



# Critères de non-qualification des donneurs des cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Jean-Michel Boiron<sup>1</sup>, Frédéric Garban<sup>2</sup>, Françoise Audat<sup>3</sup>, Virginie Ader<sup>4</sup>, Heidrun Andreu<sup>5</sup>, Christine Aubrège-Bouvier<sup>6,7</sup>, Cécile Borel<sup>8</sup>, Phuong Huynh<sup>9</sup>, Francisca Nascimento<sup>10</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>11</sup>, Christian Chabannon<sup>12</sup>

Reçu le 20 avril 2017  
Accepté le 10 juin 2017  
Disponible sur internet le :  
22 novembre 2017

1. Université de Bordeaux, hématologie-transfusion, expert près la cour d'appel de bordeaux, UFR médecine, Inserm U1034, 1, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France
2. Université de Grenoble-Alpes, CHU Grenoble-Alpes, expert près la cour d'appel de Grenoble et près la cour administrative d'appel de Lyon, ABM et unité transfusion, Lyon, France
3. Agence de la biomédecine, direction générale médicale et scientifique, direction prélèvements/greffes CSH, pôle stratégie prélèvements greffes CSH, 1, avenue du Stade de France, 93212 Saint-Denis-la-Plaine cedex, France
4. Centre de santé, site EFS de Lille, EFS Nord de France, 38, avenue charles-saint-venant, 59800 Lille, France
5. Hôpital Jacques-Monod-Le-Havre, centre de santé, site EFS du Havre, 29, avenue Mendès-France, 76290 Montivilliers, Normandie
6. Service de délivrance, site EFS de St-Priest-en-Jarez, 108, avenue Albert-Raimond, 42277 Saint-Priest-en-Jarez, France
7. Centre de santé site EFS de St-Priest-en-Jarez, 108, avenue Albert-Raimond, 42277 Saint-Priest-en-Jarez, France
8. Service d'hématologie du Pr Récher, institut universitaire du cancer de Toulouse, site Oncopôle, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France
9. Hematology Department, institut Jules-Bordet, Apheresis Unit, rue Héger-Bordet 1, 1000 Bruxelles, France
10. CHU de Réunion, service de thérapie cellulaire et tissulaire, site Sud (Terre Sainte), BP 350, 97448 Saint-Pierre, Réunion
11. Université de Lille 2, CHU de Lille, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
12. Aix-Marseille université, département de biologie du cancer, département d'oncohématologie, institut Paoli-Calmettes, centre de thérapie cellulaire, centre de lutte contre le cancer, unité de transplantation et de thérapie cellulaire, Inserm CBT-1409, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France

## Correspondance :

Jean-Michel Boiron, université de Bordeaux, hématologie-transfusion, expert près la cour d'appel de bordeaux, UFR médecine, INSERM U 1034, 1, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France.  
[jean-michel.boiron@u-bordeaux.fr](mailto:jean-michel.boiron@u-bordeaux.fr)

## Résumé

L'évolution des techniques de greffe et de typage HLA rend plus facile l'identification d'un donneur en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette activité, fortement encadrée par des textes réglementaires ou normatifs, implique de plus une évaluation biologique, médicale, paramédicale et parfois psychologique. La discussion bénéfique/risque est compliquée

## Mots clés

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques  
Bénéfice/risque  
Biovigilance  
Éligibilité

car elle doit tenir compte du rapport bénéfique/risque pour le receveur, et du risque donneur. Aucune donnée d'*Evidence-Based Medicine* n'est disponible et les événements graves, très rares, relèvent de situations casuistiques. Les déclarations de biovigilance et leur analyse ont une importance fondamentale. Certaines contre-indications évidentes et définitives pourraient être dépistées très en amont de la démarche. Il est important d'évaluer si un facteur de risque ou une pathologie contribue à augmenter le risque associé au prélèvement. En cas de risque receveur, la situation doit être discutée avec l'équipe prenant en charge le patient. Ces recommandations sont centrées sur les donneurs adultes de CSH du sang périphérique. Elles concernent l'information du donneur, la confidentialité des échanges, l'impact de pressions morales ou matérielles, les déclarations de biovigilance, la collégialité et la traçabilité des décisions difficiles, l'expérience et la formation souhaitables pour les médecins en charge, le recours aux avis spécialisés éclairés par un échange explicite sur les risques redoutés, la parcimonie des interventions thérapeutiques et la minimisation du risque pour le donneur. Nous recommandons aussi la création, mise à disposition et utilisation par la communauté d'outils et documents (registres, questionnaires, recommandations synthétiques, retours d'expériences, réunions collégiales de qualification) utiles à la pratique.

### Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation  
Biovigilance  
Eligibility  
Risk/benefit

### ■ Summary

#### Non eligibility criteria for hematopoietic stem cell donors: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

*The evolution of HLA typing and transplantation techniques makes it easier to identify a donor for hematopoietic stem cell (HSC) transplantation. This activity, strongly regulated by regulatory or normative texts, implies in addition biological, medical, para-medical and sometimes psychological evaluations. The benefit/risk discussion is complicated because it must take into account the benefit/risk ratio for the recipient, and the donor risk. No Evidence-Based Medicine data is available and serious events are very rare situations. Biovigilance declarations and their analysis are of fundamental importance. Certain obvious and definite contraindications could be detected very early in the process. It is important to assess whether a risk factor or pathology contributes to increasing the risk associated with collection. In case of recipient risk, the situation should be discussed with the patient team. These recommendations focus on adult peripheral blood HSC donors. They refer to donor information, confidentiality of exchanges, the impact of moral or material pressures, declarations of biovigilance, collegiality and traceability of difficult decisions, desirable experience and training for doctors in charge, use of expert advice informed by an explicit exchange on the possible risks, parsimony of therapeutic interventions and minimization of risks for the donor. We also recommend creation, availability and use by the community of tools and documents (registries, questionnaires, synthetic recommendations, feedback, and collegial qualification meetings) useful for practice.*

### Introduction

Les évolutions récentes dans les pratiques d'allogreffes de cellules hématopoïétiques ont des conséquences importantes sur la population des donneurs. Le développement parallèle des registres de donneurs volontaires et banques de sangs placentaires et de technologies immunogénétiques permettant de déterminer de plus en plus précisément le degré de compatibilité entre un receveur et de potentiels donneurs non apparentés permettent de recruter des donneurs non apparentés bien « matchés » pour une proportion croissante de patients

candidats à l'allogreffe. Simultanément, le développement de nouveaux protocoles de conditionnement et d'immunosuppression permet de s'affranchir de l'identité HLA stricte, et donc de faire appel à des donneurs apparentés ou non apparentés partiellement mismatchés. En pratique, l'identification d'un voire de plusieurs donneurs potentiels devient presque systématique en ayant recours aux différentes catégories de recherches possibles [1].

Nous excluons dans la présente analyse le cas particulier des banques et des unités de sang placentaire pour concentrer notre

attention sur le prélèvement des donneurs vivants. L'identification d'un donneur n'est que la première étape d'un processus complexe qui conduit à l'exécution de l'acte médico-technique de prélèvement : prélèvement de moelle osseuse ou cytophère après mobilisation du donneur par l'injection de facteurs de croissances hématopoïétiques (FCH). Nous ne traitons ni les donneurs pédiatriques, ni les donneurs de moelle (pour lesquels le groupe n'avait pas de compétence particulière), ni les conditions de la production par le laboratoire d'immunogénétique du typage HLA, et l'usage concerté entre biologistes et cliniciens de ces informations. Dans le cas où plusieurs donneurs potentiels sont identifiés — situation principalement observée en situation haplo-identique — des critères clinicobiologiques autres que le typage HLA doivent être intégrés dans un algorithme permettant de hiérarchiser l'ordre de choix ; ces critères de hiérarchisation ont fait l'objet d'une précédente analyse et d'une précédente publication dans cette série, et ne seront pas revus ici. Le choix définitif d'un donneur dépend cependant de la possibilité de « qualifier » ce donneur avec une double préoccupation : assurer sa sécurité et son confort pendant le parcours de prélèvement, et assurer la sécurité du receveur vis-à-vis de pathologies transmissibles par l'intermédiaire du greffon. Dans le présent travail, nous émettons quelques recommandations sur les conditions du recueil et de l'exploitation des informations susceptibles de constituer des critères de qualification ou de non-qualification.

Il existe un cadre réglementaire et normatif déjà abondant qui définit les conditions de mise en œuvre du processus de qualification d'un donneur. Néanmoins, les informations recueillies peuvent faire l'objet d'une interprétation, à l'origine de disparités dans les pratiques entre les différents centres de greffes. Ces disparités sont plus importantes pour les donneurs apparentés que pour les donneurs non apparentés ; pour ces derniers le cadre opérationnel imposé par le pilotage du registre France greffe de moelle (RFGM) à l'Agence de la biomédecine (ABM) limite les variations, dont les conséquences sont également minorées par le plus jeune âge de cette population. À l'inverse, l'âge moyen des donneurs apparentés s'est élevé proportionnellement à l'augmentation de l'âge moyen des patients allogreffés.

La qualification d'un donneur de CSH comporte un certain nombre d'étapes et répond à des obligations réglementaires [2-10], à des textes concernant les marqueurs infectieux [2,11-15], à des directives AFSSaPS [16-18] et ANSM [19], à des directives européennes [20,21] retranscrites en droit français, ainsi qu'à la Loi de bioéthique 2004 révisée en 2011 [22]. Elle suit aussi la norme JACIE dont l'usage est recommandé par le groupe [23], les standards WMDA [24], et les recommandations du Conseil médico-scientifique de l'ABM (à paraître) intégrées dans le contexte des bonnes pratiques cliniques. Comme dans toute démarche clinique, chaque décision repose sur une évaluation du rapport bénéfice-risque. Cette évaluation peut être entachée

d'une certaine subjectivité liée à l'interprétation des données clinicobiologiques, dans un contexte clinique spécifique par une « aversion forte au risque » pour ces donneurs qui se soumettent à une procédure médicale dont ils ne retirent en première approche aucun bénéfice personnel. Dans notre travail, nous nous sommes concentrés sur les conditions du recueil des informations clinicobiologiques nécessaires à la qualification du donneur adulte en cours de recrutement. De la même façon que nous avons exclu du champ de notre analyse les étapes d'identification du ou des donneurs potentiels en amont de l'étape de qualification, nous excluons également la discussion sur le choix du type de greffon et l'optimisation de la technique de prélèvement ou de mobilisation qui méritent une réflexion indépendante. Nous n'aborderons pas non plus le suivi à long terme des donneurs.

Quelques principes méritent d'être mentionnés d'emblée : le recueil du consentement, devant le Tribunal de Grande Instance (TGI) en France (conformément à l'actuelle loi de Bioéthique), le bilan paraclinique et la consultation pré-don (et leurs interprétations) font partie intégrante du processus de qualification du donneur de CSH. Quelque soit le prescripteur de la méthode de prélèvement, celui qui réalise le prélèvement a la responsabilité médicale finale en cas d'incident (même si c'est parfois une responsabilité non exclusive).

L'origine de la recommandation de séparer les circuits de gestion du donneur et du receveur provient du conflit d'intérêt créé pour le médecin en charge du patient à greffer, s'il doit qualifier lui-même le donneur potentiel de CSH [23,25].

## Catégorisation des risques

### Risques pour le donneur

Les risques pour le donneur peuvent revêtir deux formes :

- le risque d'atteinte à l'intégrité physique, conséquence des traitements et procédures invasives auxquels se soumet le donneur dans le contexte d'un prélèvement par cytophère pouvant être suivi d'un prélèvement de moelle osseuse ;
- le risque à l'intégrité psychologique, conséquence de la coercition que peut représenter la pression familiale, médicale ou sociale pour donner, ou de la responsabilité dont s'investit le donneur vis-à-vis du succès ou de l'échec de l'allogreffe.

### Risques pour le receveur

Ils sont liés à la transmission au receveur d'une pathologie connue ou méconnue qui affecte le donneur. Les maladies infectieuses transmissibles par les cellules souches hématopoïétiques, le sang et ses dérivés et leur environnement de prélèvement font l'objet d'un dépistage systématique dont la nature et la périodicité sont définies par la réglementation.

### Préalable : information des donneurs et recueil du consentement au don

L'information du donneur est une obligation réglementaire ; elle doit être claire et compréhensible, tout autant qu'exhaustive, et

doit inclure un temps d'échange. Elle peut utiliser différents supports pour vectoriser l'information. Une traduction doit être assurée le cas échéant, en ayant recours à un traducteur n'appartenant pas à la famille.

La réglementation française impose aujourd'hui que tout donneur (mineur ou majeur), exprime son consentement devant le Tribunal de Grande Instance le plus proche de son domicile (ou celui de la localité du programme d'allogreffe). La comparution devant le TGI n'est possible que lorsque le donneur a préalablement été informé en consultation. L'expression du consentement est constatée sur un document écrit émis par le TGI ; la communication de ce document aux équipes médicales est indispensable avant le prélèvement du donneur, avant de débiter la procédure de prélèvement. Le bon sens commande de s'assurer de la présence du document dans le dossier du donneur avant de débiter le traitement de conditionnement du receveur.

Pour les donneurs (y compris les donneurs non familiaux), le fait d'être sélectionné pour le don, de connaître les effets secondaires du prélèvement, peut faire émerger une anxiété, voire une angoisse qui peut parfois légitimement justifier une non-qualification. Afin de minimiser le risque d'un changement d'avis du donneur après le début du conditionnement, il/elle doit être parfaitement informé(e) de cette possibilité, mais aussi du risque pour le receveur dans ce cas, ceci afin que ce changement d'avis se fasse au mieux avant. Le groupe a aussi eu connaissance de cas de manque de fiabilité du donneur liée à une pression disproportionnée, voir « matérielle » exercée sur lui-elle. Le risque ou la présomption de non présentation sera mieux évalué en colloque singulier avec le donneur. Ce risque pouvant justifier une contre-indication au don, ces situations peuvent justifier une consultation auprès d'un psychologue. Un certain nombre de ces problématiques (notamment en cas de doute sur l'observance) pourraient être simplifiées avec la congélation des greffons. L'impact de la cryoconservation des greffons allogéniques avant le début du conditionnement sur le devenir des patients devrait être ré-évalué.

### Recommandation

- Préciser explicitement au donneur qu'il peut changer d'avis à tout moment (mais aussi la gravité supplémentaire pour le receveur de cette décision si elle est prise après le début du conditionnement).
- Évaluer l'impact possible d'une éventuelle pression morale ou matérielle sur la fiabilité/compliance du donneur.
- Ré-évaluer l'impact de la cryoconservation des greffons allogéniques avant le début du conditionnement sur le devenir des patients.

### Données disponibles

Les données disponibles sur les incidents et évènements indésirables (EI) proviennent de nombreux « *case-reports* » et de quelques séries de grande taille décrivant essentiellement des donneurs non apparentés [26,27]. Les incidents et les EI non graves sont fréquents ; les EI graves sont peu fréquents et relèvent de situations casuistiques. Il n'y a donc pas de données issues de l'*Evidence-Based Medicine* dans ce domaine. Les effets secondaires sont peut-être plus fréquents chez les donneurs apparentés [28], ce qui peut être une conséquence de spécificités de cette population (plus âgée que celle des donneurs non apparentés), de variations procédurales plus importantes ou d'une « tolérance » face à l'identification de contre-indications relatives dans un contexte où l'absence d'anonymisation/confidentialité entre donneur et receveur crée des incitations au don différentes. Néanmoins, cette augmentation nécessite d'être confirmée et l'évolution de la fréquence et de la nature des EI au fur et à mesure de l'évolution des pratiques de greffes doit être documentée.

Les données scientifiques pourraient être utilement complétées par les données de biovigilance. Le groupe s'accorde sur la notion qu'il y a probablement un *sous-reporting* des incidents et EI en biovigilance ; par ailleurs, les situations soulevant la question d'une contre-indication feraient utilement l'objet de décisions prises collégialement et d'un partage de connaissances au sein de la communauté concernée.

### Recommandations concernant l'utilisation des données :

- s'assurer que les incidents et EI concernant les donneurs sont déclarés dans le dispositif de biovigilance (transféré de l'ANSM vers l'ABM pour la France), quelque soit l'étape concernée (recrutement, qualification et prélèvement, y compris les situations conduisant à annuler un prélèvement), puis analysés et rendus disponibles ;
- s'assurer que les décisions prises collégialement pour les situations antérieures sont disponibles pour la communauté médicale (constitution d'un thésaurus accessible en ligne ?)
- encourager la participation au « *Donor Outcome Registry* » de l'EBMT [29].

### Évaluation des risques

L'évaluation des risques repose sur un tryptique incluant un interrogatoire médical extensif, un examen clinique et des examens paracliniques.

Pour les donneurs non apparentés, un premier entretien médical est réalisé par le centre donneur lors de la demande d'inscription sur le registre ; cette démarche permet d'éviter

la réalisation de tests biologiques coûteux — incluant le typage HLA — et l'inscription sur le registre de personnes présentant de toute évidence une contre-indication définitive au don. La répétition de cet interrogatoire par le médecin de l'unité de prélèvement lors du recrutement permet de s'assurer de l'absence d'évolution du statut médical et d'apparition de contre-indication depuis l'inscription.

Une approche comparable, quoique distincte, peut être proposée pour les donneurs apparentés. Un questionnaire préalable simplifié (poids et taille, traitement au long cours, intervention chirurgicale ou hospitalisation récente, diagnostic antérieur de cancer, documents médicaux à communiquer à l'équipe) pourrait être proposé pour identifier d'évidentes contre-indications définitives avant même de faire pratiquer un groupage HLA, et d'éviter la situation inconfortable où les attentes du receveur et d'un candidat-donneur qui ne peut pas l'être vont simultanément être déçues. Une fois un donneur potentiel identifié, la conduite d'un interrogatoire médical extensif permet d'identifier d'éventuelles contre-indications. Le registre France greffe de moelle utilise pour les donneurs non familiaux un questionnaire très complet, élaboré en collaboration avec la WMDA et les acteurs de terrain. Le groupe recommande l'utilisation de ce questionnaire<sup>1</sup> également pour les donneurs intrafamiliaux afin de s'assurer de l'exhaustivité des questions. L'interprétation des réponses des donneurs potentiels peut varier bien sûr selon que ce donneur est intrafamilial ou non apparenté.

Ce questionnaire, qui se veut évolutif dans le temps, inclut un volet concernant les pratiques comportementales à risque dont les pratiques addictives, les tatouages et les *piercings* ; il peut être complété par des questions sur les pratiques sportives ou d'autre nature à risque : sports de combat, compétition, deux roues motorisés... assorties de recommandations sur les précautions à adopter pour minimiser les risques entre la consultation de qualification et la date prévue pour le prélèvement. Il inclut également une évaluation des risques de transmission infectieuse liés aux séjours en pays à risques en fonction des périodes de l'année.

En l'absence d'argument absolu et de sur-risque démontré, le groupe ne peut pas fixer de limite d'âge pour le don de CSH intrafamilial. Au-delà de 50 ans, le recours à des avis spécialisés en cas de co-morbidité avérée ou suspectée doit être élargi.

Un examen clinique permettant, au minimum, la mesure des principales constantes vitales, une évaluation des fonctions cardiaques et respiratoires, associé à un examen des téguments et à la recherche d'un syndrome tumoral est nécessaire.

La nature du bilan paraclinique minimal à pratiquer est définie par la réglementation. Il peut être complété en fonction d'éventuels éléments d'orientation fournis par l'interrogatoire et

l'examen médical. Le donneur doit être informé de la validité réglementaire limitée dans le temps de ces investigations, de l'éventuelle nécessité de les renouveler.

Le secret médical doit être absolu concernant les données médicales du processus d'aptitude et de qualification du donneur. Cependant, pour la conduite de la greffe et dans l'intérêt du receveur, il peut s'avérer indispensable de transmettre à l'équipe de greffe ou au laboratoire de thérapie cellulaire un certain nombre de ces données pouvant conditionner des mesures de surveillance ou des interventions thérapeutiques sur le patient ou sur le greffon. En situation de don familial, dans la mesure du possible, ces informations doivent être transmises directement par le donneur (ou avec son consentement explicite) surtout s'il s'agit de données ignorées par le receveur et à fort impact culturel ou social.

### Recommandations concernant les conditions de recueil des informations permettant d'évaluer les risques pour le donneur et pour le receveur

- Confier les donneurs à des médecins expérimentés et familiers avec cette activité, ayant accès à un avis collégial en cas de difficultés. Former les internes et jeunes praticiens des services d'hématologie et de greffes de cellules hématopoïétiques à la problématique de l'accueil et de la prise en charge des donneurs, incluant la connaissance des critères de non-qualification (théorique et pratique).
- Recevoir les donneurs en l'absence de leur receveur, conjoint du receveur ou de leurs ascendants au 1<sup>er</sup>, y compris lorsqu'une raison linguistique (nécessité d'une traduction) ou de compréhension est avancée. Prévoir un temps d'entière confidentialité avec le donneur (JACIE B6.2.1.5 [23]), la consultation du donneur étant une consultation médicale soumise au secret médical. Le groupe n'a pas établi de consensus dans le cas où le/la donneur-se souhaite être reçu-e en consultation en présence de son-sa conjoint-e ou compagnon-ne. Il souligne que le médecin pourrait être tenu pour responsable de la qualité de l'entretien vis-à-vis du receveur et le risque accru d'omission ou d'imprécision dans les réponses apportées aux questions.
- Harmoniser la prise en charge des donneurs IF et celle des donneurs non apparentés par l'utilisation du questionnaire proposé par l'ABM.
- Améliorer le recueil des données à long terme concernant les donneurs de CSH.
- Le groupe ne peut pas émettre de recommandation sur l'âge limite au-delà duquel un donneur devrait être récusé mais recommande d'être particulièrement attentif aux dépistages des

<sup>1</sup> Une nouvelle version validée de ce questionnaire doit être rendue publique en 2017. En attendant, elle est disponible pour test en conditions réelles sur demande à l'ABM.

comorbidités au-delà de 50 ans, et d'avoir recours à des avis spécialisés en cas de comorbidité avérée ou suspectée.

- Informer et responsabiliser les donneurs sur les risques qu'il ferait prendre au receveur en cas de comportements, pratiques et habitudes à risque de toute nature avant le don.

Souhait

- Soumettre les révisions du questionnaire de l'ABM et les projets de réglementation à enquête publique auprès des professionnels du prélèvement et de la greffe de CSH.
- Tenir compte des référentiels JACIE pour les révisions ultérieures.
- Mettre à disposition les documents utiles actualisés et maîtrisés (questionnaire et recommandations ABM, textes de loi, relevés de décisions antérieures) sur un site ouvert à tous les professionnels francophones de la greffe (lien à partir du site SFGM-TC ?).

### CAT face à la découverte d'un facteur de risque ou d'une pathologie

La discussion bénéfice/risque est compliquée par le fait qu'elle doit tenir compte du rapport bénéfice/risque pour le receveur, mais également du risque donneur.

#### *Si le risque concerne le receveur*

La réglementation existante définit un certain nombre de contre-indications absolues dont la mise en évidence ne permet pas de procéder au prélèvement et à la greffe. Dans un certain nombre de cas, le libellé de ces contre-indications permet une interprétation prenant en compte l'ancienneté du facteur de risque ou de la pathologie mise en évidence, son intensité, son caractère évolutif ou contrôlé. En cas de pathologie avérée, l'opinion du praticien ou de l'équipe médicale prenant en charge le donneur doit être recueillie. La situation, si elle ne l'a pas déjà été, doit être discutée avec l'équipe de professionnels de santé prenant en charge le patient en attente d'allogreffe.

#### *Si le risque concerne le donneur*

Il est important d'évaluer dans quelle mesure le facteur de risque ou la pathologie identifiée contribue à augmenter le risque associé à l'acte de prélèvement. Cette augmentation du risque peut être différente selon la modalité de prélèvement, et peut conduire à privilégier une modalité de don par rapport à une autre. Elle est souvent incertaine : c'est dans cette situation qu'un avis collégial peut s'avérer utile.

Il est important de ne pas procéder à des investigations complémentaires invasives source d'un sur-risque pour le donneur, dans le seul but de minimiser ou annuler une contre-indication. Néanmoins, en cas de découverte d'une pathologie ou d'une anomalie sur un examen, le praticien a un devoir d'information vis-à-vis du donneur, et le cas échéant, doit proposer une prise en charge spécialisée qui pourra aboutir à une non-qualification

définitive ou temporaire, ou mettre en évidence que le don est possible.

En dehors des contre-indications formelles et définitives [3], certains principes sont ré-affirmés. Le risque ne doit pas être évalué différemment en fonction de la présence ou de l'absence d'un ou de plusieurs autres donneurs potentiels. Tout doit être fait pour que le risque soit le plus réduit possible. Tout risque potentiel doit faire l'objet d'explorations complètes (y compris en rapport avec les antécédents familiaux). Il est nécessaire de tenir compte des référentiels existants [2,23] et des recommandations du comité médico-scientifique de l'ABM existantes au 15/9/2016 (disponibles auprès de l'ABM).

#### **Interventions thérapeutiques**

Le groupe rappelle l'obligation de proposer une prise en charge adéquate pour toute pathologie mise en évidence à l'occasion du processus de qualification, dans l'intérêt du donneur (récusé ou confirmé).

Le groupe recommande que le(s) médecin(s) responsable(s) du donneur et du prélèvement ne se substitue(nt) pas au rôle de médecin traitant du donneur devenu patient. Toute modification ou intervention thérapeutique de l'équipe qui prend en charge le donneur, et ayant pour but de minimiser le risque donneur doit être ponctuelle, parcimonieuse et adaptée. Le risque supplémentaire induit par cette modification pour le donneur doit être minimal.

Les événements liés au prélèvement doivent être pris en charge.

#### **Avis spécialisés**

La demande d'avis spécialisé peut être nécessaire en cas de découverte d'une condition pathologique susceptible d'augmenter le risque pour le donneur ou pour le receveur. Cet avis doit être orienté par un courrier explicitant la procédure prévue et ses risques (cytaphérèse, fluctuations volémique possibles, utilisation de citrates et hypocalcémie, hyperleucocytose et hyperviscosité sanguine, thrombopénie, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques...) ou en y joignant une fiche technique. Il est recommandé de poser explicitement les questions :

- stabilité de la pathologie sous-jacente ?
- majoration des risques de la procédure par la pathologie sous-jacente ?
- majoration de la pathologie sous-jacente par la procédure ?

Dans le cas particulier de pathologies psychiatriques préexistantes, les sujets à évoquer sont par exemple : la compliance et le risque de non-présentation, la validité du consentement, le risque de décompensation d'une pathologie préexistante.

#### **En cas d'ambiguïtés persistantes**

En cas d'accumulation de facteurs de risque dont aucun ne constituerait isolément une contre-indication formelle, l'appréciation du médecin devrait pouvoir s'appuyer sur un avis collégial. En tout état de cause, en cas de difficulté patente ou prévisible, il est recommandé de tracer les motivations de la décision.

## Recommandations face à la découverte d'une pathologie

- Limiter les interventions thérapeutiques mises en place uniquement pour permettre le don.
- Rédiger des courriers informatifs et explicites pour les spécialistes consultés
- Tracer les arguments et motivations des décisions
- S'appuyer sur un avis collégial dès que nécessaire, et créer une structure collégiale d'aide à la décision en matière de situations limites pour les donneurs intrafamiliaux.

Le groupe appelle l'obligation de proposer une prise en charge adaptée lorsqu'on découvre une contre-indication.

**Déclaration de liens d'intérêts :** La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

## Références

- [1] Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334-43.
- [2] 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; 1998 [Mise à jour: 28/6/2011 ; citée 2017 14/02 ; 302, 19824 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000209553&dateTexte=20170214>].
- [3] Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes de tissus et de cellules 2014; 2017 [Mise à jour : 14 février ; citée 2017/14/02 ; 0263 ; 19180 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029754764&categorie>].
- [4] Article L1211-6 modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 7 JORF 7 août 2004; 2000 [Citée 2017/17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006686064&dateTexte=&categorieLien=cid>].
- [5] Article R1211-13 Modifié par DÉCRET n°2014-1066 du 19 septembre 2014 - art. 1; 2003 [Mise à jour : 22/09/2014 ; citée 2017 17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908672>].
- [6] Article R1211-14 Modifié par Décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010 - art. 1; 2003 [Mise à jour : 23/12/2010 ; citée 2017/17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGIARTI000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908674&dateTexte=&categorieLien=cid>].
- [7] Arrêté du 23 décembre 2015 complétant l'arrêté du 23 décembre 2010 modifié pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique; 2015 [Citée : 2017/17/02 ; 299, 24038 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/12/23/AFSP1532024A/JO>].
- [8] Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B (greffe dérogatoire hépatite B). [Citée 2017 17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027711363&dateTexte=20170128>].
- [9] Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B (greffe dérogatoire hépatite B); 2011 [Citée 2017/17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024614015>].
- [10] Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique; 2010 [Citée 2017/17/02 ; disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024614015>].
- [11] Décret no 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 de 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 (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État); 1997 [Citée 2017/14/02 ; 238, 14865 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000568876&categorieLien=id>].
- [12] Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes du sang et des produits sanguins; 2010 [Citée 2017/14/02 ; 299, 22712 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2010/12/23/ETSP1033213A/JO/texte>].
- [13] Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes du sang et des produits sanguins; 2011 [Mise à jour : 28/07/2011 ; citée : 2017/14/02]; 172, 12765 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024400615&dateTexte=20170214>].
- [14] 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; 2015 [Citée 2017/15/02 ; 299, 24035 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031690049&dateTexte=20170215>].
- [15] Décret n° 2015-1747 du 23 décembre relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur; 2015 [299, 24029 : disponible sur :

- <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/12/23/AFSP1528867D/jo/texte>].
- [16] Rapport du groupe d'experts réuni sous l'égide de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Place du dépistage des Ag et ARN VIH et VHC dans la qualification biologique des greffons (organes, tissus, cellules); 2001 [Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/df0e9d2ef462265489d8674ef1c8475f.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/df0e9d2ef462265489d8674ef1c8475f.pdf)].
- [17] Rapport du groupe d'experts réuni sous l'égide de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Dérogations pour l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C : recommandations pour la mise en oeuvre des protocoles dérogatoires de greffe; 2004 [Citée 2015 15/02 ; disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/488b99eed462462b15d123f85ad5e6a2.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/488b99eed462462b15d123f85ad5e6a2.pdf)].
- [18] Recommandations pour la mise en oeuvre de dérogations permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C; 2005 [Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a67ca84ea220df67a7a88a53ba2fdb9.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a67ca84ea220df67a7a88a53ba2fdb9.pdf)].
- [19] Le point sur le risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires à caractère non vital; 2014 [Citée 2017 15/02 ; disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d9dcc711b69cd02ee35df37b15babc29.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d9dcc711b69cd02ee35df37b15babc29.pdf)].
- [20] Directive 2004/23/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains; 2004 [Mise à jour : 31/03/2004 ; citée : 2017 14/02 ; L 102/48-58 : disponible sur : <http://www.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:fr:PDF>].
- [21] Directive 2006/17/CE de la commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine; 2006 [Mise à jour : 8/2/2006 ; citée 2017 14/02 ; L 38/40-52 : disponible sur : [https://www.edqm.eu/sites/default/files/directive\\_2006\\_17\\_ce.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/directive_2006_17_ce.pdf)].
- [22] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1); 2004 [Mise à jour : 24/03/2012 ; citée : 2017 14/02 ; 182, 14040 : disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&dateTexte=20170214>].
- [23] JACIE. International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing and administration. [Citée : 2017/14/02 ; disponible sur : <http://www.jacie.org>].
- [24] WMDA. World Marrow Donor Association WMDA international standards for unrelated haematopoietic stem cell donors registries; 2017 [Disponible sur : <https://www.wmda.info/wmda-education?id=56>].
- [25] O'Donnell PV, Pedersen TL, Confer DL, Rizzo JD, Pulsipher MA, Stroncek D, et al. Practice patterns for evaluation, consent, and care of related donors and recipients at hematopoietic cell transplantation centers in the United States. *Blood* 2010;115(24):5097-101.
- [26] Holig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhauser M, Mengling T, Schmidt AH, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers : 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009;114(18):3757-63.
- [27] Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Shaw BE, Wingard JR, Lazarus HM, et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2013;121(1):197-206.
- [28] Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94(1):94-101.
- [29] EBMT. Donor Outcome Registry.[Disponible sur : <https://www.ebmt.org/Contents/news/Pages/Donor-Outcome-Registry.aspx>].