

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

#### Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C

NOR : AFSP1532016A

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,

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

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

Vu le décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur ;

Vu l'arrêté du 23 décembre 2010 modifié pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 4 novembre 2015, du 9 novembre 2015 et du 15 décembre 2015 ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 6 novembre 2015, du 11 décembre 2015 et du 16 décembre 2015,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les conditions et les modalités d'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C figurent dans l'annexe au présent arrêté.

**Art. 2.** – L'arrêté 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 du code de la santé publique relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C est abrogé.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 23 décembre 2015.

Pour la ministre et par délégation :

*Le directeur général de la santé,*

B. VALLET

## A N N E X E

### *Préambule*

Des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux vis-à-vis du virus de l'hépatite C (VHC) pour le receveur existent depuis 1997 pour la greffe de cœur, de foie, de poumon et de moelle osseuse dans les situations d'urgence vitale. Ce dispositif dérogatoire a été étendu en 2005 aux situations engageant le pronostic vital, sans alternatives thérapeutiques appropriées, en ce qui concerne les greffes de rein, de cœur, de foie, de poumon et les greffes de cellules souches hématopoïétiques, quelle que soit leur origine (moelle osseuse, sang périphérique, voire sang placentaire) ou de cellules mononucléées. Ce dispositif, décrit dans des protocoles mis en œuvre pour une durée de cinq ans a été reconduit en 2010 pour une durée supplémentaire de cinq ans.

L'évaluation des résultats des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire figure dans le rapport de l'ANSM remis au ministre chargé de la santé conformément à l'article 2 du décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010.

Au vu de cette évaluation, il est apparu possible d'individualiser deux situations distinctes de greffes :

1. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de cellules mononucléées (CMN) réalisées à partir de donneurs présentant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC (DGVHC) greffe confirmé négatif.

Ces greffes sont réalisées en application du deuxième alinéa de l'article R. 1211-14 du code de la santé publique.

Elles ne s'inscrivent pas dans le cadre du dispositif dérogatoire à l'interdiction de greffer et elles ne sont pas subordonnées à une condition de pronostic vital engagé. Elles peuvent être pratiquées chez tous les receveurs si le risque prévisible encouru en l'état actuel des connaissances scientifiques n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté. Les conditions de réalisation de ces greffes sont décrites dans le paragraphe I de la présente annexe.

2. Les greffes d'organes (y compris de foie) réalisées à partir de donneurs présentant des anticorps anti-VHC positifs (Ac anti-VHC+)

Ces greffes sont réalisées en application du troisième alinéa de l'article R. 1211-21 du code de la santé publique qui en détermine les conditions de réalisation.

Suite à l'abrogation de l'article 2 du décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 par le décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 susvisé, elles sont désormais réalisées de façon pérenne mais elles demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer.

Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées.

Un encadrement strict de ces greffes doit être mis en œuvre. Cet encadrement comprend des modalités d'appariement virologique donneur/receveur définies dans le cadre de protocoles décrits dans le présent arrêté. Dans tous les cas, le patient doit être préalablement informé et doit donner son consentement sur la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueurs viraux du VHC. Il doit également bénéficier d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi post-greffe appropriés. Les conditions de réalisation de ces greffes sont décrites dans le paragraphe II de la présente annexe.

Le développement rapide de traitements efficaces pour guérir une infection virale à VHC ainsi que la collecte de nouvelles données tirées de l'expérience nationale ou étrangère peuvent conduire à reconsidérer les conditions de réalisation de ce type de greffes. Toute évolution tendant à envisager la réalisation de ces greffes hors du cadre dérogatoire prévu à l'article R. 1211-21 est conditionnée à la remise au ministre chargé de la santé d'un rapport élaboré par l'ANSM au vu de la synthèse des résultats de ces greffes transmis par l'Agence de la biomédecine. Ce rapport qui peut être remis à tout moment doit se fonder sur l'évaluation :

1° Des greffes d'organes réalisées en application de l'article R. 1211-21 du code de la santé publique au regard du risque de transmission du virus de l'hépatite C ;

2° Des conséquences des traitements mis en œuvre pour la guérison des receveurs atteints de l'hépatite C ayant reçu un greffon provenant de donneurs porteurs des marqueurs infectieux positifs pour le virus de l'hépatite C ;

3° Des données de la littérature internationale relatives au recours à cette catégorie de donneurs.

### **I. – Conditions d'utilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou des cellules mononucléées (CMN) provenant de donneurs présentant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC (DGVHC) prégreffe confirmé négatif**

#### *1. Prérequis clinique*

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées réalisées à partir de greffons issus de donneurs présentant une sérologie VHC positive (Anti-corps anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe avec confirmation de la guérison (DGVHC négatif constaté au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral si le donneur a été traité ou témoin d'une guérison spontanée documentée et qui demeure négatif lors du bilan effectué dans les trente jours précédant le prélèvement) peuvent être réalisées chez tout receveur quel que soit son profil immunitaire vis-à-vis du VHC.

#### *2. Information de l'équipe de greffe*

L'utilisation d'un greffon issu d'un donneur présentant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe confirmé négatif doit être portée à la connaissance des équipes médicales de greffe ainsi qu'à celle du médecin prenant en charge le patient en postgreffe. L'ensemble des informations relatives au statut VHC du patient doit être documenté de façon évidente et facilement accessible dans le dossier médical du patient.

#### *3. Information et consentement*

L'information du patient doit intervenir le plus tôt possible. En effet, il est impératif qu'il dispose de tous les éléments lui permettant d'orienter son choix en toute connaissance de cause. Cette information doit être documentée dans le dossier médical du patient.

Le consentement éclairé du patient est requis avant la greffe dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 et suivants du code de la santé publique. En tout état de cause, le patient a la possibilité de se rétracter à tout moment. De plus, la réalisation de ce type de greffe dans le cadre d'un don intrafamilial implique que le donneur potentiel donne son consentement à la divulgation au receveur d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut sérologique au regard du VHC.

## II. – *Conditions d'utilisation des organes (y compris le foie) provenant de donneurs présentant des anticorps anti-VHC positifs (Ac anti-VHC+)*

Les greffons issus de donneurs vivants d'organes sont traités différemment, car la greffe est une activité programmée et permet de s'assurer de l'exhaustivité du bilan médical réalisé chez le donneur. Tenant compte de ces différents critères, il a été possible de distinguer quatre protocoles dérogatoires de greffe qui font l'objet du B du présent paragraphe II.

### A. – **Conditions générales**

#### 1. *Prérequis cliniques*

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

#### 2. *Protocoles*

##### a) Recours aux donneurs décédés :

Le dispositif dérogatoire vise en premier lieu à répondre au contexte de pénurie d'organes prélevés sur donneur décédé.

Les modalités de réalisation des greffes ayant recours à cette catégorie de donneurs font l'objet de deux protocoles dont le contenu est précisé dans le paragraphe B du présent chapitre II.

##### b) Recours aux donneurs vivants :

Le prélèvement des organes réalisé sur donneur vivant (prélèvement possible pour rein, foie, poumons) reste limité. Néanmoins, dans des situations particulières, il peut s'avérer nécessaire de faire appel à un donneur vivant présentant des marqueurs infectieux positifs pour le VHC. Dans ce contexte de greffe programmée, il convient d'évaluer le risque du prélèvement chez le donneur et également le risque de transmission au receveur au regard du statut viral VHC du donneur.

Les modalités de réalisation des greffes ayant recours à cette catégorie de donneurs font l'objet de deux protocoles dont le contenu est précisé dans le paragraphe B du présent chapitre II.

#### 3. *Information et recueil du consentement du receveur et du donneur vivant*

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

L'information est délivrée au candidat à la greffe sur la possibilité d'une greffe dérogatoire au moment de l'inscription sur la liste nationale de malades en attente de greffe. Le consentement éclairé du patient est requis avant la greffe dans les conditions prévues aux articles L. 1111-4 et suivants du code de la santé publique.

En tout état de cause, le futur receveur doit avoir la possibilité de se rétracter à tout moment. De plus, la mise en œuvre de greffes dérogatoires dans le cadre d'un don du vivant prévoit que le donneur potentiel soit informé des risques spécifiques et donne son consentement à la divulgation au receveur d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VHC. Ce consentement du donneur est un prérequis à la réalisation du prélèvement.

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

#### 4. *Répartition et attribution des greffons*

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

#### 5. *Protocole de suivi des receveurs et évaluation*

Il doit être entrepris un suivi régulier des receveurs ayant reçu une greffe pratiquée dans le cadre d'un protocole dérogatoire. Un bilan virologique incluant en prégreffe puis, tous les six mois, la détermination de la charge virale et le génotypage de la souche le cas échéant doit être mis en œuvre sur une période de deux ans au minimum.

Les données obtenues dans le cadre des greffes dérogatoires au regard du risque de transmission du VHC sont collectées à l'échelon national par l'Agence de la biomédecine. Elles servent de support à l'évaluation de chaque situation dérogatoire et à l'actualisation des présentes recommandations. Un comité de suivi constitué par l'Agence

de la biomédecine assure le suivi des protocoles et l'évaluation des résultats. Les modalités de transmission des données par les équipes de greffe sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

## 6. Biovigilance

### 6.1. Signalement des incidents et effets indésirables

Les événements et effets indésirables, y compris ceux constatés dans le cadre du suivi à long terme doivent faire l'objet de déclarations en biovigilance conformément aux dispositions réglementaires en vigueur.

### 6.2. Echantillothèques

La greffe d'organes réalisée dans le cadre de ces greffes dérogatoires nécessite la constitution, d'une échantillothèque du donneur dans un objectif de biovigilance. Les échantillons doivent être conservés pendant une période de dix ans.

Les structures en charge de cette échantillothèque s'assurent de la bonne identification des échantillons dans le respect de l'anonymat des donneurs, de la sécurité de la conservation des échantillons ainsi que de leur accessibilité.

#### a) Prélèvements destinés à l'échantillothèque :

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

Doivent être prélevés :

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

Le volume des échantillons prélevés est à adapter en fonction de l'âge, du poids du donneur et du contexte clinique pour répondre aux exigences du point ci-après.

#### b) Transport des échantillons :

Conformément aux exigences fixées par la structure en charge de la gestion des échantillothèques, le délai entre le prélèvement et la congélation doit permettre l'exploitation ultérieure de l'échantillon à toutes fins d'expertise.

#### c) Conservation des échantillons :

Demande de conservation d'échantillon.

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

- la finalité du prélèvement : « échantillothèque biovigilance donneur d'organes » dans le cadre de l'application de l'article R. 1211-21 du code de la santé publique ;
- nom, prénom, date de naissance du donneur ou code ;
- date et heure de prélèvement ;
- pour les donneurs à cœur arrêté, préciser le délai entre le décès et le prélèvement ;
- nom de l'établissement préleveur et du service demandeur ;
- nom du prescripteur ou du coordinateur ;
- nom du préleveur ;
- date et heure d'arrivée au laboratoire ou centre biologique ;
- justification en cas d'absence d'échantillon ou d'échantillon insuffisant ;
- modalités de conservations dans les structures en charge de la gestion des échantillothèques.

La centrifugation :

La centrifugation des tubes destinés à la conservation du sérum et du plasma est mise en œuvre le plus rapidement possible selon les modalités fixées par la structure en charge des échantillothèques.

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

L'aliquotage : Les échantillons doivent être aliquotés selon la répartition suivante, a minima : 2 × 1 ml de sérum ; 2 × 1 ml de plasma ; 2 × 1 ml de sang total.

Les modalités de traitement des échantillons en vue de leur congélation et de leur conservation sont mises en œuvre selon les procédures en vigueur dans la structure en charge de la gestion des échantillothèques.

#### d) La mise en place d'un système de traçabilité :

Ce système comprend

- la traçabilité des étapes mises en œuvre pour la conservation des échantillons. L'objectif de cette traçabilité est de retrouver sans délai le lieu de conservation des échantillons ;

- la traçabilité des températures de conservation durant toute la durée de stockage des échantillons.

## B. Protocoles dérogatoires de greffes

### 1. Donneur décédé

Dans le cas particulier des greffes hépatiques, seuls les greffons présentant un score Métavir strictement inférieur à F2 apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive pourront être proposés à la greffe. En cas d'évaluation de la fibrose par une méthode non invasive, les résultats de cette évaluation doivent avoir été obtenus six mois au moins avant le prélèvement et ils doivent correspondre à un score Metavir strictement inférieur à F2. Sous réserve que ces conditions soient respectées, les modalités d'appariement virologique donneur/receveur sont celles applicables à tous les organes.

Pour les donneurs décédés, ces modalités d'appariement sont les suivantes :

a) Les organes issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs) et un résultat prégreffe du dépistage génomique du VHC négatif doivent être greffés à des receveurs ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs), quel que soit le résultat de leur DGVHC (voir protocole n° 1 dans les tableaux ci-après).

b) Les organes issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs), et un dépistage génomique du VHC positif, ou ininterprétable ou non disponible en prégreffe, doivent être greffés à des receveurs de statut DGVHC positif. Un suivi spécifique de ces receveurs doit être mis en place dès la greffe et un traitement anti-viral doit être envisagé et discuté au cas par cas par les équipes en charge du suivi des patients greffés (voir protocole n° 2 dans les tableaux ci-après).

### 2. Donneur vivant

Dans tous les cas, l'impact du prélèvement chez le donneur vivant doit être également apprécié par un collège d'experts placé auprès de l'Agence de la biomédecine qui analyse la situation au cas par cas. Une attention particulière doit être prise concernant les risques encourus par les donneurs, quel que soit l'organe prélevé.

Dans le cas particulier des greffes hépatiques, seuls les greffons présentant un score Métavir strictement inférieur à F2 apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive pourront être proposés à la greffe. Dans les cas où une méthode non invasive est utilisée, le résultat de l'évaluation de la fibrose, les résultats de cette évaluation doivent correspondre à un score Metavir strictement inférieur à F2. Sous réserve que ces conditions soient respectées, les modalités d'appariement virologique donneur/receveur sont celles applicables à tous les organes.

Pour les donneurs vivants, ces modalités d'appariement sont les suivantes :

a) Les organes issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (AC anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC (DGVHC) prégreffe négatif avec confirmation de la guérison (résultats du DGVHC en prégreffe négatif au-delà de trois mois après l'arrêt d'un traitement antiviral si le donneur a été traité ou témoignant d'une guérison spontanée documentée et qui demeurent négatifs lors du bilan précédant le prélèvement), peuvent être greffés à des receveurs quel que soit le statut DGVHC du receveur : naïfs (Ac anti-VHC négatifs, DGVHC prégreffe négatif), virémiques ou non (voir protocole n° 3 dans les tableaux ci-après).

b) Les organes issus d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC prégreffe d'emblée négatif mais sans confirmation de guérison (en cours de traitement ou délai inférieur à trois mois depuis l'arrêt du traitement et qui demeurent négatifs au cours du bilan précédant le prélèvement), peuvent être greffés à des receveurs présentant une sérologie anti-VHC positive quel que soit le résultat de leur DGVHC lors de leur bilan prégreffe (protocole n° 4 dans les tableaux ci-après)

Tableau récapitulatif des greffes dérogatoires VHC avec donneur décédé :

	GREFFONS	STATUT VHC du donneur décédé	STATUT VHC prégreffe du receveur
PROTOCOLES DÉROGATOIRES VHC DONNEUR DÉCÉDÉ	Tout organe (*)	Ac anti-VHC positifs et résultat prégreffe du DGVHC négatif	Protocole n° 1 : receveur ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) quel que soit le résultat du DGVHC
		Ac anti-VHC positifs et DGVHC positif ou ininterprétable ou non disponible en prégreffe	Protocole n° 2 : receveur virémique (DGVHC positif)
(*) Seuls les greffons hépatiques présentant un score Métavir strictement inférieur à F2 peuvent être proposés à la greffe apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive dès lors que les résultats de cette évaluation doivent avoir été obtenus six mois au moins avant le prélèvement et qu'ils correspondent à un score Metavir strictement inférieur à F2.			

Tableau récapitulatif des protocoles dérogatoires VHC avec donneur vivant :

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

	GREFFONS	STATUT VHC du donneur vivant	STATUT VHC prégreffe du receveur
PROTOCOLES DÉROGATOIRES VHC DONNEUR VIVANT	Tout organe (**)	Ac anti-VHC positifs et confirmation de la guérison (1) en prégreffe	Protocole n° 3 : tout statut VHC du receveur (naïf, Ac anti-VHC positifs, quel que soit le résultat du DGVHC)
		Ac anti-VHC positifs et DGV VHC négatif sans confirmation de la guérison	Protocole n° 4 : receveur Ac anti-VHC positifs, quel que soit le résultat du DGVHC
<p>(*) Quel que soit l'organe prélevé, le médecin greffeur doit obtenir l'avis favorable de ce collège d'experts avant la greffe si le donneur présente un score Métavir d'évaluation de la fibrose hépatique supérieur ou égal à F2 apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive dès lors que les résultats de cette évaluation correspondent à un score Metavir strictement inférieur à F2.</p> <p>(**) La guérison est définie par un dépistage génomique viral du VHC négatif au-delà de trois mois après arrêt du traitement antiviral lorsqu'il ne s'agit pas de guérison spontanée documentée, ce dépistage devant être réalisé par une technique standardisée parmi les plus sensibles du marché et demeurant négatif lors du bilan précédant le prélèvement.</p>			