

**PLACE DU DÉPISTAGE DES ANTIGÈNES ET DES ARN DU VIH ET DU VHC**

**DANS LA QUALIFICATION BIOLOGIQUE**

**DES GREFFONS (ORGANES, TISSUS, CELLULES)**

**RAPPORT DU GROUPE D'EXPERTS REUNI SOUS L'EGIDE DE  
L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ**

**JUILLET 2001**

***Experts :***

*Virologie* : D. Challine, E. Dussaix, S. Laperche, C. Rouzioux, JM. Seigneurin.

*Hépatologie* : P. Marcellin, S. Pol.

*Epidémiologie et Santé Publique* : D. Costagliola.

***Pour les institutions :***

*Etablissement Français du Sang* : F. Durand, B. Mercier.

*Institut de Veille Sanitaire* : JC. Desenclos, J. Pillonel.

*Etablissement Français des Greffes* : A. Bigorie, B. Loty.

*Afssaps* : V. Fortin, JF. Legras, S. Lucas, P. Maisonneuve, R. Petermann-Kdher, F. Poisson, I. Sainte-Marie, I. Sandid, C. Saura, JH. Trouvin, P. Zorzi.

***Présidence du groupe :***                    **C. Rouzioux**

***Coordination de la rédaction :***       **C. Rouzioux**  
   **C. Saura**

## Liste des abréviations utilisées

<b>Ac anti-VHC:</b>	Anticorps dirigés contre le Virus de l'Hépatite C
<b>Ac anti-VIH :</b>	Anticorps dirigés contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Afssaps :</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>Ag VHC :</b>	Antigène du Virus de l'Hépatite C
<b>Ag VIH :</b>	Antigène du Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>ALAT :</b>	Alanine aminotransférases
<b>ARN :</b>	Acide ribonucléique
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CMV :</b>	Cytomégalovirus
<b>CSH :</b>	Cellules souches hématopoï étiques
<b>DGS :</b>	Direction Générale de la Santé
<b>DGV :</b>	Dépistage Génomique Viral
<b>EBV :</b>	Epstein Barr Virus
<b>EfG :</b>	Etablissement français des greffes
<b>EFS :</b>	Etablissement Français du Sang
<b>ETS :</b>	Etablissement de Transfusion Sanguine
<b>HTLV :</b>	Human T-cell Leukemia Virus
<b>INTS :</b>	Institut National de la Transfusion Sanguine
<b>InVS :</b>	Institut National de Veille Sanitaire
<b>pmo :</b>	prélèvement multi-organes
<b>OCD :</b>	Ortho Clinical Diagnostics
<b>PSL :</b>	Produits Sanguins Labiles
<b>RT-PCR :</b>	Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction
<b>SFTS :</b>	Société Française de Transfusion Sanguine
<b>VHB :</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC :</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VIH:</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## SOMMAIRE

<b>1- Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>2- Données générales sur les greffons</b> .....	<b>6</b>
2-1 Généralités sur les organes .....	6
2-1-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons.....	6
2-1.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur .....	6
2-1-3 Disponibilité des organes et conditions d'utilisation .....	7
2-2 Généralités sur les tissus .....	8
2-2-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons.....	8
2-2.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur pour les tissus .....	9
2-2-3 Disponibilité des tissus et conditions d'utilisation .....	11
2-3 Généralités sur les cellules .....	11
2-3-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons.....	11
2-3.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur .....	12
2-3.3 Disponibilité des CSH et conditions d'utilisation .....	13
2- 4 Synthèse des données générales sur les greffons .....	14
<b>3- Rappels sur les infections à VHC et à VIH et leur transmission par les greffons</b> .....	<b>16</b>
3-1 Rappels sur l'infection à VHC : .....	16
3-2 Rappels sur l'infection à VIH .....	17
3-3 Synthèse sur les infections à VHC et à VIH et leur transmission par les greffons .....	19
<b>4- Estimation de l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC pour la sécurité virale des greffons</b> .....	<b>20</b>
4-1 Risque résiduel de transmission du VIH et du VHC par les greffons .....	20
4-1-1 Estimation des taux d'incidence : .....	21
4-1-2 Estimations des risques résiduels VIH et VHC .....	23
4-2 Estimation du gain apporté par les tests Ag et ARN du VIH et du VHC .....	23
4-2-1 Estimation du nombre total de patients exposés : .....	23
4-2-2 Estimation du gain en nombre d'expositions évitées : .....	23
4-2-3 Estimation du gain en nombre d'infections évitées : .....	24
4-3 Synthèse sur l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC .....	26
<b>5- Rappel sur les techniques disponibles (test Ag VHC, ARN VIH, ARN VHC).....</b>	<b>28</b>
5-1 Le réactif Ag VHC.....	28
5-2 Les réactifs de détection de l'ARN .....	28
5-2-1 Les réactifs de détection et/ou de quantification de l'ARN VHC plasmatique : .....	28
5-2-2 Les réactifs de détection et/ou de quantification de l'ARN-VIH plasmatique: .....	29
5-2-3 Les autres techniques et perspectives en matière de DGV .....	30
5-3 Synthèse sur les techniques disponibles : .....	31
<b>6- Analyse de la faisabilité du dépistage de l'Ag VHC et du DGV dans la qualification biologique des greffons</b> .....	<b>32</b>
6-1 Faisabilité du dépistage de l'Ag VHC dans la qualification des organes.....	32
6-2 Faisabilité du DGV dans la qualification des organes .....	33
6-2-1 Capacité des laboratoires à prendre en charge le DGV (échelon national).....	33
6-2-2 Contraintes de faisabilité liées au délai de résultat DGV.....	33
6-3 Autres contraintes communes imposées par l'introduction de l'un ou l'autre test.....	34
6-3-1 Absence de validation des tests sur prélèvements post-mortem .....	34
6-3-2 Contraintes pour les greffons importés.....	35
6-4 Synthèse de la faisabilité .....	36
6-4-2 Qualification des tissus et des cellules .....	36
<b>7- Analyse des éventuels effets délétères associés à l'introduction d'un test supplémentaire</b>	<b>38</b>
7-1 Données disponibles pour les techniques de type ELISA .....	38
7-2 Données disponibles pour les techniques de détection de l'ARN du VIH et du VHC .....	39
7-3 Estimation de la perte en greffons associée à l'introduction d'un test.....	39
7-4 Synthèse de l'évaluation des effets délétères.....	41
<b>8- Synthèse, discussion et recommandations</b> .....	<b>43</b>
8-1 Estimation de l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC .....	43
8-2 Estimation de la faisabilité.....	44
8-3 Estimation des effets délétères à l'introduction d'un test supplémentaire .....	44
8-4 Conclusions et recommandations du groupe d'experts.....	45
<b>ANNEXES</b> .....	<b>55</b>

## **1- Introduction :**

Pour faire suite à l'enregistrement par l'Afssaps en janvier 2000 d'un réactif de dépistage de l'Ag VHC, l'Afssaps en liaison avec l'EFS et l'EfG et en accord avec les autorités sanitaires, a mis en place en avril 2000 un groupe d'experts multidisciplinaire chargé de l'évaluation nécessaire pour déterminer la place de ce nouveau test dans le dépistage du VHC sur les dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules. En effet, le dépistage de ce nouveau marqueur du VHC est susceptible de réduire le risque résiduel de transmission de ce virus par les produits biologiques d'origine humaine par la détection des infections récentes à VHC chez les donneurs.

Entre avril et juillet 2000, la place du dépistage de l'Ag VHC dans la qualification biologique des dons de sang a été analysée en priorité et de manière comparative avec celle du dépistage génomique viral (DGV) pour le VIH et le VHC. En effet, la faisabilité du DGV en transfusion était alors en cours d'évaluation par l'EFS suite à la décision de principe des autorités sanitaires, en février 1999, de l'introduire dans la qualification biologique des dons de sang.

Cette expertise a donné lieu à la rédaction d'un rapport d'étape en juillet 2000. En octobre 2000, les autorités sanitaires ont décidé l'introduction du dépistage de l'ARN du VIH et de l'ARN VHC dans la qualification des dons de sang pour le courant du 1<sup>er</sup> semestre 2001.

Contrairement à la transfusion, l'introduction du DGV dans la qualification biologique des greffons (organes tissus, cellules) n'a pas fait l'objet, à ce jour, de recommandation officielle des autorités sanitaires. Cependant, l'introduction du DGV en transfusion a conduit à élargir la question initialement limitée au test Ag VHC à la place de la détection des Antigènes et des ARN du VIH et du VHC dans la qualification biologique des dons d'organes, de tissus et de cellules. Il est apparu opportun au groupe d'experts de réévaluer la place du dépistage de l'Ag VIH - test réalisé en routine depuis 1994 - parallèlement à celle de la détection de l'ARN du VIH en utilisant la même méthodologie que pour les tests Ag et ARN du VHC.

Cette question a pris en compte le contexte spécifique des greffes et son hétérogénéité en terme de donneurs (décédés, vivants) , de types de greffons (organes, différents tissus, cellules), d'organisation de la qualification (LABM, laboratoires hospitaliers, EFS...) et de conditions d'utilisation (urgence vitale, rapport bénéfice/risque...).

En effet, le contexte des greffes est régi par trois contraintes majeures qui sont :

- la disponibilité limitée de certains greffons soit par le manque de donneurs (organes, certains tissus comme la peau) soit par les contraintes immunologiques d'appariement entre donneur et receveur (CSH allogéniques). Elle est le plus souvent inférieure aux besoins des patients, ce qui peut conduire à l'importation de greffons, à la constitution de listes d'attente mais aussi à l'aggravation de l'état des patients en attente de greffe pouvant aller jusqu'à leur décès.
- le bénéfice attendu pour les patients candidats à la greffe qui est le plus souvent majeur et engage leur pronostic vital. En effet, dans certaines conditions, le risque que peut représenter le développement d'une maladie transmissible pour le patient peut devenir inférieur au bénéfice vital attendu de la greffe. Ces situations sont gérées par le médecin-greffeur qui, dans l'intérêt de son patient et dans le cadre d'un champ de dérogation défini par le droit, peut déroger à la positivité d'un marqueur d'infection. Ce champ de dérogation est limité au risque de transmission de certaines infections (syphilis, VHB, VHC) pour certains greffons (organes, cellules) dans le cadre strict de l'urgence vitale définie par l'absence d'alternative thérapeutique dans des délais compatibles avec l'état du patient et

l'existence d'un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient. La greffe requiert, en situation dérogatoire, le consentement éclairé du patient ou de ses proches.

- la faisabilité des tests dans le cadre de la qualification biologique des greffons par les laboratoires d'analyses médicales dans des délais souvent courts et à des heures non ouvrables, contrainte nécessaire pour garantir la qualité du greffon transplanté (organes).

Ainsi, les critères d'évaluation retenus par le groupe pour répondre à la question posée sont les suivants :

- estimation de l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC pour la sécurité virale des greffons
- analyse de la faisabilité des tests Ag et ARN du VIH et du VHC en routine dans la qualification biologique des greffons,
- analyse des éventuels effets délétères associés à la pratique d'un test tel que la détection de l'Ag ou l'ARN du VIH ou du VHC.

Afin de conduire l'évaluation de ces différents critères, il a été jugé nécessaire de synthétiser les données générales sur les thèmes suivants :

- les différents greffons (organes, tissus, cellules) :
  - Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons
  - Mesures de sécurité sanitaire en vigueur (sélection, dépistage, sécurisation)
  - Disponibilité des greffons et conditions d'utilisation (urgence vitale, dérogations).
- les infections VIH et VHC et leur transmission par les greffons
- les différentes techniques disponibles pour la détection des Antigènes et des ARN du VIH ou du VHC.

## 2- Données générales sur les greffons

### 2-1 Généralités sur les organes

#### 2-1-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons

Les principaux organes prélevés et greffés sont le cœur, le poumon isolé ou avec le cœur, le foie, les reins. Les organes sont pour la plupart prélevés chez des donneurs "décédés cœur battant" appelés aussi donneurs-pmo (prélèvements multi-organes). En moyenne, 3,3 organes sont prélevés par donneur-pmo. Une centaine de donneurs vivants donnent leurs organes (reins, foie, poumons) chaque année.

Le tableau 1 recense les nombres annuels de donneurs prélevés, d'organes prélevés et greffés ainsi que le nombre de patients faisant l'objet d'une greffe d'organe. Ces données permettent de mesurer le volume d'activité et sont indispensables pour évaluer le risque et l'apport de nouveaux tests. Ces chiffres ont été synthétisés sur la base des informations communiquées par l'EfG (rapport d'activité EfG, 1999).

Tableau 1: Nombres annuels de donneurs d'organes, d'organes prélevés et de patients greffés (source rapport d'activité EfG, 1999).

Organes	Nombre annuel de donneurs prélevés		Nombre annuel d'organes		Nombre annuel de Receveurs
	Décédés pmo	Vivants	Prélevés	Greffés	
Organes	970*	-	3 189	2 906	2 826
	-	112	112	111	111
<b>Total</b>				3 017	2 937

\* 970 donneurs-pmo prélevés sur environ 2 000 donneurs recensés et testés.

#### 2-1.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur

- La **sélection des donneurs** est limitée pour les donneurs décédés pmo dont sont issus la plupart des organes greffés (95%) en l'absence d'entretien médical possible. Elle est plus efficace pour les donneurs vivants qui sont des donneurs intrafamiliaux, particulièrement sensibilisés, qui peuvent être facilement interrogés sur leurs éventuels facteurs de risque. L'obligation de sélection est fixée par le code de la santé publique (article R665-80-2) et les principes de Bonnes Pratiques de Prélèvement d'organes (1). Dans tous les cas, les personnes responsables des prélèvements d'organes doivent remplir au moment du prélèvement une fiche d'informations témoignant de la recherche des contre-indications au don. Il existe 2 modèles de fiche, un pour chaque type de donneurs (donneurs décédés, donneurs vivants).
- La **qualification biologique des organes** :

Après l'étape de sélection des donneurs, la qualification biologique des organes vise à réduire le risque de transmission d'agents pathogènes des donneurs aux receveurs. Il s'agit le plus souvent d'une "qualification à chaud" dans l'urgence qui s'insère dans un processus continu qui va du recensement du donneur jusqu'à la greffe de ses organes à

plusieurs patients. En effet, les résultats de qualification biologique sont nécessaires pour autoriser le prélèvement d'organes chez un donneur-pmo. La qualification comprend le dépistage de l'Ag VIH-1, des Ac anti-VIH 1 et 2 par 2 tests, des Ac anti-VHC par 2 tests et le dosage des ALAT pour les donneurs vivants, le diagnostic de la syphilis, des infections par le VHB, l'HTLV-I, le CMV, l'EBV et l'agent de la toxoplasmose (2,3). Un algorithme décisionnel pour la qualification des organes et tissus a été établi par le groupe d'experts de la DGS (sécurité microbiologique des dispositifs médicaux) en 1996. Cet algorithme considère comme " non utilisables " les greffons dont les tests de dépistage sont positifs initiaux ou douteux " répétables " (zone grise). La place des tests de confirmation (neutralisation, Western-blot ou test Riba) n'est pas précisée dans cet algorithme.

- les **mesures de sécurisation** (quarantaine, traitement viro-inactivant) ne sont pas applicables aux organes.

### 2-1-3 Disponibilité des organes et conditions d'utilisation

- La **disponibilité des organes** est très limitée et inférieure aux besoins des patients. En 1999, on dénombrait 9 578 candidats à la greffe : 5 345 patients en attente fin 1998 auxquels se sont ajoutés 4233 patients inscrits courant 1999. Sur ce total, seulement 31,5% ont pu être greffés en 1999.

Pour mieux appréhender cette situation, il est nécessaire de donner quelques chiffres.

Tableau 2 : Couverture des besoins sanitaires annuels pour les principaux organes (source rapport d'activités EfG, 1999)

Greffons	Don-neurs Potentiels	Don-neurs prélevés	Greffons Prélevés	Greffons Greffés	Besoins sanitaires : nombre annuel de candidats en attente	Satisfaction des besoins sanitaires : patients greffés / patients en attente	Nombre et taux de décès annuel chez les patients en liste d'attente de greffe
<b>Cœur</b>	1916 pmo	970 pmo (49 %)	421	318	777	41%	87 décès 11%
<b>Cœur + poumon</b>			29	28	56	-	20 décès 16%
<b>Poumon</b>			75	68	240	29%	45 décès 19%
<b>Foie</b>	112 vivants	112 vivants	763	699	1 195	55,5%	86 décès 7%
<b>Rein</b>			1940	1847	6 979	26,5%	95 décès 1,4%
<b>Total</b>			3 228	2 960	9 247	32%	333 décès 3,5%

Sur les 1916 donneurs-pmo recensés en 1999, seulement 970 (49%) ont pu être prélevés. Parmi les causes de non prélèvement, environ 31% sont dus à une opposition au prélèvement et 10% aux antécédents du donneur. Parmi ces 10%, se trouve les facteurs de risque et les résultats de dépistage non conformes (positifs, indéterminés, invalides).

Il faut noter aussi que le taux d'organes prélevés sur les 970 donneurs-pmo varie en fonction des greffons. Ainsi, le cœur est prélevé chez seulement 43% des donneurs-pmo et parmi ces greffons prélevés, seulement 75,5% seront greffés. Cette perte en greffons est liée aux critères de qualité du greffon.

## - **Conditions d'utilisation**

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

En cas de résultat positif pour la détection de l'EBV, du CMV et de la toxoplasmose, il est possible de greffer sur décision médicale en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient (2). Il s'agit en fait de prendre en compte le statut du receveur et son état d'immunosuppression par rapport à la sérologie du donneur. Dans la pratique, les résultats de certains de ces tests (EBV, toxoplasmose) ne seraient pas systématiquement portés à la connaissance du greffeur avant la greffe.

Le rapport bénéfice/risque élevé présenté par les organes vitaux (foie, cœur, et poumon) pour les patients candidats à la greffe et le contexte de disponibilité inférieure aux besoins sanitaires, ont conduit le législateur à autoriser par dérogation, en situation d'urgence vitale, l'utilisation de greffons pour lesquels :

- Les résultats des tests Ag VIH-1 (3) et HTLV-I (4) ne sont pas disponibles pour les organes importés de pays où ces tests ne sont pas pratiqués (possibilité d'importation et de greffe en l'absence de dépistage et de résultat),
- Possibilité de greffer en cas de risque VHB et syphilis (4).

L'absence de dérogation pour les infections HTLV et VHC dans un contexte d'urgence vitale pourrait être rediscutée notamment du fait de l'efficacité des traitements disponibles aujourd'hui pour l'infection VHC.

## 2-2 Généralités sur les tissus

### **2-2-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons**

Les principaux tissus peuvent être classés en fonction de leur nature et du type de donneurs dont ils sont issus :

- les cornées issues de donneurs décédés “ cœur arrêté ” prélevés en morgue et de donneurs- pmo,
- les autres tissus prélevés chez les donneurs-pmo : os massifs, artères, valves et peau
- les tissus prélevés chez des donneurs vivants (résidus opératoires) : têtes fémorales, valves (prélevées sur cœurs explantés), peau et veines (cure de varices).

Il est à noter que certains tissus (valves, peau) peuvent être prélevés soit chez des donneurs décédés soit chez des donneurs vivants.

Les nombres annuels de donneurs potentiels ou recensés (testés), de donneurs prélevés, de tissus prélevés, de tissus greffés et de receveurs de tissus sont rassemblés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nombres annuels de donneurs de tissus, de tissus prélevés et de patients greffés (source rapport d'activités EfG, 1999).

Principaux types de tissus	Nombre annuel de donneurs prélevés			Nombre annuel de tissus		Nombre annuel de Receveurs (hors importation)
	Décédés morgue	Décédés pmo	Vivants (résidus opératoires)	Prélevés	Greffés (hors importation)	
<b>Cornées</b>	2 000* (2 500 testés)	1 000* (2 000 testés)	-	5 141	3 100	3 100
<b>Os massifs</b>	-	168	-	168	190	400
<b>Artères</b>	-	482	-	482	345	345
<b>Valves</b>		200	100	813	310	310
<b>Peau</b>	2	35 (18 m <sup>2</sup> )	135 (6 m <sup>2</sup> )	172 (25 m <sup>2</sup> )	160 (23 m <sup>2</sup> )	100
<b>Têtes fémorales</b>	-	-	8 445	8 445	6 050	6 050
<b>Veines</b>	-	-	2 184	2 200	528	528
<b>Total tissus pmo autres que cornées</b>	-	< 1000	-	1250	800	1000
<b>Total tissus résidus opératoires</b>	-	-	10 864	11 034	6 800	6 700
<b>Total</b>	<b>2 000</b>	<b>1 000</b>	<b>10 900</b>	<b>17 400</b>	<b>10 700</b>	<b>10 800</b>

\* donneurs prélevés (donneurs recensés et testés).

Les nombres de donneurs recensés ou donneurs potentiels c'est à dire testés sont environ de 2 500 pour les donneurs décédés cœur arrêté en morgue et de 2 000 pour les donneurs décédés pmo. Pour les donneurs vivants, on ne dispose que du nombre de donneurs

prélevés. Au total, on peut estimer le nombre de donneurs testés annuellement à environ 15 400 dont 4 500 donneurs décédés (2500 en morgue, 2000 pmo) et 10 900 donneurs vivants. Le nombre de tissus prélevés correspond au nombre de tissus réceptionnés en 1999 par les banques de tissus. Le nombre de tissus greffés peut être supérieur ou inférieur à celui des tissus prélevés compte tenu de l'existence de stocks pour certains tissus (os massifs). L'écart entre les tissus prélevés et greffés ne permet pas de déduire la proportion de greffons éliminés.

## **2-2.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur pour les tissus**

- **La sélection des donneurs** est limitée pour les donneurs décédés (cœur battant et cœur arrêté) et relativement aisée pour les donneurs vivants (résidus opératoires). L'obligation de sélection est fixée par le code de la santé publique (article R665-80-2) et les principes de Bonnes Pratiques de Prélèvement des tissus (1,5). Dans tous les cas, les personnes responsables des prélèvements de tissus doivent remplir au moment du prélèvement une fiche d'informations témoignant de la recherche des contre-indications au don. Il existe environ 220 sites de prélèvements sur cadavres dans les établissements de santé rattachés à une cinquantaine de banques de tissus.

- **Dépistage des maladies transmissibles**

Du fait de la mise en banque des tissus, leur qualification biologique se fait rarement dans l'urgence. Pour les tissus issus de donneurs décédés-pmo, la qualification des tissus pourrait se faire en même temps que celle des organes. Cependant, la plupart des banques requalifieraient ces tissus à réception sur un tube échantillon solidaire des tissus. La réglementation actuelle impose la détection de l'Ag VIH-1, des Ac anti-VIH 1/2 par 2 tests différents, des Ac anti-VHC par 2 tests différents, des Ac anti-HTLV-I, le dosage des ALAT chez les donneurs vivants, le diagnostic de l'hépatite B et de la syphilis sans préciser les marqueurs à détecter (2,3). Le même algorithme décisionnel s'applique pour la qualification des organes et des tissus.

- **Mesures de sécurisation**

Certains tissus ne peuvent être sécurisés et d'autres le sont par des techniques différentes tels que la quarantaine et différents procédés de viro-inactivation.

### Sécurisation par quarantaine

- **Sécurisation indirecte** : elle concerne une partie des tissus prélevés sur donneurs-pmo qui sont "sécurisés" par la transmission à la banque de tissus des résultats des contrôles sérologiques effectués chez les receveurs d'organes issus du même donneur au minimum 4 mois après la greffe. Cependant, compte tenu notamment de l'immunosuppression des patients greffés qui peut retarder l'apparition des anticorps, l'efficacité de cette méthode est difficile à estimer. Cette mesure concerne essentiellement les artères et une partie des valves. Elle n'est pas réalisable en raison du délai limité de conservation de certains tissus, comme les cornées (< 1 mois) et en cas d'urgence de la demande (valves, vaisseaux, peau).
- **Sécurisation directe** : elle concerne une partie des tissus prélevés chez les donneurs vivants (valves, têtes fémorales) qui sont sécurisés par quarantaine de 4 mois à l'issue desquels le tissu n'est libéré que si les résultats de contrôle du donneur sont conformes. Il est à noter qu'une fraction de ces tissus issus de donneurs vivants fait l'objet de tests de détection des ARN du VIH et du VHC en lieu et place de la sécurisation directe. D'autres

tissus issus de donneurs vivants comme les veines et la peau, ne sont pas actuellement sécurisés.

### Sécurisation par traitement chimique ou physique

Des traitements chimique et physique (chauffage) sont applicables sur les tissus conjonctifs ne nécessitant pas de viabilité cellulaire. Deux banques privées appliquent un traitement d'inactivation drastique et validé sur les os. D'autres banques sous-traitent ce type de traitement.

Au total, la sécurisation des tissus est très hétérogène du fait même de leur diversité : elle varie selon le type de donneurs, la nature du tissu et pour un même tissu, plusieurs méthodes sont parfois utilisées. Pour simplifier, nous considérerons que seuls les tissus osseux (os massifs, têtes fémorales) sont actuellement systématiquement sécurisés selon des méthodes validées (viro-inactivation ou quarantaine directe). A contrario, nous considérerons que ne sont pas sécurisées de façon systématique les cornées, les artères, les valves, la peau et les veines.

### **2-2-3 Disponibilité des tissus et conditions d'utilisation**

Les besoins en peau, os, cornées, valves cardiaques et vaisseaux ne sont pas couverts par les tissus prélevés en France et font l'objet d'importations.

Certains tissus sont utilisés dans des " indications vitales " pour des patients chez lesquels ils sont irremplaçables en l'absence d'alternative thérapeutique disponible : il s'agit de la peau chez les grands-brûlés, certaines indications de greffes d'artères (remplacement de prothèse aortique infectée) et des allogreffes osseuses chez le sujet âgé. Pour la peau, des établissements de santé ont déclaré des décès faute de greffons disponibles.

Tous les autres tissus ont des " indications essentielles " dans la restauration d'une fonction majeure chez un malade en l'absence d'alternative thérapeutique efficace : c'est le cas des cornées, de certaines greffes osseuses, des greffes valvulaires et des greffes vasculaires en milieu infecté.

En cas de marqueur positif, la réglementation ne prévoit pas actuellement de dérogation à l'utilisation des tissus y compris en cas d'urgence vitale notamment pour les greffes de peau, de gros vaisseaux et de valves cardiaques.

## **2-3 Généralités sur les cellules**

Les principales cellules utilisées à des fins thérapeutiques sont :

- les cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique (CSH périphériques)
- les cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon (CSH placentaires)
- les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse (CSH médullaires),
- les cellules mononucléées : prélèvement contenant environ 90% de cellules mononucléées obtenu par aphérèse chez un donneur de CSH. Il est administré au patient auquel sont destinées les CSH afin de réduire la prolifération des cellules cancéreuses résiduelles en post-greffe.

### **2-3-1 Données qualitatives et quantitatives sur les donneurs et les greffons**

Les données sur le nombre annuel de donneurs prélevés, le nombre annuel de prélèvements de cellules, le nombre annuel de greffes de cellules et le nombre annuel de receveurs sont synthétisés dans le tableau 4. Ces données permettent de mesurer le volume d'activité et sont indispensables pour évaluer le risque et le gain de nouveaux tests.

Tableau 4 : Nombres annuels de donneurs de cellules, de prélèvements de cellules et de patients greffés (source Rapport d'activités EfG 1999).

Cellules	Autologues		Allogéniques			Total		
	Nbre de patients prélevés	Nbre de prélèv.	Nbre de donneurs	Nbre de prélèv.	Nbre de receveurs	Nbre de donneurs	Nbre de prélèv.	Nbre de receveurs
<b>CSH périphériques</b>	3 342	6 609	<b>158</b>	<b>280</b>	<b>158</b>	3 500	6 889	3 500
<b>CSH placentaires</b>	-	-	<b>1 634</b>	<b>1634</b>	<b>30</b>	1634	1 634	30
<b>CSH médullaires</b>	351	351	<b>585</b>	<b>585</b>	<b>585</b>	936	936	936
<b>Cellules mononucléées</b>	-	-	<b>115</b>	<b>166</b>	<b>115</b>	115	166	115
<b>Total</b>	3693	6960	<b>2377</b>	<b>2665</b>	<b>773</b>	6070	9 625	4 466

L'évaluation de l'intérêt de tests supplémentaires destinés à réduire la transmission d'agents pathogènes entre donneurs et receveurs, ne concerne que les greffes de cellules allogéniques. Les chiffres ci-dessus indiquent la part restreinte des greffes de cellules allogéniques qui ne représentent que 23% des patients traités soit un total de 773 greffes en 1999 dont 77% ont reçu des CSH médullaires, 20% des CSH issues du sang périphérique et 3% des CSH placentaires.

### **2-3.2 Mesures de sécurité sanitaire en vigueur**

- La **sélection des donneurs** est imposée par le code de la santé publique et les principes de bonnes pratiques (6). Elle est efficace puisqu'elle peut reposer sur un entretien médical des donneurs, tous les donneurs de cellules étant des donneurs vivants. De plus, trois quarts des greffes allogéniques de CSH font appel à des donneurs intrafamiliaux particulièrement sensibilisés aux enjeux sanitaires de la greffe.
- la **qualification biologique** prévoit :

Les exigences en matière de dépistage relèvent de deux réglementations distinctes puisque les CSH d'origine sanguine (périphériques, placentaires) sont régies par les règles applicables aux prélèvements de sang et de ses composants (7) et les CSH d'origine médullaire par les règles relatives aux organes puisque la moelle osseuse est considérée comme un organe (2,3).

- pour les CSH d'origine sanguine (périphériques, placentaires) : le dépistage des Ac anti-VIH 1-2, les Ac anti-VHC, l'Ag HBs, les Ac anti-HBc, le dosage des ALAT, le sérodiagnostic de la syphilis, Ac anti-HTLV I-II, les Ac antipaludéens en cas d'exposition (7). En l'absence de disposition propre, l'algorithme de qualification biologique des dons de sang est appliqué (8).
- pour les CSH médullaires : les mêmes tests que pour les organes à savoir l'Ag VIH-1, les Ac anti-VIH 1-2 par 2 tests, les Ac anti-VHC par 2 tests et les ALAT, la syphilis, le diagnostic de l'infection VHB, de l'HTLV I, des infections par le CMV, l'EBV et de la toxoplasmose (2,3). L'algorithme décisionnel de qualification des organes et des tissus, est généralement appliqué.

Pour les cellules allogéniques (CSH médullaires ou périphériques), il est à noter que la plupart sont greffées à l'état frais c'est à dire dans les 24 h qui suivent leur prélèvement, ce qui ne permet pas de réaliser la qualification biologique au moment du prélèvement. Ainsi, pour ce type de greffon, la qualification biologique est réalisée dans les 30 jours qui précèdent la greffe. De plus, le conditionnement du receveur pré-greffe ne permet pas de revenir sur la décision de greffer au dernier moment.

- les **mesures de sécurisation** :
  - les traitements physiques ou chimiques ne sont pas applicables aux cellules.
  - les CSH placentaires sont sécurisées par quarantaine directe. Le délai de sécurisation fixé par les Bonnes Pratiques est de 6 semaines (6). Cependant, certaines banques observeraient, en pratique, un délai de 4 mois.

### **2-3.3 Disponibilité des CSH et conditions d'utilisation**

En 1999, 585 patients ont été inscrits sur la liste des patients en attente d'allogreffe non apparentée de CSH gérée par l'EfG. La recherche au niveau des registres de volontaires au don de moelle osseuse français et étrangers regroupant plus de 5 millions de donneurs et au niveau des banques de sang de cordon, a permis la greffe d'un tiers d'entre eux (196). Contrairement aux organes pour lesquels les donneurs sont rares, la limite de l'offre en greffon de CSH est essentiellement limitée, par les contraintes majeures de compatibilité tissulaire (HLA). Environ 60% des CSH médullaires greffées en France sont importées.

De même que pour certains organes, les CSH sont toujours utilisées dans des indications vitales et présentent un rapport bénéfice/risque très élevé pour les patients chez lesquels elles sont indiquées. De même, le législateur a prévu un champ de dérogation étendu qui, à ce jour, n'est défini que pour les CSH d'origine médullaire (4) :

- Possibilité de greffer en cas de résultat positif pour EBV, CMV et toxoplasmose sur décision médicale en fonction du rapport bénéfice/risque avec prise en compte du statut du receveur et son état d'immuno-suppression par rapport à la sérologie du donneur.
- Dans les situations d'urgence vitale, possibilité de greffer en cas de risque de transmission du VHB, du VHC et de la syphilis.

Le champ de dérogation pour les CSH périphériques n'est actuellement pas défini.

Un texte doit prochainement revoir les dispositions (sélection, tests, algorithme, dérogations) pour l'ensemble des CSH afin de les homogénéiser.

## **2- 4 Synthèse des données générales sur les greffons**

Ce bilan permet d'estimer que, chaque année en France, 23 400 greffons allogéniques sont prélevés chez environ 16 300 donneurs dont 3000 sont des donneurs décédés et qu'environ 14 500 patients sont greffés. Pour les organes et les CSH, seulement un tiers des patients en attente ont été greffés en 1999.

Il montre que la sécurité virale des greffons dépend des facteurs suivants :

- les donneurs dont ils sont issus et de leur sélection qui, selon qu'ils sont décédés ou vivants, présente une efficacité différente,
- les tests de dépistage des maladies transmissibles majeures qui sont assez homogènes pour l'ensemble des greffons. Les donneurs d'organes et de cellules font l'objet de dépistages supplémentaires pour le CMV, l'EBV et la toxoplasmose afin de prévenir la transmission ou la réactivation de ces infections chez des receveurs immuno-déprimés. On note également l'absence d'obligation de pratiquer le test Ag VIH pour les CSH d'origine sanguine mais ce test serait néanmoins réalisé en pratique.
- la sécurisation qui est essentiellement appliquée aux tissus osseux et aux CSH placentaires.

Toutefois, le risque résiduel viral en greffe dépend aussi du risque intrinsèque du greffon à transmettre l'infection. A la différence du risque transfusionnel où la présence de virus dans le sang détecté par les tests directs (Ag, ARN) a pour conséquence la transmission quasi systématique du virus, le risque de transmission d'une infection par un greffon n'est pas de 100 % et dépend de sa nature et de sa vascularisation. Ce risque intrinsèque sera discuté à partir des données de la littérature dans le chapitre 3. A titre d'exemple, les cornées du fait de leur faible vascularisation, transmettent peu malgré le fait qu'elles soient issues pour les 2 tiers de donneurs prélevés en morgue difficiles à sélectionner et qu'elles ne puissent faire l'objet de mesure de sécurisation.

Enfin, les greffons non sécurisés tels que les organes, les CSH (périphériques, médullaires), la peau, les artères, les veines et les valves relèvent exclusivement d'indications vitales ou essentielles pour les patients. Le contexte général de disponibilité des greffons le plus

souvent inférieure aux besoins sanitaires, conduit à plusieurs dizaines de décès par an. Cet état de pénurie conduit, en cas d'urgence vitale, à déroger aux règles de sécurité sanitaire c'est à dire à prendre, en accord avec le patient, le risque de transmission d'une infection virale (VHB, VHC) moins délétère pour la survie du patient.

Ce bilan montre l'hétérogénéité du domaine des greffes de par la diversité même des greffons et des nombreux facteurs qui influencent leur niveau de sécurité dans un contexte spécifique où l'enjeu majeur est souvent la satisfaction de besoins vitaux ou essentiels des malades qui peut aller jusqu'à déroger à la positivité de certains marqueurs virologiques. La gestion de ces situations critiques nécessite de définir un champ cohérent de dérogations dans l'intérêt des patients et des professionnels de santé pour l'exercice de leur responsabilité médicale.

### Références

- 1- Arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée. Journal Officiel du 27 mars 1998 (4625 - 4630).
- 2- Décret n°97-928 du 9 octobre 1997 relatif aux règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain et à leur utilisation à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et de ses composants et leurs dérivés ainsi que des réactifs pris en application des articles L.665-10 et L.665-15 du code de la santé publique et modifiant ce code.
- 3- Arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH (VIH 1 et VIH 2) et par le VHC avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments et produits du corps humain à des fins de greffe, à l'exception des gamètes et du sang et des produits sanguins.
- 4- Arrêté du 9 octobre 1997 pris en application des articles R.665-80-3 et R.665-80-8 du code de la santé publique.
- 5- Arrêté du 1<sup>er</sup> avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques. Journal Officiel du 6 avril 1997 (5275 - 5282)
- 6- Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques.
- 7- Décret n° 95-195 du 16 février 1995 relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et de ses composants.
- 8- Arrêté du 4 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'Agence Française du Sang relatif aux bonnes pratiques de qualification biologique du don pris en application de l'article L.668-3 du code de la santé publique.

### **3- Rappels sur les infections à VHC et à VIH et leur transmission par les greffons**

Ce chapitre a pour objectif de présenter uniquement les données nécessaires pour situer la question dans le contexte de la greffe. Pour chacune des deux infections VHC et VIH, la situation épidémiologique française et l'état d'avancement des connaissances concernant les aspects cliniques et thérapeutiques, sont rappelés. Dans une deuxième partie, les données bibliographiques rapportant des cas de transmission virale à partir des différents types de greffons sont synthétisées.

#### **3-1 Rappels sur l'infection à VHC :**

##### **- Données épidémiologiques :**

Le virus de l'hépatite C (VHC) est transmis par l'intermédiaire du sang ou de produits biologiques contenant du sang. Ce virus qui s'est répandu de manière très silencieuse par la transfusion sanguine pendant plusieurs décennies, a ensuite touché massivement les toxicomanes intraveineux. Plus récemment, il a été mis en évidence que ce virus pouvait être transmis par différents actes de soins, ce qui a incité au renforcement des précautions standard dans le domaine des soins. En France, la prévalence de la séropositivité VHC était de 1,1% en 1995 (500 000 à 650 000 personnes infectées dont 80% environ sont porteuses du virus). Bien qu'il n'existe pas d'estimation récente de cette proportion sur une étude en population, on a estimé, en 1999, que plus de 50% des patients touchés par le VHC connaissent leur statut sérologique. Le risque résiduel transfusionnel est aujourd'hui devenu très faible. La transmission chez les toxicomanes reste importante malgré les mesures de réduction des risques. La transmission sexuelle est très limitée et le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 3%. En 1997, les décès imputables à l'hépatite C ont été estimés à environ 1800 en France.

##### **- Aspects cliniques et thérapeutiques :**

Quatre-vingts pour cent des cas d'hépatite aiguë C sont anictériques, pauci ou asymptomatiques. Les formes sévères sont exceptionnelles. Le risque de maladie à VHC est l'évolution vers une hépatite chronique et plus rarement vers une cirrhose, en l'absence de traitement. On estime qu'environ 60 à 85% des sujets infectés par le VHC deviennent porteurs chroniques avec une virémie persistante et parmi les patients développant une hépatite chronique, le risque de cirrhose est de l'ordre de 10 à 20% après 20 ans d'évolution. Le traitement actuel par bithérapie associant l'Interféron alpha pégylé et la ribavirine améliore considérablement le pronostic de la maladie et une réponse complète prolongée peut être obtenue dans plus de 50% des cas. Au stade d'hépatite aiguë, le traitement par bithérapie peut induire plus fréquemment une guérison.

##### **- Données bibliographiques rapportant des cas de transmission VHC par des greffes**

Il faut rappeler que chez un sujet infecté par le virus de l'hépatite C, la réplication virale se produit majoritairement dans le foie qui libère de nombreuses particules virales dans les liquides biologiques, notamment dans le plasma sanguin. Le VHC est aussi présent au sein de certaines cellules du sang périphérique et la circulation sanguine permet la diffusion de très nombreuses particules virales libres à tout l'organisme. L'ensemble des tissus irrigués est donc contaminé et le risque de transmission virale est lié à la taille du greffon et donc à la masse d'inoculum (correspondant à la quantité de sang contenu dans le greffon). De ce fait, les cornées qui ne sont pas vascularisées présentent un très faible risque de transmission virale.

Les données bibliographiques rapportant des cas de transmission du VHC concernent les années où les tests sérologiques n'étaient pas disponibles ou faisaient appel à des

techniques ELISA de première et deuxième génération dont la sensibilité était nettement inférieure à celle des techniques actuelles de dépistage d'anticorps anti-VHC. De fait, ces publications ne peuvent constituer une base de références valide pour l'estimation de prévalence dans les populations étudiées ni celle du risque actuel de transmission virale. De même, les résultats des études de spécificité ne peuvent être transposés aux techniques actuelles dont les performances sont meilleures qu'initialement. Par contre, ces données bibliographiques sont informatives car elles démontrent que le risque de transmission virale est différent selon les organes ou les tissus greffés.

Une première étude rapportée par la groupe de Pereira en 1991 faisait état de 92% de transmission du VHC à partir de donneurs identifiés rétrospectivement séropositifs. Il s'agissait de greffes de rein, de cœur ou de foie (1). Dans une deuxième étude publiée en 1993, les tissus issus de 5 donneurs séropositifs pour le VHC ont été greffés à 14 receveurs parmi lesquels 2 patients ayant subi une greffe d'os, ont séroconverti. Trois valves, trois os et six cornées avaient été implantés chez les 12 patients qui n'ont pas séroconverti (2).

Des cas de transmission du VHC lors d'une greffe rénale ont été rapportés en 1994 par le groupe de Tesi et coll. avec un taux d'infection de 56% chez 43 receveurs séronégatifs avant la greffe. De plus, ces auteurs ont rapporté l'absence d'hépatite ou de cas d'hépatite fulminante chez ces sujets immuno-déprimés, mais le court suivi longitudinal ne permettait pas de conclure sur l'impact au long cours de cette transmission virale (3).

Une étude du groupe de Kraiden, rapportée en 1995, fait état de cas de transmission à partir de cinq organes prélevés sur un donneur, il s'agissait de greffes de poumon, de cœur et de foie, les cinq receveurs ont été contaminés. Les deux cornées prélevées chez ce même donneur n'ont pas induit d'infection VHC chez les deux receveurs. Il s'agit là d'une étude de cas montrant le gradient de transmission virale à partir d'organes prélevés chez un même donneur (4).

Les résultats présentés en 1995 par Conrad et coll. démontraient que le VHC pouvait être transmis par les greffes d'os, de ligaments et de tendons, la transmission virale n'était pas observée pour 100% des cas (5).

Les séries de chacune de ces publications étant limitées, il n'est pas possible à partir de la bibliographie d'évaluer avec précision le risque de transmission pour chaque type d'organe. Ce risque n'est pas de 100%, il est fort pour les organes vascularisés, il est plus faible pour les os, les ligaments et les tendons (non irradiés) et encore plus faible pour les cornées. Cependant, il faut souligner, qu'il s'agit rarement de cas de transmission à partir de donneur en phase de séroconversion (à charge virale élevée). L'absence de tests de qualité disponibles à ces périodes ne permettait pas de bien documenter cet aspect.

### **3-2 Rappels sur l'infection à VIH**

#### **- *Données épidémiologiques (source InVS)***

Le système de surveillance de l'infection à VIH n'étant pas encore mis en place, peu de données sont disponibles en France sur l'ensemble de cette population. Le nombre de personnes infectées par ce virus a été estimé au milieu des années 1990 à environ 110 000 personnes. Les thérapeutiques antirétrovirales disponibles depuis 1996 ont eu pour conséquence une forte diminution des décès, la prévalence du VIH a probablement augmenté ces dernières années. Le nombre de nouvelles contaminations semble stabilisé, il est estimé à environ 5000 chaque année. Alors qu'au début de l'épidémie, le VIH a touché principalement les homosexuels masculins, puis les usagers de drogues par voie veineuse, environ 40% des personnes qui sont actuellement infectées par le VIH ont été contaminées lors de rapports hétérosexuels, un tiers par voie homosexuelle et un peu plus d'un quart par l'usage de drogues intraveineuses. A partir des données de surveillance, le nombre de personnes vivantes atteintes de Sida a été estimé au 31 décembre 2000, à environ 24 000 personnes. Le nombre de nouveaux cas de Sida s'est stabilisé en 1999 et 2000 autour de 1 700 cas annuels et le nombre de décès à environ 600. Près des trois quarts des cas de sida diagnostiqués sur

la période 1999-2000 n'avaient pas bénéficié de traitement antirétroviral pré-sida : il s'agissait soit de personnes ayant découvert leur séropositivité au moment du sida (47%), soit de personnes qui se savaient séropositives mais ne s'étaient pas fait suivre et n'avaient pas reçu de traitement (28%).

- **Aspects cliniques et thérapeutiques :**

En l'absence de traitement, la majorité des sujets infectés par le VIH ont un risque d'évolution vers le Sida et vers la mort dans un délai moyen de 8 ans. Depuis 1996, l'utilisation d'associations de médicaments a permis d'observer une très forte réduction de la morbidité et de la mortalité (de plus de 80%). Le pronostic vital des personnes traitées est tel que l'on peut parler de maladie chronique pouvant évoluer sur plus de 18 ans. Cependant, l'infection VIH doit toujours être considérée comme une pathologie sévère et aucun médicament disponible à ce jour ne permet l'éradication totale du virus de l'organisme.

- **Données bibliographiques rapportant des cas de transmission VIH par des greffes :**

Chez un sujet infecté par le VIH, le virus est présent dans tout l'organisme du fait de l'infection de très nombreux lymphocytes CD4 présents dans tous les tissus, particulièrement dans le tissu lymphoïde et du fait d'une réplication virale constante dans bon nombre de ces cellules. Les liquides biologiques et les tissus sont donc hautement contaminés par des cellules infectées et par de nombreuses particules virales libres. L'infectiosité est donc essentiellement liée au niveau de virus présent dans le sang. C'est au stade de primo-infection (fenêtre sérologique) et au stade SIDA que le taux de virus circulant est le plus élevé.

L'étude bibliographique concernant le risque de transmission VIH dans le contexte des greffes montre un risque élevé en cas de greffes très vascularisées. Par contre, de nombreux auteurs s'accordent pour démontrer l'absence de transmission de VIH par greffe de cornée.

Le groupe de Simmonds a publié en 1993 une revue de la littérature faisant état de 32 publications rapportant des cas de transmission virale survenus à partir de greffons avant la mise en place des tests de dépistage des anticorps anti-VIH. Le VIH a été associé à des transmissions par greffes de rein (61 cas) greffes de foie (24 cas), greffes de cœur (8 cas), pancréas (1 cas), os (4 cas) et peau (1 cas). Dans certains cas, la transmission virale d'origine transfusionnelle ne pouvait être totalement écartée. L'absence de transmission virale a aussi été rapportée pour 9 receveurs de cornée, 26 receveurs de greffe d'os, 3 receveurs de dures-mères et deux de rein ; ceci démontrant à nouveau que le risque de transmission virale varie selon la nature des greffons et n'est pas de 100% (6).

Une étude de Schwartz et al. de 1987 est intéressante à signaler puisqu'elle rapporte les cas de deux donneurs positifs pour le VIH et la transmission de VIH chez deux receveurs de greffe rénale, alors que les trois receveurs de cornée n'ont pas été infectés (7).

De même que pour le VHC, la majorité des cas rapportés concernent des périodes où les tests de dépistage étaient de moindre qualité, sans qu'il soit possible de documenter des cas de transmission à partir de donneurs séronégatifs en phase de primo-infection (risque infectieux élevé). Seule l'étude rapportée par Simmonds en 1992 permet de confirmer le risque de transmission à partir de tels sujets. Il s'agissait d'un sujet décédé et à l'origine de 52 prélèvements différents. L'étude sérologique VIH rétrospective a démontré la contamination de quatre receveurs d'organes et trois receveurs d'os frais congelés, alors que 34 receveurs d'autres tissus (incluant notamment 2 cornées, 25 os traités à l'éthanol et 3 dures-mères traitées par rayons gamma), n'ont pas été infectés (8).

### **3-3 Synthèse sur les infections à VHC et à VIH et leur transmission par les greffons**

Les infections VIH et VHC dont l'incidence dans la population générale serait aujourd'hui du même ordre de grandeur, sont transmissibles par les différents types de greffons.

Cependant, le risque de transmission varie en fonction de la nature des greffons. Les données de la littérature ne permettent pas de quantifier ce risque pour chaque type de greffons, mais indiquent qu'il est le plus élevé pour les organes et les cellules, qu'il est moindre pour les tissus, voire extrêmement faible à nul pour les cornées puisque plusieurs cas de non transmission à partir de donneurs infectés par le VIH ou le VHC ont été publiés. Ces données rapportent également l'existence de rares cas de transmissions d'infections à VIH ou à VHC par des greffons prélevés chez des donneurs au stade de la primo-infection, c'est à dire au cours de la fenêtre sérologique.

Il existe aujourd'hui des traitements efficaces pour la prise en charge des patients atteints par les infections VIH et VHC mais ces traitements ne sont curatifs que dans environ 50% des cas pour l'infection VHC, l'infection VIH restant une pathologie chronique grave, pour laquelle il n'y a pas d'éradication virale possible avec les traitements actuellement disponibles.

#### Références

1. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:454-460.
2. Pereira B, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS, Tomford WW, Leibowitz H, Rhodes M, Quan S, Wilver JC. Low risk of liver disease after tissue transplantation from donors with HCV. *Lancet* 1993;341:903-904.
3. Tesi RJ, Waller K, Morgan CJ, Delaney S, Elkhammas EA, Henry ML, Ferguson RM. Transmission of hepatitis C by kidney transplantation--the risks. *Transplantation* 1994;57:826-831.
4. Krajden M, Bishai F, Quan C, Mahony J, Brunton J, Rootman D, Zhao J, et al. Multi-organ donor transmission of hepatitis C virus to five solid organ transplant recipients and lack of transmission to corneal transplant recipient. *Clin Diagnostic Virology* 1995;3:113-121.
5. Conrad EU, Gretch DR, Obermeyer KR, Moogk MS, Sayers M, Wilson JJ, D.M. S. Transmission of the hepatitis-C virus by tissue transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:214-224.
6. Simonds RJ. HIV transmission by organ and tissue transplantation. *AIDS* 1993;7:35-38.
7. Schwarz A, Hoffmann F, L'Age-Stehr, Tegzezz AM, Offermann G. Human Immunodeficiency Virus transmission by organ donation. Outcome in cornea and kidney recipients. *Transplantation*, 1987;44:21-24.
8. Simonds RJ, Scott D, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, Kohlenberg SH, Castro KG, Dahan BA, Schable CA, Rayfield MA, Rogers MF. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992;326:726-732.

#### **4- Estimation de l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC pour la sécurité virale des greffons**

Le risque résiduel de transmission de l'infection à VIH ou à VHC par les greffes dépend *a priori* essentiellement de la probabilité de prélever un greffon chez un donneur en primo-infection pendant la fenêtre sérologique qui précède l'apparition des marqueurs virologiques dépistés en routine.

Les autres sources de risques résiduels sont difficiles à estimer. La fréquence des infections par des virus variants et celle des sujets développant une infection VIH ou VHC immunosilencieuse, non détectées par les tests actuels de dépistage, sont extrêmement faibles et non évaluables. La fréquence des erreurs humaines et techniques conduisant à considérer un donneur comme non infecté alors qu'il l'est (erreur d'identification, erreur de laboratoire induite par un défaut de qualité du prélèvement, erreurs de retranscription), n'est pas connue. La part qui pourrait être réduite par l'ajout de tests comme le test Ag VHC ou ARN ne peut donc pas être estimée. De plus, l'introduction de tests supplémentaires peut aussi, en rendant plus complexe le processus de qualification, augmenter la fréquence des erreurs.

Ainsi, pour chaque virus, nous avons estimé le risque résiduel lié au prélèvement de greffon chez un donneur récemment infecté dont les anticorps ne sont pas encore détectables. C'est aussi ce risque résiduel qui peut être réduit par la détection de l'Ag ou l'ARN du VIH ou du VHC. A partir de ces risques résiduels VIH et VHC, ont été estimés les gains apportés par la pratique de ces tests.

Ces gains ont tout d'abord été exprimés en nombre d'expositions évitées c'est à dire en nombre de patients qui, grâce à l'ajout de ces tests, ne recevraient plus de greffon prélevé au cours de la fenêtre sérologique. Afin de comparer l'apport des 2 tests (Ag, ARN) pour chacun des virus, le gain a été estimé pour les 4 tests même si le test Ag VIH est réalisé en routine depuis 1994.

A partir du nombre d'expositions évitées, le gain en nombre d'infections évitées a été estimé pour chaque type de greffons en prenant en compte leur risque intrinsèque de transmettre l'infection et les éventuelles mesures de sécurisation dont certains font l'objet.

##### **4-1 Risque résiduel de transmission du VIH et du VHC par les greffons**

L'évaluation des risques résiduels de transmission du VIH et du VHC associés aux prélèvements des donneurs pendant la fenêtre sérologique est réalisée depuis 1994 pour la transfusion sanguine [1-3] mais n'a jamais été effectuée pour les greffons. Le modèle utilisé en transfusion [4] est basé sur l'incidence de l'infection VIH et de l'infection VHC chez les donneurs de sang et sur la durée de la fenêtre sérologique pour ces deux infections. L'estimation des taux d'incidence est réalisée chez les donneurs ayant fait au moins deux dons sur une période de trois ans. Ces taux d'incidence (exprimés en Personnes-Années) sont alors multipliés par les durées de la fenêtre sérologique (exprimés en fraction d'année). Ce calcul ne prend pas en compte tous les dons mais seulement ceux provenant de donneurs ayant donné au moins deux fois sur une période de 3 ans. Les estimations du taux d'incidence faites chez les nouveaux donneurs pour le VIH montrent qu'ils sont entre une et deux fois plus élevées que celles obtenus chez des donneurs connus [5-8].

Dans le domaine des greffes où le don est unique, il n'est pas possible d'obtenir des taux d'incidence puisque deux observations sont nécessaires pour repérer une séroconversion. La population des donneurs d'organes, de tissus ou de cellules est une population qui

s'apparente à celle des nouveaux donneurs de sang pour laquelle seuls des taux de prévalence peuvent être établis de manière simple.

#### 4-1-1 Estimation des taux d'incidence :

Pour faire des estimations de taux d'incidence, nous avons utilisé les taux de prévalence disponibles chez les donneurs de greffons et appliqué un ratio : prévalence/incidence observé dans des populations comparables.

Cependant peu de données de prévalence sont disponibles chez les donneurs de greffons. A Paris, une étude [9] rapporte des taux de prévalence du VIH et du VHC assez élevés chez des donneurs d'organes et de tissus décédés. Sur les quatre dernières années d'observation (1994 à 1997), le taux le plus élevé pour le VHC a été observé en 1995 : 5,7% (18/318) et pour le VIH en 1994 : 1,1% (4/359). A partir de 1995, ces taux ont tendance à diminuer. Ainsi, les valeurs précédentes peuvent donc être considérées comme une hypothèse haute de prévalence pour les donneurs décédés. Ces taux sont environ 5 fois plus élevés que ceux estimés dans la population générale : respectivement 1,15% pour le VHC [10] et 0,2 % pour le VIH [11], taux que l'on peut prendre comme hypothèses basses.

Le taux d'incidence dans la population générale a été estimé à environ 0,008% (5 000/60 000 000) pour le VHC<sup>1</sup> et pour le VIH [11], soit un ratio prévalence/incidence de 140 pour le VHC et de 25 pour le VIH. Ces estimations d'incidence étant très empiriques, ces ratios ont été comparés à ceux obtenus à partir des données de prévalence et d'incidence aux Etats-Unis. Ces ratios aux Etats-Unis sont respectivement de 144 et 21, donc très proches de ceux observés en France (voir tableau 5 ). Cette constance des ratios prévalence/incidence pour une infection donnée à un instant donné, va permettre d'estimer les taux d'incidences pour ces deux infections à partir des taux de prévalence.

Tableau 5: Comparaison des prévalences et des incidences des infections à VHC et à VIH dans la population générale en France et aux Etats-Unis.

		Taux de prévalence dans la population générale	Taux d'incidence estimé dans la population générale	Ratio Prévalence/Incidence
<b>VHC</b>	France	1,15% [10]	0,008% (5 000/60 000 000)	140
	Etats-Unis	1,8% [13]	0,013% [13] (36 000/276 000 000)	144
<b>VIH</b>	France	0,2% [11] (120 000/60 000 000)	0,008% [11] (5 000/60 000 000)	25
	Etats-Unis	0,3% [14] (900 000/276 000 000)	0,014% [14] (40 000/276 000 000)	21

<sup>1</sup> Pour le VHC, cette estimation repose sur le raisonnement suivant : les nouvelles contaminations par le VHC concernent essentiellement les usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV), population qui est estimée à environ 80 000 personnes. Une étude sur les " Toxicomanes suivis dans les structures sanitaires et sociales " estime à 63% le taux de prévalence chez les UDIV (Enquête Novembre, in *Etudes et résultats n°59 d'avril 2000, DRESS*), soit environ 50 500 infectés par le VHC et 29 500 non infectés. Une étude de cohorte lancée en 1999 dans le Nord et l'Est de la France sur de jeunes usagers séronégatifs donne une première estimation de l'incidence du VHC de 16 pour 100 personne-années (*Journées scientifiques de l'InVS - 23 et 24 novembre 2000*). Une étude comparable réalisée aux Etats-Unis [12] donne exactement le même taux d'incidence. Ce taux d'incidence appliqué aux 29 500 UDIV non infectés donne un nombre annuel de cas incidents d'environ 4 700. En dehors de la toxicomanie, les nouvelles contaminations sont très peu nombreuses (essentiellement liées à une transmission nosocomiale) et on peut raisonnablement penser que ce nombre est inférieur à 500 par an en France. Le nombre de nouvelles contaminations par le VHC serait donc d'environ 5 000 par an.

**Chez les donneurs décédés**, un taux d'incidence de 0,008% a été retenu comme hypothèse basse à la fois pour le VHC et pour le VIH. Pour l'hypothèse haute, le taux de prévalence VHC de 5,7% rapporté par la seule étude publiée [9] a donc été divisé par 140 pour obtenir le taux d'incidence (0,04%). De même pour le VIH, le taux de prévalence a été divisé par 25 ce qui donne également un taux d'incidence de 0,04%.

**Pour les donneurs vivants** dont la sélection est plus facile, des hypothèses plus basses ont été retenues. Nous avons retenu comme hypothèses hautes les taux d'incidences estimés dans la population générale (qui sont les hypothèses basses pour les donneurs décédés). Pour les hypothèses basses, les taux d'incidences estimés dans la population des nouveaux donneurs de sang, ont été retenus. Pour le VIH, le taux d'incidence chez les donneurs connus a été estimé à 0,96 pour 100 000 P-A, taux qui a été multiplié par 1,5 [5,8] pour obtenir un taux de 0,0015% dans la population des nouveaux donneurs. Pour le VHC, le taux d'incidence chez les donneurs connus a été estimé à 0,79 pour 100 000 P-A, taux qui a été multiplié, comme pour le VIH, par 1,5 pour obtenir un taux de 0,001% dans la population des nouveaux donneurs.

Les hypothèses de prévalence et d'incidence du VIH et du VHC dans la population des donneurs sont résumées dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Hypothèses des taux de prévalences et d'incidences des infections VHC et VIH chez les donneurs de greffons

	VHC		VIH	
	Prévalence	Incidence	Prévalence	Incidence
<b>Donneurs décédés</b>				
hypothèse basse (population générale) :	1,15%	0,008%	0,2%	0,008%
hypothèse haute [9]	5,7%	0,04%	1,1%	0,04%
<b>Donneurs vivants</b>				
hypothèse basse (nouveaux donneurs de sang) :	0,1%	0,001%	0,006%	0,0015%
hypothèse haute (population générale) :	1,15%	0,008%	0,2%	0,008%

Une enquête réalisée au sein du groupe d'experts indique des taux de prévalence (résultats positifs confirmés), pour un effectif d'environ 630 donneurs d'organes décédés (pmo), de l'ordre de 4% pour le VHC et 1,1% pour le VIH en région parisienne et des taux plus bas en province : 0 pour le VIH et environ 1,5% pour le VHC. Aucun Ag VIH isolé n'a été détecté. Ces résultats, bien que portant sur un effectif limité, sont cohérents avec les hypothèses posées en matière de prévalence.

Au total, on constate que les taux d'incidence retenus pour les hypothèses hautes et basses sont les mêmes pour les 2 infections virales. Cette observation est cohérente avec les taux d'incidence de ces 2 infections estimés chez les donneurs de sang qui ne sont pas très différents l'un de l'autre (0,79/10<sup>5</sup> P-A pour VHC, 0,96/10<sup>5</sup> P-A pour VIH sur la période 1997-1999).

#### **4-1-2 Estimations des risques résiduels VIH et VHC**

A partir des hypothèses sur les taux d'incidence dans la population des donneurs et de l'estimation de la durée de la fenêtre sérologique pour le VHC en l'état actuel des tests (66 jours [15]), la probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique VHC a été

estimée<sup>2</sup>, pour les donneurs décédés, entre 14,9 et 73,6 pour un million de donneurs, et pour les donneurs vivants, entre 1,8 et 14,9 pour un million de donneurs (Annexe I-A).

De même, pour le VIH, à partir d'une fenêtre sérologique infectieuse de 22 jours [16] ne prenant pas en compte le dépistage de l'Ag VIH, la probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique VIH a été estimée, pour les donneurs décédés, entre 4,8 et 26,5 pour un million de donneurs, et pour les donneurs vivants, entre 0,9 et 4,8 pour un million de donneurs (Annexe I-B).

## **4-2 Estimation du gain apporté par les tests Ag et ARN du VIH et du VHC**

### **4-2-1 Estimation du nombre total de patients exposés :**

Les estimations du nombre annuel de patients exposés, c'est à dire des patients qui recevraient un greffon prélevé chez un donneur pendant la fenêtre sérologique des infections à VIH ou VHC sont présentés, par type de greffon, dans le tableau 7 (1<sup>ère</sup> colonne). Ce nombre est calculé en multipliant la probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique par le nombre de receveurs lorsqu'un receveur reçoit un greffon provenant d'un seul donneur. Les calculs plus détaillés sont présentés dans les annexes I-A et I-B. Il est rappelé que, pour le VIH, le nombre de patients exposés ne tient pas compte de la réalisation du test Ag VIH.

Pour certains tissus, le pourcentage de greffons prélevés mais non utilisés est important (40% pour les cornées). Les estimations du nombre annuel de patients exposés reposent alors sur l'hypothèse que la probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique est identique pour les greffons utilisés et ceux qui ont été rejetés.

Pour les veines, 80% des patients reçoivent un greffon provenant d'un donneur unique et 20% reçoivent les segments provenant en moyenne de 3 donneurs différents ; l'estimation du nombre de patients exposés a été calculée en multipliant par 3, pour 20% d'entre eux, le risque résiduel.

### **4-2-2 Estimation du gain en nombre d'expositions évitées :**

On entend par nombre d'expositions évitées le nombre de patients qui, grâce à l'ajout de ces tests, ne recevraient plus de greffon prélevé au cours de la fenêtre sérologique.

Sur la base des estimations du nombre de patients exposés et de la réduction de la fenêtre sérologique par les tests Ag et DGV, les nombres d'expositions évitées chez les receveurs de greffons par l'ajout de ces tests, ont été estimés par type de greffons dans le tableau 7.

Ces estimations de gain reposent sur les données de réduction de la fenêtre sérologique telles qu'estimées dans le rapport d'étape sur le don de sang à savoir :

- réduction de la fenêtre sérologique du VHC de 55 jours par la recherche de l'Ag et de 60 jours par la recherche de l'ARN VHC,
- réduction de la fenêtre sérologique du VIH de 5 jours par la recherche de l'Ag et de 11 jours par la recherche de l'ARN VIH.

---

<sup>2</sup> la probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique est estimée en multipliant le taux d'incidence par la durée de la fenêtre sérologique.

**Tableau 7:** Estimation du nombre annuel de patients exposés et du gain apporté par la détection des Ag et ARN du VIH et du VHC dans la qualification des greffons selon le type de greffon :

		ESTIMATIONS VIH				ESTIMATIONS VHC		
		Nombre annuel de patients exposés (sans Ag ni DGV)	Nbre annuel d'expositions évitées grâce à la détection de l'Ag ou de l'ARN			Nombre annuel de patients exposés (sans Ag ni DGV)	Nbre annuel d'expositions évitées grâce à la détection de l'Ag ou de l'ARN	
			Gain Ag VIH	Gain ARN VIH / Ag	Gain ARN VIH / Ac		Gain Ag VHC	Gain ARN VHC
<b>Organes</b>	borne inf	<b>0,014</b>	0,0035	0,0035	0,007	<b>0,042</b>	0,035	0,038
	borne sup	<b>0,075</b>	0,019	0,019	0,037	<b>0,208</b>	0,172	0,189
<b>Cornées</b>	borne inf	<b>0,015</b>	0,004	0,004	0,008	<b>0,046</b>	0,038	0,042
	borne sup	<b>0,082</b>	0,021	0,021	0,041	<b>0,228</b>	0,189	0,207
<b>Autres tissus pmo*</b>	borne inf	<b>0,005</b>	0,001	0,001	0,003	<b>0,015</b>	0,012	0,014
	borne sup	<b>0,027</b>	0,007	0,007	0,014	<b>0,074</b>	0,061	0,067
<b>Tissus vivants**</b>	borne inf	<b>0,006</b>	0,0015	0,0015	0,003	<b>0,013</b>	0,011	0,012
	borne sup	<b>0,033</b>	0,008	0,008	0,016	<b>0,103</b>	0,085	0,094
<b>CSH allogéniques</b>	borne inf	<b>0,001</b>	0,0003	0,0003	0,0005	<b>0,001</b>	0,001	0,001
	borne sup	<b>0,004</b>	0,001	0,001	0,002	<b>0,011</b>	0,009	0,010

\*Autres tissus pmo : autres tissus que les cornées issus de donneurs décédés pmo (os, peau, valves, artères)

\*\* Tissus vivants : tissus issus de donneurs vivants = têtes fémorales, peau, veines, valves (cœurs implantés)

Ce tableau fait également apparaître le gain apporté par le test Ag VIH par rapport au test anticorps ainsi que le gain apporté par la détection de l'ARN VIH par rapport au test Ag VIH et au test Ac. Ce tableau ne fait pas apparaître de "totaux" dans la mesure où les risques intrinsèques de transmission virale des différents greffons ne sont pas équivalents.

La probabilité de prélever un donneur pendant la fenêtre sérologique étant relativement faible, les gains annuels apportés par l'ajout des tests Ag et ARN VIH et VHC sont peu élevés. Le gain le plus élevé en nombre d'expositions évitées est observé pour les cornées : la recherche de l'ARN VHC permettrait d'éviter entre 0,04 et 0,20 expositions par an, soit une exposition VHC tous les 5 à 25 ans et celle de l'ARN VIH, une exposition VIH tous les 25 à 125 ans si l'on évalue ce gain par rapport à la recherche des anticorps et une exposition VIH tous les 50 à 200 ans si ce gain est calculé par rapport à la recherche de l'Ag. Pour les cellules, que ce soit pour le VIH ou le VHC, le gain correspondrait à moins d'une exposition évitée tous les 100 ans.

#### **4-2-3 Estimation du gain en nombre d'infections évitées :**

Comme indiqué aux chapitres 2 et 3, le risque de transmission à partir d'un greffon prélevé pendant la fenêtre sérologique dépend de la nature du greffon et notamment de sa vascularisation et des traitements de sécurisation dont il a éventuellement pu faire l'objet. Ainsi, le gain exprimé en nombre d'infections évitées peut être inférieur au gain exprimé en nombre d'expositions évitées tel qu'estimé en 4-2.2 pour certains types de greffons puisque le risque intrinsèque de transmission du VIH et du VHC n'est pas de 100% pour tous les greffons.

Ainsi, pour les organes pour lesquels la vascularisation est importante, le risque peut être considéré de 100% comme celui du sang.

Pour les cellules qui sont pour la plupart des CSH (moelle, sang périphérique), le risque peut également être assimilé à celui du sang. Cependant, des tests comme le DGV ou le test Ag VHC, qui ne pourraient être réalisés que dans le cadre de la qualification biologique du donneur c'est à dire dans les 30 jours qui précèdent le don, présenteraient alors un gain un peu inférieur à celui estimé. En effet, on ne peut exclure le fait que ces marqueurs d'infection précoce ne soient pas encore positifs 30 jours avant le prélèvement.

Pour les tissus tels que les veines, les artères, les valves et la peau dont la plupart ne peuvent pas être sécurisés, le risque est probablement un peu plus faible compte tenu d'une vascularisation plus faible et des lavages que subissent ces tissus. Cependant, en l'absence d'estimation possible, un taux maximal de transmission de 100% sera pris en compte afin de ne pas minimiser l'apport des tests Ag et ARN.

En revanche, pour les tissus tels que les cornées, les os et les têtes fémorales, le risque de transmission est nettement différent de celui du sang. En effet, la cornée, très peu vascularisée est sans doute extrêmement peu contaminante (cf chapitre 3). De même, pour les tissus osseux qui sont sécurisés soit par technique de viro-inactivation (certains greffons osseux), soit par quarantaine (têtes fémorales), le risque et par conséquent le nombre d'infections évitées par des tests supplémentaires, peuvent être considérés comme nuls. Enfin, il en est de même pour les CSH placentaires à condition que le délai minimal de sécurisation couvre la fenêtre sérologique VHC (4 mois).

Ainsi, les catégories de greffons peuvent être classées selon un gradient de risque en fonction de leur capacité à transmettre le VIH et le VHC et de leur éventuelle sécurisation. Cette classification, allant du risque le plus élevé vers le plus faible, est représentée dans le tableau 8. Pour chaque groupe de greffon, le gain des tests Ag et ARN VIH et VHC en nombre annuel d'infections évitées, a été recalculé à partir des estimations du tableau 7.

**Tableau 8:** Estimation du gain apporté par la détection des Ag et ARN du VIH et du VHC dans la qualification des greffons en terme d'infections évitées selon un gradient de taux de transmission décroissant.

		Nbre annuel d'infections VIH évitées grâce à la détection de l'Ag ou de l'ARN			Nbre annuel d'infections VHC évitées grâce à la détection de l'Ag ou de l'ARN	
		Gain Ag VIH	Gain ARN VIH / Ag	Gain ARN VIH / Ac	Gain Ag VHC	Gain ARN VHC
<b>Organes</b>	borne inf	0,0035	0,0035	0,007	0,035	0,038
	borne sup	0,019	0,019	0,037	0,172	0,189
<b>Cellules de donneurs allogéniques, autres que les CSH placentaires</b>	borne inf	0,0003	0,0003	0,0005	0,001	0,001
	borne sup	0,0010	0,0010	0,0020	0,009	0,010
<b>Tissus non sécurisés: veines, artères, valves et peau</b>	borne inf	0,0009	0,0009	0,0019	0,009	0,010
	borne sup	0,0050	0,0050	0,0101	0,047	0,052
<b>Cornées</b>	borne inf	non mesurable mais extrêmement faible			non mesurable mais extrêmement faible	
	borne sup	non mesurable mais extrêmement faible			non mesurable mais extrêmement faible	
<b>Tissus sécurisés: os et têtes fémorales CSH placentaires</b>	borne inf	non mesurable mais probablement nul			non mesurable mais probablement nul	
	borne sup	non mesurable mais probablement nul			non mesurable mais probablement nul	

Ainsi, les gains en infections évitées pour les cornées d'une part et les os massifs, les têtes fémorales et les CSH placentaires sécurisés d'autre part, apparaissent extrêmement faibles et non mesurables.

Le gain en infections évitées est mesurable pour les organes, les tissus non sécurisés autres que les cornées (veines, artères, valves et peau) et pour les CSH issues du sang circulant et de la moelle osseuse. La recherche de l'ARN du VHC ou de l'Ag VHC sur ces greffons permettrait d'éviter entre 0,05 et 0,25 contaminations par an, soit une infection VHC tous les 4 à 20 ans et celle de l'ARN du VIH, une infection VIH tous les 20 à 100 ans si l'on évalue ce gain par rapport à la recherche des anticorps et une infection VIH tous les 40 à 200 ans si ce gain est calculé par rapport à la recherche de l'Ag. Compte tenu du niveau de risque et des faibles effectifs, le gain annuel en nombre d'infections évitées apparaît très faible.

#### **4-3 Synthèse sur l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC**

La détection de l'Ag ou de l'ARN du VIH et celle de l'Ag ou de l'ARN du VHC sont destinées à réduire les risques viraux résiduels des greffons associés au prélèvement d'un donneur récemment infecté par le VIH ou le VHC dont les anticorps ne sont pas encore détectables. Ces risques résiduels ont été estimés en construisant, à partir des données disponibles en matière de prévalences, des hypothèses sur les taux d'incidence des infections VIH et VHC chez les donneurs décédés et chez les donneurs vivants.

Sur la base des nombres annuels de patients greffés et des taux de réduction des risques résiduels par l'ajout des tests Ag ou ARN du VIH et du VHC, leur gain en nombre de patients qui ne seraient plus exposés à des greffons potentiellement infectieux, a pu être estimé.

Enfin, prenant en compte le risque intrinsèque de transmission des infections virales VIH et VHC des différents types de greffons et les méthodes de sécurisation en place, les gains de ces tests en nombre d'infections évitées ont pu être évalués. Cette évaluation a permis de distinguer deux groupes de greffons selon que le gain est mesurable ou non.

Compte tenu des méthodes de sécurisation en place pour les os massifs, les têtes fémorales et les CSH placentaires d'une part et du risque intrinsèque de transmission très faible des cornées d'autre part, le gain en nombre d'infections évitées par l'ajout de ces différents tests dans la qualification biologique de ces greffons est infime et non mesurable. Pour les tissus et cellules sécurisés par quarantaine directe (têtes fémorales, CSH placentaires), les tests Ag VIH ou VHC ou le DGV pourraient représenter une alternative dont l'impact global en matière de sécurité microbiologique de ces greffons sera discuté par le groupe de travail présidé par J.M. Seigneurin sur les " Marqueurs biologiques utilisés pour la qualification des donneurs d'allogreffes d'organes, de tissus et de cellules ".

Pour les greffes d'organes, de CSH allogéniques périphériques et médullaires, de tissus non sécurisés (veines, artères, valves, peau), les gains en nombre d'expositions évitées d'une part et d'infections évitées d'autre part ont été estimés et considérés comme équivalents afin de ne pas minimiser l'apport des tests. Ces gains ont été estimés à :

- pour l'ajout d'un test Ag VHC ou ARN VHC :
  - entre 0,05 et 0,25 infection VHC par an
  - soit une infection évitée tous les 4 à 20 ans
  - soit une infection évitée pour 20 000 à 100 000 patients greffés
  
- pour le test Ag VIH (pratique actuelle) ou pour son remplacement par l'ARN VIH :
  - entre 0,005 et 0,025 infection VIH par an
  - soit une infection évitée tous les 40 à 200 ans
  - soit une infection évitée pour 200 000 à 1 000 000 patients greffés.

Ce gain résulte pour environ 75% de l'introduction de tests supplémentaires dans la qualification des donneurs d'organes, pour 20% dans la qualification des donneurs de tissus et 5 % dans la qualification des donneurs de CSH.

Ces gains exprimés à l'échelle d'une année sont extrêmement faibles en raison du nombre limité de greffes annuelles (environ 5000 patients chaque année reçoivent une greffe d'organes, de CSH allogéniques périphériques et médullaires, ou de tissus non sécurisés).

#### **Références :**

1. Couroucé AM, Pillonel J for the Retrovirus and Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion. Transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med* 1996;335:1609-10.
2. Couroucé AM, Pillonel J et les groupes de travail Rétrovirus et Hépatites Virales de la Société Française de Transfusion Sanguine. Risque de transmission d'infections virales par transfusion de dérivés sanguins labiles. *Médecine thérapeutique* 1997; 10:858-862.
3. Pillonel J, Saura C, Couroucé AM. Dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France et risque résiduel de ces virus par transfusion sanguine. *Eurosurveillance* 1998;7:76-9.
4. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-90.
5. Couroucé AM et le groupe de travail Rétrovirus de la Société Nationale de Transfusion Sanguine. Séropositivité HIV chez les donneurs de sang de 1990 à 1992 : prévalence, estimation du risque résiduel d'infections transfusionnelles et épidémiologie. *Rev Fr Transfus Hémodiol* 1993;36:327-37.
6. Scharz DWM, Simson G, Baumgarten K, Fabritz H, Riggert J, Neumeyer H, Mayr WR, Köhler M. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by anti-HIV-negative blood components in Germany and Austria. *Ann Hematol* 1995;209-13.
7. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, Hecht FM, Jack N, Cleghorn FR, Kahn JO et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998;280:42-8.
8. Pillonel J, Couroucé AM, Saura C, Désenclos J-C. Impact de l'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les îles britanniques sur le risque résiduel de transmission du VIH par transfusion de produits sanguins labiles. *Transfus Clin Biol* 2001;in press.
9. Lefrère JJ. Sécurité virale et transplantation d'organes, de tissus et de cellules. *Virologie* 1998;2 :227-32.
10. Dubois F, Desenclos JC, Mariote N, Goudeau A et le groupe d'étude. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *BEH* 1996;5:17-8.
11. Réseau National de Santé publique. Situation du VIH et du Sida en France. Journée du 1er décembre 1998.
12. Garfein RS et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 ; 18 Suppl 1 :S11-9.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47 No. RR-19:1-49.
14. Organisation Mondiale de la Santé - ONUSIDA. Rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/Sida : juin 2000.

15. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68: 15-18.

16. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35:91-97.

## **5- Rappel sur les techniques disponibles (test Ag VHC, ARN VIH, ARN VHC)**

### **5-1 Le réactif Ag VHC**

Le réactif " Ortho Ag VHC " est un test ELISA qualitatif destiné à détecter l'antigène de core du VHC dans le sérum ou le plasma pendant la période qui précède l'apparition des anticorps anti-VHC. Ce test est proposé dans le cadre du dépistage des donneurs de sang et du diagnostic précoce d'une infection par le VHC. Un test de neutralisation est disponible pour confirmer un résultat positif.

La description détaillée de ce réactif et de ses performances figurent dans le rapport d'étape sur la transfusion.

D'après les études disponibles, 82.7 à 86.9% des échantillons ARN VHC positifs sont également positifs pour l'Ag VHC. Ce pourcentage est supérieur à 95% si la charge virale est supérieure à  $10^5$  copies/ml. Dans le rapport d'étape dédié à la transfusion, D. Costagliola a estimé de 4 à 5 jours le délai médian qui sépare la détection de l'ARN du VHC de celle de l'Ag VHC au cours de la fenêtre sérologique.

De part sa conception, il avait été signalé que la capacité du réactif à reconnaître les différents génotypes du VHC mériterait d'être vérifiée.

Les études de spécificité réalisées en transfusion sur 17 305 échantillons de sang prélevés ont permis d'estimer la spécificité de ces tests entre 99.71% et 100%.

Les études de faisabilité du test en transfusion ont conclu à une faisabilité dans les laboratoires équipés de certains gestionnaires de microplaques à condition de mettre en place une maintenance adaptée de la chaîne de qualification.

Ce test ne pouvant être utilisé en routine dans le contexte du diagnostic et du suivi de sujets infectés par le VHC, aucune étude de faisabilité dans le contexte de travail de routine en LABM n'a été réalisée à ce jour. L'étude de D. Challine qui a testé en Ag VHC 2000 sérums de donneurs pmo collectés entre 1992 et 2000, est une étude rétrospective sur sérothèque. Dans cette étude, la spécificité du test Ag VHC couplé au test de neutralisation est supérieure à 99.85% puisque aucun faux-positif n'a été trouvé.

Le test se présente sous un format de microplaques sécables (barrettes de 8 tests) adapté à l'usage unitaire et manuel.

### **5-2 Les réactifs de détection de l'ARN**

Il s'agit des réactifs qui, enregistrés par l'Afssaps, sont à la disposition des laboratoires pour détecter et/ou quantifier les ARN VHC et VIH plasmatiques. Les fabricants de ces réactifs ne revendiquent pas leur utilisation dans le cadre du dépistage des primo-infections VIH et VHC.

#### ***5-2-1 Les réactifs de détection et/ou de quantification de l'ARN VHC plasmatique :***

Il existe deux trousse disponibles et enregistrées par l'Afssaps pour la détection et/ou la quantification de l'ARN du VHC. Elles sont utilisées actuellement en routine par les laboratoires de Virologie équipés pour les techniques de biologie moléculaire.

Ces deux techniques diffèrent suffisamment pour être présentées séparément.

- ***Les trousse AmpliCor HCV v 2.0 de Roche Diagnostics :***

Elles reposent sur une technique de RT-PCR qui nécessite environ sept heures pour l'obtention des résultats. L'extraction des acides nucléiques viraux est réalisée dans un premier temps, la deuxième étape correspond à la réaction de RT-PCR elle-même et la troisième étape consiste à la révélation du produit amplifié. Cette technique existe sous deux formats correspondant soit à la technique qualitative (Amplicor HCV), soit à la technique quantitative (Amplicor HCV Monitor). Le temps d'amplification/révélation est d'environ 4h30. Du fait de l'utilisation d'un standard interne incorporé et étudié avec chaque échantillon, la qualité de la réaction est validée indépendamment pour chaque sérum. Cette technique est adaptée aux dosages unitaires et aux petites séries, quel que soit le protocole utilisé (manuel ou automatisé).

Il existe deux formats correspondant à la technique dite qualitative ou à la technique quantitative : le seuil de sensibilité est respectivement de 100 copies d'ARN-VHC/mL pour la première et de 1000 copies d'ARN-VHC/mL (ou 600 UI/mL) pour la seconde. En utilisation courante, le pourcentage de résultats invalides obtenus à l'aide de ces réactifs n'est pas supérieur à 2%.

Certains laboratoires réalisent ces techniques de façon manuelle. D'autres laboratoires sont équipés d'automates permettant l'automatisation des deuxième et troisième étapes. Des évolutions sont en cours de développement notamment concernant la simplification de l'étape d'extraction qui pourrait, elle aussi, être automatisée.

Cette technique nécessite un équipement spécifique installé dans des locaux réservés aux techniques de biologie moléculaire; elle implique d'être réalisée par un personnel qualifié et formé.

#### - **La technique Bayer Quantiplex HCV 2.0 RNA assay (bDNA):**

Cette technique est basée sur un principe très différent du précédent : après purification des acides nucléiques ceux-ci sont hybridés grâce à un système de sondes spécifiques ; la révélation est réalisée à l'aide de sondes à multiples "branches" permettant une large amplification du signal.

Le seuil de sensibilité de cette technique est de 1000 copies/mL. En utilisation courante, le pourcentage de résultats invalides obtenus à l'aide de ce réactif n'est pas supérieur à 3 %.

Cette technique nécessite un délai de 21 à 26 heures selon la série testée pour l'obtention des résultats. Elle est plus particulièrement adaptée aux grandes séries et se prête peu aux dosages unitaires (d'une part, la validation des résultats se fait par le dosage en parallèle de 6 à 10 points de gamme externe, d'autre part il s'agit de plaques non sécables de 96 puits).

Cette technique nécessite un équipement spécifique (différent de celui de la technique de RT-PCR). Elle impose que le personnel soit qualifié et formé.

#### **5-2-2 Les réactifs de détection et/ou de quantification de l'ARN-VIH plasmatique:**

##### - **La trousse Amplicor HIV-1 Monitor version 1.5 de Roche Diagnostics :**

Le principe de la technique Monitor HCV Roche a aussi été appliqué au dosage de l'ARN-VIH plasmatique dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Le seuil de sensibilité de cette technique quantitative est de 400 copies d'ARN-VIH/mL pour la technique quantitative réalisée selon le protocole standard (avec ou sans l'automate Cobas) ; elle est de 50 copies d'ARN VIH/mL, en cas d'utilisation du protocole ultrasensible qui implique l'ultracentrifugation préalable des plasmas. La technique entièrement manuelle est utilisée dans les laboratoires non automatisés. Il y a donc quatre protocoles différents utilisables pour ce réactif. Les résultats du contrôle de qualité de l'Afssaps ont montré qu'ils permettaient d'obtenir des résultats tout à fait équivalents.

Cette technique est utilisée actuellement en routine dans de nombreux laboratoires de Virologie (96/135 laboratoires qui ont répondu en 2000 au contrôle de qualité ARN VIH plasmatique de l'Afssaps ont utilisé cette trousse).

- **La technique Bayer Quantiplex HIV-1 RNA 3.0 assay (bDNA):**

Le principe et les conditions d'utilisation sont les mêmes que celles décrites précédemment pour la détection de l'ARN VHC.

Le seuil de sensibilité de cette trousse est de 50 copies d'ARN VIH/mL. En utilisation courante, le pourcentage de résultats invalides obtenus à l'aide de ce réactif n'est pas supérieur à 2%. Elle est utilisée actuellement en routine dans de nombreux laboratoires de Virologie (35/135 des laboratoires qui ont répondu au contrôle de qualité ARN VIH plasmatique de l'Afssaps en 2000, ont utilisé cette technique).

- **La technique AKZO Organon Teknika Nuclisens HIV-1 QT :**

Basée sur un principe alternant l'amplification d'ARN et d'ADN, cette technique est de moins en moins utilisée en France (seulement 4 des 135 laboratoires qui ont répondu au contrôle de qualité ARN VIH plasmatique de l'Afssaps en 2000 ont utilisé cette technique). Du fait même de sa technologie très spécifique des virus VIH-1 sous types B, cette technique n'est pas adaptée à l'amplification de toutes les souches (notamment celles de sous-types non B), elle serait donc inadaptée dans le contexte de ce dépistage, d'autant que la prévalence de telles souches est en progression en France.

- **La technique LCx HIV RNA Quantitatif Abbott**

Cette technique n'est disponible que depuis très peu de temps. Son seuil de quantification est de 50 copies d'ARN VIH/mL. Elle est adaptée aux petites séries et le délai d'obtention des résultats est de 7 h. Elle présente une bonne détection des différents sous types du VIH. Peu de laboratoires sont équipés pour réaliser cette technique.

NB : Tant pour les techniques Roche que pour les techniques Bayer, il faut noter que la technique d'extraction d'ARN s'applique aux deux virus pour chacun des kits et les automates sont les mêmes pour le dosage de l'ARN VHC et celui de l'ARN VIH. Même si cela est possible en théorie, il est difficile de rechercher en même temps les 2 marqueurs sur un même appareil pour des questions d'optimisation de gestion des réactifs.

### **5-2-3 Les autres techniques et perspectives en matière de DGV**

L'utilisation dans le cadre de la qualification des greffons de réactifs récemment enregistrés pour le DGV en transfusion, pourrait être envisagée :

- Le réactif CHIRON HIV-1/HCV TMA ASSAY est un système qualitatif de détection d'acide nucléique qui permet de détecter l'ARN du VIH-1 et/ou du VHC. Ce réactif a été validé sur des échantillons de donneurs de sang individuels et sur pool d'échantillons sanguins.
- Les 2 réactifs Cobas Ampliscreen (Roche) HIV et HCV utilisent les mêmes techniques que les réactifs Amplicor cités précédemment .

Ces deux derniers réactifs sont actuellement enregistrés exclusivement pour une utilisation sur les dons de sang et leur format actuel n'est pas adapté au dépistage de petites séries d'échantillons. De plus, l'équipement nécessaire n'est pas disponible dans la grande majorité des LABM qui seraient susceptibles de pratiquer ces tests dans le contexte des greffes.

Dans le champ des techniques en développement, il faut signaler les techniques utilisant des automates de PCR en temps réel. Pour ce type de technique, aucun réactif standardisé et enregistré n'est disponible à ce jour. A terme, il est possible que ces techniques simples et rapides soient disponibles dans les laboratoires de Virologie. Dans l'immédiat, seules des techniques « maison » ont été développées, elles n'ont pas été évaluées dans le contexte des greffes.

### **5-3 Synthèse sur les techniques disponibles :**

Un seul test de dépistage de l'Ag VHC a été enregistré par l'Afssaps et est disponible sur le marché français. Il paraît adapté à la qualification biologique des greffons. Pour le dépistage de l'Ag VIH, de nombreux réactifs sont disponibles sur le marché. Il est à noter aujourd'hui l'existence de 6 réactifs VIH combinés enregistrés par l'Afssaps qui permettent la détection concomitante de l'Ag VIH-1 et des Ac anti-VIH 1 et 2. Cependant, ces réactifs n'ont pas une sensibilité équivalente (29 à 250 pg/mL) à celle des réactifs spécifiques de détection de l'Ag VIH-1 (8 à 15,7 pg/mL).

En matière de détection qualitative et/ou quantitative des génomes viraux, les réactifs enregistrés par l'Afssaps pour le DGV en transfusion, revendiquent une utilisation pour le dépistage des primo-infections VIH ou VHC chez les donneurs de sang. Les fabricants de ces réactifs ne revendiquent pas leur utilisation dans la qualification des greffons. Il est à noter que le format de ces réactifs n'est pas adapté à l'équipement des LABM et au traitement de petites séries d'échantillons.

Il existe d'autres réactifs de détection qualitative et/ou quantitative des ARN viraux qui sont enregistrés par l'Afssaps et qui sont aujourd'hui à disposition des LABM. Plusieurs réactifs sont ainsi disponibles pour la détection de l'ARN du VHC et celle de l'ARN du VIH. L'utilisation de ces réactifs pour la qualification des greffons pourrait être envisagée même si aujourd'hui leurs fabricants ne revendiquent pas leur utilisation pour le dépistage des primo-infections VIH ou VHC.

Le délai de rendu de résultat de toutes les techniques de détection qualitative et/ou quantitative des ARN viraux est d'environ 7 à 8 heures à l'exception de la technique bDNA qui nécessite un délai de 21 à 26 h.

Enfin, il convient de suivre l'évolution des techniques qui permettrait d'envisager à l'avenir l'utilisation d'autres techniques de détection qualitative et/ou quantitative des ARN viraux dans la qualification biologique des greffons.

## **6- Analyse de la faisabilité du dépistage de l'Ag VHC et du DGV dans la qualification biologique des greffons**

L'évaluation de la faisabilité du dépistage de l'Ag VHC ou du DGV dans la qualification des greffons consiste à identifier les contraintes majeures imposées par la réalisation de ces tests et à analyser leurs conséquences sur une éventuelle décision concernant leur mise en place.

Il est nécessaire de distinguer la qualification des organes de celle des autres greffons (tissus, cellules) qui ne s'effectuent généralement pas dans l'urgence.

L'introduction de nouveaux tests (Ag VHC, DGV) dans la qualification des tissus, ne poserait pas de contraintes majeures en matière de faisabilité dans la mesure où il suffirait d'organiser en amont la réalisation de ces tests, le cas échéant par des laboratoires expérimentés en octroyant les moyens nécessaires (personnel en nombre et en qualification adaptée, matériel, réactifs). Toutefois, certains tissus pouvant être qualifiés et greffés dans l'urgence (vaisseaux, peau, valves), l'introduction de nouveaux tests tels que le DGV nécessiterait que soient définies des dérogations pour répondre à l'urgence vitale afin de pouvoir greffer avant de disposer du résultat.

Pour les cellules allogéniques (CSH médullaires ou périphériques), ces nouveaux tests ne pourraient être réalisés qu'avec les autres tests de qualification biologique c'est à dire dans les 30 jours qui précèdent la greffe, ce qui ne pose pas de problème de faisabilité. La qualification des CSH placentaires ne se fait pas dans l'urgence et l'ajout de tests ou en remplacement de la quarantaine, ne pose pas de problème de faisabilité.

En revanche, pour la qualification des organes, deux types de contrainte ont été identifiées :

- la capacité technique des laboratoires de qualification à réaliser ces tests,
- les contraintes liées au délai de rendu de résultat DGV dans le processus de " qualification à chaud " des organes.

Ces deux contraintes étant différentes selon le test, elles seront analysées successivement pour le test Ag VHC et le DGV.

Par ailleurs, en l'absence de validation de ces nouveaux tests sur des échantillons issus de donneurs décédés, les performances de ces tests sur des prélèvements de ce type ne sont pas connues notamment en terme de sensibilité et de spécificité. Cette contrainte sera analysée dans le cadre des autres contraintes imposées par l'introduction d'un test supplémentaire.

### **6-1 Faisabilité du dépistage de l'Ag VHC dans la qualification des organes**

A priori, la réalisation du test Ag VHC ne poserait pas de problème majeur de faisabilité technique pour tous les laboratoires impliqués dans la qualification des greffons dans la mesure où il s'agit d'une technique ELISA. Pour ce qui est du délai de résultat, la réalisation du test Ag VHC requiert environ 2 h 30 et 3 h et pourrait se dérouler en parallèle aux autres tests sérologiques. Toutefois, si ce test était introduit, il ne serait réalisé par les laboratoires que pour la qualification des greffons puisqu'il n'a pas à ce jour d'autre indication d'où un manque d'expérience pour certains laboratoires qui qualifient occasionnellement des organes.

Une contrainte majeure posée par l'introduction de ce test réside dans le fait qu'il est commercialisé par une seule firme, ce qui place les utilisateurs dans une situation de dépendance et fragilise les garanties en matière de disponibilité à tout moment d'un test en quantité et en qualité adaptée aux besoins des utilisateurs.

## **6-2 Faisabilité du DGV dans la qualification des organes**

### ***6-2-1 Capacité des laboratoires à prendre en charge le DGV (échelon national)***

L'introduction du DGV dans la qualification des organes pose la question de la capacité technique des laboratoires qui qualifient aujourd'hui ces greffons à réaliser ce test supplémentaire sachant qu'aujourd'hui tous ne pratiquent pas ces techniques en routine ou n'en ont pas l'expérience.

Cette question a conduit à établir la liste des laboratoires impliqués aujourd'hui dans la qualification des greffons (VHB, VHC) en identifiant ces laboratoires grâce à l'EfG et leur participation au contrôle national de qualité (CQN) de la détection de l'ARN VIH et de l'ARN VHC organisé par l'Afssaps. (cf annexe II).

Ce bilan fournit une " photographie " des laboratoires impliqués dans la qualification biologique des organes. Pour environ 2000 donneurs testés par an, 42 laboratoires sont concernés : 36 sont des laboratoires hospitaliers dont 25 sont en CHU, 4 sont des laboratoires de qualification biologique du don de sang de l'EFS, et 2 sont des LABM de ville. Parmi ces 42 laboratoires, 28 (67%) participent au CQN (26 pour ARN VIH et VHC, 2 pour l'un des 2). Les 4 laboratoires EFS ne participent pas au CNQ mais seront qualifiés pour mettre en œuvre le DGV avec l'introduction de ce dépistage dans la qualification biologique des dons de sang courant 2001. Ainsi, on peut considérer qu'environ 75% des laboratoires qui qualifient aujourd'hui les greffons issus de donneurs décédés de pmo, ont une expérience des techniques de biologie moléculaire et pourraient prendre en charge un éventuel DGV. Une partie de ces laboratoires (environ 25% d'après le CNQ) ne seraient équipés et expérimentés que pour les techniques de bDNA qui ne sont pas adaptées à la qualification des organes (26 h de délai de résultat).

Ce maillage des laboratoires traduit la nécessité de qualifier les donneurs-pmo dans des délais limités qui ne permettent pas de concentrer cette activité de qualification comme elle peut l'être pour les dons de sang. En effet, ces laboratoires doivent garder une proximité avec les donneurs qui sont dispersés sur le territoire. L'introduction du DGV nécessiterait au préalable la réorganisation des laboratoires chargés de la qualification des organes puisque actuellement 25% d'entre eux n'auraient pas d'expérience de ce type de technique et donc ne pourraient le prendre en charge. Une sous-traitance à un autre laboratoire est susceptible d'imposer des délais de transport supplémentaires non compatibles avec la qualification biologique des organes.

### ***6-2-2 Contraintes de faisabilité liées au délai de résultat DGV***

Deux contraintes majeures de faisabilité du DGV dans la qualification des organes sont associées au délai nécessaire à la réalisation du DGV. Il s'agit d'une part, des conséquences de ce délai en matière de prélèvement du donneur voire de greffe des organes vitaux et d'autre part, de la prise en charge du test par les laboratoires en urgence à n'importe quelle heure de la journée (jour, nuit ou astreinte).

#### **Conséquences du délai de résultat sur le prélèvement des donneurs pmo et sur les greffes**

Les délais habituels dont disposent les laboratoires pour rendre les résultats des dépistages sérologiques des donneurs-pmo sont de l'ordre de 3 à 4 h. Ces résultats sont indispensables puisque leur conformité est nécessaire pour autoriser le prélèvement des organes du donneur. Ces délais courts sont imposés par l'état hémodynamique très instable des donneurs en état de mort encéphalique. La réalisation d'un test DGV qui, en l'état actuel des techniques, requiert 7 à 8 h, imposerait donc une augmentation significative du délai de rendu

des résultats non ou peu compatibles avec le maintien des conditions médicales de réanimation artificielle du donneur dont les organes ne peuvent être prélevés que ~~coeur~~ battant. Dans l'hypothèse où les résultats de DGV ne seraient pas exigés pour procéder au prélèvement d'organes chez le donneur -ce qui ne serait pas logique sur le plan de l'éthique- il est possible que ces résultats ne soient pas non plus disponibles avant la greffe de certains organes comme le ~~coeur~~ et les poumons qui doit intervenir dans les 4 à 6 h qui suivent leur prélèvement.

Le groupe d'experts considère donc que la faisabilité du DGV dans le cadre de la qualification des organes n'est pas établie dans la mesure où, pour des raisons de délai, son résultat ne pourrait être pris en compte avant le prélèvement du donneur voire avant la greffe des organes vitaux. Le rallongement du délai de rendu des résultats de dépistage qu'imposerait le DGV, n'apparaît pas compatible avec l'état hémodynamique très instable des donneurs et se traduirait inévitablement par une perte supplémentaire de donneurs-pmo et de greffons. Une telle mesure placerait les professionnels de santé dans une situation difficile alors qu'ils sont engagés dans le processus de greffe déjà complexe.

Au total, le groupe considère qu'il ne serait pas logique de recommander la réalisation d'un test ne pouvant remplir ses fonctions qui sont de prévenir des prélèvements inutiles pour les donneurs-pmo et de prévenir la transmission d'infections aux receveurs. Cette situation ne saurait être réglée par l'octroi de dérogations qui, en théorie, ne sont définies que pour pallier des circonstances exceptionnelles telles que l'urgence vitale et n'ont pas vocation à se substituer à la règle.

#### - Faisabilité organisationnelle pour les laboratoires

Il est nécessaire de distinguer les contraintes imposées par la prise en charge du DGV le jour et la nuit ou en période d'astreinte.

La prise en charge du DGV aux heures ouvrables des laboratoires implique la mobilisation à tout moment de la journée d'un technicien expérimenté pendant 8 heures. Malgré le faible nombre d'échantillons à tester par an (50 en moyenne par an et par laboratoire), cette contrainte requiert donc du personnel qualifié et du matériel supplémentaire compte tenu du temps et du travail que nécessite la réalisation de 2 techniques de DGV (cf chapitre 5).

La réalisation du DGV en dehors des heures ouvrables (nuit, week-end) nécessiterait la présence et la mobilisation d'un second technicien d'astreinte compétent et expérimenté, une seule personne ne pouvant plus prendre en charge l'ensemble de la qualification biologique. Cette mesure impliquerait une augmentation substantielle des techniciens d'astreinte.

Ces contraintes en nombre et en qualification de personnel ainsi qu'en matériel seront nécessaires tant que n'existeront pas des automates validés et enregistrés pour le DGV adaptés aux petites séries (technique standardisée en temps réel).

### **6-3 Autres contraintes communes imposées par l'introduction de l'un ou l'autre test**

#### ***6-3-1 Absence de validation des tests sur prélèvements post-mortem***

Les réactifs actuellement enregistrés, disponibles et utilisés en France dans la qualification des greffons, n'ont pas été validés sur des prélèvements post-mortem. De ce fait, les fabricants de ces réactifs ne revendiquent pas leur utilisation dans ce cadre et les performances des tests (sensibilité, spécificité) sur ces prélèvements ne sont pas connues. Il en est de même pour le test de dépistage Ag VHC (OCD) et les réactifs de DGV actuellement enregistrés.

Les prélèvements de sang chez les donneurs décédés (morgue, pmo) chez lesquels sont prélevés la majorité des organes et une partie des tissus (cornées, peau, valves, artères, os

massifs) peuvent présenter des défauts de qualité liés à un taux d'hémolyse important, une hémodilution liée à l'injection massive de solutés ou de produits sanguins dans les heures qui précèdent le décès ou encore à la médication ante-mortem (héparine).

La qualité des prélèvements issus de donneurs décédés en morgue (prélèvement intracardiaque) chez qui sont essentiellement prélevées des cornées, est particulièrement critique. D'après D. Challine, 10 à 15% des prélèvements de qualification des cornées présentent des résultats interdisant la greffe (positifs et non-interprétables), ce qui représenterait environ 30% des cornées éliminées. Un délai limite de prélèvement de 24 h après le décès est recommandé par les Bonnes Pratiques mais pose des difficultés d'application stricte sur le terrain.

Ces défauts de qualité des prélèvements sanguins sont susceptibles d'induire des résultats erronés de type faux-positifs en nombre important, des réactions invalides ne permettant pas de rendre un résultat (indéterminé) et des faux-négatifs dans une proportion a priori moindre mais qui reste inconnue. Le problème posé par la qualification des greffons sur prélèvement de sang post-mortem est donc général et se pose pour l'ensemble des analyses réalisées. Ainsi, il dépasse le champ de la réflexion du présent groupe et sera traité par le groupe de travail présidé par J.M. Seigneurin sur les " Marqueurs biologiques utilisés pour la qualification des donneurs d'allogreffes d'organes, de tissus et de cellules ".

Les deux conséquences majeures de ces défauts de qualité des prélèvements sont :

- d'une part, la fiabilité des résultats (faux-négatifs) susceptible de remettre en question le bénéfice attendu,
- d'autre part, le manque de spécificité de certains tests qui peuvent être alors à l'origine d'une perte en greffons non négligeable.

Si la première conséquence n'est pas mesurable compte tenu notamment du faible nombre de positifs attendus, l'éventuel problème de spécificité sera discuté au chapitre 7 consacré à l'analyse des effets délétères de l'introduction de ces tests dans la qualification des greffons.

### **6-3-2 Contraintes pour les greffons importés**

A ce jour, les tests Ag VIH, Ag VHC et le DGV ne sont pas systématiquement réalisés dans d'autres pays ni imposés par une réglementation. Leur introduction en France poserait des difficultés pour exiger ces mêmes tests sur les greffons importés. Pour le test Ag VHC, il pourrait être réalisé sur un tube accompagnant le greffon. La réalisation du DGV sur un tube solidaire du greffon, requiert une analyse de faisabilité dans les conditions habituelles d'importation (délai de transport, conditions de conservation).

Pour les cornées importées qui représentent 25% des cornées greffées en France, les fournisseurs américains refuseraient, selon l'EfG, de faire le test (risque très faible lié à la faible vascularisation des cornées).

Dans le cadre des échanges entre pays au sein des réseaux internationaux existants pour les CSH médullaires et placentaires (réseau de banque de sang de cordon Eurocord), il n'est pas possible d'imposer la réalisation d'un test supplémentaire pour les greffons importés.

Une directive européenne est prévue pour définir les règles de sécurité sanitaire des tissus et cellules issues du corps humain mais celle-ci ne sera pas adoptée avant plusieurs années. Il n'est pas certain qu'elle puisse imposer une mesure dont le bénéfice est modeste et qui peut être ne pas être considérée par tous comme une mesure de santé publique. Dans l'attente d'une harmonisation européenne qui aura du mal à se faire sur ce type de mesure,

l'introduction de nouveaux tests nécessitera de prévoir une dérogation à l'importation en cas d'urgence vitale.

## **6-4 Synthèse de la faisabilité**

### ***6-4-1 Qualification des organes issus de donneurs-pmo***

Des contraintes majeures ont été identifiées pour l'introduction du test Ag VHC et du DGV dans la qualification des organes :

#### ***Pour le test Ag VHC :***

Bien que l'introduction du test Ag VHC dans la qualification des organes apparaît faisable sur le plan technique, le fait qu'il soit commercialisé par une seule firme place les utilisateurs dans une situation de dépendance et fragilise les garanties en matière de disponibilité à tout moment d'un test en quantité et en qualité adaptée aux besoins des utilisateurs.

#### ***Pour le DGV :***

La contrainte majeure est liée au délai nécessaire à l'obtention du résultat DGV à l'aide des techniques actuellement disponibles (7 h minimum) qui ne permettrait pas sa prise en compte dans la décision de prélèvement des organes d'un donneur-pmo et dans la greffe des organes vitaux. Ainsi, le groupe d'experts considère qu'il n'est pas logique de proposer un test qui ne pourrait pas remplir sa fonction de prévention des prélèvements inutiles pour le donneur et la transmission d'infections aux receveurs. Cette situation ne saurait être réglée par l'octroi de dérogation qui, en théorie, ne peuvent se justifier que pour des circonstances exceptionnelles liées à l'urgence vitale.

De plus, l'introduction du DGV dans la qualification des organes nécessiterait de réorganiser la qualification des greffons à l'échelon national par des laboratoires ayant une expérience en biologie moléculaire, organisation qui devra être compatible avec les impératifs de délais et de proximité des donneurs potentiels afin de ne pas limiter encore le nombre de greffons disponibles. Elle nécessiterait aussi la réorganisation en amont de l'activité interne de ces laboratoires pour assurer la prise en charge du DGV pendant les heures ouvrables et non ouvrables : besoin en personnel qualifié supplémentaire notamment pendant les périodes d'astreinte pour lesquelles deux techniciens devront être mobilisés. Ces adaptations de l'organisation passeront par l'octroi des moyens financiers qui restent à évaluer. Toutefois, les contraintes associées à l'introduction du DGV dans la qualification des organes sont susceptibles d'être réduites dans l'avenir avec l'évolution des techniques qui permettra de raccourcir les délais d'obtention de résultats et l'automatisation du DGV en petite série.

### ***6-4-2 Qualification des tissus et des cellules***

L'introduction de l'un ou l'autre des tests (Ag, ARN) dans la qualification des tissus et des cellules, ne pose pas de contrainte majeure de faisabilité à condition d'octroyer les moyens nécessaires à leur organisation et leur mise en œuvre. Toutefois, dans la mesure où le gain attendu est modeste, le groupe d'experts considère qu'on ne peut rendre obligatoire un test mono-fournisseur comme le test Ag VHC.

Pour le VIH, le remplacement du test Ag VIH par la détection de l'ARN VIH ne pose pas de difficulté majeure en terme de faisabilité.

Ainsi, l'introduction d'un test supplémentaire VIH ou VHC dans la qualification des tissus et des cellules apparaît faisable à condition d'une part de ne pas imposer pour le VHC le choix d'une technique (ARN VHC ou Ag VHC) et d'autre part de financer la mesure.

Enfin, les situations d'urgence vitale et d'importation nécessiteront de définir des dérogations à la pratique de ces tests en cas de décision d'introduction.

## **7- Analyse des éventuels effets délétères associés à l'introduction d'un test supplémentaire**

Au-delà des contraintes en matière de faisabilité dont certaines peuvent être solutionnées par une organisation et la mobilisation de moyens humains et matériels adaptés, le groupe s'est interrogé sur les effets délétères de l'introduction de tests supplémentaires dans la qualification biologique des greffons. Le principal effet délétère identifié par le groupe est une possible perte en donneurs et en greffons par le taux additionnel de résultats faussement positifs ou invalides généré par la réalisation d'un test supplémentaire.

L'évaluation de cet effet délétère est apparue nécessaire dans le contexte où la disponibilité des greffons est très limitée, où le bénéfice attendu par les patients candidats à la greffe engage leur pronostic vital, et où enfin, le nombre d'infections évitées par ces tests reste limité. De plus, le chapitre 6 a souligné l'absence de validation des performances des tests (Ag et DGV) notamment sur des prélèvements post-mortem qui pose la question de leur spécificité et du taux supplémentaire de résultats « faux-positifs ou invalides » qu'ils induiraient.

### **7-1 Données disponibles pour les techniques de type ELISA**

Peu de données sont disponibles sur le taux de résultats de type "invalides" ou "faux-positifs", qu'ils soient ou non liés à la qualité des prélèvements post-mortem, obtenus dans les techniques ELISA utilisées aujourd'hui en France pour les marqueurs sérologiques dépistés en routine.

Une enquête a été réalisée auprès des laboratoires représentés au sein du groupe. Les données disponibles indiquent que les défauts de spécificité concernent avant tout les prélèvements sanguins réalisés sur les donneurs décédés en morgue (cor~~re~~ arrêté) chez lesquels sont essentiellement prélevées les cornées. Ainsi, pour les cornées qui présentent un risque de transmission très faible (cf chapitre 3), l'ajout de tests supplémentaires pourrait entraîner des pertes non négligeables en greffons sans bénéfice mesurable en contrepartie.

Pour les prélèvements sur donneurs décédés d'organes (pmo), les taux de résultats "faux-positifs ou indéterminés" sont essentiellement observés pour les marqueurs Ac anti-VHC et Ac anti-HBc pour lesquels ils varient entre 0 et 0,5%. Ces taux ne paraissent pas différents de ceux obtenus sur des échantillons de donneurs vivants. Ces données indicatives ne sont pas directement transposables au taux de résultats invalides que générerait l'introduction du test Ag VHC.

Sur 2 000 échantillons sanguins de donneurs pmo prélevés en régions Ile de France, Centre et Antilles entre 1992 et 2000 et conservés en sérothèque, D. Challine n'a observé aucun résultat "faux-positif" ou "invalides" pour le test Ag VHC. Un seul échantillon a présenté un résultat positif en Ag VHC non neutralisable alors qu'il était négatif en Ac anti-VHC et ARN VHC. Cette étude permet de conclure que le taux de faux-positifs ou invalides est inférieur à 3/2000 soit 0,15%.

Pour les tests Ag (VIH ou VHC), les réactions non spécifiques peuvent être croisées avec d'autres marqueurs. Ainsi, il n'est pas possible d'estimer le taux supplémentaire de résultats "faux-positifs ou invalides" qu'induirait spécifiquement l'un de ces tests et ainsi, la perte en greffons correspondants.

## **7-2 Données disponibles pour les techniques de détection de l'ARN du VIH et du VHC**

Les études de spécificité concernant les techniques de DGV sont peu nombreuses à ce jour. Les études réalisées dans le contexte de la transfusion sont actuellement les plus informatives, puisqu'elles s'adressent à des échantillons de sujets séronégatifs. Par contre, elles ne permettent pas de conclure quant à la spécificité de ces tests dans les conditions techniques des LABM (qui sont différentes de celles des sites transfusionnels). La majorité des études rapportant des taux de résultats "invalides" obtenus dans les laboratoires de Virologie ont aussi des limites puisque ces résultats sont obtenus sur des échantillons de sujets séropositifs (techniques utilisées pour la prise en charge et le suivi thérapeutique des sujets VIH et/ou VHC).

L'impact de la qualité des échantillons (hémolyse, sang conservé, sang prélevé sur cadavre, présence de médicaments etc..) peut être important sur les techniques ELISA (détection d'Ag et/ou détection d'anticorps) car les échantillons sont utilisés directement dans les tests sans préparation préalable. A l'inverse, pour les techniques de détection d'ARN VIH ou VHC, les échantillons sont traités pour l'extraction des acides nucléiques et certaines méthodes d'extraction permettent d'éliminer aussi les inhibiteurs de réaction PCR. Le pourcentage de faux positifs dans ces méthodes sera sans doute inférieur à celui observé pour les méthodes ELISA. En revanche, les réactions biochimiques étant complexes, il y a plus de risques d'aboutir à des résultats invalides (le standard interne se révèle négatif du fait d'un problème lors de l'extraction ou lors de la RT-PCR).

Une étude (Pereira et al, 1994) rapporte un taux de 1,9% de résultats invalides lors de la détection de l'ARN du VHC sur 3078 sérums de cadavres parmi lesquels 2,4% sont virémiques. B. Mercier (EFS) a rapporté le chiffre de 2% de résultats invalides (0,7% de résultats invalides et 1,1% de résultat indéterminé en zone grise) pour un dépistage par RT-PCR effectué sur 1 700 échantillons de sang frais prélevés chez des patients.

Pour le DGV, il est également impossible de préciser la perte en greffons qu'entraînerait la détection de l'ARN du VIH ou du VHC suite aux réactions invalides générés par ces tests dans les conditions de sa réalisation. Les seules valeurs disponibles indiquent des taux de réactions invalides de l'ordre d'un pour cent par test.

## **7-3 Estimation de la perte en greffons associée à l'introduction d'un test**

Dans la mesure où les données disponibles ne fournissent pas avec précision le taux de résultats de type faux-positifs ou invalides générés par l'ajout d'un test de type Ag ou ARN, nous avons posé comme hypothèses que ce taux pouvait être compris entre un minimum de 0,01% et un maximum de 1% par test. L'hypothèse basse (0,01%) correspond plutôt à un taux de résultats invalidants pour un test de type ELISA et 1% à celui d'un test ARN.

Nous avons ainsi estimé la perte en greffons dont les indications sont vitales ou essentielles générée par l'introduction d'un test. Pour les greffons vitaux, nous avons retenu le cœur, le poumon, le foie, la peau et les CSH (périphériques, médullaires). Pour les greffons essentiels, nous avons retenu les reins et les cornées qui restaurent chez les patients des fonctions majeures. Une perte en greffons essentiels se traduirait d'une part par une diminution du taux de survie et de qualité de vie pour les patients qui en seraient privés et d'autre part, par une augmentation de coût de leur prise en charge médicale pour la société. Les estimations de perte en greffons, en fonction de différentes hypothèses de résultats "invalides" induit par l'ajout d'un test, figurent dans le tableau 9.

Tableau 9 : Estimations des pertes annuelles en greffons par l'ajout d'un test

Greffons	Effectifs annuels			Estimations des pertes annuelles en greffons par l'ajout d'un test		
	Donneurs prélevés	Greffons prélevés	Receveurs greffés	Hypothèse : 0,01%	Hypothèse: 0,1%	Hypothèse: 1%
<b>Greffons vitaux</b>						
coeurs	<970	421	318	<b>0,03</b>	<b>0,3</b>	<b>3</b>
poumons +/- coeurs	<970	104	96	<b>0,01</b>	<b>0,1</b>	<b>1</b>
foie	<970	763	701	<b>0,07</b>	<b>0,7</b>	<b>7</b>
peau	170	172	100	<b>0,01</b>	<b>0,1</b>	<b>1</b>
CSH allo	743	865	743	<b>0,07</b>	<b>0,7</b>	<b>7</b>
<b>total</b>	-	<b>2 325</b>	<b>1 958</b>	<b>0,19</b>	<b>1,9</b>	<b>19</b>
<b>Greffons essentiels</b>						
cornées						
reins	3000	5141	3100	<b>0,3</b>	<b>3</b>	<b>31</b>
	970	1940	1848	<b>0,2</b>	<b>2</b>	<b>18</b>

Les pertes annuelles en greffons associées à l'introduction d'un test supplémentaire apparaissent limitées sauf pour l'hypothèse haute (1%). Toutefois, pour interpréter ces valeurs, il est nécessaire de les mettre en balance avec le gain apporté par les tests en nombre d'infections évitées tel qu'estimé au chapitre 4. Les tableaux 10 et 11 présentent cette balance entre les gains et les pertes en greffons pour les greffons vitaux et essentiels.

Le tableau 10 concerne les gains et les pertes associés à la réalisation d'un test Ag. Dans ce cadre, le groupe a retenu comme hypothèse basse le taux de 0,01% de résultats faussement positifs ou indéterminés et comme hypothèse haute le taux de 0,15% issu des données disponibles. Il est vraisemblable que l'hypothèse basse corresponde au taux minimal de résultats invalidant obtenus lorsque le test de dépistage est complété en cas de résultat initial positif par des tests de confirmation (autre test, neutralisation). L'hypothèse haute correspond plutôt à la spécificité d'un test isolé fait en urgence.

Tableau 10 : Estimations des gains en infections évitées et des pertes annuelles en greffons vitaux et essentiels par la réalisation du test Ag VIH et/ou du test Ag VHC

Balance gain/perte pour les tests Ag (VIH ou VHC)	Estimations des gains annuels en infection VIH et VHC évitée		Estimations des pertes annuelles en greffons vitaux et essentiels Hypothèse : 0,01 à 0,15% par test	
	Gain Ag VIH par rapport à Ac anti- VIH	Gain Ag VHC	Perte pour un test (Ag VIH ou Ag VHC)	Perte pour 2 tests : Ag VIH et Ag VHC
<b>Organes</b> :coeur, poumon, foie, reins...	0,0035 – 0,019	0,035 – 0,172	<b>0,3 – 4,5</b>	<b>0,6 - 9</b>
<b>CSH allo*</b>	0,0003 – 0,0010	0,001-0,009	<b>0,07 – 1,05</b>	<b>0,14 – 2,10</b>
<b>Cornées</b>	non mesurable	non mesurable	<b>0,3 – 4,5</b>	<b>0,6 - 9</b>

\*CSH allo : CSH périphériques + médullaires.

Le tableau 11 concerne les gains et les pertes associés à la réalisation d'un ou deux tests DGV. Dans ce cadre, le groupe a retenu comme hypothèse basse le taux de 1% de résultats invalides et comme hypothèse haute le taux de 2% issu des données disponibles. Il est à noter que pour les tests ARN VIH et VHC, il n'existe pas de procédure de confirmation.

Tableau 11 : Estimations des gains en infections évitées et des pertes annuelles en greffons vitaux et essentiels par la détection de l'ARN VIH et/ou de l'ARN du VHC

Balance gain/perte pour les tests ARN (VIH ou VHC)	Estimations des gains annuels en infection VIH et VHC évitée		Estimations des pertes annuelles en greffons vitaux et essentiels - Hypothèse : 1 à 2% par test	
	Gain ARN VIH par rapport à Ag VIH	Gain ARN VHC	Perte pour un test (ARN VIH ou ARN VHC)	Perte pour 2 tests : ARN VIH et ARN VHC
<b>Organes</b> : cœur, poumon, foie, reins...	0,0035– 0,019	0,038 – 0,189	<b>29 - 58</b>	<b>58 - 116</b>
<b>CSH allo*</b>	0,0003 – 0,0010	0,001-0,010	<b>7 - 14</b>	<b>14 – 28</b>
<b>Cornées</b>	non mesurable	non mesurable	<b>31 – 62</b>	<b>62 - 124</b>

\* CSH allo : CSH périphériques + médullaires.

Ces tableaux indiquent que :

- les pertes annuelles en greffons vitaux ou essentiels associées à la pratique d'un test supplémentaire de type Ag ou ARN du VIH ou du VHC apparaissent supérieures aux nombres annuels d'infections évitées par l'un ou l'autre de ces tests,
- les pertes induites par l'introduction d'une technique DGV apparaissent très supérieures à celle induites par les tests Ag.
- pour les tests Ag, le rapport gain/perte pour le test Ag VHC apparaît supérieur à celui du test Ag VIH même si une infection VIH évitée n'a pas le même poids qu'une infection VHC évitée.

#### **7-4 Synthèse de l'évaluation des effets délétères**

Dans le contexte actuel de pénurie pour la plupart des greffons vitaux, le groupe s'est interrogé sur la perte supplémentaire en donneurs et en greffons induite par le taux supplémentaire de résultats " faux-positifs " ou " invalides " résultant de l'ajout de ces tests.

Le taux supplémentaire de résultats " faux-positifs ou invalides " qu'induirait spécifiquement l'un de ces tests n'étant pas connu, différentes hypothèses ont été formulées pour estimer la perte en greffons induite par l'ajout de l'un de ces tests.

Pour interpréter ces pertes, il est nécessaire de les mettre en balance avec le gain apporté par les tests. Les pertes ont été estimées pour les organes (cœur, foie, poumon, reins), les CSH et les cornées qui sont utilisées dans des indications vitales ou essentielles.

Ces valeurs indiquent que la réalisation d'un test Ag présentant un taux de résultats invalides de l'ordre 0,01 à 0,15% comme le test Ag VHC, la perte annuelle en greffon est estimée entre 0,3 et 4,5 organes pour un gain de 0,04 à 0,17 infection VHC évitée.

Pour l'ajout d'un test de type ARN VIH ou VHC où le taux des réactions invalides peut atteindre 1 à 2%, la perte serait comprise entre 29 et 58 organes pour 0,004 à 0,019 infection VIH évitée ou 0,04 à 0,19 infection VHC évitée chaque année.

Pour les cornées, les pertes annuelles sont estimées entre 0,3 et 4,5 cornées pour l'ajout d'un test Ag et entre 31 et 62 cornées pour l'ajout d'un test ARN alors que le gain est extrêmement faible et non mesurable.

Ces valeurs indiquent que la perte annuelle en greffons vitaux ou essentiels liée à la pratique d'un test supplémentaire de type Ag ou ARN du VIH et du VHC est très supérieure au nombre annuel d'infections évitées par l'un de ces tests y compris sous les hypothèses de taux de résultats faussement positifs ou invalides les plus basses. L'écart entre le gain attendu et les effets délétères pourrait être encore plus élevé pour les tests de type DGV que pour les tests Ag.

Au total, même si l'estimation de la perte en greffons induite par l'ajout d'un test repose sur des hypothèses, le groupe considère que cet effet délétère existe et doit être pris en considération dans le cadre de la réflexion sur la place d'un test supplémentaire dans la qualification des greffons.

## **8- Synthèse, discussion et recommandations**

Le bilan réalisé a permis d'estimer que, chaque année en France, 23 400 greffons allogéniques sont prélevés chez environ 16 300 donneurs dont 3000 sont des donneurs décédés et qu'environ 14 500 patients sont greffés. Pour les organes et les CSH, seulement un tiers des patients en attente ont pu être greffés en 1999.

La sécurité virale des greffons dépend du type de donneurs dont ils sont issus qui, selon qu'ils sont décédés ou vivants, détermine l'efficacité de leur sélection clinique, des tests de dépistage des maladies transmissibles, de leur risque intrinsèque à transmettre les infections virales qui varie, pour le VIH et le VHC, en fonction de la vascularisation des greffons et enfin, de la sécurisation par quarantaine ou par viroinactivation dont certains font l'objet (os massifs, têtes fémorales, CSH placentaires).

Les greffons non sécurisés tels que les organes, les CSH (périphériques, médullaires), la peau, les artères, les veines et les valves sont utilisés dans des indications vitales ou essentielles pour les patients candidats à la greffe. Le contexte général de disponibilité le plus souvent inférieure aux besoins sanitaires, conduit à plus d'une centaine de décès par an et en cas d'urgence vitale, à déroger aux règles de sécurité sanitaire c'est-à-dire à prendre, en accord avec le patient, le risque de transmission d'une infection virale, moins délétère que la non greffe pour sa survie.

Au total, dans l'analyse de la place d'un test supplémentaire comme le test Ag VHC ou le DGV dans la qualification des greffons, le groupe d'experts s'est attaché à prendre en compte l'hétérogénéité des greffons résultant de leur diversité et des nombreux facteurs qui influencent leur niveau de sécurité mais aussi l'enjeu majeur des greffes qui est la satisfaction de besoins vitaux ou essentiels pour les malades.

### **8-1 Estimation de l'apport des tests Ag et ARN du VIH et du VHC**

Les détections des Ag et des ARN du VIH et du VHC sont destinées à réduire les risques viraux résiduels des greffons liés au prélèvement d'un donneur récemment infecté par ces virus dont les anticorps ne sont pas encore détectables. Ces risques résiduels ont été estimés en construisant, à partir des données disponibles en matière de prévalences, des hypothèses sur les taux d'incidence des infections VIH et VHC chez les donneurs décédés et chez les donneurs vivants.

Sur la base de la réduction attendue des risques résiduels par les tests Ag et ARN du VIH et du VHC, le gain apporté par chacun de ces tests en nombre de patients qui ne seraient plus exposés à des greffons potentiellement infectieux, a pu être estimé. Enfin, prenant en compte le risque intrinsèque de transmission des infections virales par les différents greffons et les méthodes de sécurisation en place, les gains de ces tests en nombre d'infections évitées ont pu être évalués.

Pour les tissus et cellules sécurisés (os massifs, têtes fémorales, CSH placentaires) et pour les cornées très peu vascularisées, le risque est considéré comme proche de zéro et l'apport de ces tests est donc infime et non mesurable.

L'apport des tests est mesurable pour les organes, les CSH périphériques et médullaires et les tissus non sécurisés (veines, artères, valves, peau). Ce gain apporté par l'ajout de l'Ag VHC ou de l'ARN VHC dans la qualification biologique de ces greffons est compris entre 0,05 et 0,25 infection VHC évitée par an. Pour la substitution du test Ag VIH par la détection de

l'ARN du VIH, le gain est compris entre 0,005 et 0,025 infection VIH évitée par an. Ces gains exprimés à l'échelle d'une année sont très faibles en raison du nombre annuel limité de 5 000 patients greffés (organes, CSH allogéniques, tissus non sécurisés).

### **8-2 Estimation de la faisabilité**

L'introduction de l'un ou l'autre des tests (Ag, ARN) ou la substitution du test Ag VIH par le test ARN VIH dans la **qualification biologique des tissus et des cellules**, ne pose pas de contrainte majeure de faisabilité à condition d'octroyer les moyens nécessaires à leur mise en œuvre et à ne pas imposer pour le VHC le choix d'une technique (ARN VHC ou Ag VHC). En effet, dans la mesure où le gain attendu est faible et peu différent pour les deux tests VHC (Ag VHC, ARN du VHC), le groupe d'experts considère que rendre obligatoire un test mono-fournisseur comme le test Ag VHC constitue un véritable inconvénient.

Concernant la **qualification biologique des organes** issus de donneurs-pmo qui représentent 95% des organes greffés, le groupe d'experts considère que la faisabilité du DGV n'est pas aujourd'hui établie. En effet, il considère qu'il n'est pas logique de proposer un test qui ne pourrait pas remplir sa fonction de prévention des prélèvements non justifiés pour le donneur et la transmission d'infections aux receveurs. De plus, l'introduction du DGV nécessiterait la réorganisation de la qualification des organes à l'échelon national par des laboratoires ayant une expérience en biologie moléculaire. Cette réorganisation devrait rester compatible avec les impératifs de délais et de proximité des donneurs potentiels dispersés sur le territoire afin de ne pas nuire à la qualité et à la quantité des greffons disponibles. Elle nécessiterait aussi la réorganisation en amont de l'activité interne de ces laboratoires pour assurer la prise en charge du DGV pendant les heures ouvrables et non ouvrables. Ces réorganisations nécessiteraient l'octroi de moyens financiers qui restent à évaluer pour prendre en compte le besoin en personnel qualifié supplémentaire notamment pendant les périodes d'astreinte pour lesquelles deux techniciens devraient être mobilisés.

Enfin, s'agissant de l'introduction du test Ag VHC dans la qualification des organes, le groupe considère qu'on ne peut l'imposer dans le contexte où le gain attendu est faible et où les garanties en matière d'approvisionnement en qualité et quantité appropriées du réactif ne sont pas réunies du fait de l'existence d'un fournisseur unique pour ce test.

### **8-3 Estimation des effets délétères à l'introduction d'un test supplémentaire**

Dans le contexte actuel de pénurie pour la plupart des greffons utilisés dans des indications vitales, le groupe s'est interrogé sur la perte supplémentaire en greffons associée aux résultats de type "faux-positifs" ou "invalides" générés par l'ajout de ces tests qui interdiraient le prélèvement de donneurs-pmo.

Le taux supplémentaire de résultats "faux-positifs ou invalides" qu'induirait spécifiquement l'un de ces tests n'étant pas précisément connu, le groupe d'experts a néanmoins tenu à estimer les pertes en greffons induites par l'ajout de l'un ou l'autre de ces tests en formulant des hypothèses hautes et basses suffisamment étendues pour encadrer ce taux.

Pour interpréter ces pertes en greffons, les résultats obtenus ont été mis en balance avec les estimations des gains apportés par les tests figurant au chapitre 4. Les pertes ont été estimées pour les organes (cœur, foie, poumon, reins), les CSH et les cornées qui sont utilisés dans des indications vitales ou essentielles.

Ainsi, sur la base des estimations réalisées par le groupe, la réalisation d'un test Ag présentant un taux de résultats invalides de l'ordre 0,01 à 0,15% comme le test Ag VHC entraînerait une perte annuelle en greffons comprise entre 0,3 à 4,5 organes pour un gain de 0,04 à 0,17 infection VHC évitée.

Pour l'ajout d'un test ARN VIH ou d'un test ARN VHC pour lesquels le taux des réactions invalides peut atteindre 1 à 2%, la perte serait comprise entre 29 et 58 organes pour 0,004 à 0,019 infection VIH évitée ou 0,04 à 0,19 infection VHC évitée chaque année.

Pour les cornées, les pertes annuelles sont estimées entre 0,3 et 4,5 cornées pour l'ajout d'un test Ag VHC et entre 31 et 62 cornées pour l'ajout d'un test ARN alors que le gain est extrêmement faible et non mesurable.

Même si l'estimation de la perte en greffons induite par l'ajout d'un test repose sur des hypothèses, le groupe considère que ces hypothèses sont suffisamment larges pour permettre d'évaluer les effets délétères induits qui doivent être pris en considération dans le cadre de la réflexion sur la place d'un test supplémentaire dans la qualification des greffons.

La supériorité des pertes estimées en greffons induites par la réalisation d'un test de type Ag ou ARN du VIH et du VHC, y compris dans les hypothèses les plus optimistes, par rapport aux gains attendus en nombre d'infections évitées, constitue un argument fort pour le groupe d'experts pour ne pas recommander l'introduction de ces tests dans la qualification des organes, des CSH et des tissus vitaux (peau, artères, valves, veines).

Pour les autres greffons (cornées, têtes fémorales, os massifs, CSH placentaires), l'ajout d'un test ne se justifie pas en raison de son gain infime. Ainsi, aucun test de type Ag ou ARN du VIH et du VHC dans la qualification biologique de l'ensemble des greffons n'apparaît justifié.

Enfin, les résultats montrent que la substitution du test Ag VIH par la détection de l'ARN du VIH dans la qualification des organes entraînerait une perte en greffons supplémentaire comprise entre 29 et 53 organes pour un gain de 0,0035 à 0,019 infection évitée par an. Ces estimations de gain et de perte en greffons montrent pour la première fois que le test Ag VIH dans la qualification des organes, des CSH et des tissus est susceptible d'induire une perte en greffons vitaux plus délétère que son apport en nombre d'infections VIH évitées.

#### **8-4 Conclusions et recommandations du groupe d'experts**

Pour évaluer la place, dans la qualification biologique des greffons, d'un test supplémentaire de dépistage des primo-infections VHC (Ag VHC, ARN VHC) et l'intérêt de substituer le test Ag VIH réalisé aujourd'hui en routine par la détection de l'ARN du VIH, le groupe d'experts a synthétisé les données nécessaires sur l'activité de greffe d'organes, de tissus et de cellules en France (nombre et types de donneurs, nombre par type de greffons prélevés et greffés, nombres de patients greffés, couverture des besoins sanitaires, règles de sécurité sanitaire en place).

A partir de ces données de base, le groupe a estimé les gains en terme d'infections évitées par la pratique de ces tests, a analysé leur faisabilité dans l'état actuel des techniques et des conditions de qualification des différents greffons et enfin, a estimé les effets délétères associés à la réalisation de ces tests afin de pouvoir les mettre en balance avec les gains estimés. Dans ces évaluations, le groupe s'est heurté aux limites des données disponibles dans ce domaine qui l'ont conduit à formuler des hypothèses qui lui ont permis de couvrir les taux d'incidence des infections VIH et VHC chez les différents types de donneurs de greffons et les pourcentages de résultats invalides (faux-positifs ou indéterminés) induits par ces tests.

**Sur la base des travaux d'expertise rapportés dans le présent rapport, le groupe ne recommande pas l'introduction d'un test supplémentaire de type Ag VHC ou ARN VHC ni l'obligation de la substitution du test Ag VIH par la détection de l'ARN VIH dans la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules destinés à la greffe.**

Cette position s'appuie sur les deux arguments majeurs suivants :

- **pour les organes, les CSH allogéniques, les tissus non sécurisés** (peau, artères, valves, veines), les gains en nombre d'infections VHC et VIH évitées par l'un de ces tests, sont faibles et pourraient être contre-balançés par les effets délétères associés à la perte en greffons induite par l'ajout d'un test dans le contexte actuel de pénurie en greffons. Les pertes en greffons entraînées par un test de type DGV pourraient être encore supérieures à celles associées à un test Ag.
- **pour les tissus et les cellules sécurisés** (os massifs, têtes fémorales, CSH placentaires) et **les cornées** dont le risque intrinsèque de transmission du VIH et du VHC est très faible, les gains apportés par l'un de ces tests sont jugés infimes et non mesurables pour justifier l'ajout d'un test pour le VHC ou la substitution du test Ag VIH par un test ARN du VIH.

De plus, il est à noter que :

- le DGV dans la qualification des organes n'est pas faisable en raison des délais de résultats qui, en l'état actuel des techniques et de l'organisation de la qualification biologique des organes, ne lui permettrait pas de remplir sa fonction de prévention. Dans le contexte où le gain attendu est faible, le groupe considère également le fait que le test Ag VHC soit commercialisé par une seule firme constitue un véritable obstacle à l'obligation de réaliser ce test dans la qualification des organes.
- l'apport du DGV dans la qualification des CSH allogéniques (périphériques, médullaires) est très faible compte tenu du fait qu'elles sont issues de donneurs vivants bénéficiant d'un entretien médical et dont les deux tiers sont des donneurs intrafamiliaux particulièrement sensibilisés aux enjeux sanitaires de la greffe de leur parent.

Pour les tissus sécurisés par quarantaine directe (têtes fémorales, CSH placentaires), le test Ag VHC et le DGV pourraient représenter une alternative dont l'impact global en matière de sécurité microbiologique de ces greffons sera discuté par le groupe de travail présidé par J.M. Seigneurin sur les " Marqueurs biologiques utilisés pour la qualification des donneurs d'allogreffes d'organes, de tissus et de cellules ". Dans ce cadre, le gain attendu tel qu'estimé au chapitre 4, la faisabilité et les éventuels effets délétères associés aux tests et à la sécurisation mériteront d'être pris en compte afin d'évaluer l'intérêt réel de la quarantaine pour la sécurité globale des greffons (VIH, VHC et autres infections).

Enfin, ces évaluations posent la question du maintien du test Ag VIH dans la qualification des organes, des CSH et des tissus vitaux dans la mesure où il apparaît que ce test induirait une perte en greffons plus délétère que son apport en nombre d'infections VIH évitées.

Par ailleurs, compte tenu des niveaux de gains et des effets délétères mis en évidence qui constituent pour le groupe d'experts des arguments majeurs pour ne pas proposer de tests supplémentaires ou alternatifs, il n'a pas été jugé utile d'évaluer leur coût ni leur ratio coût/efficacité. Aussi, en cas de décision d'introduction d'un nouveau test, le groupe souligne la nécessité d'évaluer avec précision les coûts induits afin, non seulement de pouvoir allouer aux professionnels de santé les moyens nécessaires à sa mise en œuvre, mais de prendre en

compte son ratio coût/efficacité dans un objectif d'optimisation de l'affectation des ressources publiques au service de la santé de la collectivité.

Sur la base de l'état des lieux réalisés dans le cadre de cette expertise et afin de permettre à l'avenir de la compléter voire de la faciliter, le groupe d'experts recommande les actions suivantes :

- homogénéiser les pratiques en matière de qualification et de sécurisation des greffons :
  - qualité des prélèvements sanguins (en morgue) et validation des réactifs sur des prélèvements post-mortem.
  - définition d'algorithmes par type de marqueur (Ag, Ac) en précisant la place des tests de confirmation afin de définir des types de résultats (positifs, négatifs, indéterminés)
  - tests de dépistage identiques réalisés avant prélèvement de CSH médullaires, périphériques et placentaires,
  - mise en cohérence de la durée de sécurisation des CSH placentaires entre la pratique et les textes
  - établir un état des lieux précis des différentes méthodes de sécurisation en place dans les banques de tissus et de cellules.
- mettre en place un recueil centralisé d'informations standardisées concernant les résultats de dépistage des principales maladies transmissibles chez les donneurs de greffons (décédés, vivants) sur la base des algorithmes et des définitions pré-établis. Ces données renseigneront à la fois sur l'épidémiologie des donneurs et les taux de résultats indéterminés.
- rechercher une meilleure cohérence des dérogations en situation d'urgence vitale qui mériterait peut-être une définition plus précise (tissus vitaux, type d'infections, CSH).
- maintenir une veille technologique prospective en matière de sécurité des greffons.

La liste précédente montre qu'un certain nombre d'actions de base restent à mettre en place pour optimiser la sécurité virale des greffons par une application plus homogène et plus cohérente de la réglementation actuelle et pour préciser les niveaux actuels de risque estimés dans le présent rapport.

Enfin, pour déterminer la nécessité d'ajouter, de maintenir ou de supprimer un test dans la qualification biologique des greffons, le groupe souligne l'importance d'une évaluation globale qui analyse au minimum les 3 critères majeurs que sont l'apport du test en nombre d'infections évitées, sa faisabilité et ses effets délétères éventuels. En effet, l'évolution des techniques susceptibles de conduire à la faisabilité d'un test comme le DGV n'apparaît pas comme un argument nécessaire et suffisant pour proposer son introduction dans la qualification biologique des greffons sans prendre en considération d'une part, le gain attendu susceptible d'évoluer en fonction de l'épidémiologie des donneurs et d'autre part, ses éventuels effets délétères particulièrement importants dans le contexte de la greffe dont l'enjeu majeur est de satisfaire les besoins vitaux des patients.

\*\*\*\*\*

**ANNEXE I-A: Risque résiduel de transmission du VHC par greffe d'organes de tissus ou de cellules (InVS)**

<b>Donneurs décédés</b>	<b>Prévalence VHC</b>		<b>Incidence VHC</b>	<b>Fenêtre sérologique du VHC (en jours)</b>	<b>Risque résiduel pour un million de donneurs</b>	<b>Nb de Donneurs prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes de donneurs prélevés pdt la fenêtre par an</b>	<b>Nb de receveurs en 1999</b>	<b>Nb de patients recevant un greffon prélevé pendant la fenêtre par an</b>
						<b>Cornées</b>				
<b>Donneurs décédés (morgue ou cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	1,15%	0,008%	66 j. (38 - 94)	14,9	3 000	6 000	0,089	3 100	0,046
	hyp. haute	5,7%	0,04%		73,6			0,442		0,228
						<b>Organes (3,3 organes par donneur)</b>				
<b>Donneurs décédés (cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	1,15%	0,008%	66 j. (38 - 94)	14,9	970	3 200	0,048	2 800	0,042
	hyp. haute	5,7%	0,04%		73,6			0,236		0,206
						<b>Autres tissus que cornées (os, peau, valves, artères)</b>				
<b>Donneurs décédés (cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	1,15%	0,008%	66 j. (38 - 94)	14,9	900	1 200	0,018	1 000	0,015
	hyp. haute	5,7%	0,04%		73,6			0,088		0,074
						<b>TOTAL*</b>				
<b>Donneurs décédés (morgue ou cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	1,15%	0,008%	66 j. (38 - 94)	14,9	3 000	10 400	0,154	6 900	0,102
	hyp. haute	5,7%	0,04%		73,6			0,766		0,508

\*Le total des donneurs est inférieur à la somme compte tenu des PMO

**ANNEXE I-A: Risque résiduel de transmission du VHC par greffe d'organes de tissus ou de cellules (InVS)**

<b>Donneurs vivants</b>	<b>Prévalence VHC</b>		<b>Incidence VHC</b>	<b>Fenêtre sérologique du VHC (en jours)</b>	<b>Risque résiduel pour un million de donneurs</b>	<b>Nb de Donneurs prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes de donneurs prélevés pdt la fenêtre par an</b>	<b>Nb de receveurs en 1999</b>	<b>Nb de patients recevant un greffon prélevé pendant la fenêtre par an</b>
						<b>Valves de cœur explantés</b>				
<b>Donneurs vivants de cœur explanté</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	100	271	0,0005	110	0,0002
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,0040		0,0016
						<b>Organes</b>				
<b>Donneurs vivants d'organes</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	112	112	0,0002	111	0,0002
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,0017		0,0016
						<b>Têtes fémorales, peau et veines</b>				
<b>Donneurs vivants de résidus opératoires</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	10 800	10 800	0,020	6 600	0,012
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,160		0,101
						<b>TOTAL*</b>				
<b>Total donneurs vivants</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	11 012	11 183	0,020	6 821	0,013
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,166		0,104

**ANNEXE I-A: Risque résiduel de transmission du VHC par greffe d'organes de tissus ou de cellules (InVS)**

Donneurs de cellules	Prévalence VHC		Incidence VHC	Fenêtre sérologique du VHC (en jours)	Risque résiduel pour un million de dons	Nb de Donneurs en 1999	NB de prélèvements en 1999	Nb de donneurs prélevés pendant la fenêtre par an	Nbde receveurs en 1999	Nb potentiel de receveurs infectés par an
						<b>CSH périphériques</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	158	280	0,0005	158	0,0003
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,0042		0,0023
						<b>CSH placentaires</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	1 634	1 634	0,0030	30	0,0001
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,0243		0,0004
						<b>CSH médullaires</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. Basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	585	585	0,001	585	0,001
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,009		0,0087
						<b>Lymphocytes</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	115	166	0,0003	115	0,0002
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,0025		0,0017
						<b>TOTAL</b>				
<b>Total donneurs de cellules</b>	hyp. basse	0,1%	0,001%	66 j. (38 - 94)	1,8	2 377	2 665	0,005	773	0,001
	hyp. haute	1,15%	0,008%		14,9			0,040		0,011

**ANNEXE I-B : Risque résiduel de transmission du VIH par greffes d'organe de tissus ou de cellules (InVS)**

<b>Donneurs décédés</b>	<b>Prévalence VIH</b>		<b>Incidence VIH</b>	<b>Fenêtre sérologique du VIH (en jours)</b>	<b>Risque résiduel pour un million de donneurs</b>	<b>Nb de Donneurs prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes de donneurs prélevés pdt la fenêtre par an</b>	<b>Nb maximal de receveurs en 1999</b>	<b>Nb de patients recevant un greffon prélevé pendant la fenêtre par an</b>
						<b>Cornées</b>				
<b>Donneurs décédés (morgue ou cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	0,2%	0,008%	22 j. (6 - 68)	4,8	3 000	6 000	0,029	3 100	0,015
	hyp. haute	1,1%	0,04%		26,5			0,159		0,082
						<b>Organes (3,3 organes par donneur)</b>				
<b>Donneurs décédés (cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	0,2%	0,008%	22 j. (6 - 68)	4,8	970	3 200	0,015	2 800	0,014
	hyp. Haute	1,1%	0,04%		26,5			0,085		0,074
						<b>Autres tissus que cornées (os, peau, valves, artères)</b>				
<b>Donneurs décédés (cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	0,2%	0,008%	22 j. (6 - 68)	4,8	900	1 200	0,006	1 000	0,005
	hyp. Haute	1,1%	0,04%		26,5			0,032		0,027
						<b>TOTAL*</b>				
<b>Donneurs décédés (morgue ou cœur battant PMO)</b>	hyp. basse	0,2%	0,008%	22 j. (6 - 68)	4,8	3 000	10 400	0,050	6 900	0,033
	hyp. Haute	1,1%	0,04%		26,5			0,276		0,183

\*Le total des donneurs est inférieur à la somme compte tenu des PMO

**ANNEXE I-B : Risque résiduel de transmission du VIH par greffes d'organe de tissus ou de cellules (InVS)**

<b>Donneurs vivants</b>	<b>Prévalence VIH</b>		<b>Incidence VIH</b>	<b>Fenêtre sérologique du VIH (en jours)</b>	<b>Risque résiduel pour un million de donneurs</b>	<b>Nb de Donneurs prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes prélevés en 1999</b>	<b>Nb de tissus ou organes de donneurs prélevés pdt la fenêtre par an</b>	<b>Nb maximal de receveurs en 1999</b>	<b>Nb de patients recevant un greffon prélevé pendant la fenêtre par an</b>
						<b>Valves de cœur explantés</b>				
<b>Donneurs vivants de cœur explanté</b>	hyp. Basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	100	271	0,0002	110	0,0001
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,0013		0,0005
						<b>Organes</b>				
<b>Donneurs vivants d'organes</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	112	112	0,0001	111	0,0001
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,0005		0,0005
						<b>Têtes fémorales, peau et veines</b>				
<b>Donneurs vivants de résidus opératoires</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	10 800	10 800	0,010	6 600	0,0063
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,052		0,033
						<b>TOTAL*</b>				
<b>Total donneurs vivants</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	11 012	11 183	0,010	6 821	0,0065
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,054		0,034

**ANNEXE I-B : Risque résiduel de transmission du VIH par greffes d'organe de tissus ou de cellules (InVS)**

<b>Donneurs de cellules</b>	<b>Prévalence VIH</b>		<b>Incidence VIH</b>	<b>Fenêtre sérologique du VIH (en jours)</b>	<b>Risque résiduel pour un million de dons</b>	<b>Nb de Donneurs en 1999</b>	<b>NB de prélèvements en 1999</b>	<b>Nb de donneurs prélevés pendant la fenêtre</b>	<b>Nbde receveurs en 1999</b>	<b>Nb potentiel de receveurs infectés par an en 1999</b>
						<b>CSH périphériques</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	158	280	0,0003	158	0,0001
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,0014		0,0008
						<b>CSH placentaires</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	1 634	1 634	0,0015	30	0,00003
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,0079		0,0001
						<b>CSH médullaires</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	585	585	0,001	585	0,0005
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,003		0,0028
						<b>Lymphocytes</b>				
<b>Donneurs allogéniques</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	115	166	0,0002	115	0,0001
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,001		0,0006
						<b>TOTAL*</b>				
<b>Total donneurs de cellules</b>	hyp. basse	0,006%	0,0015%	22 j. (6 - 68)	0,9	2 377	2 635	0,002	743	0,001
	hyp. haute	0,2%	0,008%		4,8			0,013		0,004



## ANNEXE II

### LABORATOIRES DE QUALIFICATION BIOLOGIQUE (SEROLOGIES HEPATITES) DES ORGANES ET DES TISSUS PRELEVES SUR DONNEURS DECEDES PMO

IRn	donneurs/an *	Ville	Laboratoires	Créneaux d'ouverture	Contrôle qualité Afssaps
<b>1</b>	201 recensés	Amiens	CHU Laboratoire de virologie AMIENS	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
	96 prélevés	Lille	CHU Laboratoire de bactério-virologie LILLE	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Rouen	CHU - Laboratoire de virologie ROUEN	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
<b>2</b>	228 recensés	Besançon	CHU Laboratoire de virologie BESANCON	24h/24h et 7j/7	-
	136 prélevés	Nancy	LABM BRIGNON Nancy	24h/24h et 7j/7	ARN VHC
		Reims	CHU Laboratoire de microbiologie REIMS	24h/24h et 7j/7	- (service d'immunologie)
		Strasbourg	CHU Laboratoire de virologie STRASBOURG	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Mulhouse	CH Laboratoire de virologie Mulhouse	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Colmar	CH Laboratoire de virologie Colmar	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Troyes	- CH Laboratoire de microbiologie Troyes - EFS Laboratoire ETS Troyes	24h/24h et 7j/7 : pour hépatite B 24h/24h et 7j/7 : pour hépatite C	ARN VIH + VHC -
<b>3</b>	314 recensés	Annecy	CH Laboratoire de biologie médicale Annecy	8h- 18h – 5j/7 pas d'examen la nuit ni le	ARN VIH + VHC
	185 prélevés	Chambéry	CH Laboratoire de virologie Chambéry	w-e	ARN VIH + VHC
		Valence	- CH Service de biologie médicale Valence	8h-18h – 5j/7 pas d'examen la nuit ni le w-	Transfert
			- LABM Bourg Les Valence	e	-
			- CH Service de biochimie médicale Valence	24h/24h et 7j/7 : tests pour le VHB	-
		Clermont-Fd	CHU Laboratoire de virologie Clermont-Ferrand	24h/24h et 7j/7 : 1 <sup>ère</sup> technique Ac VHC	ARN VIH + VHC
		Dijon	CHU Laboratoire de virologie DIJON	24h/24h et 7j/7 : 2 <sup>ème</sup> technique Ac VHC	ARN VIH + VHC
		Grenoble	CHU Laboratoire de virologie GRENOBLE	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Lyon	CHU Laboratoire de virologie LYON	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		St-Etienne	CHU Laboratoire de virologie SAINT-ETIENNE	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		La Réunion	- EFS Site de St Denis - CH Lab. de bactériologie Parasito St Pierre	24h/24h et 7j/7 24h/24h et 7j/7	- ARN VIH

Source : EfG – Questionnaire des chefs de SRA (Services de Régulation et d'Appui) de l'EFG et association AZAY

## ANNEXE II

### LABORATOIRES DE QUALIFICATION BIOLOGIQUE (SEROLOGIES HEPATITES) DES ORGANES ET DES TISSUS PRELEVES SUR DONNEURS DECEDES PMO

IR n°	Donneurs/an	Ville	Laboratoires	Créneaux d'ouverture	Contrôle qualité Afssaps
4	162 recensés 74 prélevés	Marseille	CHU Lab de bactériologie, viro. MARSEILLE	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Nice	CHU Laboratoire de virologie NICE	8h→16h / 5,5 j/7 pas d'examen la nuit et	ARN VIH + VHC
		Toulon	CH Toulon	les we	ARN VIH + VHC
				24h/24h et 7j/7	
5	241 recensés 109 prélevés	Bordeaux	CHU Laboratoire de virologie BORDEAUX	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Montpellier	CHU Laboratoire de virologie MONTPELLIER	24h/24h et 7j/7	ARN VHC
		Toulouse	CHU Laboratoire de virologie TOULOUSE	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
6	388 recensés 207 prélevés	Caen	CHU Laboratoire de virologie CAEN	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Angers	CHU Laboratoire de Virologie ANGERS	24h/24h et 7j/7*	ARN VIH + VHC
		Brest	CHU Labo de médecine nucléaire BREST	8h-16h - 5j/7 la nuit et les WE : lab EFS	-
		Limoges	CHU Lab de bactério-virologie LIMOGES	Rennes	ARN VIH + VHC
		Nantes	CHU Laboratoire de virologie NANTES	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Poitiers	CHU Laboratoire de bactériologie POITIERS	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Rennes	EFS Laboratoire de virologie	8h-17h – 7j/7- pas d'examen la nuit (< 17h)	-
		Tours	EFS de Tours	24h/24h et 7j/7	-
		Le Mans	CH Laboratoire d'hématologie Le Mans	8h→17h – 7j/7 pas d'examen la nuit (< 17h) 24h/24h et 7j/7	-
7	382 recensé 163 prélevés	Créteil	CHU Laboratoire de virologie CRETEIL	24h/24h et 7j/7	ARN VIH + VHC
		Dreux	CH Laboratoire de virologie DREUX	24h/24h et 7j/7	-
		Guadeloupe	CHU Pointe-à-Pitre	8h - 17h – 5j/7, la nuit et we examens à	ARN VIH
		Martinique	CHU Lab de sérologie virale Fort-de-France	H.Mondor 8h -17h – 5j/7, la nuit et we examens à H.Mondor	ARN VIH + VHC

<b>Total</b>	<b>1916 recensés</b> <b>970 prélevés</b>	<b>42 laboratoires</b> dont 34 de virologie, 2 de biologie médicale, 1 de médecine nucléaire, un d'hématologie, un d'immunologie, un d'immuno-hématologie, un de sérologie : <b>25 CHU, 11 CH, 4 EFS, 2 LABM</b>	<b>ARN VIH + VHC : 26</b> (20 CHU + 6CH) ARN VIH ou VHC : 2 (1 CHU + 1 CH) - : <b>12</b> (3 CHU, 4 CH, 4 EFS, 2 LABM)
--------------	---	--	---

Source : EfG – Questionnaire des chefs de SRA (Services de Régulation et d'Appui) de l'EfG et association AZAY