

Bilan des greffes dérogoatoires virales

Le décret de sécurité sanitaire n°97-928 du 9 octobre 1997 précisé par un arrêté ministériel permettait à titre exceptionnel, dans des situations de mise en jeu du risque vital et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, de recourir à la greffe d'organes vitaux (cœur, poumons, foie, moelle) issus de donneurs présentant une sérologie positive pour le VHB. Cependant, la greffe de reins issus du même type de donneur n'était pas autorisée, de même que l'utilisation à des fins de greffe des organes issus de donneurs présentant des marqueurs sérologiques positifs pour le VHC (hors moelle osseuse).

Dans le contexte d'une aggravation persistante de la pénurie d'organes et d'une perte préjudiciable de greffons potentiels¹ se traduisant par la mise en jeu du risque vital immédiat ou par un allongement de la liste des malades en attente de greffe - et donc par une perte de chances - une réflexion complémentaire, élargie et prolongée, conduite entre 1998 et 2004 au sein de plusieurs instances d'expertise² a conduit à proposer un élargissement du dispositif existant.

En 2005, de nouvelles dispositions réglementaires ont élargi les dérogations existantes à des situations de mise en jeu du pronostic vital permettant de recourir à des greffons rénaux issus de donneurs ac anti-HBc+ ou de donneurs ac anti-VHC + pour des receveurs PCR VHC +³. Les greffes réalisées dans ce cadre dérogoatoire ont été autorisées de façon transitoire pour une période de 4 ans sous réserve de respecter les conditions de réalisation émises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) après avis de l'Agence de la biomédecine. Celles-ci ont fait l'objet d'un avis ministériel publié en mars 2006⁴, avis qui comporte en annexe 24 protocoles précisant les conditions d'appariement entre donneurs et receveurs selon le statut des donneurs et receveurs vis à vis des virus de l'hépatite B et C et selon le type de greffon (foie, cœur, poumons, reins, cellules hématopoïétiques), soit 20 protocoles concernant le VHB et 4 protocoles concernant le VHC. Douze de ces protocoles concernaient les organes (foie, rein, cœur, poumons).

En application des dispositions de l'article R.1211-21 du code de la santé publique, l'Agence de la biomédecine a été chargée d'assurer le recueil et l'exploitation des données nationales collectées par les équipes de greffe dans le cadre des protocoles de suivi thérapeutique des patients inclus dans le dispositif. L'analyse des données ainsi recueillies sert de support à l'évaluation des différents protocoles de greffes dérogoatoires virales (VHB et VHC). Dans le cadre de cette évaluation, l'Agence de la biomédecine a mis en place un comité d'experts en charge du suivi et de l'exploitation des données recueillies ainsi que de l'actualisation des recommandations relatives à ces greffes⁵.

Ce rapport restitue les résultats de ces évaluations pour les greffes d'organe, hors CSH.

¹ > 300 greffons rénaux issus de donneurs présentant des marqueurs positifs pour le VHB ou le VHC non utilisés en 2001 et 2002

² Conseil médical et scientifique de l'Etablissement français des greffes, groupe d'experts de l'AFSSaPS, Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

³ Décret n°2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique.

⁴ Avis relatif aux recommandations pour la mise en oeuvre de dérogations permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, J.O. du 11 mars 2006.

⁵ Décisions n° 2006-16 et 2006-17 du 16 mars 2006 de l'Agence de la Biomédecine portant création d'un comité de suivi des greffes dérogoatoires.

Objectifs

Les objectifs de ces évaluations étaient :

- Estimer les risques de transmission de l'infection virale dans le cas d'un donneur ayant des marqueurs du virus VHB et VHC.
- En cas de transmission, évaluer la sévérité et l'évolution de l'hépatite chez les patients ayant reçu une greffe dérogatoire.
- Evaluer la survie post-greffe de ces greffons

Méthodes

Les protocoles d'inclusion des donneurs et des receveurs et de suivi thérapeutique sont décrits dans les protocoles publiés par l'Afssaps en Annexe I. Dans la présentation des résultats, le protocole est dit « manquant » pour 24 receveurs pour lesquels l'Ac anti-HBc et/ou Ac HBs avant la greffe ne sont pas connus.

Greffes dérogatoires VHB :

La contamination est définie par l'apparition d'Ag HBs chez les receveurs non porteurs de ce marqueur avant la greffe. Chez les receveurs Ac anti-HBc positif (Ag HBs négatifs), l'apparition de l'Ag HBs peut être attribuée à une réactivation du virus favorisée par le traitement immunosuppresseur. Dans ce groupe, la fréquence d'apparition de l'Ag HBs a été comparée à celle d'un groupe de receveurs témoins greffés de donneurs sans marqueurs du virus de l'hépatite B.

L'apparition d'Ac anti-HBc sans apparition d'Ag HBs a été décrite également, dénommée « séroconversion ».

En cas de contamination, la sévérité de l'atteinte hépatique est évaluée à partir des bilans hépatiques, de l'analyse clinique des dossiers et du suivi de la maladie sous traitement.

Une analyse des caractéristiques des receveurs de greffe dérogatoire a été réalisée par comparaison avec les receveurs de greffe non dérogatoire.

La survie des greffons a été comparée à celle des receveurs de donneurs sans marqueur d'infection virale B. Les effectifs n'étaient pas suffisants pour analyser les greffes thoraciques. En revanche les greffes rénales et hépatiques dérogatoires ont pu être comparées à un groupe témoin en analyse multivariée avec le modèle d'analyse de Cox après ajustement sur les facteurs de confusions.

Greffes dérogatoires VHC :

Les receveurs de ce groupe sont tous porteurs d'une hépatite virale C active (PCR VHC positive). La contamination est définie par l'apparition du génotype du donneur. Le suivi a porté essentiellement sur l'évolution des bilans hépatiques des receveurs. Un groupe témoin de receveur PCR VHC positive de donneurs non contaminés (ac anti-VHC-) a été constitué (apparié sur l'équipe et la période de greffe) afin de comparer l'évolution des bilans hépatiques. Les effectifs n'étaient pas suffisants pour une analyse statistique de la moyenne des marqueurs hépatiques (transaminases, TP, bilirubine, GGT) ni de la survie des greffons.

Populations et suivis :

Tous les receveurs de greffe d'organe issue de donneurs Ac anti-HBc positif (virus du VHB) ou Ac VHC+ (virus du VHC) ont été inclus dans l'évaluation du 1^{er} janvier 2006 au 31 octobre 2008. Ce rapport restitue les résultats du suivi jusqu'au 30 juin 2009. Le protocole de suivi prévoyait des bilans à 3, 6, 12, et 24 mois. L'exhaustivité du suivi, défini par au moins une visite à un an, a été de 92 à 100% selon les protocoles

Résultats

Description des donneurs Ac anti-HBc positifs

Du 1er janvier 2006 au 30 octobre 2008, 293 donneurs d'organes Ac anti-HBc positifs ont été prélevés d'au moins un organe, soit 6% du nombre total de donneurs prélevés durant cette période, dont 63 donneurs vivants et 3 donneurs décédés après arrêt cardiaque. Dans 80% des cas, les donneurs Ac anti-HBc positifs étaient guéris (Ac anti-HBs positifs ; n=236).

Un donneur positif pour l'ADN VHB (mais négatif pour l'Ag HBs) présentant une charge virale de 308 UI/ml (évaluée en rétrospectif) a été prélevé uniquement du foie.

Au total, 617 greffes d'organes ont été réalisées sur la période considérée, soit 5% de l'ensemble des greffes d'organe : 442 greffes rénales, 135 greffes hépatiques, 22 greffes cardiaques, 17 greffes pulmonaires et 1 greffe de cœur-poumon, soit en moyenne 2.1 greffes par donneur.

Greffes rénales

Description des receveurs (tableau 1)

Parmi les 442 receveurs de reins, 372 étaient vaccinés ou immunisés (Ac anti-HBs+), 8 porteurs chronique de l'Ag HBs, 9 porteurs de l'Ac anti-HBc isolé et 40 naïfs vis-à-vis du VHB. Sur les 442 greffes rénales, 350 (79,2%) étaient issues de donneurs Ac Hbs+.

Tableau 1 : profils sérologiques des receveurs de rein

Greffes rénales	Receveurs dérogatoires	
	N	%
Protocole 1 : receveurs sans marqueurs du VHB	40	9,1
Protocole 2 : receveurs Ac HBs positifs isolés	289	65,4
Protocole 3 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	83	18,8
Protocole 4 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés	9	2,0
Protocole 5 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	8	1,8
Marqueurs sérologiques manquants	13	2,9
Total	442	100

Suivi sérologique (Tableau récapitulatif-Annexe I)

Apparition d'Ag HBs :

On ne dénombre qu'un seul cas d'apparition de l'Ag HBs, chez un receveur qui avait un profil sérologique « contact » avant la greffe (Ac anti-HBc positif et Ac HBs négatif), soit une fréquence de 0,2% des 434 receveurs sans Ag HBs avant la greffe et 1.1% des 92 receveurs Ac anti-HBc positifs avant la greffe. Le bilan sérologique du donneur montre une sérologie positive traduisant une infection par le VHB ancienne et guérie (Ag HBs -, Ac anti-HBc + et Ac anti-HBs +).

Ce cas unique chez un receveur contact peut être dû soit à une contamination par transmission soit à une réactivation du virus du receveur après la greffe indépendamment du donneur et il est à comparer au taux observé dans la population témoin. Dans le groupe témoin des receveurs de rein de donneurs sans marqueurs d'infection virale B, on a observé 2 cas d'apparition d'Ag HBs sur 186 (Ac anti-HBc positif avant la greffe), soit une fréquence de 1.1%, comparable à celle observée dans le groupe des greffes dérogatoires. L'analyse des souches n'ayant pas été réalisée, on ne peut précisément pas conclure à un cas de « réactivation » ou de « réinfection ».

Apparition d'Ac anti-HBc sans Ag HBs :

Parmi les 329 receveurs Ac anti-HBc négatifs avant la greffe on a observé l'apparition d'Ac anti-HBc sans Ag Hbs au cours du suivi dans 17 cas (5,2%), dont 10 de façon transitoire (séroréversion).

Survie du greffon :

En analyse univariée, les taux de survie à un an des greffes dérogatoires ne sont pas différents des greffes non dérogatoires (test du Logrank, $p=0.76$) (Tableau 2). Les caractéristiques des receveurs de greffes rénales de donneurs Ac anti-HBc positifs étaient liées à la difficulté d'accès à la greffe (groupe sanguin rare B et AB, HLA rare, durée de dialyse et d'attente augmentée, taux d'immunisation élevé). L'ajustement sur ces facteurs dans le modèle d'analyse multivariée, ne modifie pas la relation des greffes dérogatoires avec la survie, le risque relatif d'échec de la greffe à un an des receveurs de greffe dérogatoire par rapport aux receveurs de greffes de donneurs Ac anti-HBc négatifs est de $HR=1,01$, $p=0,96$.

Tableau 2 : Taux de survie des greffons rénaux selon le type de donneurs

Type de donneur	Effectif*	Survie à 1 mois	Survie à 3 mois	Survie à 1 an
Ac anti-HBc +	353	97,4% (95,1% - 98,6%)	95,7% (92,9% - 97,4%)	93% (89,8% - 95,3%)
Nombre de malades restant à risque		321	319	271
Ac anti-HBc -	5772	96,5% (96% - 97%)	95,4% (94,8% - 95,9%)	93,1% (92,4% - 93,7%)
Nombre de malades restant à risque		5288	5272	4603

*Cohorte des malades ayant au moins un an de recul donc inclus jusqu'en juin 2008

Greffes hépatiques

Description des receveurs (Tableau 3)

Parmi les 135 receveurs de foie, 49 avaient une infection virale B chronique (Ag HBs+) ; 37 étaient naïfs ou contacts non protégés, 42 étaient protégés par des Ac HBs. Sur les 135 greffes hépatiques, 114 (84,4%) étaient issues de donneurs Ac Hbs+.

Le receveur de foie du donneur positif pour l'ADN VHB mais négatif pour l'Ag HBs avait un profil guéri (Ac anti-HBc+ / Ac HBs+). Les marqueurs du suivi sérologique sont restés négatifs. Le patient est décédé à 2 ans de la greffe d'une récurrence de la maladie initiale (maladie métabolique).

Tableau 3 : Profils sérologiques des receveurs de greffe hépatique

Greffes hépatiques	Receveurs dérogatoires	
	N	%
Protocole 6 : receveurs sans marqueurs du VHB	30	22,2
Protocole 7 : receveurs Ac HBs positifs isolés	22	16,3
Protocole 8 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	20	14,8
Protocole 9 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés	7	5,2
Protocole 10 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	49	36,3
Marqueurs manquants	7	5,2
Total	135	100

Suivi sérologique

Apparition Ag HBs :

Parmi les 86 receveurs sans Ag HBs avant la greffe, on a observé en début de programme, l'apparition de l'Ag HBs chez 3 receveurs de greffon hépatique à 7, 11 et 12 mois. Ces receveurs étaient naïfs avant la greffe (2 n'avaient pas répondu à la vaccination) et les donneurs étaient guéris (Ac anti-HBc+ / Ac HBs+), soit une fréquence de 3,5% des receveurs Ag HBs- (2,2% des greffes hépatiques).

Description de l'hépatite virale et du suivi :

Le diagnostic est posé pour les 3 cas par l'apparition d'une virémie positive à des taux entre 8 et 9 log UI/ml sans autre perturbation biologique. Un traitement antiviral par l'association Zeffix-Hepsera (cas n°1) ou Baraclude –Hepsera (cas n°2) ou Baraclude seul (cas n°3) a été instauré suivi d'une décroissance de la virémie chez 2 patients et une négativation chez le 3^{ème} patient pendant la période de suivi. Les greffons étaient fonctionnels à l'issue de la période de suivi des 24 mois. L'imputabilité du greffon n'a pu être formellement posée pour les 3 cas (comparaison des souches non réalisable). Le suivi des patients greffés d'organes, autres que le foie, issus de ces 3 donneurs n'a pas révélé d'infection durant la période de suivi. L'analyse *a posteriori* des causes a identifié un certain nombre de dysfonctionnements ou d'insuffisances liés à la coordination et à la communication des résultats entre équipes chirurgicales et médicales de greffe, à la régulation des organes (outil CRISTAL), au mode de sélection du receveur au niveau des équipes, à la vérification préalable du statut immun du receveur vis-à-vis du VHB, au consentement, à la prise en charge thérapeutique et au suivi du receveur. La connaissance du dispositif dérogatoire par les équipes de greffe ne s'est faite, en effet, que très progressivement et de façon hétérogène. A la suite de ces événements indésirables, des améliorations ont été apportées, notamment au niveau de l'outil CRISTAL, de la régulation des organes et de l'obtention et de la traçabilité du consentement des malades. A la suite de ces contaminations iatrogènes, des recommandations complémentaires pour la prise en charge des patients greffés hépatiques ont été élaborées et approuvées par le comité de suivi. Ainsi il a été recommandé qu'une prophylaxie combinée associant immunoglobulines spécifiques anti-HBs - HBIG et antiviraux (lamivudine) soit administrée à vie à tous les patients naïfs vis à vis du VHB recevant le foie d'un donneur Ac anti-HBc positif.

Apparition d'AC anti-HBc sans Ag HBs

Parmi les 52 receveurs Ac anti-HBc négatifs avant la greffe, on a observé l'apparition d'Ac anti-HBc sans Ag HBs au cours du suivi dans 17 cas (31,5%). On a pu déterminer que cette apparition était transitoire dans 2 cas. Dans tous les cas, ces modifications sérologiques ne se sont pas accompagnées de modification clinique ou biologique. La cinétique de ces anti-HBc au cours du suivi des patients montre des situations hétérogènes qui doivent être considérées au regard de la durée effective du suivi individuel (au moment de l'arrêt de l'étude), des données de suivi disponibles et des contrôles ou examens complémentaires qui ont pu être réalisés.

Survie des greffons hépatiques

En analyse univariée, les taux de survie à un an des greffes dérogatoires ne sont pas différents de ceux des greffes non dérogatoires (test du Logrank, $p= 0.68$ (

Tableau 4) L'analyse a montré que les receveurs de greffes dérogoires VHB présentaient moins de facteurs de risque d'échec de la greffe que les receveurs non exposés (moins de surpoids, d'attribution des greffons en super-urgence, d'hospitalisation en USI, de retransplantation). Pour tenir compte de ces différences qui peuvent influer sur la survie des greffons, une analyse multivariée (modèle de Cox) a été réalisée incluant ces facteurs. L'analyse de la survie du greffon ne met pas en évidence de différence significative selon la présence ou non de l'Ac anti-HBc chez le donneur ($p=0,62$). Le risque relatif d'échec de la greffe dans le groupe des greffes dérogoires est de 1,13 son intervalle de confiance inclus la valeur 1 ([0,70 et 1,80]).

Tableau 4 : Taux de survie des greffons hépatiques selon le type de donneur

Type de donneur	Effectif *	Survie à 1 mois	Survie à 3 mois	Survie à 1 an
Ac anti-HBc +	108	91,6% (84,5% - 95,5%)	85% (76,8% - 90,6%)	81,2% (72,4% - 87,4%)
Nombre de malades restant à risque		87	87	82
Ac anti-HBc -	2179	89,5% (88,1% - 90,7%)	85,8% (84,3% - 87,2%)	80% (78,3% - 81,7%)
Nombre de malades restant à risque		1731	1703	1478

*Cohorte des malades ayant au moins un an de recul donc inclus jusqu'en juin 2008

Greffes thoraciques

Description des receveurs (tableau 5)

Parmi les 40 greffes thoraciques, 22 greffes cardiaques et 18 greffes pulmonaires ont été réalisées. Le profil sérologique des receveurs (Tableaux 3-4) montre que la majorité de ces receveurs étaient naïfs ou vaccinés vis-à-vis du VHB avant la greffe.

Tableau 5 : Profils sérologiques des receveurs de greffe cardiaque

Greffes cardiaques	Receveurs dérogatoires	
	N	%
Protocole 1 : receveurs sans marqueurs du VHB	11	50,0
Protocole 2 : receveurs Ac HBs positifs isolés	7	31,8
Protocole 3 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	1	4,5
Protocole 4 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés	0	
Protocole 5 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	1	4,5
Marqueurs manquants	2	9,0
Total	22	100

Tableau 6 : Profils sérologiques des receveurs de greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire

Greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires	Receveurs dérogatoires	
	N	%
Protocole 1 : receveurs sans marqueurs du VHB	5	27,8
Protocole 2 : receveurs Ac HBs positifs isolés	8	44,4
Protocole 3 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	1	5,6
Protocole 4 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés	1	5,6
Protocole 5 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	1	5,6
Marqueurs manquants	2	11,2
Total	18	100

Suivi sérologique

Apparition Ag HBs

Aucune contamination n'a été détectée parmi les greffes thoraciques.

Apparition d'Ac anti-HBc sans Ag HBs

Parmi les 13 greffes pulmonaires, 5 receveurs ont positivé les Ac anti-HBc sans traduction clinique ou biologique dont 4 de façon transitoire.

Greffes dérogoires VHC

Description des donneurs Ac anti-VHC positifs

Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 octobre 2008, 8 donneurs positifs pour l'Ac anti-VHC ont été prélevés d'au moins un organe qui a pu ensuite être greffé. Parmi ces 8 donneurs, tous en état de mort encéphalique, 5 (63%) présentaient une PCR VHC positive.

Les 8 donneurs prélevés dans le cadre des greffes dérogoires VHC ont permis de réaliser 13 greffes d'organe sur la période considérée. Contrairement aux greffes dérogoires VHB, les organes greffés sont en majorité des foies (n=8), puis des reins (n=4). Seul un cœur a été greffé durant la période considérée ; aucune greffe de poumon ou de cœur-poumons n'a été réalisée.

Greffes d'organe

Tous les receveurs étaient virémiques au moment de la greffe. A la date de fin de suivi (30 juin 2009), 12 receveurs sur les 13 étaient suivis et vivants. L'unique receveur de coeur de cette cohorte est décédé un mois après sa greffe d'une septicémie avec syndrome de défaillance multiorgane – cause de décès non liée à la sérologie du donneur.

Pour les 8 greffes de foie, le donneur étant non virémique dans 3 cas, les donneurs et receveurs avaient le même génotype dans 2 cas et dans les 3 cas restant, le génotype du donneur s'est exprimé chez le receveur après la greffe.

Pour les 4 greffes rénales, le donneur était non virémique dans 1 cas et dans les 3 cas restants, le génotype du donneur s'est exprimé chez le receveur dans 2 cas (Tableau 7). On n'a pas observé de survenue d'une hépatite ni de modification des marqueurs du bilan hépatique par rapport aux témoins.

Tableau 7 : Evolution des génotypes et de la charge virale chez les receveurs d'organes dérogatoires VHC+

Génotype receveur à J0 (organe)	Génotype du donneur	Dernier génotype du receveur disponible
1A (Foie)	4C	4C
1A (Foie)	1A	1A
1A (Foie)	1A	1A
2A (Foie)	1A	1A
3A (Foie)	1A	1A
3A (Foie)	ARN -	3A
NF* (Foie)	ARN -	-
NF (Foie)	ARN -	-
1B (Rein)	4C	1B
1B (Rein)	4C	4C
1B (Rein)	1A	1A
1B (Rein)	ARN -	1B

*Non Fait

Discussion

Greffes dérogatoires VHB

Dans un contexte de pénurie croissante, la mise en place de ces greffes dérogatoires a permis entre janvier 2006 et octobre 2008, d'augmenter le pool de donneurs de 6% (N=293) et d'augmenter l'activité de greffe de 7% (N=617). Le résultat essentiel de l'évaluation menée par l'Agence, au niveau national et de façon prospective, est que la survie à 1 an du greffon n'est pas différente que le donneur soit positif ou négatif pour l'Ac anti-HBc. Ces données, qui pèsent *in fine* dans la balance bénéfice-risque pour le receveur, devront être confirmées à plus long terme. En effet, outre les déclarations de biovigilance, le suivi annuel du statut virologique de ces receveurs sera intégré dans le suivi post-greffe de la base Cristal. Les faits marquants devant aussi faire l'objet d'une discussion sont :

- l'apparition d'Ac anti-HBc isolés chez 39 (9,9%) receveurs naïfs sans aucun retentissement clinique ou biologique durant la période de suivi,
- la transmission du VHB à propos des 3 cas d'infection chez des greffés hépatiques (parmi une population de 86 receveurs sans Ag HBs soit 3,5%) ainsi que l'incidence de « réactivation » ou de « ré-infection » à propos du cas chez un greffé rénal (parmi les 92 receveurs préalablement exposés au VHB soit 1,1%).

Apparition d'Ac anti-HBc

Les anticorps anti-HBc correspondent à du matériel génétique du virus, à de l'ADN du VHB dans le foie sous forme épisomale (ADN pré-génomique ou cccADN superenroulé). Le risque pressenti est celui d'une réactivation à l'occasion de l'immunosuppression avec un risque surtout pour le greffon hépatique implanté *de novo*.

L'apparition isolée d'anticorps Ac anti-HBc (dite séroconversion) chez le receveur peut être interprétée comme liée :

1- à un test faussement positif par manque de spécificité soulignant la limitation des tests diagnostiques ; dans ce cas, le risque de transmission n'est pas un problème, 2- à un prélèvement réalisé lors de la période de convalescence qui suit la disparition de l'antigène HBs, 3 - à une infection occulte du receveur par le VHB, 4 - à un transfert passif d'immunité du donneur au receveur (transfert de cellules B productrices d'anticorps anti-HBc ou de cellules T auxiliaires spécifiques de l'antigène HBc présentes chez le donneur), 5 - à un transfert passif d'Ac au receveur lors d'un traitement par HBIG, 6 - à une stimulation de la mémoire immunitaire des receveurs d'organes préalablement en contact avec le VHB avant la greffe mais sans Ac anti-HBc détectable.

En pratique, ces apparitions d'Ac anti-HBc n'ont pas eu de conséquence délétère sur l'évolution du greffon et du patient durant la période de suivi. Le mécanisme exact expliquant l'apparition des Ac anti-HBc en l'absence d'infection n'était cependant pas l'objet de ces protocoles et devrait faire l'objet de recherches ultérieures spécifiques afin d'en comprendre le mécanisme physiopathologique.

Transmission du VHB par le greffon et taux de survie

Concernant les greffes rénales réalisées dans ce contexte de donneurs positifs pour l'Ac anti-HBc, la fréquence observée du cas d'infection (transmise ou *de novo*) est semblable à celle du groupe témoin non exposé, soit de l'ordre de 1%. Nos résultats quant à la survie du greffon rénal (tableau 2) sont similaires à ceux décrits dans la littérature (Wachs 1995, Madayag 1997, De Feo 2006). Notamment, l'étude de Fong et coll. (2002- données UNOS) démontre bien, en analyse multivariée, la nécessité de prendre en compte les caractéristiques et co-morbidités associées du receveur, témoins de leurs difficultés d'accès à la greffe.

Concernant les greffes hépatiques, les 3 (2,2%) cas d'infection sur les 135 TH réalisées en début de protocole soulignent bien l'importance de la prévention par vaccination et le traitement prophylactique. On rappelle qu'il s'agissait de greffons hépatiques issus de donneurs guéris, les receveurs étant soit non vacciné (1), soit non répondeurs à la vaccination (2). En effet, la mise en place progressive d'une stratégie thérapeutique par vaccination préalable, immunoglobulines intraveineuses anti-HBs (HBIG) associées ou non à un traitement antiviral a radicalement modifié le risque de développer une infection ou une réactivation à VHB et amélioré le pronostic de ces greffes réalisées à partir de donneur positif pour le VHB, en particulier pour les transplantations hépatiques-TH. L'association HBIG et Lamivudine semble être le régime de traitement le plus efficace à prévenir le risque d'infection (Uemoto 1998, Yu 2001, Holdt 2002, Dodson 1993). Parmi les études évaluant l'impact du traitement prophylactique, Nery et coll. a observé le risque d'infection - réactivation sur une cohorte de 62 TH réalisées à partir de donneurs Ac anti-HBc+, dont 8 receveurs naïfs, 36 porteurs de l'Ac anti-HBc+ et 17 porteurs de l'Ag HBs (Nery 2003). Deux cas d'infection chez un patient naïf (2/8, 25%) et un préalablement infecté (1/36, 3%) ont été recensés, imputables à un défaut de compliance au traitement préconisé. Enfin, les études réalisées sur ces cohortes (dont une seule prospective, celle de Cirocco 1997) retrouvent une survie du greffon hépatique similaire quelle que soit la présence ou non d'Ac anti-HBc chez le donneur, confirmant nos résultats qui restent à consolider à terme (tableau 4).

Greffes dérogoires VHC

Les faibles effectifs ne permettent pas de conclure. A ce stade, la question posée concerne l'intérêt ou non de poursuivre l'évaluation de ces greffes dérogoires et selon quelles modalités, tenant compte des difficultés de mise en œuvre de ce protocole.

De janvier 2006 à octobre 2008, seuls 8 donneurs ont été inclus permettant de réaliser 13 greffes. Les conditions préalables pour inclure un receveur étaient la nécessité d'une PCR positive datant de moins de 6 mois et l'obtention de son consentement enregistré dans Cristal. Un total de 91 donneurs potentiels positifs pour le VHC (Ac anti-VHC+) ont été recensés et non prélevés sans autre cause que l'absence de receveur. Ce constat appelle 2 remarques : le potentiel de donneurs peut être conséquent (273 greffes potentielles) et la non adhésion des équipes au protocole a été un facteur limitant à la réalisation du protocole.

La cirrhose virale C reste une indication majeure de TH. Les résultats sont moins bons que pour le VHB (65% *versus* 85% à 5 ans, 54% à 10 ans) (Duclos-Vallée 2009). Le risque est représenté par la récurrence virale quasi-constante sur le greffon sous forme d'hépatite aiguë à M1- M3 ; 70% évoluent vers la chronicité, 30% développent une cirrhose sur greffon et 10% nécessitent une retransplantation. Les perspectives de la TH sur les hépatopathies VHC fondent principalement ses espoirs sur les futurs traitements antiviraux, le statut viral du donneur vis-à-vis du VHC venant presque en second plan.

Les données de la littérature sur les résultats des TH à partir de donneurs VHC + et le risque de transmission dans ce contexte sont, à ce jour, soit incomplètes soit contradictoires. Ce constat ajouté à l'absence de résultats de notre 1^{er} protocole nous incitent à poursuivre l'évaluation de la faisabilité de ce type de greffes destinées à des receveurs dont on rappelle que le pronostic repose essentiellement sur le risque de récurrence et l'évolution de la maladie virale. Néanmoins, la non-aggravation de ce risque ou l'absence de sur-risque par la réalisation d'une telle greffe en élargissant le potentiel des donneurs à ceux porteurs de

marqueurs positifs pour le VHC (Ac anti-VHC+ ou ARN+) reste à prouver. L'implication et l'adhésion des équipes de greffe constituent les pré-requis incontournables pour mener à bien une telle évaluation.

Conclusion – Nouveaux dispositifs 2011

Le décret 2010 – 1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire a mis fin à la période d'évaluation abrogeant le décret de 2005 et d'arrêtés venant compléter la mise en place de ce dispositif.

Une mesure réglementaire importante portant sur les critères de sélection biologique du donneur d'organes, de tissus et de CSH vient s'ajouter au travers d'un nouvel arrêté qui pose l'obligation de réaliser dorénavant le diagnostic génomique viral – DGV pour le VIH, le VHB et le VHC (la technique de PCR étant une technique parmi d'autres pour le diagnostic génomique viral-DGV). Pour le VHB et le VHC, le résultat de ce test peut être récupéré après la réalisation de la greffe.

Pour les greffes VHB

Au vu des résultats de cette évaluation nationale et prospective réalisée sur une période de 4 ans et tenant compte des pratiques à l'échelon international.

- Les donneurs d'organes, autres que le foie, porteurs de marqueurs pour le VHB ayant un profil guéri, sont autorisés dans la pratique quotidienne en routine, hors dérogation. En effet, la DGS (direction générale de la santé) a jugé que le risque était acceptable selon le principe de la balance bénéfice-risque et du suivi rapproché. Ce risque pourrait probablement diminuer si les conditions de qualification de ces donneurs et receveurs d'une part, les conditions de suivi en post-greffe des receveurs d'autre part, sont effectivement respectées.

- Les donneurs de greffon hépatique, quel que soit le profil sérologique (contact ou guéri) ainsi que les donneurs d'organes autres que le foie ayant un profil sérologique « contact » (Ac anti-HBc positif isdé) sont autorisés dans un contexte de dérogation (pronostic vital). Ces greffes sont soumises à un protocole d'information et de suivi du receveur publié par arrêté précisant ces conditions : information à délivrer au receveur lors de l'inscription sur liste d'attente et au moment de la greffe, stratégie à suivre en termes de vaccination et de suivi clinique, sérologique et thérapeutique du patient ainsi que les obligations en matière de biovigilance et d'échantillothèques à réaliser tant chez le donneur que chez le receveur.

Pour les greffes VHC

Le dispositif des greffes VHC est maintenu de façon dérogatoire et soumis à évaluation pour une nouvelle période de 5 ans. Le principe de poursuivre une nouvelle démarche d'évaluation ne peut se concevoir qu'avec l'assentiment et l'adhésion impérative des équipes de greffe.

Le nouveau protocole est en cours d'élaboration.

Annexes

Tableau récapitulatif

		Receveurs dérogatoires	
		N	%
Reins Cœurs Poumons	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 23 (5 DV)	Protocole 1 : receveurs sans marqueurs du VHB	9% des greffes dérogatoires VHB
		Total greffes	56 100
		Reins	40 71
		Cœurs	11 20
		Poumons (Cœur-poumons)	5 (0) 9 (0)
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	50 89
		Nombre d'apparition d'Ac anti-HBc (dont transitoires)	5 (3) 9 (5)
		Nombre de contaminations	0 0
		Taux d'exhaustivité du suivi	98%
Reins Cœurs Poumons	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 166 (28 DV)	Protocole 2 : receveurs Ac HBs positifs isolés	49% des greffes dérogatoires VHB
		Total greffes	304 100
		Reins	289 95
		Cœurs	7 2
		Poumons (Cœur-poumons)	8 (0) 3
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	234 77
		Nombre d'apparition d'Ac anti-HBc (dont transitoires)	17 (10) 6 (3)
		Nombre de contaminations	0 0
		Taux d'exhaustivité du suivi	98%
Reins Cœurs Poumons	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 52 (19 DV)	Protocole 3 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	14% des greffes dérogatoires VHB
		Total greffes	85 100
		Reins	83 98
		Cœurs	1 1
		Poumons (Cœur-poumons)	0 (1) 0 (1)

		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	64	75
		Taux d'exhaustivité du suivi	99%	
Reins Cœurs Poumons	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 8 (2 DV)	Protocole 4 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés (Ag HBs négatif)	2% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	10	100
		Reins	9	90
		Cœurs	0	0
		Poumons (Cœur-poumons)	1 (0)	10 (0)
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	10	100
		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Reins Cœurs Poumons	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 6 (4 DV)	Protocole 5 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	2% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	10	100
		Reins	8	80
		Cœurs	1	10
		Poumons (Cœur-poumons)	1 (0)	10 (0)
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	8	80
		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 30 (1 DV)	Protocole 6 : receveurs sans marqueurs du VHB	5% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	30	100
		Donneurs Ac anti-HBs +	24	80
		Nombre d'apparition d'Ac anti-HBc (dont transitoires)	8 (1)	27 (3)
		Nombre de contaminations	3	10
		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 22 (2 DV)	Protocole 7 : receveurs Ac HBs positifs isolés	4% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	22	100
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	20	90
		Nombre d'apparition d'Ac anti-HBc (dont transitoires)	9 (1)	41 (5)
		Nombre de contaminations	0	0

		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 20 (1 DV)	Protocole 8 : receveurs Ac anti HBc et Ac anti-HBs positifs	3% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	20	100
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	18	90
		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 7 (0 DV)	Protocole 9 : receveurs Ac anti HBc positifs isolés (Ag HBs négatif)	1% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	7	100
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	5	71
		Taux d'exhaustivité du suivi	100%	
Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 49 (1 DV)	Protocole 10 : receveurs porteurs de l'Ag HBs	7% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	49	100
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	42	86
		Taux d'exhaustivité du suivi	96%	
Reins Cœurs Poumons Foie	Statut VHB du donneur Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs + ou Ag HBs- / Ac anti-Hbc + / Ac anti-HBs - N = 11 (0 DV)	Protocole manquant	4% des greffes dérogatoires VHB	
		Total greffes	24	100
		Reins	13	54
		Cœurs	2	8
		Poumons (Cœur-poumons)	2 (0)	8 (0)
		Foies	7	29
		Nombre de greffes issues de donneurs Ac anti-HBs +	19	79
		Taux d'exhaustivité du suivi	92%	
		Total	617	100