

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 5 juillet 2021 fixant les conditions de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine

NOR : SSAP2120869A

Le ministre des solidarités et de la santé,

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

Vu l'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 ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine du 9 octobre 2019 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du 12 décembre 2019,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les conditions et modalités de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine ainsi qu'un document d'information concernant les antécédents VIH du donneur d'organe figurent en annexes du présent arrêté.

Art. 2. – A l'issue des cinq premières années de mise en œuvre, les conditions et les modalités de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine font l'objet d'un rapport d'évaluation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au vu de la synthèse réalisée par l'Agence de la biomédecine.

Art. 3. – Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 5 juillet 2021.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général adjoint de la santé,
M.-P. PLANEL

ANNEXES

ANNEXE I

RELATIVE AUX CONDITIONS ET MODALITÉS DE PRÉLÈVEMENT ET DE GREFFE D'ORGANES PROVENANT DE DONNEURS PORTEURS DE MARQUEURS DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Préambule

Les greffes d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont réalisées en application du troisième alinéa de l'article R. 1211-21 du code de la santé publique.

Ces greffes demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer. Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du receveur potentiel est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques à cette greffe deviennent inappropriées.

Un encadrement strict de ces greffes intégrant les modalités d'appariement virologique entre le donneur et le receveur potentiel doit être mis en œuvre. Le receveur potentiel doit être préalablement informé et doit donner son consentement sur la possibilité de recevoir un greffon provenant d'un donneur séropositif pour le VIH et sur le suivi particulier qui en découle. 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 de traitements efficaces pour guérir une infection virale à VIH ou l'existence de nouvelles données tirées de l'expérience nationale ou étrangère pourraient conduire à reconsidérer les conditions de réalisation de ce type de greffes. Toute évolution est conditionnée à la remise au ministre chargé de la santé d'un rapport élaboré par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé après avis de l'agence de la Biomédecine. Ce rapport peut être remis à tout moment.

I. – CHAMP D'APPLICATION

Organes concernés : Les greffes susmentionnées concernent l'ensemble des organes pouvant être greffés, à l'exception des greffes recourant à des donneurs co-infectés par le VIH et par le virus de l'hépatite C pour lesquelles seuls les reins peuvent être greffés, conformément aux conditions prévues par l'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.

Donneurs concernés : Les greffes susmentionnées recourent à des donneurs connus comme étant séropositifs pour le VIH, sous traitement antirétroviral stable et ayant un dépistage génomique du VIH connu négatif dans les douze derniers mois. Les prélèvements d'organes sont issus de donneurs vivants ou décédés, à l'exception des donneurs décédés après arrêt circulatoire, à la suite d'une limitation ou d'un arrêt des traitements thérapeutiques (catégorie III de Maastricht).

Receveurs potentiels concernés : Les greffes susmentionnées sont exclusivement proposées aux candidats à la greffe, séropositifs pour le VIH, sous traitement antirétroviral stable et ayant un dépistage génomique du VIH connu et négatif.

Exclusions : Les dons croisés d'organes prévus à l'article L. 1231-1 du code de la santé publique sont exclus de ce protocole dérogatoire.

II. – CONDITIONS DE RÉALISATION DU PROTOCOLE DE GREFFES D'ORGANES PROVENANT DE DONNEURS SÉROPOSITIFS POUR LE VIH

A. Conditions générales

1. *Prérequis cliniques du receveur potentiel*

Le protocole dérogatoire ne peut être mis en œuvre que si le pronostic vital du receveur potentiel est engagé et si les alternatives à la greffe deviennent inappropriées, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans le contexte dérogatoire est préjudiciable à sa survie.

2. *Protocole dérogatoire*

Les critères de sélection et de suivi des donneurs vivants et décédés et des receveurs potentiels à inclure dans le protocole dérogatoire sont précisés dans la partie B.

Le protocole dérogatoire vise à répondre au contexte de pénurie d'organes. Si les prélèvements d'organes réalisés sur donneur vivant restent limités à des situations particulières, ce protocole permet le prélèvement de donneurs vivants séropositifs pour le VIH dont le dépistage génomique du VIH est connu et négatif.

Dans la situation où le prélèvement sur un donneur vivant est envisagé, un collège d'experts spécifique placé auprès de l'Agence de la biomédecine évalue au cas par cas le risque du prélèvement au vue de son statut sérologique vis-à-vis du VIH et rend son avis au comité des donneurs vivants prévu à l'article L. 1231-3 qui autorise le prélèvement.

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

La mise en œuvre de greffes dérogatoires dans le cadre d'un don du vivant impose que le donneur potentiel soit informé des risques spécifiques pour sa santé, notamment sur l'évolution de sa maladie et de sa prise en charge. En outre, il donne son accord à la divulgation au receveur potentiel d'informations médicales le concernant vis-à-vis de son statut immunitaire au regard du VIH.

Cet accord du donneur à divulguer des informations médicales le concernant, est un des prérequis à la réalisation du prélèvement. Cette procédure d'information ne déroge pas à la réglementation en vigueur relative aux modalités d'information et de recueil du consentement des donneurs vivants d'organes prévues aux articles L. 1231-1 et L. 1231-3 du code de la santé publique.

Les informations spécifiques concernant les risques liés au prélèvement ainsi que les répercussions éventuelles sur l'état de santé du donneur sont explicitées dans une lettre d'information à destination du donneur établie par l'Agence de la biomédecine.

4. *Information et recueil du consentement du receveur potentiel*

L'information et le recueil préalable du consentement éclairé du receveur potentiel sont des prérequis incontournables au déroulement d'une greffe dérogatoire. L'information de ce receveur potentiel doit intervenir le plus tôt possible car il est impératif que le receveur (ou sa famille, le cas échéant) puisse disposer de tous les éléments lui permettant d'orienter son choix en toute connaissance de cause. L'information porte 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. Le receveur potentiel est ainsi informé sur les conditions cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de recourir à ce type de donneur, sur les risques liés à ce type de greffe et sur le suivi, notamment virologique (tests-fréquence), à entreprendre en post greffe. Le receveur potentiel sera également informé de la possibilité de prélèvements et de l'utilisation d'échantillons biologiques supplémentaires à des fins de recherche. Enfin, il est également informé du fait que l'adhésion au protocole ne l'exclut pas de la possibilité de bénéficier d'un greffon ne présentant pas de marqueurs infectieux transmissibles. Il

peut tout à fait refuser de participer au protocole sans que son refus ait un impact sur son positionnement sur la liste nationale des patients en attente de greffe.

Ces informations sont délivrées au receveur potentiel au moment de l'inscription sur la liste nationale de malades en attente de greffe. La délivrance de cette information doit être documentée dans le dossier médical du receveur potentiel.

Le consentement éclairé de ce receveur potentiel 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, il doit avoir la possibilité de se rétracter à tout moment avant la réalisation de la greffe dérogatoire en application de l'article L. 1111-4. Dans cette hypothèse, il est indiqué au receveur que son choix de ne pas bénéficier d'une greffe d'un organe provenant de donneurs séropositifs pour le VIH, n'aura pas d'impact sur sa prise en charge et qu'il conservera sa place sur la liste nationale des patients en attente de greffe.

5. Equipe en charge de la greffe

Seules des équipes réunissant au minimum un chirurgien transplantateur, un médecin ayant une expertise en suivi de transplantation et un médecin spécialiste du suivi de patients séropositifs pour le VIH peuvent envisager de réaliser des greffes dérogatoires d'organes provenant de donneurs séropositifs pour le VIH. Les médecins doivent avoir collectivement une expérience de greffe de l'organe concerné provenant d'un donneur séronégatif pour le VIH vers un receveur séropositif pour le VIH.

6. Information des équipes de prélèvement, de greffe et de suivi du receveur potentiel

Le recours à un greffon issu d'un donneur présentant une sérologie VIH positive et un dépistage génomique pré-greffe connu et négatif doit être porté à la connaissance des équipes médicales de prélèvement et de greffe et à la connaissance du médecin prenant en charge le receveur en post-greffe. L'ensemble des renseignements relatif au statut VIH du donneur doit être documenté et facilement accessible dans le dossier médical du receveur.

7. Répartition, attribution et transport des greffons

Les conditions de réalisation des greffes dérogatoires d'organes issus de donneurs séropositifs pour le VIH ne doivent pas remettre en cause ni contredire les principes et les règles communes de répartition et d'attribution des greffons.

La possibilité pour un receveur potentiel d'entrer dans un protocole dérogatoire ne doit pas exclure qu'il conserve sa place sur la liste nationale des malades en attente de greffe.

Les conditions de transport des greffons issus de donneurs séropositifs pour le VIH doivent respecter la réglementation en vigueur.

8. Suivi des receveurs

Un suivi régulier spécifique clinique et virologique doit être entrepris chez les receveurs ayant bénéficié d'une greffe pratiquée dans le cadre de ce protocole dérogatoire. Un bilan virologique en pré-greffe puis tous les six mois, incluant la détermination de la charge virale et le génotypage de la souche en cas de répllication virale doit être mis en œuvre pendant au moins cinq ans après la greffe.

9. Evaluation du protocole dérogatoire

Les données obtenues dans le cadre de ces greffes dérogatoires sont collectées à l'échelon national par l'Agence de la Biomédecine. Elles servent de support à l'évaluation de la dérogation telle qu'elle est actuellement prévue et à l'actualisation des conditions de prélèvement et de greffe des organes provenant des donneurs séropositifs pour le VIH. Un collège d'experts constitué par l'Agence de la biomédecine assure le suivi du protocole et l'évaluation des résultats. Le suivi des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire figure dans le rapport d'activité annuel de l'ABM.

Les données à collecter ainsi que leurs modalités de transmission par les équipes de greffe et de suivi du receveur en post-greffe sont explicitées dans une lettre d'information établie par l'Agence de la biomédecine.

Les critères d'évaluation doivent comprendre une analyse des résultats des greffes dérogatoires et de leurs impacts sur le statut infectieux des receveurs. Elle portera sur :

- le taux de rejet de l'organe jusqu'à 5 ans après la greffe ;
- la défaillance du greffon ;
- la survenue d'une nouvelle maladie infectieuse opportuniste pour le donneur vivant et le receveur rentrant dans le cadre de la définition du SIDA ;
- le suivi des marqueurs viraux des virus HHV8 et de l'hépatite B en cas de mismatch sérologique entre donneur et receveur ;
- le contrôle de la répllication virale avec, en cas de persistance, une analyse des facteurs de risque et notamment l'observance du patient ;
- les résistances aux traitements antirétroviraux en cas de mismatch donneur/receveur ;
- l'incidence des cancers ;

- l'incidence des décès.

Par ailleurs, des études ancillaires doivent pouvoir être menées en parallèle de ce protocole. Les dispositions relatives à l'échantillothèque nécessaire à la réalisation des études ancillaires sont prévues au point 11.2 de la présente annexe.

10. *Biovigilance*

Les incidents 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.

11. *Echantillothèques*

11.1 Constitution des échantillothèques de Biovigilance

Les dispositions détaillées au 6.2 de l'annexe de l'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 s'appliquent à l'identique.

11.2 Collections d'échantillons biologiques pour les études ancillaires

Des études ancillaires doivent pouvoir être mises en œuvre parallèlement à ces greffes dérogatoires, à partir d'échantillons collectés chez les donneurs et les receveurs. Elles peuvent répondre à des appels à projet de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales ou s'inscrire dans d'autres types de recherche. Elles visent à évaluer au mieux l'impact des prélèvements chez des donneurs séropositifs pour le VIH et l'impact des greffes d'organes issus de donneurs séropositifs pour le VIH chez des receveurs séropositifs.

a) Objectifs des études à mettre en place

Des études virologiques doivent être mises en œuvre en utilisant les techniques les plus précises disponibles pour :

- l'exploration des séquences nucléotidiques des régions cibles des antirétroviraux du variant du donneur et du receveur afin d'évaluer l'intérêt d'adapter le traitement antirétroviral du receveur, voire de mettre en place un traitement prophylactique chez le receveur ;
- l'exploration de la transmission du variant du donneur au receveur ;
- l'exploration, en cas de transmission, des recombinaisons entre les deux variants ainsi que leurs conséquences potentielles ;
- l'analyse de l'évolution quantitative du réservoir viral chez le receveur.

b) Prélèvements destinés à l'échantillothèque des recherches ancillaires

Des échantillons de sang total, de plasma, ou des cellules issues du sang total doivent être prélevés sur le donneur avant le don et en pré et pour les donneurs vivants, en post-don et chez sur le receveur avant et après la greffe puis au cours du suivi post greffe selon un calendrier défini par le protocole de l'étude ancillaire.

Les structures en charge de la conservation de ces échantillothèques devront préciser les modalités de leur transport et de leur conservation dans les protocoles d'étude ancillaire.

B. **Sélection et suivi des donneurs et receveurs**

Les organes issus de donneurs, vivants et décédés, connus comme étant séropositifs pour le VIH, sous traitement antirétroviral stable et ayant un dépistage génomique du VIH négatif dans les douze derniers mois peuvent être greffés à des receveurs séropositifs pour le VIH en infection contrôlée.

1. *Sélection clinique et biologique des donneurs*

1.1 Donneurs décédés

Sérologie VIH positive.

Dépistage génomique du VIH (résultats d'un test PCR < 50 copies) négatifs dans les douze derniers mois.

Traitement antirétroviral stable depuis douze mois.

Au moment du don, absence d'infection opportuniste invasive.

Statut sérologique connu vis-à-vis du virus HHV8, même si le résultat n'est fourni qu'après la greffe.

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 non invasive validée pourront être proposés à la greffe.

1.2 Donneurs vivants

Sérologie VIH positive.

Au moment du don, absence d'infection opportuniste invasive.

Au moment du don, statut sérologique du donneur connu vis-à-vis du virus HHV8.

Infection HIV contrôlée :

- CD4 \geq 500 pendant les 6 mois précédents ;
- moins de 50 copies d'ARN détectable par PCR ultrasensible ;
- traitement antirétroviral stable depuis les douze derniers mois.

Historique complet des traitements et des résistances au traitement disponible.

Biopsie ne montrant aucun signe pathologique qui signerait un risque plus élevé de progression rapide vers l'insuffisance d'organe après le don.

Fonction rénale compatible avec le prélèvement (débit de filtration glomérulaire supérieur à 80 ml/min/1,73 m²).

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 non invasive validée pourront être proposés à la greffe. En cas d'évaluation de la fibrose par une méthode non invasive, les résultats doivent avoir été obtenus six mois au moins avant le prélèvement et correspondre à un score Metavir strictement inférieur à F2.

1.3 Examens complémentaires réalisés chez le donneur

Il s'agit des examens à réaliser en dehors de ceux déjà requis par la réglementation en vigueur sur la sélection biologique des donneurs et notamment ceux définis dans les études ancillaires. Les résultats de ces examens ont une valeur informative pour la prise en charge du receveur potentiel. Par ailleurs, ils pourront être exploités, de façon rétrospective, à distance de la greffe du receveur dans l'analyse de l'évolution de son statut virologique et histologique.

2. Sélection du receveur potentiel et suivi

2.1 Critères de sélection clinique et biologique

Au moment de la greffe, le receveur potentiel doit respecter les critères suivants :

- sérologie VIH positive ;
- ARN VIH < 50 copies/mL et sous traitement stable ;
- absence de signe de maladie opportuniste active ;
- absence d'antécédent de Lymphome primitif du système nerveux central ou de leuco encéphalopathie multifocale progressive ;
- dans les 4 mois précédents la greffe :
 - taux de CD4 \geq 200 pour une greffe rénale et taux de CD4 \geq 100 pour une greffe hépatique ;
 - pour tout receveur potentiel ayant un antécédent de maladie opportuniste, quelle que soit la greffe envisagée, taux de CD4 \geq 200.

2.2 Suivi

Le choix du traitement antirétroviral post-greffe doit systématiquement être discuté.

A priori, le traitement pré greffe du receveur doit être conservé puis adapté au fur et à mesure aux résultats du suivi post greffe.

Le suivi du receveur devra être adapté aux critères d'évaluation du protocole dérogatoire et être assuré pendant 5 ans minimum.

- Pour la prise en charge post-greffe du receveur, des données complémentaires relatives à l'historique de la pathologie et du traitement antirétroviral du donneur doivent être transmises à l'équipe en charge du receveur. Ces informations renseignées par l'équipe médicale en charge du suivi du donneur sont consignées dans le document d'information figurant en annexe de cet arrêté. Pour les donneurs décédés, la transmission des données anonymisées à l'équipe en charge du suivi du receveur est réalisée par l'Agence de la biomédecine au travers de la base cristal.

3. Cas particulier des donneurs co-infectés par le VIH et le VHC

Les reins issus de donneurs vivants et décédés, entrant dans le cadre de ce protocole dérogatoire et présentant une sérologie VHC positive (anticorps anti-VHC positifs) et une PCR négative montrant une absence de répllication virale peuvent également être greffés à des receveurs séropositifs pour le VIH dont le profil vis-à-vis du virus de l'hépatite C devra être apparié en fonction du statut VHC du donneur, conformément aux protocoles dérogatoires de greffes vis-à-vis de donneurs à marqueurs infectieux positifs pour le VHC définis par l'arrêté du 23 décembre 2015 (Protocoles N°1 et 3).

ANNEXE II

RELATIVE AU DOCUMENT D'INFORMATION
CONCERNANT LES ANTÉCÉDENTS VIH DU DONNEUR D'ORGANE

Ce document doit être rempli en post greffe par le dernier service ayant assuré le suivi VIH du donneur d'organe. Le document complété doit être adressé le plus rapidement possible à l'ABM (via la coordination hospitalière du prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT) ayant organisée le prélèvement de ce donneur) pour intégration des données anonymisées à la base cristal afin qu'elles puissent être consultées par le service assurant le suivi VIH des patients greffés dans le contexte du protocole dérogatoire.

Dernier traitement antirétroviral	
Date d'instauration	
Description du traitement	
Date et résultats des charges virales et du taux de CD4+ dans la dernière année	
Considérez-vous que ce patient est observant ?	

Premier traitement antirétroviral	
Date d'instauration	
Taux de CD4 à l'instauration	
Description du traitement	

Evolutions du traitement	
Nombre de lignes thérapeutiques durant les cinq dernières années	
Description des traitements	
Les switches ont-ils été liés à une intolérance Si oui, à quel traitement	
Les switches ont-ils été liés à une résistance Si oui, à quel traitement Si oui, des génotypages ont-ils été réalisés (résultats à transmettre en annexe du questionnaire)	

Infections opportunistes	
Infections et dates	
Antécédent connu de Kaposi ou lymphome	