant des reins, cœurs, poumons issus de donneurs anti-VHC positifs soit restreinte aux patients eux mêmes anti-VHC positifs avant la greffe et se trouvant devant un besoin immédiat de greffe.

De plus, les experts ont préconisé que ces greffons soient attribués uniquement aux patients en phase de réplication virale au niveau sérique au moment de la greffe (PCR positive).

En l'absence d'outils thérapeutiques satisfaisants dans le contexte des greffes, seuls les apports des différents outils (biopsie hépatique, sérologie, PCR, biochimie...) pour la qualification des donneurs, pour la qualification des patients en attente de greffe et pour le suivi des receveurs après la greffe ont été discutés dans le cadre de la mise en place de ces protocoles dérogatoires.

V.3.1.1 **Qualification des donneurs de reins, cœur, poumons :**

1) Sérologie anti-VHC du donneur

La sérologie anti-VHC du donneur constitue un examen réglementaire obligatoire pour la qualification biologique des donneurs d'organes. Les organes issus de donneurs anti-VHC positifs ne pourront être utilisés que dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe.

2) Détection de l'ARN viral chez le donneur

Parmi les sujets séropositifs pour VHC, on estime la proportion de ceux qui sont virémiques à 70-80%.

La détection de l'ARN viral chez le donneur doit être déterminée. Aussi est-il nécessaire de prévoir la conservation d'échantillons de sérum du donneur pour réaliser ce type d'analyse.

En 2004, la recherche de l'ARN viral sérique ne peut pas être réalisée en urgence dans le cadre de la qualification biologique des organes. En effet, le temps nécessaire au rendu des résultats n'est pas compatible avec les délais impartis pour le prélèvement et la greffe de l'organe.

Toutefois, cette information est importante pour les greffeurs qui auront recours à ce type de donneurs dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe :

- Une non détection de l'ARN du VHC par PCR dans le sérum signe l'absence de réplication virale chez le donneur au niveau sérique et est en faveur d'une infection guérie. Néanmoins, devant la possibilité de fluctuations de l'ARN du VHC sérique, la guérison est difficile à établir formellement en l'absence de données sur l'historique de l'infection du donneur.
- Une détection de l'ARN du VHC par PCR chez le donneur signifie que son infection avait évolué vers la chronicité.

Bien qu'étant sans valeur décisionnelle pour la greffe, la détection de l'ARN viral chez le donneur est une information indispensable, même si l'information parvient a posteriori de la greffe, pour évaluer le risque de contamination du receveur (très faible en cas de détection négative, élevé en cas de détection positive). Bien que la charge virale ne soit pas obligatoirement prédictive de l'infectiosité du greffon, il est recommandé de quantifier la charge virale en cas de détection positive de l'ARN ; cette information pourra être utile d'un point de vue rétrospectif dans l'analyse des résultats du suivi des receveurs indus dans les protocoles.

¹²⁴ Avis du Professeur Didier Samuel sur les demandes de dérogations pour les organes infectés par le VHB ou le VHC – 1^{er} juillet 2003

3) Détermination du génotype du VHC du donneur

Il existe une grande variabilité génétique du VHC, notamment du fait d'un taux d'erreurs élevé au cours de la réplication de l'ARN en raison de l'absence de fonction correctrice de l'ARN polymérase virale¹²⁵. Selon le degré de divergence entre les séquences nucléotidiques des souches, un classement en 6 génotypes (numérotés de 1 à 6) et en de nombreux sous-types (identifiés par des lettres minuscules) a été proposé. Des isolats présentant au moins 70 % d'identité appartiennent au même génotype. Au sein d'un génotype, les souches ayant plus de 85 % d'identité appartiennent au même sous-type. Il existe des différences importantes de réponse à l'Interféron en fonction des génotypes.

Des échantillons de sérum du donneur devront être conservés (à une température inférieure ou égale à -70°C) pour déterminer le génotype de la souche du donneur et pour permettre plus largement de déterminer la séquence de différentes régions du génome viral.

Ces informations seront utiles pour identifier laquelle de la souche du donneur ou de la souche initiale du receveur devient prédominante et pour mettre en évidence d'éventuelles recombinaisons entre les souches.

4) Biopsie hépatique du donneur

Il est indispensable de disposer d'un fragment du foie du donneur pour pouvoir pratiquer une analyse histologique de la pathologie hépatique du donneur. Bien que toujours disponibles a posteriori de la greffe, ces résultats ont un intérêt informatif essentiel. Ils serviront à établir la sévérité de l'atteinte hépatique du donneur et à affiner le suivi virologique et histologique du receveur.

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 est souhaitable de disposer de prélèvement non fixé et congelé en azote liquide et de prélèvement fixé.

5) Intérêt d'une biothèque et d'une sérothèque des donneurs utilisés dans les protocoles

Comme cela vient d'être expliqué ci-dessus, il est nécessaire de conserver des échantillons biologiques du donneur (sérum et biopsie hépatique).

Outre leur intérêt pour effectuer les examens énumérés précédemment, 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.

A terme, l'analyse de ces données pourra conduire à préciser ou à modifier les recommandations émises au démarrage des protocoles dérogatoires.

V.3.1.2 **Qualification du patient en attente de greffe**

1) Sérologie anti-VHC et détection de l'ARN du VHC du patient en attente de greffe

Ces deux informations sont déterminantes pour l'inclusion des patients en attente de greffe dans les protocoles dérogatoires utilisant des donneurs anti-VHC positifs.

En effet, seuls les patients étant eux-mêmes porteurs d'une hépatite C chronique (anti-VHC positifs et PCR positive) pourront être inclus dans les protocoles dérogatoires.

Dans la mesure où l'ARN du VHC ne peut pas être testé en urgence, cela suppose que la virémie des patients séropositifs pour VHC soit surveillée régulièrement en pré-greffe de manière à disposer d'une information récente (moins de 6 mois) sur l'existence ou non d'une virémie positive. En cas de virémie positive, une quantification de la charge virale est nécessaire pour une bonne évaluation ultérieure.

2) Détermination du génotype du VHC du patient en attente de greffe

La détermination du génotype du VHC du patient avant la greffe sera nécessaire pour suivre l'évolution respective des populations virales du donneur et du receveur chez ce dernier en post-greffe.

3) Biopsie hépatique du patient en attente de greffe

Il pourrait être intéressant de disposer systématiquement d'une biopsie hépatique en pré-greffe chez le receveur afin de pouvoir suivre l'évolution de l'histologie hépatique, une fois que le receveur a été greffé. Néanmoins, compte tenu du caractère pas nécessairement anodin de la biopsie hépatique chez un patient en instance de transplantation, il ne paraît pas raisonnable d'exiger de disposer d'une biopsie en pré-greffe pour inclure un patient dans un protocole dérogatoire. On doit néanmoins fortement recommander la biopsie chaque fois que le bénéfice l'emporte sur le risque et que le patient est consentant.

¹²⁵ ANAES- conférence de consensus de janvier 1997 intitulée « Hépatite C : dépistage et traitement » (actualisation de février 2001)

V.3.1.3 Suivi post-greffe des receveurs

Les patients doivent être suivis régulièrement au plan virologique et au plan histologique.

1) Suivi virologique du receveur (détection de l'ARN du VHC et détermination du génotype)

La recherche d'une virémie doit être contrôlée périodiquement par méthode quantitative.

Un suivi du génotype viral doit être effectué afin de déterminer lequel du génotype du donneur ou du receveur prend l'ascendant sur l'autre.

De plus, des recombinaisons entre les souches de donneur et du receveur, de même que l'étude des quasi-espèces pourront être analysées dans des laboratoires de virologie spécialisés.

2) Suivi histologique du receveur

Une biopsie hépatique doit être effectuée de manière régulière afin de connaître l'évolution de la pathologie initiale du receveur d'un organe issu d'un donneur anti-VHC positif, et soumis à un traitement immunosuppresseur de prévention du rejet de greffe.

V.3.2 Protocoles dérogatoires pour les transplantations hépatiques

Les experts ont préconisé que la mise en place de protocoles dérogatoires utilisant des foies issus de donneurs anti-VHC positifs soit restreinte aux patients eux-mêmes séropositifs pour le VHC avant la greffe et se trouvant devant un besoin immédiat de greffe.

De plus, les experts ont préconisé que ces greffons soient attribués uniquement à des patients en répliation virale au moment de la greffe (PCR positive).

Devant les difficultés thérapeutiques antivirales dans le contexte des greffes, seuls les apports des différents outils (biopsie hépatique, sérologie, PCR...) pour la qualification des donneurs, pour la qualification des patients en attente de greffe et pour le suivi des receveurs après la greffe ont été discutés dans le cadre de la mise en place de ces protocoles dérogatoires.

V.3.2.1 Qualification des donneurs de foie

1) Sérologie anti-VHC du donneur

La sérologie anti-VHC du donneur constitue un examen réglementaire obligatoire pour la qualification biologique des donneurs d'organes. Les organes issus de donneurs anti-VHC positifs ne pourront être utilisés que dans le cadre strict des protocoles dérogatoires de greffe.

2) Détection de l'ARN viral chez le donneur

Parmi les sujets séropositifs pour VHC, on estime la proportion de ceux qui sont virémiques à 70-80%.

La détection de l'ARN viral chez le donneur doit être déterminée. Aussi est-il nécessaire de prévoir la conservation d'échantillons de sérum du donneur pour réaliser ce type d'analyse.

En 2004, la recherche de l'ARN viral sérique ne peut pas être réalisée en urgence dans le cadre de la qualification biologique des organes. En effet, le temps nécessaire au rendu des résultats n'est pas compatible avec les délais impartis pour le prélèvement et la greffe de l'organe.

Toutefois, cette information est importante pour les greffeurs qui auront recours à ce type de donneurs dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe :

- Une non détection de l'ARN du VHC par PCR dans le sérum signe l'absence de répliation virale chez le donneur au niveau sérique et est en faveur d'une infection guérie. Néanmoins, devant la possibilité de fluctuations de l'ARN du VHC sérique, la guérison est difficile à établir formellement en l'absence de données sur l'historique de l'infection du donneur.
- Une détection de l'ARN du VHC par PCR chez le donneur signifie que son infection avait évolué vers la chronicité.

Bien qu'étant sans valeur décisionnelle pour la greffe, la détection de l'ARN viral chez le donneur est une information indispensable, même si l'information parvient a posteriori de la greffe, pour évaluer le risque de contamination du receveur (très faible en cas de détection négative, élevé en cas de détection positive). Bien que la charge virale ne soit pas obligatoirement prédictive de l'infectiosité du greffon, il est recommandé de quantifier la charge virale en cas de détection positive de l'ARN ; cette information pourra être utile d'un point de vue rétrospectif dans l'analyse des résultats du suivi des receveurs indus dans les protocoles.

3) Détermination du génotype du VHC du donneur

Des échantillons de sérum du donneur devront être conservés (à une température inférieure ou égale à -70°C) pour déterminer le génotype de la souche du donneur et pour permettre plus largement de déterminer la séquence de différentes régions du génome viral.

Ces informations seront utiles pour identifier laquelle de la souche du donneur ou de la souche initiale du receveur devient prédominante et pour mettre en évidence d'éventuelles recombinaisons entre les souches.

4) Biopsie hépatique du foie du donneur

Il est indispensable de pratiquer une analyse histologique extemporanée du foie qui va être greffé.

Les résultats de l'analyse extemporanée devront parvenir avant la greffe pour vérifier l'absence d'hépatite C chronique sévère chez le donneur :

- un foie issu d'un donneur atteint d'une hépatite C chronique sévère sera rejeté ;
- un foie issu d'un donneur atteint d'une hépatite C minime pourra être utilisé.

Par ailleurs, à des fins d'analyses rétrospectives, la biopsie hépatique devra également comprendre un fragment non fixé congelé en azote liquide pour conservation en biothèque.

5) Documentation de la maladie hépatique du donneur

Dans la mesure où elle est disponible, cette information pourra être utile pour entreprendre le suivi virologique et histologique du receveur.

6) Intérêt d'une biothèque et d'une sérothèque des donneurs utilisés dans les protocoles

voir : 5) du § V.3.1.1

V.3.2.2 Qualification du patient en attente de greffe

1) Sérologie et détection de l'ARN du VHC du patient en attente de greffe

Ces deux informations sont déterminantes pour l'inclusion des patients en attente de greffe dans les protocoles dérogatoires.

En effet, seuls les patients étant eux-mêmes porteurs d'une hépatite C chronique (anti-VHC positifs et PCR positive) pourront être indus dans les protocoles dérogatoires.

Dans la mesure où l'ARN du VHC ne peut pas être testé en urgence, cela suppose que la virémie des patients séropositifs pour VHC soient surveillée régulièrement en pré-greffe de manière à disposer d'une information récente (moins de 6 mois) sur l'existence ou non d'une virémie positive. En cas de virémie positive, une quantification de la charge virale est nécessaire pour une bonne évaluation ultérieure.

2) Détermination du génotype du VHC du patient en attente de greffe

La détermination du génotype du VHC du patient avant la greffe sera nécessaire pour suivre l'évolution respective des populations virales du donneur et du receveur chez ce dernier en post-greffe.

V.3.2.3 Suivi post greffe des receveurs

En l'absence de moyens protecteurs vis-à-vis de la récurrence de l'infection VHC, la ré-infection hépatique est quasi-constante. Le point central de la mise en place des protocoles de greffe hépatique est donc le suivi virologique et histologique des transplantés hépatiques.

1) Suivi virologique du receveur (détection de l'ARN du VHC et détermination du génotype)

La recherche d'une virémie doit être contrôlée périodiquement par méthode quantitative.

Un suivi du génotype viral doit être effectué afin de déterminer lequel du génotype du donneur ou du receveur prend l'ascendant sur l'autre.

De plus, des recombinaisons entre les souches de donneur et du receveur, de même que l'étude des quasi-espèces pourront être analysées dans des laboratoires de virologie spécialisés.

2) Suivi histologique du receveur

Le suivi de l'analyse histologique du foie doit être systématique à partir de biopsies itératives pratiquées à intervalle régulier afin de connaître l'évolution de l'infection VHC au niveau hépatique chez un receveur présentant un triple facteur de risque vis à vis du VHC : (i) infection VHC antérieure à la greffe, (ii) greffon hépatique potentiellement infecté et (iii) mise en place d'un traitement immunosuppresseur de prévention du rejet de greffe.

V.3.3 Protocoles dérogatoires pour les greffes de MO, CSP, CMN et sang de cordon

En ce qui concerne la mise en œuvre proprement dite des protocoles, les experts ont estimé que les différents outils virologiques, histologiques qui avaient été discutés pour la greffe d'organes solides peuvent être adaptés à la situation de la greffe de cellules hématopoïétiques.

Toutefois, la possibilité d'une prise en charge thérapeutique des receveurs de MO, CSP, sang de cordon et CMN doit être ajoutée à ces outils de suivi. De plus, plusieurs différences ressortent du fait des circonstances de prélèvement des donneurs (vivants versus décédés dans le compte-rendu précédent).

V.3.3.1 Qualification des donneurs de MO, CSP, CMN et sang de cordon

1) Sérologie anti-VHC du donneur

La sérologie anti-VHC du donneur constitue un examen réglementaire obligatoire pour la qualification biologique des greffons. Les cellules (MO, CSP, sang de cordon et CMN) prélevées chez des donneurs anti-VHC positifs ne pourront être utilisées que dans les conditions strictes des protocoles dérogatoires de greffe.

Pour mémoire, les critères déterminants retenus pour l'inclusion/exclusion d'un patient dans des protocoles dérogatoires utilisant des donneurs 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 :

- Lorsque le donneur 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), il peut être envisagé dans des protocoles dérogatoires de greffe si nécessaire.
La nécessité de la greffe dans ces conditions sera estimée en prenant compte de l'urgence pour le patient et du caractère possiblement unique du donneur.
- Lorsque que le donneur est virémique donc lorsque la transmission du VHC du donneur au receveur est quasi-certaine, il peut être envisagé des protocoles dérogatoires si nécessaire. La nécessité de la greffe dans ces conditions sera estimée en prenant en compte l'urgence pour le patient et le caractère possiblement unique du donneur. De plus avec ces donneurs, les protocoles dérogatoires ne pourront être envisagés que dans des indications de greffe très limitées émanant d'un consensus des greffeurs (expertise de la SFGM pour avoir une liste des indications soumises à ces avis d'experts).

2) Détection de l'ARN viral chez le donneur

Une non détection de l'ARN du VHC par PCR dans le sérum signe l'absence de répllication virale chez le donneur au niveau sérique et est en faveur d'une infection guérie. En cas de résultat négatif, un second test devra être pratiqué en respectant un délai de 15 jours entre les deux contrôles pour pouvoir conclure de manière certaine à une absence de virémie chez le donneur.

Une détection de l'ARN du VHC par PCR chez le donneur signifie que son infection a évolué vers la chronicité.

La détection de l'ARN viral chez le donneur sera une information indispensable pour évaluer le risque de transmission du VHC du donneur au receveur (très faible en cas de détection négative, quasi-certaine en cas de détection positive, le VHC étant présent dans les CSH).

Puisque cette information sera connue avant la greffe, elle conditionnera, conjointement avec l'indication de greffe, l'inclusion/exclusion d'un patient dans les protocoles dérogatoires (voir plus haut).

3) Détermination du génotype du VHC du donneur

Des échantillons de sérum du donneur devront être conservés pour déterminer le génotype de la souche du donneur et pour permettre plus largement de déterminer la séquence de différentes régions du génome viral.

Si le patient en attente de greffe est porteur du VHC avant sa greffe, la détermination du génotype du donneur pourra être utile pour identifier laquelle de la souche du donneur ou de la souche initiale du receveur devient prédominante et pour mettre en évidence d'éventuelles recombinaisons entre les souches.

4) Biopsie hépatique du donneur

Une biopsie hépatique du donneur pourrait être très utile pour établir la sévérité de son atteinte hépatique et pour affiner le suivi virologique et histologique du receveur.

Toutefois, compte tenu du caractère pas nécessairement anodin de l'acte chirurgical de la biopsie hépatique, il ne paraît pas envisageable d'exiger de disposer de fragments hépatiques du donneur. Cette décision devra être prise au cas par cas, chez des donneurs consentants, en tenant compte du bénéfice escompté de l'examen pour le receveur et du risque de l'acte pour le donneur.

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.

Par ailleurs, à des fins d'analyses rétrospectives, la biopsie hépatique pourra également comprendre un fragment non fixé congelé en azote liquide pour conservation en biothèque.

5) Documentation de la maladie hépatique du donneur

Dans la mesure où elle est disponible, cette information pourra être utile pour entreprendre le suivi virologique et histologique du receveur.

6) Intérêt d'une biothèque et d'une sérothèque des donneurs utilisés dans les protocoles

La conservation d'échantillons biologiques du donneur (sérum et biopsie hépatique le cas échéant) pourrait d'une part, permettre la réalisation d'examen complémentaires non pratiqués avant la greffe et d'autre part, servir à des investigations rétrospectives au vu des événements observés à long terme chez les receveurs, à l'occasion de leur suivi virologique et histologique. A terme, l'analyse de ces données pourrait conduire à préciser ou à modifier les recommandations émises au démarrage des protocoles dérogatoires.

V.3.3.2 **Qualification du patient en attente de greffe**

1) Sérologie anti-VHC et détection de l'ARN du VHC du patient en attente de greffe

La présence d'une hépatite C chronique pré-existante sans atteinte hépatique sévère ne constitue pas une contre-indication à la greffe et elle a peu d'effet à court terme chez le sujet greffé^{126,127,128}. Toutefois, la répllication du VHC peut être significativement augmentée par l'immunosuppression¹²⁷. De plus, à long terme, l'infection par le VHC peut être à l'origine de complications telles que la cirrhose ou l'insuffisance hépatique et impacter sur la morbi-mortalité des receveurs, même si l'infection par le VHC n'est pas la seule cause possible de complications hépatiques après la greffe de moelle (l'étiologie de l'atteinte hépatique est souvent multi-factorielle, maladie du greffon contre l'hôte au niveau hépatique, hépatotoxicité des chimiothérapies, hépatite C chronique, surcharge en fer)^{129,130}.

L'évolution comparative d'une hépatite C entre deux groupes de patients contaminés par la même souche virale à l'occasion de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, l'un renfermant des sujets immunocompétents et l'autre des sujets immunodéprimés montre que l'immunodéficience est un mauvais facteur pronostic de l'évolution d'une infection par le VHC et que seuls un minorité des patients immunodéprimés ont produit des anticorps malgré la détection d'ARN viral au niveau sérique¹³¹.

Aussi, il est important de dépister les candidats potentiels à la greffe et les donneurs pour pouvoir mettre en place une prise en charge thérapeutique et un suivi virologique adaptés, dans le cadre des protocoles dérogatoires de greffe utilisant des donneurs anti-VHC positifs.

La prévalence de l'infection dans la population des receveurs de moelle peut être sous-estimée du fait du caractère inapproprié de la recherche d'anticorps chez ces sujets¹²⁸. En effet, le dépistage sérologique peut être inefficace chez les sujets immunodéprimés comme les patients atteints de pathologies hématologiques malignes et il est préférable pour ces patients de rechercher la présence du virus par un dépistage génomique viral^{127,128}.

La connaissance du statut PCR du patient avant la greffe pourra permettre par exemple une meilleure interprétation des anomalies de la fonction hépatique qui pourraient être observées après la greffe¹²⁸.

Ceci suppose que la virémie des patients anti-VHC positifs soit surveillée régulièrement en pré-greffe de manière à disposer d'une information récente (moins de 6 mois) sur l'existence ou non d'une virémie au moment de la greffe. En cas de virémie positive, une quantification de la charge virale est nécessaire pour une bonne évaluation ultérieure.

¹²⁶ Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, Cassibba V, Rotoli B, Morra E, Majolino I, Alberti A, Bacigalupo A; Italian Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Feb;31(4):295-300.

¹²⁷ Locasciulli A, Alberti A. Hepatitis B and hepatitis C virus infections in stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 1999 Oct;35(3-4):255-60. *Revue*

¹²⁸ Strasser SI, Mc Donald GB. Hepatitis viruses and haematopoietic cell transplantation : A guide to patient and donor management. *Blood.* 1999 Feb 15;93(4):1127-36.

¹²⁹ Kim BK, Chung KW, Sun HS, Suh JG, Min WS, Kang CS, Sim SI, Shin WS, Kim CC. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jul ;26(2):193-7.

¹³⁰ Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, Garcia A, Figuera A, Gomez-Garcia de Soria VGG, Moreno R, Fernandez-Ranada JM. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Sep;26(6):649-55.

¹³¹ Rossi G, Tucci A, Cariani E, Ravaggi A, Rossini A, Radaeli E ; Outbreak of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hematologic Disorders Treated With Intravenous Immunoglobulins : Different Prognosis According to the Immune Status *Blood* 1997 90: 1309-1314

2) Détermination du génotype du VHC du patient en attente de greffe

Chez les patients porteurs du VHC, il sera nécessaire de déterminer le génotype viral pour pouvoir suivre l'évolution respective des populations virales du donneur et du receveur en post-greffe dans le cadre des protocoles dérogatoires.

3) Biopsie hépatique du patient en attente de greffe

Chez les patients déjà infectés par le VHC avant la greffe, une biopsie hépatique peut être nécessaire afin de déterminer le stade de l'atteinte hépatique avant de prendre la décision de greffe. Les patients atteints de cirrhose ou de fibrose hépatiques importantes avant la greffe ne devraient pas être soumis à de fortes doses de médicaments immunosuppresseurs ou une greffe de moelle à cause du risque important de VOD sévère¹²⁹.

Par ailleurs, cet examen avant la greffe pourrait permettre de suivre l'évolution de l'histologie hépatique après la greffe, d'autant plus important dans le cadre des protocoles dérogatoires où les donneurs utilisés seront porteurs de marqueurs du VHC¹²⁸.

Toutefois, compte tenu du caractère pas nécessairement anodin de la biopsie hépatique chez un patient qui est atteint d'une pathologie hématologique maligne, il ne paraît pas envisageable d'exiger de disposer d'une biopsie en pré-greffe pour induire un patient dans un protocole dérogatoire.

La biopsie peut néanmoins être fortement recommandée chez les patients consentants, chaque fois que le bénéfice de l'examen l'emporte sur le risque de l'acte.

V.3.3.3 Suivi et prise en charge thérapeutique post-greffe des receveurs

Dans le cadre des protocoles dérogatoires, les receveurs doivent être suivis régulièrement au plan virologique et au plan histologique. Par ailleurs, une prise en charge thérapeutique doit être envisagée en cas de mise en évidence d'une répllication virale.

1) Suivi virologique du receveur (détection de l'ARN du VHC et détermination du génotype)

La recherche d'une virémie doit être contrôlée périodiquement par méthode quantitative. La mise en évidence d'une transmission du VHC par le donneur devra s'accompagner d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Si le patient était déjà contaminé avant la greffe dérogatoire, un suivi du génotype viral doit être réalisé afin de déterminer lequel du génotype du donneur ou du receveur prend l'ascendant sur l'autre. De plus, des recombinaisons entre les souches de donneur et du receveur, de même que l'étude des quasi-espèces pourront être analysées dans des laboratoires de virologie spécialisés.

2) Suivi histologique du receveur

Chez les sujets qui survivent à long terme de la greffe, une biopsie hépatique doit être effectuée de manière régulière pour mettre en évidence d'éventuelles complications hépatiques¹³². La cause de ces complications (pas toujours liées au VHC) doit être identifiée de manière à proposer un traitement adapté.

3) Prise en charge thérapeutique du receveur

Actuellement, il n'y a pas de traitement antiviral efficace utilisable avant la greffe ou immédiatement après la greffe. En effet, l'Interféron alpha est contre-indiqué du fait du risque d'induction ou d'exacerbation d'une réaction du greffon contre l'hôte et la Ribavirine utilisée seule n'est pas efficace.

Les réponses biochimiques et cliniques d'une infection par le VHC ne sont pas visibles immédiatement après la greffe mais plutôt au moment de la restauration immunitaire. Cette période peut également correspondre à des poussées de réaction du greffon contre l'hôte et il peut être délicat d'interpréter une élévation des transaminases sériques (hépatite C ou réaction du greffon contre l'hôte). La distinction entre les deux est pourtant nécessaire car la prise en charge thérapeutique est différente. La présence d'une virémie, même à un titre important est insuffisante pour faire la distinction de l'origine de la réponse biochimique. A l'inverse, une absence de virémie exclue formellement l'implication du VHC dans l'élévation des transaminases¹²⁸.

En prévention des complications à long terme qui pourraient être liées au VHC, il est préconisé de mettre en place une prise en charge thérapeutique antivirale à distance de la greffe chez les patients chez qui on a décelé l'installation d'une infection chronique par le VHC.

L'administration d'Interféron à distance de la greffe est souvent utilisée. En post-allogreffe chez des patients atteints de pathologies hématologiques malignes, il ne donne pas plus de complications en terme de tolérance que chez des patients non greffés, n'entraîne pas d'excès de rejet et a un petit effet anti-tumoral.

L'article de Strasser et al recommande la mise en place d'un traitement antiviral chez les patients contaminés par le VHC dont l'état immunitaire est restauré et qui ne sont plus sous traitement immunosuppresseur depuis au

¹³² Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Ades L, Traineau R, Devergie A, Ribaud P, Esperou H, Gluckman E, Valla D, Socie G. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004 Mar 1;103(5) : 1618- 1624. Epub 2003 Oct 2003

moins 6 mois et chez qui il n'a pas été mis en évidence de réaction du greffon contre l'hôte ou de destruction de moelle osseuse. Ce traitement doit donc s'envisager dans le cadre d'un suivi médical à long terme.

Il y a maintenant de plus en plus d'arguments montrant que l'utilisation de la bithérapie (Ribavirine + Interféron) chez les patients transplantés de moelle peut être largement bénéfique. Lorsque la bithérapie est utilisée à distance de la greffe (après arrêt des immunosuppresseurs, en l'absence de pathologies intercurrentes infectieuses ou autres pathologies liées à la greffe et en l'absence de GVH), le traitement est généralement bien toléré. Il nécessite toutefois une surveillance par rapport aux effets secondaires d'ordre hématologique de l'Interféron et de la Ribavirine. La Ribavirine peut en effet provoquer une anémie hémolytique et son utilisation est contre-indiquée chez les patients anémiques ou atteints de maladies coronaires.

La réponse virologique au traitement est généralement semblable à celle des patients n'ayant pas été greffés, ceci selon les mêmes critères de réponse virologique. Aussi, en prêtant attention aux effets secondaires et à l'adaptation des posologies de l'Interféron et de la Ribavirine, des résultats très encourageants ont été obtenus chez des patients présentant une hépatite C chronique ayant été greffés pour une hémopathie maligne.

PARTIE VI :
BILAN DES PROTOCOLES DEROGATOIRES
VHB ET VHC

VI. BILAN DES PROTOCOLES DEROGATOIRES VHB ET VHC

Les tableaux suivants récapitulent les 24 situations (donneur/receveur/greffon) pour lesquelles, il est proposé de mettre un place un protocole dérogatoire. Le bilan est le suivant :

- VHB : 20 protocoles distincts (10 organes + 10 cellules (MO, cordon, CSP, CMN))
- VHC : 4 protocoles distincts (2 organes + 2 cellules (MO, cordon, CSP, CMN))

La numérotation des protocoles a été reprise dans les fiches récapitulatives qui figurent dans les annexes techniques du présent rapport.

PROTOCOLES DEROGATOIRES VHB

GREFFONS	STATUT VHB DU DONNEUR	NUMEROTATION DES PROTOCOLES VHB
REINS COEUR POUMONS	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos <i>(infection ancienne guérie du donneur)^a</i> et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg <i>(contact du donneur avec le VHB)^a</i>	Protocole n° 1 pour receveur sans marqueurs du VHB uniquement <i>(receveur non immun)</i>
		Protocole n° 2 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés uniquement <i>(vaccination du receveur)</i>
		Protocole n° 3 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs uniquement <i>(infection ancienne guérie du receveur)^a</i>
		Protocole n° 4 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés uniquement <i>(contact du receveur avec le VHB)^a</i>
		Protocole n° 5 pour receveur porteur de l'Ag HBs uniquement <i>(portage aigu ou chronique du VHB par le receveur)</i>
FOIE	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos <i>(infection ancienne guérie du donneur)^a</i> et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg <i>(contact du donneur avec le VHB)^a</i>	Protocole n° 6 pour receveur sans marqueurs du VHB uniquement <i>(receveur non immun)</i>
		Protocole n° 7 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés uniquement <i>(vaccination du receveur)</i>
		Protocole n° 8 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs uniquement <i>(infection ancienne guérie du receveur)^a</i>
		Protocole n° 9 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés uniquement <i>(contact du receveur avec le VHB)^a</i>
		Protocole n° 10 pour receveur porteur de l'Ag HBs uniquement <i>(portage aigu ou chronique du VHB par le receveur)</i>
CELLULES MO CSP CMN Sang de Cordon	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos <i>(infection ancienne guérie du donneur)^a</i> et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg <i>(contact du donneur avec le VHB)^a</i>	Protocole n° 11 pour receveur sans marqueurs du VHB uniquement <i>(receveur non immun)</i>
		Protocole n° 12 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés uniquement <i>(vaccination du receveur)</i>
		Protocole n° 13 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs uniquement <i>(infection ancienne guérie du receveur)^a</i>
		Protocole n° 14 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés uniquement <i>(contact du receveur avec le VHB)^a</i>
		Protocole n° 15 pour receveur porteur de l'Ag HBs uniquement <i>(portage aigu ou chronique du VHB par le receveur)</i>
	Ag HBs pos <i>(portage aigu ou chronique du VHB par le donneur)</i>	Protocole n° 16 pour receveur sans marqueurs du VHB uniquement <i>(receveur non immun)</i>
		Protocole n° 17 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés uniquement <i>(vaccination du receveur)</i>
		Protocole n° 18 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs uniquement <i>(infection ancienne guérie du receveur)^a</i>
		Protocole n° 19 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés uniquement <i>(contact du receveur avec le VHB)^a</i>
		Protocole n° 20 pour receveur porteur de l'Ag HBs uniquement <i>(portage aigu ou chronique du VHB par le receveur)</i>

a : persistance du génome viral au niveau hépatique

PROTOCOLES DEROGATOIRES VHC

GREFFONS	STATUT VHC DU DONNEUR	NUMEROTATION DES PROTOCOLES VHC
REINS COEUR POUMONS	Ac anti-VHC pos ^b <i>(contact du donneur avec le VHC)</i>	Protocole n° 21 pour receveur Ac anti-VHC positifs / PCR positive ^c uniquement <i>(réplication virale active chez le receveur)</i>
FOIE	Ac anti-VHC pos ^b <i>(contact du donneur avec le VHC)</i>	Protocole n° 22 pour receveur Ac anti-VHC positifs / PCR positive ^c uniquement <i>(réplication virale active chez le receveur)</i>
CELLULES MO CSP CMN Sang de Cordon	Ac anti-VHC pos / PCR neg <i>(infection ancienne guérie du donneur)</i>	Protocole n° 23 quel que soit le profil virologique du receveur <i>(profil virologique du receveur non précisé dans le protocole)</i>
	Ac anti-VHC pos / PCR pos <i>(réplication virale active chez le donneur)</i>	Protocole n° 24 quel que soit le profil virologique du receveur restreint à des indications thérapeutiques émanant d'un collège de greffeurs. <i>(profil virologique du receveur non précisé dans le protocole)</i>

- b :** En l'état actuel des techniques, les résultats de la recherche d'une virémie chez le donneur ne seront pas disponibles au moment de la greffe.
- c :** Seuls les receveurs en réplication virale active au moment de la greffe pourront être inclus dans les protocoles. Les patients en attente de greffe ayant une PCR négative avant le greffe, ne pourront être inclus dans ces protocoles, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.

PARTIE VII :
PROBLEMATIQUE DU HTLV-1

VII. PROBLEMATIQUE DU HTLV-1

A la demande du Conseil Médical et Scientifique de l'EfG, la question de la mise en place de dérogations pour l'utilisation de donneurs de MO, sang de cordon, CSP et CMN Ac anti-HTLV-1 positifs a été brièvement abordée par les experts du groupe de l'Afssaps sur les « dérogations ».

VII.1 CONTEXTE REGLEMENTAIRE ACTUEL DES DEROGATIONS HTLV-1 :

En l'état actuel de la réglementation en matière de dérogations, la transplantation de cœur, du foie, du poumon est possible, en cas d'urgence vitale, lorsque ces organes sont importés d'un pays (Europe ou au delà) dans lequel les analyses de biologie médicale permettant le diagnostic de l'infection par le virus HTLV-1 n'ont pas pu être exécutées.

VII.2 DELIBERATIONS DU CONSEIL MEDICAL ET SCIENTIFIQUE DE L'EfG :

Les recommandations de l'EfG de mai 2002 préconisent de restreindre la recherche de l'infection aux populations ciblées (résidents en zone d'endémie : Antilles, Guyane, Afrique sub-saharienne, Asie) et de pouvoir utiliser des CSH prélevées chez un donneur séropositif pour le HTLV-1, lorsque que le receveur est lui même déjà séropositif ou dans le cas d'un don apparenté, lorsque le donneur contaminé est le seul de la fratrie compatible avec le receveur.

VII.3 UTILISATION DES DONNEURS DE MO, SANG DE CORDON, CSP ET CMN ANTI-HTLV1 POSITIFS :

Les premières discussions à ce sujet font ressortir que le tissu cible primaire de ce virus est le tissu lymphoïde. Du fait du caractère leucémogène de ce virus, l'utilisation de donneur Ac anti-HTLV-1 positifs en particulier dans les indications préconisées ne semble pas raisonnable du point de vue virologique. De plus, l'évolution post-greffe d'un patient ayant reçu un greffon issu de tel donneur n'est pas connu.

Enfin, en terme d'impact, la prévalence du HTLV-1 dans la population générale est 100 fois plus faible que celle du VHC. La sécurisation virologique des greffons vis-à-vis de ce virus ne pose donc *a priori* pas les mêmes difficultés en terme de disponibilité des greffons que pour la sécurisation vis-à-vis du VHC.

Toutefois, il faut noter que le rapport Afssaps¹³³ sur les marqueurs biologiques affiche une absence de consensus des experts quant au maintien ou au retrait du dépistage systématique de l'infection par l'HTLV pour la qualification des organes, tissus ou cellules.

En l'absence de consensus, le dépistage systématique a été maintenu. En effet, la possibilité de restreindre la recherche aux donneurs originaires des zones d'endémie ou ayant eut des contacts sexuels avec des sujets originaires de ces zones avait été discutée et les éléments suivants ressortent du rapport :

- La prévalence des HTLV 1 et 2 chez les donneurs de France métropolitaine est très faible (0.13%¹³⁴).
- Le lien de causalité entre greffe et transmission d'une infection symptomatique à HTLV-1 n'est pas établie formellement et le pouvoir pathogène du HTLV-2 reste à démontrer.
- Les résultats faussement positifs parfois générés par les tests, sans qu'il soit possible d'infirmier rapidement le résultats, conduisent à rejeter des greffons, ce qui est préjudiciable en cas de pénurie de don.

Néanmoins, la possibilité de restreindre le dépistage systématique est largement conditionnée par la sélection clinique préalable des donneurs et les réponses au questionnaire médical. Or ces données ne peuvent pas être considérées comme fiables, notamment en situation d'urgence chez des donneurs décédés. Aussi, les experts chargés de réviser les marqueurs pour l'ensemble de la qualification des organes, tissus ou cellules ont préconisé que ce dépistage systématique soit maintenu.

VII.4 CONCLUSION DE LA PARTIE VII :

Cette demande doit être précisée davantage par l'EfG en terme de clause de besoin et fera l'objet d'une réflexion intégrant des experts virologues et des cliniciens spécialistes du virus et de son infection.

¹³³ Afssaps-juillet 2003 : Rapport sur les marqueurs biologiques pour la qualification des organes, tissus et cellules destinés à des fins thérapeutiques.

¹³⁴ Lefrère JJ, Sellami F, Larderie P, Lemaillet C, Roudot-Thoroval F, Claquin J. Six years of experience in virus screening of organs donors in France *Transfusion*, 1197 : 37 : 565-565

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

A la date du présent rapport, les sujets qui avaient été définis comme prioritaires par le groupe, ont été traités.

Les experts ont ainsi proposé que le recours éventuel à des organes et des CSH prélevés chez des donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C, fasse l'objet d'une évaluation préalable par la mise en place de protocoles dérogatoires de greffe, chez des patients sélectionnés, notamment pour leur besoin de greffe et leur profil sérologique et virologique vis-à-vis de ces deux virus.

Dans la limite des connaissances scientifiques acquises au moment des réunions du groupe de travail, la mise en place de ce dispositif est proposé pour s'assurer :

- de l'information et de l'obtention du consentement éclairé préalable des patients concernés,
- d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi virologique adaptés à la situation du receveur,
- d'une collecte d'informations sur une cohorte représentative des activités de greffe au niveau national, afin d'acquérir des données exhaustives sur ces pratiques dérogatoires. L'acquisition de ces données, pourra si nécessaire, servir à modifier rapidement les pratiques, et à titre prospectif complètera les informations encore manquantes dans ce domaine.

Ainsi, les principes généraux retenus pour la mise en place de ces protocoles sont les suivants :

- L'information et le consentement éclairé préalable du patient doit être obtenu. La possibilité d'entrer dans un protocole dérogatoire ne doit pas exclure de conserver sa place dans la liste d'attente courante de greffe.
- Mise en place d'une biothèque des donneurs et des receveurs
- Chaque protocole se distingue par le profil virologique/sérologique du donneur, le type de greffon considéré et le cas échéant, le profil virologique/sérologique du receveur.
- Des recommandations professionnelles pour la mise en œuvre de chaque protocole sont publiées. Elles comportent des informations plus ou moins détaillées sur :
 - le contexte clinique pouvant motiver le recours au protocole (urgence, donneur unique, liste restreinte d'indications de greffe...)
 - les critères de sélection des patients dans le protocole
 - l'information préalable des patients en attente de greffe qui pourraient être concernés
 - la qualification complémentaire du donneur, c'est à dire celle pratiquée en dehors de la qualification biologique réglementaire
 - la qualification des candidats potentiels
 - la prise en charge thérapeutique éventuelle du receveur en post-greffe et son suivi virologique/sérologique et histologique ...
- Un suivi prospectif des receveurs est organisé. Les résultats de ce suivi sont collectés à l'échelon national.
- Une évaluation des données collectées dans le cadre de ce suivi est conduite, en vue notamment, de l'actualisation des recommandations professionnelles pré-citées, si cela est nécessaire.

En dehors de ces sujets prioritaires, d'autres problématiques ont été posées au groupe.

La problématique des donneurs de CSH Ac anti-HTLV-1 positifs nécessite d'adapter la configuration actuelle du groupe de travail, en faisant appel à des virologues et/ou des cliniciens spécialistes de ce virus/cette infection et de faire un travail bibliographique préliminaire sur le sujet.

De même, la problématique de la mise en place de dérogations pour l'utilisation de tissus a été posée. Néanmoins, la cause de besoin est vraisemblablement très différente de celles des organes ou des cellules traitées jusqu'alors. En tout état de cause, la réflexion du groupe ne pourra débuter qu'après une identification très précise des situations critiques en terme de besoin sanitaire (greffe de peau de cadavre dans le traitement des grands brûlés, autres situations à définir...), car c'est elle qui pourra conditionner la modification de la configuration du groupe nécessaire à la réflexion.

Saint-Denis, le 20 décembre 2004

RECOMMANDATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE DES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE

ANNEXES TECHNIQUES

LISTE DES PROTOCOLES DEROGATOIRES VHB

GREFFONS	STATUT VHB DU DONNEUR	STATUT VHB PRE-GREEFFE DU RECEVEUR	PAGES
REINS COEUR POUMONS	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos (infection ancienne guérie du donneur) ^a et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg (contact du donneur avec le VHB) ^a	Protocole n° 1 pour receveur sans marqueurs du VHB : <i>receveur non immun</i>	4-5
		Protocole n° 2 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés : <i>vaccination du receveur</i>	4-5
		Protocole n° 3 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : <i>infection ancienne guérie du receveur^a</i>	4-5
		Protocole n° 4 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés : <i>contact du receveur avec le VHB^a</i>	4-5
		Protocole n° 5 pour receveur porteur de l'Ag HBs : <i>portage aigu ou chronique du VHB par le receveur</i>	4-5
FOIE	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos (infection ancienne guérie du donneur) ^a et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg (contact du donneur avec le VHB) ^a	Protocole n° 6 pour receveur sans marqueurs du VHB : <i>receveur non immun</i>	6-7
		Protocole n° 7 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés : <i>vaccination du receveur</i>	6-7
		Protocole n° 8 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : <i>infection ancienne guérie du receveur^a</i>	6-7
		Protocole n° 9 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés : <i>contact du receveur avec le VHB^a</i>	6-7
		Protocole n° 10 pour receveur porteur de l'Ag HBs : <i>portage aigu ou chronique du VHB par le receveur</i>	6-7
CELLULES MO CSP CMN Sang de cordon	Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs pos (infection ancienne guérie du donneur) ^a et Ag HBs neg / Ac anti-HBc pos/ Ac anti-HBs neg (contact du donneur avec le VHB) ^a	Protocole n° 11 pour receveur sans marqueurs du VHB : <i>receveur non immun</i>	8-9
		Protocole n° 12 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés : <i>vaccination du receveur</i>	8-9
		Protocole n° 13 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : <i>infection ancienne guérie du receveur^a</i>	8-9
		Protocole n° 14 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés : <i>contact du receveur avec le VHB^a</i>	8-9
		Protocole n° 15 pour receveur porteur de l'Ag HBs : <i>portage aigu ou chronique du VHB par le receveur</i>	8-9
	Ag HBs pos (portage aigu ou chronique du VHB par le donneur)	Protocole n° 16 pour receveur sans marqueurs du VHB : <i>receveur non immun</i>	10-11
		Protocole n° 17 pour receveur Ac anti-HBs positifs isolés : <i>vaccination du receveur</i>	10-11
		Protocole n° 18 pour receveur Ac anti-HBc et Ac anti-HBs positifs : <i>infection ancienne guérie du receveur^a</i>	10-11
		Protocole n° 19 pour receveur Ac anti-HBc positifs isolés : <i>contact du receveur avec le VHB^a</i>	10-11
		Protocole n° 20 pour receveur porteur de l'Ag HBs : <i>portage aigu ou chronique du VHB par le receveur</i>	10-11

a : Dans ces deux profils, il y a persistance du génome viral au niveau hépatique

LISTE DES PROTOCOLES DEROGATOIRES VHC

GREFFONS	STATUT VHC DU DONNEUR	STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR	PAGES
REINS COEUR POUMONS	Ac anti-VHC positifs : <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 21 pour receveur Ac anti-VHC positifs et PCR positive uniquement : <i>réplication virale active chez le receveur</i>	12
	En l'état actuel des techniques, les résultats de la recherche d'une virémie chez le donneur ne seront pas disponibles au moment de la greffe.	Les patients en attente de greffe ayant une PCR négative avant le greffe, ne pourront pas être inclus dans ces protocoles, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.	
FOIE	Ac anti-VHC positifs : <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 22 pour receveur Ac anti-VHC positifs et PCR positive uniquement : <i>réplication virale active chez le receveur</i>	13
	En l'état actuel des techniques, les résultats de la recherche d'une virémie chez le donneur ne seront pas disponibles au moment de la greffe.	Les patients en attente de greffe ayant une PCR négative avant le greffe, ne pourront pas être inclus dans ces protocoles, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.	
CELLULES MO CSP CMN Sang de cordon	Ac anti-VHC positifs et PCR négative : <i>infection ancienne guérie du donneur</i>	Protocole n° 23 quel que soit le statut VHC du receveur	14
	Ac anti-VHC positifs et PCR positive : <i>réplication virale active chez le donneur</i>	Protocole n° 24 quel que soit le statut VHC du receveur. Les greffes seront restreintes à des indications thérapeutiques émanant d'un collègue de greffeurs.	15

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
Avis des experts	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.
Critère d'inclusion du receveur	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
Critère d'exclusion du receveur	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 l'atteinte hépatique avant de prendre la décision de la greffe, l'instauration du traitement immunosuppresseur peut aggraver l'hépatite initiale du receveur.

**PROTOCLES 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
Information du receveur		<ul style="list-style-type: none"> - 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 4 et 5, le suivi devra être entrepris <u>à vie</u>. - sur les possibilités de prise en charge thérapeutique 				
Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe			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
Décision de la greffe dérogatoire	Qualification du donneur	Examens à réaliser, si nécessaire, en complément de la qualification biologique prévue par les textes réglementaires (Pour mémoire : Ag HBs, anti-HBc, anti-HBs).				
	Contrôles du patient avant la greffe		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
Prise en charge thérapeutique du receveur		<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'Adéfovir a une propriété néphrotoxique (difficulté avec les transplantés rénaux).</i>				
		Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de 100 UI/L Tentative de vaccination à distance de la greffe Anti viraux si nécessaire	Maintien du titre d'anti-HBs à 100 UI/L par administration d'Ig Tentative de re vaccination à distance de la greffe Anti viraux si nécessaire	Maintien du titre d'anti-HBs à 100 UI/L par administration d'Ig Tentative de vaccination à distance de la greffe Anti viraux si nécessaire	Ig anti-HBs au long cours pour l'obtention et le maintien d'un titre de 100 UI/L ou anti viraux seuls ou association Tentative de vaccination à distance de la greffe	Traitements antiviraux pour prévenir une réactivation du VHB du patient
Suivi du receveur	Suivi virologique et sérologique¹³⁵	Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois ¹³⁶ 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	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois Ag HBs et Ac anti-HBc / 3 mois
	Suivi histologique					

¹³⁵ 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 anti-HBc pos avant la greffe.

¹³⁶ 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.**

PROTOCOLES DEROGATOIRES 6 à 10 :
INCLUSION – EXCLUSION POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES
AVEC DONNEURS NON PORTEURS DE L'Ag HBs (DONNEURS Ac ANTI-HBc POSITIFS ISOLEES OU ASSOCIES 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
Avis des experts	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.				
	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 réplication 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 Ac 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.		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.	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, Viot V, Schmets L, David MF, Arulnaden JL, Bismuth A, Reynes M, Bismuth H. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. J Hepatol. 1997 Mar;26(3):517-26).	Outre le risque de contamination par le virus du donneur, le receveur peut faire une réaction virale B, indépendante du donneur.
Critère d'inclusion du receveur	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
Critère d'exclusion du receveur	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

**PROTOCOLES 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 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
Information du receveur		<ul style="list-style-type: none"> - 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 				
Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe			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
Décision de la greffe dérogatoire	Qualification du donneur	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).				
	Contrôles du patient avant la greffe		Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel	Contrôle du titre en Ac anti-HBs résiduel		
Prise en charge thérapeutique du receveur		<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 100 UI/L ou anti viraux seuls ou association des deux Tentative de vaccination à distance de la greffe	Maintien du titre d'anti-HBs à 100 UI/L par traitement par Ig Traitements antiviraux si nécessaire Tentative de re vaccination à distance de la greffe	Maintien du titre d'anti-HBs à 100 UI/L 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 100 UI/L ou anti viraux seuls ou association des deux	Ig anti-HBs systématique, en prophylaxie de la récurrence +/- Traitements anti viraux
Suivi du receveur	Suivi virologique et sérologique¹³⁷	ADN VHB par PCR / 3 mois ¹³⁸ +/- 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	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois
	Suivi histologique					

¹³⁷ 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 anti-HBc pos avant la greffe.

¹³⁸ 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 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 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
Avis des experts	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				
Critère d'inclusion du receveur	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
Critère d'exclusion du receveur	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 (venocclusive 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.

**PROTOCOLLES 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
Information du receveur		<ul style="list-style-type: none"> - 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 14 et 15, le suivi devra être entrepris à vie. - sur les possibilités de prise en charge thérapeutique 				
Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe			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
Décision de la greffe dérogatoire	Qualification du donneur	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).				
	Contrôles du patient avant la greffe		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
Prise en charge thérapeutique du receveur		<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>				
Prise en charge thérapeutique du receveur		+/- 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.
Suivi du receveur	Suivi virologique et sérologique¹³⁹	ADN VHB par PCR / 3 mois ¹⁴⁰ 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	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois	Suivi à vie +/- Titre en Ac anti-HBs / 3 mois Ag HBs / Ac anti-HBc / 3 mois ADN VHB par PCR / 3 mois
	Suivi histologique					

¹³⁹ 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.

¹⁴⁰ 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 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
Avis des experts	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
Critère d'inclusion du receveur	Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique ¹⁴¹	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
Critère d'exclusion du receveur	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 (venoclusive 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.

**PROTOCLES 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
Information du receveur		- 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 à vie - sur les possibilités de prise en charge thérapeutique				
Prise en charge thérapeutique et suivi du patient avant la greffe			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
Décision de la greffe dérogatoire	Qualification du donneur	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).				
	Contrôles du patient avant la greffe		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
Prise en charge thérapeutique du receveur		<u>La prise en charge thérapeutique du receveur sera mise en place de manière systématique 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.</u>				
		Mise en place systématique : Ig anti-HBs seules Ou traitements anti viraux seuls Ou association des deux	Mise en place systématique : Ig anti-HBs seules Ou traitements anti viraux seuls Ou association des deux	Mise en place systématique : Ig anti-HBs seules Ou traitements anti viraux seuls Ou association des deux	Mise en place systématique : Ig anti-HBs seules Ou traitements anti viraux seuls Ou association des deux	Mise en place systématique : Ig anti-HBs seules Ou traitements anti viraux seuls, en prévention d'une réactivation du VHB du patient Ou association des deux
Suivi du receveur		<u>Le suivi virologique sera entpris à vie 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</u>				
	Suivi virologique et sérologique	ADN VHB par PCR / 3 mois ¹⁴² +/- 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
	Suivi histologique					

¹⁴² 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 :
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			
Avis des experts	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
Critère d'inclusion du receveur potentiel	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.		
Critères d'exclusion du receveur potentiel	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
Mise ou œuvre du protocole dérogatoire	Information du receveur	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	
	Qualification complémentaire du donneur¹⁴³	<ul style="list-style-type: none"> - Virémie a posteriori (quantification recommandée en cas de résultat positif) - Génotype viral a posteriori - Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique a posteriori - Sérothèque et Biotèque : prévoir la conservation de fragment de biopsie hépatique et d'échantillon de sérum pour une exploitation rétrospective éventuelle 	
	Qualification du patient avant la greffe	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie anti-VHC positive - Virémie positive quantifiée en pré-greffe (examen datant de moins de six mois) - Génotype viral - +/- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique 	
	Décision de la greffe dérogatoire	Donneur	
		Receveur	- Réplication virale
Suivi du receveur	Suivi virologique	<ul style="list-style-type: none"> - Virémie par méthode quantitative - Génotype viral 	
	Suivi histologique	- Biopsies pour analyse histologique du foie	

¹⁴³ 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 :
POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs**

STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR : Ac anti-VHC positifs et PCR positive			
Avis des experts	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
Critère d'inclusion du receveur potentiel	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)		
Critères d'exclusion du receveur potentiel	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
Mise ou œuvre du protocole dérogatoire	Information du receveur	- 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	
	Qualification complémentaire du donneur¹⁴⁴	- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique fortement recommandée avant la greffe - 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	
	Qualification du patient avant la greffe	- Sérologie anti-VHC positive - Virémie positive quantifiée en pré-greffe (examen datant de moins de six mois) - Génotype viral	
	Décision de la greffe dérogatoire	Donneur	- Absence d'hépatite C chronique sévère
		Receveur	- Réplication virale
		Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
Suivi du receveur	Suivi histologique	- Biopsies systématiques itératives pour analyse histologique du foie	

¹⁴⁴ 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.

PROTCOLE DEROGATOIRE 23 :
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR négative

TOUS STATUTS VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
Avis des experts	Mise en place de protocole dérogatoire en l'absence d'alternative thérapeutique pour le receveur		
Critère d'inclusion du receveur potentiel	Information et consentement préalable du receveur Absence d'alternative thérapeutique (risque vital pour le patient en l'absence de greffe immédiate)		
Critères d'exclusion du receveur potentiel	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
Mise ou œuvre du protocole dérogatoire	Information du receveur	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	
	Qualification complémentaire du donneur¹⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	
	Qualification du patient avant la greffe	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie anti-VHC - Virémie (si positive à quantifier en pré-greffe) - Génotype viral si receveur porteur du virus 	
	Décision de la greffe dérogatoire	Donneur	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'hépatite C chronique sévère - Pas de contre-indications médicales au prélèvement
		Receveur	
	Suivi du receveur	Suivi virologique	<ul style="list-style-type: none"> - Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
Suivi histologique		<ul style="list-style-type: none"> - Suivi régulier au niveau hépatique en cas de détection sérique d'ARN viral par PCR ou d'anomalies du bilan hépatique 	
Prise en charge thérapeutique		<ul style="list-style-type: none"> - Interféron et Ribavirine à distance de la greffe obligatoire si mise en évidence d'une répllication virale¹⁴⁶ 	

¹⁴⁵ 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.

¹⁴⁶ 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.

PROTCOLE DEROGATOIRE 24 :
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR positive

TOUS STATUTS VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
Avis des experts	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		
Critère d'inclusion du receveur potentiel	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		
Critères d'exclusion du receveur potentiel	Absence d'information et de consentement préalable du receveur Alternative thérapeutique offrant la possibilité de différer la greffe		
Mise ou œuvre du protocole dérogatoire	Information du receveur	- 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	
	Qualification complémentaire du donneur¹⁴⁷	- 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 Bi othèque pour une exploitation rétrospective éventuelle	
	Qualification du patient avant la greffe	- Sérologie anti-VHC - Virémie (si positive à quantifier en pré-greffe) - Génotype viral si receveur porteur du virus	
	Décision de la greffe dérogatoire	Donneur	- Absence d'hépatite C chronique sévère - Pas de contre indication médicales au prélèvement
		Receveur	- Indications restreintes de greffe (avis d'un consensus de greffeurs)
		Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
	Suivi du receveur	Suivi histologique	- Suivi régulier au niveau hépatique en cas de détection sérique d'ARN viral par PCR ou d'anomalies du bilan hépatique
Prise en charge thérapeutique		- Interféron et Ribavirine à distance de la greffe obligatoire ¹⁴⁸	

¹⁴⁷ 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.

¹⁴⁸ 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.