Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

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

Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C

NOR : *ETSP1204259A*

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 1211-14 et R. 1211-21 ;

Vu le décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, et notamment son article 2 ;

Vu l'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 ;

Sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 3 janvier 2012 ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 13 janvier 2012,

Arrêtent :

Art. 1er. – Les protocoles permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C figurent dans l'annexe au présent arrêté.

Art. 2. – L'arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R. 1211-21 du code de la santé publique 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 est abrogé.

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

Fait le 13 février 2012.

Le ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
J.-Y. GRALL

La secrétaire d'Etat
auprès du ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,
chargée de la santé,
Pour la secrétaire d'Etat et par délégation :
Le directeur général de la santé,
J.-Y. GRALL

ANNEXE

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, poumons 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 (CMN), 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'AFSSAPS sur la base de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, puis 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, le retour d'expérience sur ces dérogations a mis en évidence la nécessité de maintenir le dispositif des protocoles selon des modalités différentes pour le VHC. Cet encadrement a pour but une meilleure information des équipes cliniques, afin de recueillir l'adhésion des professionnels et de permettre une évaluation satisfaisante de cette pratique.

La poursuite de ce type de greffes dérogatoires a été préconisée, au vu de la prévalence du VHC dans la population générale, de la disponibilité de thérapeutiques efficaces à guérir une infection virale à VHC et de la pénurie de donneurs.

Un encadrement strict de ces greffes doit être mis en œuvre. Cet encadrement comprend notamment une prise en considération en prégreffe du résultat du dépistage génomique du virus de l'hépatite C des donneurs d'organes ou de cellules destiné à définir l'appariement donneur/receveur adéquat.

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

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

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

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

Le décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 introduit le principe des protocoles dérogatoires, leurs modalités de mise en œuvre et notamment les recommandations de suivi des receveurs, objet du présent document. Le dispositif mis en place fera l'objet d'un rapport de l'AFSSAPS élaboré au vu d'une évaluation réalisée par l'Agence de la biomédecine.

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 des présentes recommandations.

Ces 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 même, les CSH (périphériques, issues de la moelle osseuse ou placentaires) et les CMN font l'objet de protocoles dérogatoires spécifiques. Enfin, les greffons issus de donneurs vivants d'organes, notamment de foie, ainsi que les donneurs de CSH sont traités différemment, car la greffe est une activité programmée et permet de s'assurer de l'exhaustivité du bilan médical réalisé chez le donneur. Cette démarche doit être validée par le passage obligatoire devant un collège d'experts, placé auprès de l'Agence de la biomédecine.

Tenant compte de ces différents critères, il a été possible de distinguer huit 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 intrafamilial, 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

1. **Prérequis cliniques**

Les protocoles dérogatoires ne devront être mis en œuvre que lorsqu'un patient a son pronostic vital engagé et que les alternatives à la greffe deviennent inappropriées, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans le contexte dérogatoire est préjudiciable à sa survie.

2. **Protocole donneur décédé**

Le dispositif dérogatoire vise en premier lieu à répondre au contexte de pénurie d'organes prélevés sur donneur décédé. Le dépistage génomique du virus de l'hépatite C (DGV VHC) dans le cadre d'un prélèvement multi-organes (PMO) sur donneur décédé peut être réalisé aux heures ouvrables après le prélèvement d'organes sans que l'absence des résultats fasse obstacle à la réalisation de la greffe.

Pour tous les organes (y compris le foie) issus de donneurs dont la sérologie est positive pour le VHC (Ac VHC positif) quel que soit le résultat du DGV (positif, négatif, ininterprétable ou en attente), seuls les receveurs virémiques (Ac VHC et DGV positifs) sont éligibles au protocole.

3. **Recours aux donneurs vivants**

Le prélèvement des organes réalisé sur donneur vivant (prélèvement possible pour rein, foie, poumons) reste limité. Néanmoins, dans des situations particulières, il peut s'avérer nécessaire de faire appel à un donneur vivant présentant des marqueurs infectieux positifs pour le VHC. Dans ce contexte de greffe programmée, il convient également d'évaluer le risque de transmission au regard du statut viral VHC du donneur. Les résultats en prégreffe du dépistage génomique du virus de l'hépatite C (DGV VHC) chez les donneurs vivants d'organes ou de cellules conditionnent les différents appariements donneur/receveur décrits dans les protocoles.

Si le DGV VHC du donneur est positif, les greffons ne peuvent être attribués qu'à des receveurs virémiques en attente de greffe. Cette utilisation ne peut se concevoir que si le risque prévisible encouru par le receveur en l'état actuel des connaissances scientifiques n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté. L'estimation du risque peut être établie en partie par la connaissance du sérotype voire du génotype de la souche virale du donneur en prégreffe.

Si le DGV VHC du donneur est négatif, la notion d'un traitement antiviral spécifique du VHC, notamment l'information sur la réponse au traitement et son efficacité, ainsi que le délai entre la fin du traitement et le moment du don sont essentiels à la prise de décision de l'appariement avec le receveur.

En situation apparentée de greffe de cellules, lorsque le bénéfice attendu du greffon l'emporte sur le risque encouru de transmission de l'hépatite C, et si le receveur dont les résultats des tests sérologiques et virologiques sont négatifs au regard du virus de l'hépatite C ne peut bénéficier d'une greffe d'un donneur compatible présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-VHC et dont le résultat du dépistage génomique viral du VHC est négatif, le médecin peut en dernier recours procéder à la greffe de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées provenant d'un donneur compatible pour lequel le résultat du dépistage génomique virale du VHC est positif. Dans ce cas, les équipes de greffe consultent un collège d'experts placé auprès de l'Agence de la biomédecine.

4. **Information et recueil du consentement du receveur et du donneur vivant**

L'information et le recueil préalable du consentement éclairé du futur receveur sont des prérequis incontournables au déroulement du protocole dérogatoire. L'information du patient doit intervenir le plus tôt possible car il est impératif que le receveur (ou sa famille, le cas échéant) dispose de tous les éléments lui permettant d'orienter son choix en toute connaissance de cause. L'information 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 les contraintes liées au suivi spécifique qui sera engagé. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.

Pour les greffes d'organes, l'information est délivrée au candidat à la greffe sur la possibilité d'une greffe dérogatoire au moment de l'inscription sur la liste nationale de malades en attente de greffe.

Le consentement éclairé du patient est requis avant la greffe dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 et suivants du code de la santé publique.

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

De plus, la mise en œuvre de protocole dérogatoire dans le cadre d'un don du vivant 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 VHC. Ce consentement du donneur est un prérequis à la réalisation du prélèvement.

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

5. **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 des malades en attente de greffe.

6. **Protocole de suivi des receveurs et évaluation**

Il doit être entrepris un suivi (thérapeutique, virologique, sérologique et histologique) des receveurs ayant reçu une greffe pratiquée dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Il est nécessaire d'envisager un suivi à long terme car les événements indésirables impactant sur la survie des greffons et des receveurs, potentiellement imputables aux infections par le VHC, surviennent généralement longtemps après la greffe, ce qui nécessite de poursuivre un suivi spécifique à distance de la greffe. Ces événements doivent faire l'objet de déclarations en biovigilance auprès de l'AFSSAPS.

Les données obtenues dans le cadre du protocole sont collectées à l'échelon national par l'Agence de la biomédecine. Elles servent de support à l'évaluation de chaque situation dérogatoire et à l'actualisation des présentes recommandations. Un comité de suivi constitué par l'Agence de la biomédecine assure le suivi des protocoles et de l'évaluation des résultats.

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.

7. **Biovigilance**

7.1. *Signalement des incidents et effets indésirables*

Le signalement des incidents et effets indésirables sera réalisé conformément aux articles R. 1211-40 à R. 1211-47 du code de la santé publique.

Dans le cadre de l'évaluation de ces protocoles, une attention particulière sera portée sur certains effets indésirables, notamment :

– les décès en per ou péri-opératoire lié au processus de greffe ;
– les détransplantations en péri-opératoire ;
– les maladies transmissibles (infection ou autre pathologie) : maladie infectieuse inattendue, infection à VHC symptomatique ou non ;
– les pathologies hépatiques et les pathologies du greffon survenant au cours du suivi du patient greffé.

Dans le cadre de l'évaluation, des informations complémentaires pourront être demandées aux équipes de greffe ainsi qu'aux laboratoires de microbiologie concernés.

L'enquête de biovigilance est conduite par le CLB de l'établissement.

7.2. *Echantillothèques*

La greffe d'organes ou de cellules réalisée dans le cadre de ces protocoles nécessite la constitution, d'une part, d'une échantillothèque du donneur et, d'autre part, d'une sérothèque-plasmathèque du futur receveur dans le cadre de la biovigilance.

L'échantillothèque du donneur nécessite la conservation, pour une période de dix ans, à une température maximum de – 80 °C soit de 2 ml de sérum, 2 ml de plasma, 2 ml de sang total, ainsi que, dans le cas des greffes de foie, d'un échantillon de tissu hépatique, soit de 2 ml du greffon cellulaire pour les greffes de CSH ou de CMN.

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

Les laboratoires en charge de ces échantillothèques tracent 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.

Prélèvements destinés à l'échantillothèque du 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 sont effectuées sur la préparation de thérapie cellulaire.

Doivent être prélevés :

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

– dans le cas de prélèvements de cellules à visée de greffes de CSH ou de CMN, un échantillon du greffon.

De plus, pour les greffes hépatiques : un échantillon de tissu hépatique d'un volume suffisant pour la réalisation ultérieure, le cas échéant, d'une recherche de charge virale et de séquençage. 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, du poids du donneur et du contexte clinique pour répondre aux exigences du point ci-après.

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 :

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

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

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

Conservation et transport des échantillons :

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

Le délai entre le prélèvement et la congélation doit permettre l'exploitation ultérieure de l'échantillon à toutes fins d'expertise.

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 :

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 durée de centrifugation de vingt minutes.

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.

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 ;

Le cas échéant :

2 fragments de tissu hépatique ;

2 × 1 ml de préparation de thérapie cellulaire.

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).

La congélation :

Les échantillons (issus du sang ou de la tissuthèque) sont congelés le plus rapidement possible à une température maximum 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.

Mise en place d'un système de traçabilité :

Ce système comprend :

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 prélèvement et la congélation, motifs des décongélations éventuelles, traçabilité de l'historique des mouvements pour les échantillons issus d'un donneur ou d'un receveur donné...).

Recours aux donneurs porteurs de marqueurs du VHC

1. **Situations dérogatoires pour la greffe d'organes**

1.1. *Donneur décédé*

Des modalités d'appariement donneur/receveur strictes ont été définies :

Les organes (sauf le foie) issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs), quel que soit le résultat du dépistage génomique du VHC prégreffe (DGV VHC prégreffe positif, négatif, ininterprétable ou en attente) doivent être greffés à des receveurs virémiques (charge virale VHC positive lors de leur bilan prégreffe) s'ils se trouvent devant un besoin immédiat de greffe. Un suivi spécifique de ces receveurs doit être mis en place au vu de la transmission possible de la souche virale du donneur au receveur (voir protocole n° 1 dans les tableaux ci-après).

Cas particulier des transplantations hépatiques : le foie du donneur est le principal lieu de réplication du VHC, en conséquence des modalités spécifiques d'appariement donneur/receveur doivent être mises en œuvre.

Le foie issu d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs), quel que soit le résultat du dépistage génomique du VHC prégreffe (DGV VHC prégreffe positif, négatif, ininterprétable ou en attente) doit être greffé à un receveur virémique s'il se trouve devant un besoin immédiat de greffe et que le greffon ne présente pas un degré de fibrose hépatique important (score Métavir inférieur strictement à F2). Un suivi spécifique du receveur doit être mis en place au vu de la transmission possible de la souche virale du donneur au receveur (voir protocole n° 2 dans les tableaux ci-après).

1.2. *Donneur vivant*

Pour les donneurs vivants, des modalités d'appariement donneur/receveur spécifiques ont été définies :

Les organes (sauf le foie) issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe confirmé négatif (DGV VHC prégreffe négatif au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral et vérifié 15 jours avant le prélèvement) peuvent être greffés à des receveurs quel que soit leur statut vis-à-vis du virus de l'hépatite C : naïfs (Ac anti-VHC négatifs, DGV VHC prégreffe négatif), virémiques ou non (Ac anti-VHC positifs) (voir protocole n° 3 dans les tableaux ci-après) ;

Les organes (sauf le foie) issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe positif (DGV VHC prégreffe positif) doivent être greffés à des receveurs virémiques (charge virale VHC positive lors de leur bilan prégreffe) s'ils se trouvent devant un besoin immédiat de greffe (voir protocole n° 4 dans les tableaux ci-après).

Cas particulier des transplantations hépatiques : le foie du donneur est le principal lieu de réplication du VHC, en conséquence des modalités spécifiques d'appariement donneur/receveur doivent être mises en œuvre. La greffe ne doit être envisagée que si le receveur se trouve devant un besoin impératif de greffe et que le greffon ne présente pas un degré de fibrose hépatique important (score Métavir inférieur strictement à F2). Un suivi spécifique du receveur doit être mis en place au vu de la transmission possible de la souche virale du donneur au receveur.

Le foie issu d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs), et un dépistage génomique du VHC prégreffe confirmé négatif (DGV VHC prégreffe négatif au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral et vérifié quinze jours avant le prélèvement) peuvent être greffés à des receveurs présentant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) quel que soit le résultat de leur charge virale VHC (voir protocole n° 5 dans les tableaux ci-après).

Le foie issu d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe positif (DGV VHC prégreffe positif) doit être greffé à un receveur virémique (voir protocole n° 6 dans les tableaux ci-après).

Dans ces deux situations, les équipes de greffe doivent consulter un comité d'experts *ad hoc* placé auprès de l'Agence de la biomédecine et recueillir un avis favorable.

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

Les donneurs présentant une sérologie VHC positive ne sont jamais inscrits dans les registres internationaux de donneurs volontaires, en conséquence les greffes dérogatoires dans ce cadre sont restreintes à un cadre intrafamilial dans lequel la compatibilité HLA reste le critère déterminant en termes d'appariement donneur/receveur. En conséquence, les deux protocoles suivants ont été définis :

Lorsque le donneur présente une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe confirmé négatif (DGV VHC prégreffe négatif au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral et vérifié trente jours avant le prélèvement), le greffon peut être attribué à tout receveur quel que soit son profil immunitaire vis-à-vis du VHC, la nécessité de la greffe étant estimée en tenant compte du caractère possiblement unique du donneur pour le receveur (voir protocole n° 7 dans les tableaux ci-après) ;

Lorsque le donneur présente une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et est virémique (DGV VHC prégreffe positif), le greffon peut être attribué à tout receveur quel que soit son profil immunitaire vis-à-vis du VHC, la nécessité de la greffe étant estimée en tenant compte de l'urgence pour le patient, du caractère possiblement unique du donneur pour le receveur, mais également de l'indication de greffe. Ainsi, avec ces donneurs, le protocole dérogatoire ne pourra être envisagé 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 doivent consulter un comité d'experts *ad hoc* placé auprès de l'Agence de la biomédecine et recueillir un avis favorable (voir protocole n° 8 dans les tableaux ci-après).

Tableau récapitulatif des protocoles dérogatoires avec donneur décédé

	GREFFONS	STATUT VHC du donneur décédé	Statut VHC PRÉGREFFE du receveur
PROTOCOLES DÉROGATOIRES VHC	Tout organe sauf le foie	Ac anti-VHC positifs Quel que soit le résultat du DGV contact du donneur avec le VHC ou potentiellement en réplication virale active	Protocole n° 1 : receveur virémique (Ac anti-VHC positifs et DGV VHC positif) Seuls les receveurs en réplication virale au moment de la greffe pourront être inclus dans ce protocole
	Foie (absence ou présence minime de fibrose ex : score Métavir <F2)	Ac anti-VHC positifs Quel que soit le résultat du DGV contact du donneur avec le VHC ou potentiellement en réplication virale active	Protocole n° 2 : receveur virémique (Ac anti-VHC positifs et DGV VHC positif) Seuls les receveurs en réplication virale au moment de la greffe pourront être inclus dans ce protocole

Tableau récapitulatif des protocoles dérogatoires avec donneur vivant

Les greffes seront restreintes à des indications thérapeutiques émanant d'un collège d'experts qui analyse la situation au cas par cas.

	GREFFONS	STATUT VHC du donneur vivant	STATUT VHC PRÉGREFFE du receveur
PROTOCOLES DÉROGATOIRES VHCV	Tout organe, sauf le foie	Ac anti-VHC positifs et confirmation de la guérison (1) en prégreffe Contact du donneur avec le VHC	Protocole n° 3 : tout statut VHC du receveur (naïf, Ac anti-VHC positifs, quel que soit le résultat du DGV)

	GREFFONS	STATUT VHC du donneur vivant	STATUT VHC PRÉGREFFE du receveur
		Ac anti-VHC positifs et DGV VHC prégreffe positif Donneur en réplication virale active	Protocole n° 4 : receveur virémique (Ac anti-VHC positifs et DGV VHC positif) Seuls les receveurs en réplication virale au moment de la greffe pourront être inclus dans ce protocole
	Foie (absence ou présence minime de fibrose ex : score Métavir <F2)	Ac anti-VHC positifs et confirmation de la guérison (1) en prégreffe Contact du donneur avec le VHC	Protocole n° 5 : receveur Ac anti-VHC positifs (quel que soit le résultat du DGV) (*)
		Ac anti-VHC positifs et DGV VHC prégreffe positif Donneur en réplication virale active	Protocole n° 6 : receveur virémique (Ac anti-VHC positifs et DGV VHC positif) Seuls les receveurs en réplication virale au moment de la greffe pourront être inclus dans ce protocole (*)
	MO CSP CMN Sang de cordon	Ac anti-VHC positifs et confirmation de la guérison (1) en prégreffe Contact du donneur avec le VHC	Protocole n° 7 : tout statut VHC du receveur (naïf, Ac anti-VHC positifs, quel que soit le résultat du DGV)
		Ac anti-VHC positifs et DGV VHC prégreffe positif Donneur en réplication virale active	Protocole n° 8 : tout statut VHC du receveur (naïf, Ac anti-VHC positifs, quel que soit le résultat du DGV) (*)

(*) Le médecin greffeur doit obtenir l'avis favorable de ce collège d'experts avant la greffe.
(1) La guérison est définie par un dépistage génomique viral du VHC négatif au-delà de trois mois après arrêt du traitement antiviral, ce dépistage devant être réalisé par une technique standardisée parmi les plus sensibles du marché et vérifié dans les quinze jours précédant la greffe d'organes issus de donneurs vivants ou dans les trente jours pour la greffe de CSH et de CMN.