

**Direction des médicaments en oncologie, hématologie,
transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire,
tissus et produits sanguins labiles**

Pôle Hémovigilance, produits sanguins labiles, thérapie cellulaire et
produits radiopharmaceutiques

CSST greffes dérogatoires d'organes entre donneurs et receveurs VIH+

Réunion du 24 janvier 2018

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Audrey Coilly	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Francis Barin	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Olivier Bastien et Sophie Lucas-Samuel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique Franco	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence Morand Joubert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Geneviève Marcelin	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daniel Vittecoq	Membre - président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lotfi Boudali	Directeur ONCOH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline Matko	Evaluatrice clinique ONCOH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maeva Robin	Evaluatrice sécurité virale ONCOH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle Sainte-Marie	Chef de pôle hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, transplantation et radiopharmaceutiques	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie Morgensztejn	Chef de pôle Virologie - Thérapie Génique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahiba Oualikene Gonin	Référent scientifique sécurité virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine Durrbach	Auditionné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventzislava Petrov-Sanchez (ANRS)	Auditionnée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	Introduction			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques			
2.1	Présentation des besoins (ABM)	Pour information	Non	Non
2.2	Choix de l'encadrement des greffes dérogatoires	Pour information	Non	Non
2.3	Discussion des prérequis (basée sur l'expérience américaine HOPE)	Pour discussion	Non	Non

1. Introduction

En préambule, les principaux éléments de la réunion du 28/06/17 ont été rappelés et son compte rendu a été validé.

Sur le plan clinique, la prise en charge des patients infectés par le VIH ayant beaucoup évolué, notamment grâce aux polythérapies, 95% des personnes séropositives vont bien et les patients traités ont quasiment toujours des charges virales indétectables. Dans le cadre d'un don d'organe pour une greffe, il peut donc être anticipé que les transmissions de virus seraient faibles. Ainsi, les recombinaisons seront certainement rares, comme c'est déjà observé dans le suivi des patients séropositifs. Il semble donc que le risque de transmission de virus résistants ne doive pas être un frein pour envisager ce type de greffe.

De façon générale, il faut rappeler que la prise en charge d'une greffe chez des patients séropositifs pour le VIH nécessite une expertise spécifique notamment en termes de gestion des interactions médicamenteuses... Ces interventions nécessitent donc qu'un partenariat durable soit établi avec une équipe spécialisée dans le suivi de patients séropositifs pour le VIH.

Par ailleurs, la sélection des donneurs est une étape essentielle pour assurer la qualité et la sécurité de ce type de greffe.

D'une part, il faut s'assurer de l'absence de maladie opportuniste. Par exemple, les infections à HHV-8 sont connues pour être une complication des greffes d'organes en général (impact sur la survie de l'organe). Les donneurs présentant des co-infections VIH-VHC pourraient être inclus à partir du moment où le virus de l'hépatite C ne serait pas répliatif.

D'autre part, il est également important de définir des critères concernant la charge virale des donneurs potentiels. Elle doit être rendue indétectable quelle que soit le seuil de détectabilité du test pratiqué dans le suivi depuis une durée significative d'au moins 6 mois. Dans ce choix, il faut prendre en compte la difficulté que peut représenter l'obtention de cette information dans des délais compatibles avec le prélèvement (les médecins traitants ne sont pas dans l'obligation de fournir ce type d'information). A priori, la découverte d'un VIH à l'occasion du don doit donc contre-indiquer le prélèvement.

En termes de suivi, il convient de définir a priori un suivi exhaustif large précisant de façon détaillée les éléments à recueillir. Les critères de suivi mis en place dans le programme américain Hope sont intéressants et peuvent servir de base aux discussions. Le suivi actuellement mis en place en post greffes pour les patients VIH doit également être pris en compte.

2. Dossiers thématiques

2.1. Présentation des besoins (Agence de la Biomédecine)

L'Agence de la biomédecine a présenté une analyse des greffes d'organes réalisées chez des patients séropositifs pour le VIH, organe par organe, en tenant compte des disparités régionales.

Pour le cœur, moins de 5 patients par an sont inscrits chaque année sur la liste d'attente. Environ autant sont greffés chaque année.

Les greffes de poumons restent très marginales (1 patient greffé en 2016).

Concernant le foie, une trentaine de patients est greffée chaque année. La cinétique d'accès à la greffe est un peu plus lente pour les patients séropositifs pour le VIH que pour la population générale (47,6% à 36 mois vs 67,8%). Ce retard peut être lié à la part plus importante prise par les indications de greffes liées aux cirrhoses pour lesquelles l'accès à la greffe est globalement retardé pour l'ensemble de la population. Cependant, le taux de décès des patients sur liste n'est pas différent de celui de la population générale (4,2% vs 5,2%) Pour le foie, les greffes sont majoritairement réalisées en Ile-de-France, quel que soit le lieu de résidence du patient à l'inscription.

Concernant le rein, une cinquantaine de nouveaux patients est inscrite chaque année, principalement en Ile-de-France (35 inscriptions en 2016) et autant de transplantations sont réalisées, également principalement en Ile-de-France (30 transplantations en 2016). Les courbes de survie des patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH sont similaires à 7 ans (délai inscription et greffe). La cinétique d'accès à la greffe est un peu plus lente pour les patients séropositifs pour le VIH que pour l'ensemble de la population (41,7% à 36 mois vs 57,2%) mais le fait que la majorité de ces patients soient en Ile-de-France est un biais car la cinétique y est localement plus lente que pour le reste du territoire. Donc globalement, l'accès à la greffe rénale reste assez constant quel que soit le statut du patient vis-à-vis du VIH. Le taux de décès des patients sur liste n'est pas différent de celui de la population générale (4,2% vs 4,1%).

Il est difficile d'estimer via la base Cristal le nombre de candidats au don séropositifs pour le VIH puisqu'actuellement, ces patients sont récusés donc non enregistrés. Au Canada, où la prévalence du VIH est relativement similaire à celle de la France, une étude a permis d'identifier, hors Québec, 39 donneurs potentiels sur un an. Ce chiffre descend à 3 à 5 donneurs potentiels par an si l'absence de virémie est retenue comme pré-requis au don. En France, les données du PMSI¹ de 2016 permettent de dénombrer 182 séjours de patients séropositifs pour le VIH ayant abouti à une mort encéphalique, dont 29 avaient un cancer associé. Sachant que le taux de prélèvement standardisé est de 7% et que l'on pourrait envisager qu'il atteigne 10% vu la motivation particulièrement forte attendue, on pourrait atteindre 15 à 18 prélèvements de donneur séropositifs pour le VIH par an (25-30 reins et 15 foies) ce qui n'est pas négligeable, particulièrement pour le foie.

En conclusion pour l'ABM, en termes d'évaluation des besoins, même si l'accès à la greffe est quasiment identique quel que soit le statut sérologique des patients, il n'en demeure pas moins intéressant d'augmenter le pool des donneurs, même si cette augmentation risque de rester marginale (cf dons de sang des anciens transfusés, des HSH...).

2.2. Choix de l'encadrement des greffes dérogatoires

La réalisation de ce type de greffes peut être envisagée dans le cadre d'essais cliniques (Choix des Etats-Unis), d'un observatoire unique qui centraliserait l'ensemble des suivis ou d'un protocole dérogatoire définissant a priori les prérequis donneurs/receveurs et le suivi des receveurs.

Imposer de réaliser ces greffes dans le cadre d'essais cliniques implique beaucoup de travail préparatoire et pose la question de la promotion et du financement de ces essais. Par contre, ce système permet un suivi au plus près et une évaluation exhaustive des greffes réalisées. Notamment, la vigilance appliquée aux essais cliniques a été spécifiquement établie pour encadrer les pratiques innovantes et en minimiser les risques pour les patients.

¹ PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Les protocoles dérogatoires ont notamment pour l'instant permis l'ouverture des greffes issues de donneurs séropositifs pour le VHC. Ils permettent un accès plus facile à la réalisation de ces greffes pour les équipes médicales que les essais cliniques. En l'absence d'essai clinique qui permet de limiter les greffes aux seuls sites investigateurs, les protocoles dérogatoires peuvent également prévoir que l'ABM signe des conventions avec les équipes de greffes remplissant le cahier des charges prédéfinis afin de limiter le nombre de sites réalisant ce type de greffe. Néanmoins, il doit être noté que l'analyse de l'ensemble des résultats obtenus pour les greffes dérogatoires VHC qui ont été réalisées dans le cadre d'un protocole dérogatoire n'a pas été facile, notamment en raison du fait que les équipes de greffes ne remontent pas systématiquement les données de suivi de leurs patients en post greffe.

La mise en place d'observatoires a été réalisée par l'ANRS dans le cadre du suivi de patients séropositifs pour le VIH, notamment suite à l'introduction de nouveaux traitements ou à la réalisation d'une greffe (suivi de patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe issu d'un donneur séronégatif). L'observatoire peut correspondre à un essai clinique interventionnel ou non selon les objectifs qu'on lui attribue. La mise en place d'un observatoire permet l'analyse de données totalement anonymisées. La mise en place de l'observatoire se fait via un appel d'offre, il faut donc un porteur de projet pour y répondre, la promotion n'est pas forcément ANRS.

Concernant les greffes, il est important de noter que l'ABM est responsable de l'allocation des greffons, c'est donc elle qui devra se donner les moyens, via sa base Cristal, de vérifier que les critères prédéfinis pour la réalisation de ce type de greffe sont respectés, tant pour le donneur que pour le receveur et l'équipe réalisant la greffe. Une partie importante des informations devra donc être saisie dans la base Cristal. L'ABM a également la possibilité d'ajouter la saisie possible d'éléments supplémentaires dans Cristal spécifiquement pour ce type de greffe (traitement ART des donneurs, suivis de paramètres spécifiques..) comme cela a déjà été le cas pour les greffes dérogatoires VHC. Si on impose un cadre complémentaire, essai clinique ou observatoire, une double saisie sera imposée aux cliniciens (Cristal + dispositifs complémentaires) ce qui pourrait considérablement alourdir le dispositif et décourager le recours à ces greffes dérogatoires. Cependant, ce point peut être nuancé considérant le faible volume de greffes qui devraient être concernées et des interactions Cristal/ANRS pourraient être envisagées.

2.3. Discussion des prérequis (basée sur l'expérience américaine HOPE)

Concernant les critères techniques de sélection des donneurs, des receveurs et le suivi à mettre en place, les discussions se sont basées sur le **protocole mis en place aux Etats-Unis dans le cadre du programme « Hope »** qui a débuté en 2015

Chaque critère proposé dans le programmé HOPE a été discuté en séance afin de déterminer s'il devait être retenu ou non.

De plus, les critères non retenus par le programme HOPE ont également été discutés afin de déterminer si le groupe les jugeait également non pertinent pour les protocoles dérogatoires en France.

Les critères retenus au final pour le protocole français sont résumés en fin de chaque section.

➤ Évaluation des résultats des greffes

Objectif principal du suivi imposé par HOPE

Évaluation de la sécurité des greffes

Critères d'évaluation

- Taux de rejet (annuel jusqu'à 5 ans)
- Progression vers le SIDA
- Apparition d'une nouvelle maladie opportuniste
- Échec de la suppression de la répllication virale (virémie persistante)
- Non fonctionnement ou dysfonction du greffon lié au VIH

- Cancer
- Défaillance du greffon
- Evaluation des Résistances aux ART,
- Décès

L'ABM ne suit pas le taux de rejet annuel en routine pour l'ensemble des greffes mais ce critère peut être intégré à la base Cristal spécifiquement pour ce type de greffe, comme cela a été le cas pour d'autres critères de suivi dans le cadre de l'évaluation des greffes issues de donneurs Maastricht 3 (personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation). Il est également important de réfléchir en amont à la conduite à tenir en cas d'échec de la greffe, qu'il soit lié à l'infection par le VIH ou non.

La progression vers le stade SIDA est importante à suivre même si, pour ce type d'infection, va se poser la problématique de la comparaison à un groupe contrôle.

Critères retenues pour le protocole

Critères d'évaluation = analyse de l'impact de la greffe dérogatoires sur :

- le taux de rejet (analyse annuel jusqu'à 5 ans après la greffe),
- l'apparition d'une nouvelle maladie infectieuse opportuniste rentrant dans le cadre de la définition du SIDA,
- le suivi des marqueurs viraux des virus HHV8 et de l'hépatite B en cas de mismatch sérologique entre donneur et receveur,
- le contrôle de la réplication virale²,
- l'incidence des Cancers,
- la défaillance du greffon,
- les Résistances aux ART, en cas de mismatch donneur receveur,
- l'incidence de décès.

Objectifs secondaires optionnels du suivi imposé par HOPE

- Evaluation des surinfections
- Evaluation de l'incidence et de la sévérité des infections opportunistes (y compris transmissions d'infections occultes)
- Exploration des mécanismes immunologiques contribuant à l'augmentation du taux de rejet des greffons rénaux observée chez les receveurs VIH+
- Evaluation de la qualité de vie des receveurs

Concernant la détection des surinfections, en cas d'apparition d'une virémie post greffe, il conviendrait de l'analyser via des approches génotypiques afin de déterminer quel variant prend le dessus, qu'il y ait réplication ou non (réservoirs) afin justement de prédire la souche susceptible de se répliquer. Ce type de recherche d'analyse virale pourrait être mené de façon ancillaire au protocole dérogatoire, le protocole en lui-même ne prévoyant que la mise à disposition d'échantillons pour analyse selon un calendrier précis, la nature des échantillons ainsi que le calendrier étant par contre définis dans le cadre du protocole.

Les durées du séjour lors des greffes dérogatoires devront également être comparées à celles lors de greffes avec donneurs séronégatifs pour le VIH afin d'évaluer l'impact du recours à des greffons dérogatoires.

Concernant l'analyse de la qualité de vie des patients, l'ABM possède un peu de données, notamment concernant les dons entre vivants mais il s'agit d'un sujet important qui doit être évalué.

Objectifs secondaires optionnelles pour le protocole

- Etudes ancillaires d'analyse virale chez les receveurs et les donneurs,
- Comparaison des durées de séjour,
- Analyse de l'évolution de la qualité de vie des patients

² En cas de réplication virale persistante, une analyse des facteurs de risques de réplication devra être fournie, tenant compte particulièrement de l'observance du patient concerné

➤ Sélection des structures hospitalières

Critère HOPE liés aux établissements envisageant de réaliser ces greffes

- Equipe comprenant au minimum
 - ✓ Un chirurgien transplanteur
 - ✓ Un médecin transplanteur
 - ✓ Un médecin spécialiste du VIH

Les deux médecins doivent avoir collectivement une expérience d'au moins 5 greffes de l'organe concerné d'un donneur VIH- vers un receveur VIH+ sur les 4 dernières années. Le « comité indépendant/DSMB » doit évaluer l'expertise/l'expérience de l'équipe.

- Formations techniques prédéfinies du personnel impliqué et procédures standards pour chacune des étapes de la greffe :
 - ✓ évaluation donneur,
 - ✓ prélèvement de l'organe,
 - ✓ transport de l'organe, du sang, des ganglions lymphatiques, des tissus..., préparation et contrôle du greffon,
 - ✓ greffe

➤ Sélection des donneurs

Donneurs décédés

Critères discutés mais non retenus dans le programme HOPE

- Charge virale VIH indétectable au moment du décès
- Charge virale VIH indétectable de façon robuste et persistante pendant 1 an avant le décès
- Absence de Co-infection VHB, VHC
- Historique des traitements bien documenté

Critères d'éligibilités retenus dans le programme HOPE

- Diagnostic VIH avec trousse autorisée (marquée CE)
- Inclusion possible de donneurs co-infectés mais ajout de critères spécifiques (non précisés)
- Absence d'infection opportuniste invasive
- Fournir le ou les schémas antirétroviraux post-transplantation en justifiant que le schéma thérapeutique proposé sera sûr, tolérable et efficace.
- Obtention d'une biopsie de l'organe transplanté (conservation au minimum pendant la durée de l'étude ou au moins 5 ans)

Concernant l'obtention d'un résultat de charge virale VIH, mis à part pour les greffons thoraciques pour lesquels les délais de greffe sont plus courts, il paraît envisageable d'avoir le résultat avant l'attribution du greffon. L'expérience des greffes de foie issu de donneur séropositif pour le VHC montre que le délai est compatible. De plus, ce résultat semble important à avoir, même si cela fait perdre quelques greffons. Dans l'expérience HOPE, les charges virales VIH ne sont pas réalisées en prégreffe mais les résultats obtenus en post greffe n'ont a priori jamais révélé de virémie détectable. **Donc, contrairement aux prérequis du programme HOPE, il semble important de ne retenir que des donneurs pour lesquels on dispose un résultat de charge virale VIH indétectable avant le prélèvement (<50 copies/ml).**

Concernant le taux de CD4, le résultat de la greffe sera certainement moins bon s'il est bas. Mais au moment de la greffe, ce dosage est-il réellement représentatif (passage en réanimation, état de choc...) ?

Concernant l'obtention d'une biopsie prégreffe, elle serait intéressante pour réaliser un score de fibrose notamment en cas de co-infection VHB ou VHC (CI si fibrose>2). Les greffes avec marqueurs VHB ne sont plus dérogatoires mais la réalisation des greffes avec double dérogation VHC et VIH doit être discutée. Cela devrait être évité pour les greffes de foie mais pourrait être envisagé pour les greffes de rein.

La nécessité de connaître le statut du donneur vis-à-vis du HHV8 a également été discutée, notamment en raison de sa prévalence chez les personnes séropositives pour le VIH. L'impact de ce statut doit être évalué au regard de celui du receveur en prégreffe. S'il ne paraît pas envisageable d'obtenir ce résultat en urgence avant la greffe, cela paraît indispensable de l'avoir en post greffe.

L'âge des donneurs ne doit pas être une contre-indication au don, des score donneurs, plus pertinents, sont en cours d'élaboration et devront également être appliqués à ces greffes dérogatoires.

Concernant les donneurs Maastricht 3 (personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation), ils ne devraient pas être retenus dans le cadre de ces greffes dérogatoires.

De façon générale, le succès de ces greffes nécessite un dialogue entre l'équipe ayant suivi le donneur et l'équipe assurant celui du receveur. Vu la nécessité d'anonymat liée au don, ces échanges doivent se réaliser via l'ABM. Un formulaire avec des items précis doit être établi dans le cadre du protocole dérogatoire afin que l'équipe en charge du donneur puisse renseigner, en post greffe, l'historique de traitement du donneur qui sera primordial pour la prise en charge du receveur en post greffe.

Critères d'éligibilité des donneurs PMO retenus pour le protocole

- **Charge virale VIH indétectable au moment du décès (PCR < 50 copies/ml),**
- **Charge virale VIH indétectable de façon robuste et persistante pendant 6 mois avant le décès,**
- **Au moment du don, absence de maladie opportuniste,**

Informations post don

- **Etat sérologique vis-à-vis du HHV8 et de l'HB,**
- **Informations anonymisées exhaustive sur l'historique du traitement antirétroviral du donneur (questionnaire standard joint au protocole dérogatoire)**

Donneurs vivants

Critère d'éligibilité HOPE

- Prérequis concernant les informations à transmettre avant consentement du donneur :
 - ✓ la perte de fonction d'un organe résultant du don est susceptible d'empêcher l'utilisation de certains médicaments antirétroviraux à l'avenir
 - ✓ Il existe un risque d'insuffisance rénale ou hépatique à l'avenir
 - ✓ Il est possible que la greffe transmette des infections opportunistes occultes au receveur
 - ✓ Ces greffes ont un caractère expérimental et leurs résultats sont donc relativement imprévisibles tant pour les donneurs que pour les receveurs
- Diagnostic VIH avec trousse autorisée
- Infection HIV contrôlée :
 - ✓ CD4 \geq 500/mm³ pendant les 6 mois précédents
 - ✓ <50 copies/ml d'ARN VIH par PCR
- Historique complet des traitements et des résistances
- Absence d'infection opportuniste invasive
- Biopsie ne montrant aucun signe pathologique qui montrerait un risque plus élevé de progression rapide vers l'insuffisance d'organe après le don

Un critère en lien avec la fonction rénale doit être ajouté (DGF>80 ml/min/1,73 m²).

Critères d'éligibilité des donneurs vivants retenus pour le protocole

- Infection HIV contrôlée :
 - CD4 ≥ 500/mm³ pendant les 6 mois précédents
 - <50 copies/ml d'ARN détectable par PCR ultrasensible,
- Historique complet des traitements et des résistances au traitement disponible,
- Biopsie ne montrant aucun signe pathologique qui signerait un risque plus élevé de progression rapide vers l'insuffisance d'organe après le don,
- fonction rénale compatible avec le prélèvement (DGF>80 ml/min/1,73 m²).

➢ Sélection des receveurs

Critère d'éligibilité HOPE

- Dans les 16 semaines précédant la greffe :
 - ✓ CD4 ≥ 200 pour le rein / CD4 ≥ 100 pour le foie
 - ✓ Pour tout patient ayant un antécédent de maladie opportuniste, CD4 ≥ 200
- ARN VIH < 50 copies/mL et sous traitement stable

Les receveurs d'organes ne tolérant pas un ART en raison d'une défaillance organique ou qui ont récemment commencé un ART peuvent avoir une charge virale détectable et être toujours éligibles si l'équipe d'étude est sûre qu'il y aura un traitement antirétroviral sûr, tolérable et efficace une fois que la fonction de l'organe sera restaurée après la transplantation.

- Aucun signe de maladie opportuniste active
- Aucun antécédent de Lymphome primitif du système nerveux central ou de leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Au regard de l'historique médical et des traitements antérieurs, accord collégial de l'équipe concernant la possibilité de maîtriser la charge virale post greffe

La sélection des receveurs doit respecter les mêmes critères quel que soit le type de donneur. L'âge ne doit pas être un critère de contre-indication à la greffe. Pour le cœur et les poumons pour lesquels l'expérience est moins grande, des greffeurs pourraient être consultés afin de savoir s'il existe des risques particuliers inhérents à ce type de greffe, avec la réserve que ces greffeurs ne sont pas habitués à suivre des patients séropositifs pour le VIH.

Critères d'éligibilité des receveurs retenus pour le protocole

Au moment de la greffe :

- ARN VIH < 50 copies/mL et sous traitement stable,
- aucun signe de maladie opportuniste active,
- aucun antécédent de Lymphome primitif du système nerveux central ou de leucoencéphalopathie multifocale progressive,

Les 4 mois précédents la greffe :

- Taux de CD4 ≥ 200/mm³ pour une greffe rénale et taux de CD4 ≥ 100/mm³ pour une greffe hépatique,
- Pour tout patient ayant un antécédent de maladie opportuniste, quelle que soit la greffe envisagée, taux de CD4 ≥ 200/mm³

De plus, le choix du traitement ART post greffe doit également être discuté. A priori, il faut conserver le traitement pré-greffe du receveur puis l'adapter au fur et à mesure du suivi post greffe, tout en tenant compte des données génotypiques du virus du donneur quand elles sont disponibles.

Suite aux discussions, il semble opportun au groupe de travail d'ouvrir ces protocoles aux donneurs en état de mort encéphalique et aux donneurs vivants mais d'attendre d'avoir plus de recul pour envisager de les étendre aux donneurs à cœur arrêté (Maastricht 3).

Concernant les modalités d'encadrement de ces pratiques, les possibilités proposées par l'ABM via la base Cristal pourraient être satisfaisantes en termes de recueil d'informations et d'évaluation de la sécurité de ce type de greffe. Cependant, ces éléments devraient être complétés par des études ancillaires, mises en œuvre par des laboratoires de virologies, si besoin avec le soutien de l'ANRS. Une autre possibilité serait de créer un observatoire dédié au suivi de ces greffes, également avec l'appui de l'ANRS, mais ceci pourrait impliquer des doublons de saisi entre observatoire et Cristal au vu des missions d'allocations des greffons et de suivi des greffes de l'ABM.

Par ailleurs, un cahier des charges devra être établi en lien avec des laboratoires de virologie afin de déterminer les éléments à analyser dans le cadre d'études ancillaires à ces protocoles dérogatoires et de définir les échantillons à recueillir chez le donneur et chez le receveur ainsi que le calendrier des prélèvements.

En conclusion, les discussions ont permis d'aboutir à un ensemble de prérequis qui pourront être synthétisés dans un projet de protocole qui pourra être soumis à la DGS en réponse à sa saisine accompagné des possibilités d'encadrement proposées par le CSST (protocole suivi par l'ABM, observatoires, essais cliniques). La base Cristal d'après l'ABM permettrait le recueil des données permettant le suivi des pré-requis indiqués plus haut (sécurité et efficacité). L'essai clinique soulevant notamment la question de la promotion/financement de ce type d'essai. Enfin, une fois les modalités d'ouverture établies, une modification des textes réglementaires devra être envisagée.