

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R. 1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C

NOR : ETSP1033219A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article R. 1211-21 du code de la santé publique (troisième alinéa) ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine ;

Vu l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les protocoles relatifs à la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B figurent dans l'annexe I du présent arrêté.

Art. 2. – Les protocoles relatifs à la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C figurent dans l'annexe II du présent arrêté.

Art. 3. – Le directeur général de la santé, le directeur général de l'Agence de la biomédecine et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun pour ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 23 décembre 2010.

XAVIER BERTRAND

ANNEXE I

PROTOCOLES POUR LA MISE EN ŒUVRE DE LA DÉROGATION PERMETTANT L'UTILISATION D'ORGANES OU DE CELLULES DE DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VIRUS DE L'HÉPATITE B

Préambule

Des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux vis-à-vis du virus de l'hépatite B (VHB) pour le receveur existent depuis 1997 pour la greffe de cœur, de foie, de poumon et de moelle osseuse dans les situations d'urgence vitale pour le candidat à la greffe. Ce dispositif dérogatoire a été étendu en 2005 (1) aux situations engageant le pronostic vital sans alternatives thérapeutiques appropriées en ce qui concerne les greffes de rein, cœur, foie et poumon et les greffes de cellules souches hématopoïétiques quelle que soit leur origine (moelle osseuse, sang périphérique voire sang placentaire) ou de cellules mononuclées.

Ce dispositif, mis en œuvre pour une durée de cinq ans, était assujéti à certaines conditions d'appariement donneur-receveur en fonction du statut viral du donneur sous forme de protocole.

En France, comme dans les autres Etats européens, la pénurie d'organes est un phénomène patent qui s'aggrave régulièrement depuis plusieurs années. Les délais d'attente s'allongent (médiane d'attente = 19,8 mois pour la greffe rénale) et 434 patients sont décédés en attente d'un greffon (données 2009, source Agence de la biomédecine).

Le dispositif dérogatoire mis en œuvre en janvier 2006 a permis, en moins de trois ans, la réalisation de 617 greffes d'organes supplémentaires, dont 366 greffes rénales, à partir de 293 donneurs en mort encéphalique

ou vivants. Ces chiffres représentent 6 % environ de l'activité totale de greffe d'organes et ont permis de sauver la vie de nombreux patients dont le pronostic vital était engagé. De plus, le dispositif a également permis la réalisation de 61 greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées chez des patients dont le pronostic vital était engagé à court terme.

Par ailleurs, bien qu'aucun cas de transmission du VHB chez des receveurs ayant bénéficié d'une greffe de rein, cœur ou poumon ait été observé, des séroconversions chez des receveurs de foie sont survenues. De plus, il a été constaté une fréquence élevée d'apparition, transitoire ou prolongée, d'anticorps anti-HBc dans la population des receveurs de rein, de poumon ou de foie à profils dits « non immuns » (anticorps anti-HBs négatifs) ou « vaccination » (anticorps anti-HBs positifs). Ces apparitions d'anticorps sont survenues quel que soit le statut du donneur (anticorps anti-HBc isolés ou associés aux anticorps anti-HBs) et les éléments disponibles pour l'investigation des cas n'a pas permis d'exclure formellement l'hypothèse d'une infection occulte (manifestation biologique sans manifestation clinique) du receveur par le VHB transmise par le greffon.

Ces différents éléments ont justifié la mise en place d'un nouveau dispositif encadrant sous forme de protocoles la greffe d'organes et de cellules (CSH et CMN) issus de donneurs présentant des marqueurs biologiques d'infection au VHB. Le respect des présents protocoles apparaît comme un élément essentiel pour assurer la sécurité des receveurs en tenant compte du contexte actuel de pénurie d'organes et de stagnation de l'activité de prélèvement constatée ces dernières années.

(1) Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005.

Champ d'application

Le nouveau dispositif réglementaire distingue trois types de situations selon le statut sérologique des donneurs porteurs d'un marqueur d'infection positif au regard du virus de l'hépatite B :

Les donneurs présentant une infection « ancienne et guérie » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +) :

Les professionnels peuvent réaliser des greffes de tout organe autre que le foie et de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées provenant de donneurs non porteurs de l'antigène HBs (Ag HBs) et présentant une sérologie positive pour les Ac anti-HBc associée à une sérologie positive pour les Ac anti-HBs. ;

Les donneurs témoignant d'un « contact » antérieur (Ag HBs - Ac HBs-, Ac HBc +) :

Par dérogation et uniquement dans les situations où le pronostic vital est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées, les professionnels peuvent réaliser des greffes de tout organe et de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées provenant d'un donneur non porteur de l'antigène HBs et présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc isolée ;

Le cas particulier des donneurs de foie présentant une infection « ancienne et guérie » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +) ou témoignant d'un « contact » antérieur (Ag HBs -, Ac HBc +, Ac HBs -) :

En raison du tropisme du virus pour le foie, ces greffes ne peuvent être réalisées que par dérogation et uniquement lorsque le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées. Les professionnels peuvent alors procéder à des greffes de foie provenant d'un donneur non porteur de l'antigène HBs, présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-HBc isolée ou associée à une sérologie positive pour les anticorps anti-HBs.

Le recours à des donneurs présentant un profil dit « portage aigu ou chronique » (antigène HBs positif ou virémie à VHB) ne peut se justifier que dans le cadre d'une urgence vitale et ne fait pas l'objet des présents protocoles.

Quel que soit le marqueur d'infection présent chez le donneur, les greffes doivent être réalisées dans le respect des présents protocoles.

Ces protocoles ont pour objet d'accompagner les équipes médicales dans leur choix et de leur permettre d'assurer un suivi sérologique, virologique et histologique chez le receveur ayant été greffé à partir d'un greffon présentant des marqueurs de l'infection du virus de l'hépatite B.

Dans tous les cas, le patient doit être préalablement informé et doit donner son accord sur la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueurs viraux dans les conditions de droit commun prévues par la loi du 4 mars 2002. Il doit également bénéficier d'une prise en charge et d'un suivi postgreffe appropriés.

Conditions générales de réalisation des greffes

1. Prérequis clinique

Les greffes de tout organe réalisées à partir de greffons issus de donneurs présentant un profil dit « infection ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif et si disponible en prégreffe, charge virale VHB négative) ou un profil dit « contact avec le VHB » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif ; anticorps anti-HBs négatif et si disponible en prégreffe, charge virale VHB négative) peuvent être réalisées chez tout receveur immunisé vis-à-vis du VHB.

De plus, dans les cas particuliers des greffons hépatiques provenant de donneurs présentant des anticorps anti-HBc (isolés ou associés aux anticorps anti-HBs) et des autres greffons provenant de donneurs à profil dit « contact avec le VHB », le pronostic vital du receveur doit être engagé et les alternatives thérapeutiques devenir inappropriées.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées réalisées à partir de greffons issus de donneurs présentant un profil dit « infection ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif) ou un profil dit « contact avec le VHB » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif ; anticorps anti-HBs négatif) peuvent être réalisées chez tout receveur lorsque le dépistage génomique viral du VHB montre l'absence de répllication virale chez le donneur. Deux recherches successives sont nécessaires pour s'assurer de l'absence de virémie chez le donneur. Ces examens sont, *a contrario* de la sélection biologique des donneurs d'organes, conciliables avec les délais d'obtention des résultats en prégreffe dans le cadre des cellules. L'interprétation de ce profil génomique doit également prendre en compte la date d'arrêt du traitement antiviral.

2. Information et recueil du consentement du patient

L'information ainsi que le consentement éclairé du patient doivent être requis au préalable dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 (2) et suivants du code de la santé publique.

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

Pour les greffes d'organes, le patient doit être informé dès son inscription sur la liste nationale d'attente sur l'éventualité de se voir attribuer un greffon présentant un marqueur infectieux positif au regard du virus de l'hépatite B. Cette information doit intervenir le plus tôt possible en ce qui concerne les greffes de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées.

Cette information initiale doit être complétée par une information ciblée du candidat à la greffe au moment de la proposition d'un tel greffon. L'information ciblée doit renseigner sur les impacts de ce type de greffe, tant sur les bénéfices attendus et les risques encourus que sur les thérapeutiques qui peuvent être proposées et le suivi thérapeutique qui sera engagé.

Le futur receveur doit être également informé des éventuelles contraintes supplémentaires liées à l'attribution de greffon issu de donneur porteur de marqueur du VHB telle la vaccination ou le rappel prégreffe contre l'hépatite B ainsi que des mesures spécifiques de suivi postgreffe le cas échéant.

En tout état de cause, le futur receveur doit avoir la possibilité de se rétracter à tout moment.

Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.

De plus, il faut souligner que la réalisation de ce type de greffe dans le cadre d'un don intrafamilial prévoit que le donneur potentiel donne son consentement à la divulgation au receveur d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VHB. Ce consentement du donneur est un prérequis à la réalisation du prélèvement.

3. Prophylaxie de l'infection à VHB

1. Avant la greffe

Le médecin de l'équipe de greffe en charge du patient doit vérifier le degré de son immunisation vis-à-vis du virus de l'hépatite B. Selon le degré de protection évaluée par le contrôle du titre des Ac anti-HBs dans le sérum, le patient doit bénéficier avant la greffe, et le plus tôt possible, soit d'un rappel vaccinal, soit d'une vaccination complète contre le virus de l'hépatite B selon les schémas vaccinaux en vigueur (3).

L'efficacité de la vaccination doit être vérifiée avant la greffe. En cas de non-réponse à la vaccination anti-VHB, le patient pourra bénéficier d'une nouvelle tentative de vaccination anti-VHB ou d'une thérapeutique appropriée destinée à pallier la non-réponse.

L'ensemble de ces informations doit être documenté dans le dossier médical du patient.

2. Lors de la greffe

En cas de non-protection vis-à-vis du virus de l'hépatite B, le patient greffé pourrait, en fonction de son statut virologique et selon la nature de l'organe greffé, recevoir un traitement antiviral approprié.

L'ensemble de ces informations doit être documenté dans le dossier médical.

4. Prise en charge et suivi du patient après la greffe

L'utilisation d'un greffon issu d'un donneur porteur de marqueurs du VHB doit être documentée et portée à la connaissance des équipes médicales et chirurgicales de greffe. Elle peut notamment faire l'objet d'une mention évidente et facilement accessible dans le dossier médical du patient.

L'équipe de greffe met en place une prise en charge et un suivi périodique du receveur.

En cas de non-réponse à la vaccination anti-VHB, le patient greffé pourra bénéficier d'une nouvelle tentative de vaccination anti-VHB.

Il est entrepris un suivi clinique, sérologique et virologique du patient greffé permettant notamment de définir son statut au regard du virus de l'hépatite B.

Ce suivi s'inscrit dans le cadre général du suivi médical des receveurs, néanmoins il doit être adapté selon :

– la nature du greffon ;

- les profils sérologiques du donneur et du receveur ;
- l'état clinique du receveur et les thérapeutiques prescrites ;
- le résultat de la charge virale du donneur.

L'ensemble de ces informations doit être documenté dans le dossier médical du patient.

5. Donneurs vivants

Le dispositif juridique de sécurité sanitaire permet de prélever les donneurs vivants malgré des marqueurs d'infection positifs au regard du virus de l'hépatite B ce qui pose la question des contre indications au don afin de préserver la santé du donneur.

Même si les atteintes hépatiques sévères liées à l'infection constituent une contre-indication évidente, une liste exhaustive des contre-indications est difficile à prévoir et relève du cas par cas.

Aussi, pour les prélèvements de foie envisagés sur des donneurs porteurs d'une infection au regard du virus de l'hépatite B (guérie ou contact), les équipes de greffes sont invitées à consulter un comité d'experts *ad hoc* placé auprès de l'Agence de la biomédecine qui analysera le degré de motivation ainsi que la situation médicale du donneur.

6. Biovigilance

Les dispositions générales relatives à la biovigilance telles que définies dans le décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 s'applique à l'ensemble des activités du prélèvement à la greffe et au suivi post-greffe incluant celles réalisées dans le cadre de l'article R. 1211-14-III.

En conséquence, tout accident ou erreur susceptible d'entraîner une réaction nocive chez un patient ainsi que tout effet indésirable clinique ou biologique potentiellement imputable au greffon ou à l'activité de greffe doivent être signalés sans délai au correspondant local de biovigilance de l'établissement de santé.

En effet, compte tenu du retour d'expérience sur le dispositif des protocoles de greffes dérogatoires mis en place en 2005, il apparaît particulièrement nécessaire que tout incident ou effet indésirable soit signalé au correspondant local de biovigilance et fasse l'objet d'une déclaration et d'une investigation. Seule l'exhaustivité des déclarations de biovigilance peut permettre d'évaluer l'utilisation des greffons faisant l'objet de ces bonnes pratiques.

7. Echantillothèques : tissuthèque, cellulothèque, plasmathèque, sérothèque

La greffe d'organes ou de cellules réalisées dans le cadre du paragraphe III de l'article R. 1211-14 nécessitent la constitution, d'une part, d'une échantillothèque du donneur et, d'autre part, d'une sérothèque-plasmathèque du receveur dans le cadre de la biovigilance.

L'échantillothèque du donneur impose la conservation à une température minimum de -80 °C de 2 ml de sérum, 2 ml de plasma, 2 ml de sang total ainsi que, dans le cas des greffes d'organes, d'un échantillon de tissu hépatique et cela quel que soit le type d'organe greffé, pour une période de dix ans.

L'échantillothèque du receveur impose la conservation à une température minimum de -80 °C de 2 ml de sérum et de 2 ml de plasma pour une période de dix ans.

Les laboratoires désignés pour prendre en charge ces échantillothèques traçent les températures de conservation des échantillons, les données individuelles rattachées à chaque échantillon. Ils s'assurent de la mise en place de l'informatisation, de la sécurisation et de l'accessibilité des échantillons et des données associées.

Les recommandations ci-dessous ont pour objectif d'optimiser et d'harmoniser les pratiques des différents laboratoires ou centres biologiques en charge de ces échantillothèques.

(2) « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé (...). Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment (...) »

(3) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 du Haut Conseil de la santé publique.

Prélèvements destinés à l'échantillothèque donneur.

Le matériel utilisé pour le prélèvement des échantillons est défini en relation avec la structure en charge de la gestion des échantillothèques dans le cadre de la biovigilance. Les prélèvements pour l'échantillothèque sont réalisés concomitamment au prélèvement des organes ou des cellules.

Doivent être prélevés :

- 10 ml de sang total sur tube sec. Ce tube permettra de séparer et d'aliquoter le sérum ;
- 10 ml de sang total sur tube EDTA. Ce tube permettra de séparer et d'aliquoter le plasma ;
- 10 ml de sang total sur tube EDTA pour la conservation et l'aliquotage du sang total.

De plus pour les greffes d'organes : un échantillon de tissu hépatique d'un volume suffisant pour la réalisation ultérieure, le cas échéant, d'une recherche de charge virale. Cet échantillon peut être celui utilisé pour l'appréciation de la qualité du parenchyme hépatique (degré de fibrose) en cas de prélèvement de greffon hépatique.

Le volume des échantillons prélevés est à adapter en fonction de l'âge et du poids du donneur.

Prélèvements destinés à la sérothèque-plasmathèque du receveur.

Le matériel utilisé pour le prélèvement des échantillons sera défini en relation avec la structure en charge de la gestion des échantillothèques dans le cadre de la biovigilance. Les prélèvements pour la sérothèque-plasmathèque sont réalisés avant la greffe d'organe ou l'administration de la préparation de thérapie cellulaire.

Doivent être prélevés :

10 ml de sang total sur tube sec. Ce tube permettra de séparer et d'aliquoter le sérum ;

10 ml de sang total sur tube EDTA. Ce tube permettra de séparer et d'aliquoter le plasma.

Conservation et transport des échantillons.

A température comprise en +18 °C et +24 °C ;

Le délai entre le prélèvement et la congélation ne doit pas excéder 6 heures.

Demande de conservation d'échantillons.

Le bordereau de transmission qui accompagnera les échantillons devra contenir *a minima* les informations suivantes :

La finalité du prélèvement : « échantillothèque biovigilance donneur » d'organes ou de cellules, « échantillothèque biovigilance receveur » d'organe ou de cellules dans le cadre de l'article R. 1211-14-III.

Nom, prénom, date de naissance ou code.

Date et heure de prélèvement.

Pour les donneurs à cœur arrêté, préciser le délai entre le décès et le prélèvement.

Nom de l'établissement préleveur et du service demandeur.

Nom du prescripteur ou du coordinateur.

Nom du préleveur.

Date et heure d'arrivée au laboratoire ou centre biologique.

Justification en cas d'absence d'échantillon ou d'échantillon insuffisant.

Aux laboratoires (ou centre biologique) conservant les échantillons.

1.1. La centrifugation :

La centrifugation des tubes destinés à la conservation du sérum et du plasma est mise en œuvre le plus rapidement possible selon les modalités suivantes :

800-1 600 g ;

20 minutes.

1.2. Le sang total :

Le ou les tubes EDTA destinés à la conservation du sang total devront être homogénéisés par retournements avant de passer à l'étape suivante.

1.3. L'aliquotage :

Dans la mesure où les investigations de biovigilance nécessiteraient la décongélation d'un échantillon, il est nécessaire de disposer d'une ressource ultérieure pour un complément d'enquête éventuel. En conséquence, les échantillons doivent être aliquotés selon la répartition suivante :

2 × 1 ml de sérum ;

2 × 1 ml de plasma ;

2 × 1 ml de sang total ;

2 fragments de tissu hépatique.

1.4. L'identification des conditionnements primaires :

A minima, les informations suivantes apparaissent sur les conditionnements primaires (cryotubes ou tout autre dispositif destiné à conserver les échantillons congelés) : nom, prénom ou code, date de prélèvement, type d'échantillon (en particulier sérum ou plasma).

1.5. La congélation :

Les échantillons (issus du sang ou de la tissuthèque) sont congelés le plus rapidement possible à une température minimum de -80 °C selon les procédures mises en œuvre par le centre de conservation.

Le traitement des échantillons du parenchyme hépatique doit permettre ultérieurement la réalisation des analyses virologiques éventuelles, en conséquence la fixation des tissus n'est pas recommandée.

2. Mise en place d'un système de traçabilité :

a) Traçabilité des *températures* de conservation durant toute la durée de stockage de l'échantillon ;

b) Traçabilité des *échantillons*. Celle-ci doit permettre notamment :

- de retrouver sans délai le lieu de conservation de l'échantillon (cartographie des congélateurs, cuves, compartiments, boîte avec position des échantillons) ;
- de répertorier toutes les non-conformités survenues depuis l'échantillonnage ;
- d'avoir accès aux conditions de mise en œuvre de la congélation voire de la décongélation des échantillons (délai entre le décès et le prélèvement pour les donneurs à cœur arrêté, délai entre le prélèvement et la congélation, motifs des décongélation éventuelles, traçabilité de l'historique des mouvements pour les échantillons issus d'un donneur ou d'un receveur donné...)

3. Analyses postgreffe :

En postgreffe, il peut être utile de conserver des échantillons collectés à l'occasion du suivi des patients. La périodicité de prélèvement des échantillons est laissée à l'appréciation des équipes.

ANNEXE II

PROTOCOLES POUR LA MISE EN ŒUVRE DE LA DÉROGATION PERMETTANT L'UTILISATION D'ORGANES OU DE CELLULES DE DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

Préambule

Des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux pour le receveur vis-à-vis du virus de l'hépatite C (VHC) existaient depuis 1997, pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de la moelle osseuse dans les situations d'urgence vitale et depuis 2005, pour les greffes de cœur, foie, poumon et reins ainsi que pour les greffes de CSH quelle que soit leur origine (sang périphérique, sang placentaire ou issues de la moelle osseuse) et de cellules mononucléées, dans les situations engageant le pronostic vital et en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées. Cette dernière situation a fait l'objet d'un encadrement réglementaire aboutissant à la mise en place de recommandations contenant des protocoles, élaborés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) sur la base de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, publiés au *Journal officiel* de la République française du 11 mars 2006.

Aux termes des quatre années suivant la mise en place de ces protocoles, l'AFSSAPS a remis au ministre chargé de la santé un rapport d'évaluation des greffes réalisées dans ce cadre afin que celui-ci apprécie s'il convenait de prolonger le dispositif au-delà du 22 décembre 2010. Le retour d'expérience sur ces dérogations a mis en évidence la nécessité de maintenir le dispositif des protocoles pour le VHC.

La poursuite de ce type de greffes dérogatoires a été préconisée au vu, d'une part, de la prévalence du VHC dans la population générale et de la pénurie de donneurs et, d'autre part, du caractère potentiellement intra-familial de la contamination à VHC pour les dons en situation apparentée. Dans tous les cas, le patient doit être préalablement informé et doit donner son consentement sur la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueur(s) viraux. Il doit également bénéficier d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi postgreffe appropriés.

Pour permettre l'accès à ces protocoles, un dispositif réglementaire est mis en place pendant cinq ans en vue de procéder à l'évaluation de ces greffes dérogatoires, par le biais d'un suivi national des receveurs.

Dispositif réglementaire encadrant les protocoles dérogatoires de greffe vis-à-vis de donneur à marqueurs infectieux positifs pour le VHC

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

Un décret en Conseil d'Etat introduit le principe des protocoles de suivi des receveurs et prévoit les recommandations, objet du présent document. Le dispositif mis en place fera l'objet d'un rapport quatre ans après la parution du décret, sa pérennisation étant subordonnée à une évaluation favorable des données collectées dans le cadre du suivi des receveurs ;

Un arrêté mentionne les situations dérogatoires au regard du VHC, c'est-à-dire les conditions possibles d'appariement entre les différents statuts virologiques des donneurs et des receveurs.

Les dérogations vis-à-vis du VHC qui préexistaient dans les situations d'*urgence vitale* pour le receveur sont maintenues et ne font pas l'objet desdites recommandations ;

Les présentes recommandations visent à guider les équipes qui pratiquent une greffe dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Chaque protocole dérogatoire se distingue par un appariement entre :

- un ou des statuts de donneurs au regard du VHC ;
- un ou des statuts de receveurs au regard du VHC ;
- un type de greffon.

Les greffons hépatiques ont été traités isolément par rapport aux autres organes, dans la mesure où le foie du donneur peut avoir subi des remaniements du parenchyme ne permettant pas son utilisation thérapeutique. De plus, les CSH (périphériques, issues de la moelle osseuse ou placentaires) et les CMN font l'objet de protocoles dérogatoires spécifiques.

Tenant compte de ces différents critères, il a été possible de distinguer quatre protocoles dérogatoires de greffe.

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

- le contexte clinique pouvant motiver le recours au protocole dérogatoire (donneur unique, cadre intra-familial, prolongement de l'attente de la greffe préjudiciable à la survie du patient, limitation des indications de greffe...) et la nature des informations à fournir au patient ;
- les critères permettant le recours au donneur. Ces critères sont à distinguer des marqueurs viraux qui sont obligatoirement recherchés dans le cadre de la qualification biologique des donneurs. Ils viennent donc en complément de la qualification biologique courante, pour appuyer la décision de retenir ou d'exclure un donneur porteur de marqueurs viraux (résultats d'une biopsie hépatique, résultats d'un génotypage...);
- les critères permettant la greffe du patient dans le cadre du protocole dérogatoire. Ces critères recherchés chez le candidat à la greffe contribuent à la décision de greffe mais servent également à anticiper le suivi et la prise en charge thérapeutique post greffe ;
- la prise en charge thérapeutique éventuellement mise en place chez le receveur après la greffe ;
- les paramètres de suivi thérapeutique, virologique et histologique devant être recherchés chez le receveur.

Une lettre d'information de l'Agence de la biomédecine explicite les modalités pratiques de mise en œuvre de ces dérogations.

Conditions générales de réalisation des protocoles dérogatoires de greffe

1. Prérequis clinique

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

2. Information et recueil du consentement du patient

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

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

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

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

3. Répartition et attribution des greffons

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

4. Protocole de suivi des receveurs et évaluation

Il doit être entrepris un suivi thérapeutique, virologique, sérologique et histologique des receveurs ayant subi une greffe pratiquée dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Il est nécessaire d'envisager un suivi à long terme et pour certains statuts virologiques de receveur, ou de donneur, un suivi à vie. En effet, les événements impactant sur la survie des greffons et des receveurs potentiellement imputables aux infections par le VHC

surviennent généralement tard après la greffe, ce qui nécessite de poursuivre un suivi spécifique à distance de la greffe. Les données obtenues dans le cadre de ce suivi sont collectées à l'échelon national par l'Agence de la biomédecine. Elles servent de support à l'évaluation de chaque protocole dérogatoire et à l'actualisation des présentes recommandations. Un comité de suivi constitué par l'Agence de la biomédecine prend en charge le recueil et l'exploitation des données.

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

5. *Recours aux donneurs vivants*

L'extension du dispositif dérogatoire vise en premier lieu à répondre au contexte de pénurie d'organes prélevés sur donneurs décédés. En effet, le prélèvement des organes en situation intra-familiale sur des donneurs vivants (prélèvement possible pour rein, foie, poumons) reste limité. Les présentes recommandations ont été formulées spécifiquement pour le recours à des donneurs d'organes décédés.

Dans ce contexte dérogatoire, les donneurs vivants doivent être prélevés malgré leur infection, ce qui pose la question des contre-indications médicales au prélèvement. La liste de ces contre-indications est difficile à prévoir. Pour l'infection par le VHC, les atteintes hépatiques sévères sont des contre-indications médicales évidentes mais certaines des manifestations extrahépatiques d'une infection par le VHC pourraient également contre-indiquer le prélèvement. Dans ces situations (donneurs vivants d'organes ou donneurs de CSH), les équipes de greffe sont invitées à consulter un comité d'experts *ad hoc* placé auprès de l'Agence de la biomédecine qui analysera le degré de motivation et la situation médicale du donneur.

6. *Echantillothèques : sérothèque et biothèque*

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

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

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

- des échantillons de sérum du donneur et du receveur doivent être prélevés et conservés avant la greffe. Si nécessaire, des échantillons de biopsie hépatique doivent également être conservés ;
- si des échantillons de sérum du donneur et du receveur sont nécessaires immédiatement après la greffe, des aliquotes supplémentaires doivent être prévus, pour conservation en échantillothèques ;
- en postgreffe, il peut être utile de conserver des échantillons collectés à l'occasion du suivi des patients. La périodicité de prélèvement des échantillons est laissée à l'appréciation des équipes ;
- la durée de conservation des échantillons doit au minimum correspondre à la période nécessaire au suivi des receveurs. Pour les suivis à très long terme, elle doit cependant tenir compte des risques de dénaturation des échantillons ;
- les conditions de conservation des différents échantillons doivent être compatibles avec les analyses qui pourraient être potentiellement requises. Par exemple, selon l'objectif de l'examen pratiqué sur les fragments hépatiques (quantification de l'ARN viral par PCR dans le foie ou analyse histologique), les conditions de manipulation des échantillons sont différentes. Aussi, dans le cas où les deux types d'examens seraient nécessaires, il serait souhaitable de disposer de prélèvement non fixé et congelé en azote liquide et de prélèvement fixé. De même, s'agissant du sérum, le génotypage du VHC chez le donneur et le receveur nécessite de disposer d'échantillon congelé à basse température ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$).

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

Echantillothèque	Nature de l'échantillon	Stade de réalisation des analyses	Analyse potentielle
DONNEUR	Sérum	Pré-greffe	<u>Qualification virologique pour tous donneurs</u> : VHC : Ac anti-VHC <u>Donneurs de CSH Ac anti-VHC positifs</u> : Statut ARN-VHC (quantification si positif)
		Post-greffe	<u>Donneurs d'organes Ac anti-VHC positifs</u> : Statut ARN-VHC (quantification si positif) Génotypage (conservation du sérum ≤ à -70 °C) <u>Donneurs de CSH Ac anti-VHC positifs</u> : Génotypage (conservation du sérum ≤ à -70 °C)
		Pré-greffe	<u>Donneurs de foie Ac anti-VHC positifs</u> : Histologie +++ : sévérité de l'atteinte hépatique PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
RECEVEUR	Sérum	Pré-greffe	<u>Statut VHC du candidat à la greffe</u> : Sérologie anti-VHC Statut ARN-VHC (quantification si positif) Génotype viral, si pertinent (conservation du sérum ≤ à -70 °C)
		Post-greffe	<u>Suivi VHC post-greffe</u> : Statut ARN-VHC Génotype viral, si pertinent (conservation du sérum ≤ à -70 °C)
	Biopsie hépatique	Pré-greffe	<u>Receveur d'organes en répllication virale active du VHC</u> : Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
		Post-greffe	<u>Suivi post greffe des receveurs</u> : Histologie (++++greffe de foie)
	Biopsie hépatique	Pré-greffe	<u>Autres donneurs avec marqueurs du VHC</u> : Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent
		Post-greffe	<u>Autres donneurs avec marqueurs du VHC</u> : Histologie : sévérité de l'atteinte hépatique, si pertinent PCR : quantification virale au niveau hépatique, si pertinent

Protocoles

Donneurs porteurs de marqueurs du VHC

1. Situations dérogatoires pour la greffe d'organes

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

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

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

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

Les données de la littérature font ressortir des niveaux de risques de transmission distincts selon que le

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

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

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

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

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

TABLEAUX RECAPITULATIFS DES PROTOCOLES DEROGATOIRES

	GREFFONS	STATUT VHC DU DONNEUR	STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR
P R O T O C O L E S D E R O G A T O I R E S	REINS COEUR POUMONS	Ac anti-VHC positifs ^b <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 1 : receveur Ac anti-VHC + et PCR + uniquement Seuls les receveurs en répllication virale au moment de la greffe pourront pas être inclus dans ce protocole. A l'inverse, les patients PCR négative avant la greffe ne pourront pas être inclus, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.
	FOIE	Ac anti-VHC positifs ^b <i>contact du donneur avec le VHC</i>	Protocole n° 2 : receveur Ac anti-VHC + et PCR + uniquement Seuls les receveurs en répllication virale au moment de la greffe pourront pas être inclus dans ce protocole. A l'inverse, les patients PCR négative avant la greffe ne pourront pas être inclus, ces derniers étant considérés comme « guéris » de leur hépatite C.
	MO CSP CMN Sang de cordon	Ac anti-VHC positifs et PCR négative ^c <i>infection ancienne guérie du donneur</i>	Protocole n° 3 : tout statut VHC du receveur
		Ac anti-VHC positifs et PCR positive <i>répllication virale active chez le donneur</i>	Protocole n° 4 : tout statut VHC du receveur Les greffes seront restreintes à des indications thérapeutiques émanant d'un collège de greffeurs qui analyse la situation au cas par cas. Le médecin greffeur doit obtenir l'avis de ce collège d'experts avant la greffe.

Deux recherches successives sont nécessaires pour s'assurer de l'absence de virémie chez le donneur. L'interprétation de ce profil doit également prendre en compte la date d'arrêt du traitement antiviral.

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 1 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE
POUR LES TRANSPLANTATIONS RENALE, CARDIAQUE ET PULMONAIRE AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs**

STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR : Ac anti-VHC positifs et PCR positive			
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 en 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 donneur (1)	- 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 Biothèque : prévoir la conservation de fragment de biopsie hépatique et d'échantillon de sérum pour une exploitation rétrospective éventuelle	
	Qualification du patient avant la greffe	- <u>Sérologie anti-VHC positive</u> - <u>Virémie positive quantifiée en pré-greffe</u> (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	Donneurs	
		Receveurs	Répllication virale
	Suivi du receveur	Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
Suivi histologique		Biopsies pour analyse histologique du foie	

(1) 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. 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.

**PROTCOLE DEROGATOIRE 2 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE
POUR LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs**

STATUT VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR : Ac anti-VHC positifs et PCR positive			
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 répllication 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 donneur (2)	- Analyse histologique du foie pour établir la sévérité de l'atteinte hépatique <u>fortement recommandée avant la greffe</u> - 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 Biothèque : 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	- <u>Sérologie anti-VHC positive</u> - <u>Virémie positive quantifiée en pré-greffe</u> (examen datant de moins de six mois) - Génotype viral	
	Décision de la greffe dérogatoire	Donneurs	Absence d'hépatite C chronique sévère
		Receveurs	Répllication virale
	Suivi du receveur	Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
Suivi histologique		Biopsies systématiques itératives pour analyse histologique du foie	

(2) 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. 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.

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 3 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR négative**

TOUT STATUT 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	- 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 donneur (3)	- Virémie <u>obligatoire</u> 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 Biothèque 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	Donneurs	- Absence d'hépatite C chronique sévère - Pas de contre indication médicales au prélèvement
		Receveurs	
	Suivi du receveur	Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
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 si mise en évidence d'une répllication virale (4)	

(3) 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.. 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.

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

**PROTOCOLE DEROGATOIRE 4 : INCLUSION – EXCLUSION ET MISE EN ŒUVRE
POUR LES GREFFES DE CSH ET CMN AVEC DONNEURS Ac anti-VHC positifs et PCR positive**

TOUS STATUTS VHC PRE-GREFFE DU RECEVEUR			
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 donneur (5)	- 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 Biothèque 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	Donneurs	- Absence d'hépatite C chronique sévère - Pas de contre indication médicales au prélèvement
		Receveurs	Indications restreintes de greffe (avis d'un consensus de greffeurs)
	Suivi du receveur	Suivi virologique	- Virémie par méthode quantitative - Génotype viral
		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 (6)	

(5) 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. 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.

(6) 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.