

## **PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8695**

### **Transplantation d'hépatocytes humains : Indications cliniques, valeur thérapeutique, comparaison avec la transplantation de foie et normes de qualité**

6 avril 2011

#### **1. INTRODUCTION ET QUESTION**

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu le 29 septembre 2010 une demande d'avis de madame la ministre Laurette Onkelinx au sujet de l'utilisation clinique des hépatocytes. L'avis du CSS est sollicité en ce qui concerne

- (1) les indications cliniques de transplantation d'hépatocytes;
- (2) la valeur thérapeutique éventuelle de chacune des indications;
- (3) son positionnement par rapport à la transplantation de foie;
- (4) les normes particulières en ce qui concerne la qualité et la sécurité.

Le principe de la transplantation d'hépatocytes (TH) repose sur le fait que la cellule hépatique est un système métabolique autonome complet capable d'effectuer toutes les activités métaboliques du foie. La source des hépatocytes pour cet usage est le foie qui, en principe, ne peut être pris en compte pour la transplantation de foie « classique ». Les cellules hépatiques sont, après leur isolation du foie, directement administrées au patient ou éventuellement conservées quelques temps à l'état congelé, en attendant une utilisation clinique.

Cet avis ne concerne que les hépatocytes matures isolés dans un premier temps et ensuite congelés, et pas les précurseurs d'hépatocytes ou des hépatocytes provenant de culture de précurseurs *in vitro*.

Afin de répondre à ces questions, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué au sein duquel les expertises en hépatologie, métabolisme hépatique, pédiatrie, thérapie cellulaire, banking cellulaire et tissulaire étaient représentées.

#### **2. CONCLUSION**

Aux questions de Mme la ministre, le CSS formule les réponses suivantes :

##### **Indications cliniques et valeur thérapeutique (questions 1 et 2)**

###### 1) Les maladies métaboliques

Sur base des *case reports* et de ce qui est plus généralement recommandé par des experts internationaux, le groupe considère que les indications suivantes sont acceptables pour la TH (comme passerelle avant la transplantation de foie) :

- 1) la maladie de Crigler-Najjar de type 1 ;
- 2) les troubles du cycle de l'urée.

D'autres indications peuvent être prises en considération mais le groupe de travail est d'avis de limiter dans ce cas les TH aux patients qui entrent en ligne de compte pour une transplantation de foie et pour lesquels un avis favorable a tout d'abord été remis par une commission nationale d'experts comme le BliC (*Belgian liver intestine Committee*). Cette commission comprend des hépatologues mais des pédiatres devraient également y être nommés.

En outre, de nouvelles indications cliniques pourraient être admises à la suite d'études cliniques ou de nouvelles données de la littérature. Le CSS devrait envisager une révision du présent avis, en particulier lorsque de nouvelles indications apparaîtront, y compris pour des affectations pour lesquelles la transplantation du foie ne sera ni nécessaire ni souhaitable.

## 2) Insuffisances hépatiques aiguë, chronique et fulminante

L'application de la TH reste, jusqu'à présent pour ces indications, principalement théorique et l'évaluation en est encore au stade expérimental. De plus nombreuses études clinico-scientifiques sont donc nécessaires pour évaluer la valeur thérapeutique de la TH dans ces cas.

### **Positionnement de la transplantation d'hépatocytes par rapport à la transplantation de foie (question 3)**

A ce jour, aucune étude n'a comparé la transplantation du foie à celle des hépatocytes. La transplantation hépatique orthotopique (THO) offre actuellement une plus-value par rapport à la TH que ce soit en cas d'insuffisances hépatiques fulminantes, aiguës et chroniques ou en cas de déficiences hépatiques métaboliques. Jusqu'à présent, la TH est essentiellement perçue comme un traitement « passerelle » avant une transplantation de foie « classique ».

La TH peut être considérée comme expérimentale mais la réalisation d'études scientifiques plus nombreuses et la mise en oeuvre d'études cliniques randomisées (pour comparer les TH et de foie) doivent certainement être encouragées.

Il ne peut jamais être question d'utiliser pour la transplantation d'hépatocytes des foies susceptibles d'être utilisés pour une transplantation hépatique orthotopique (THO) standard.

Le CSS suggère donc que la raison de non transplantation du foie du donneur qui est utilisé pour l'isolation des hépatocytes, soit communiquée à la banque d'hépatocytes et que cette documentation soit conservée au sein de cette dernière.

Chaque foie explanté doit être proposé à Eurotransplant. Dès l'instant où l'organe ne peut être attribué par Eurotransplant, le foie peut être utilisé pour la TH. Le CSS suggère que le BliC élabore une procédure standard pour maximaliser le recrutement et l'utilisation de ces organes pour la TH en Belgique.

### **Normes particulières en ce qui concerne la qualité et la sécurité (question 4)**

Les normes de qualité et de sécurité telles que reprises dans la loi du 19 décembre 2008 (et l'arrêté d'application du 28 septembre 2009) sont actuellement d'application pour la transplantation d'hépatocytes, de même que les standards de qualité généraux et spécifiques du CSS si les opérations s'effectuent dans une banque hospitalière. A défaut, le règlement européen 1394/2007 est d'application.

Lorsque les hépatocytes sont prélevés afin de préparer des produits de thérapie innovante, la réglementation sur les médicaments doit être appliquée.

Lorsque les hépatocytes sont isolés du tissu hépatique en vue de transplanter la suspension immédiatement, les tests sérologiques obligatoires de dépistage infectieux de même que les tests bactériologiques et mycologiques doivent être immédiatement réalisés. Dès que les résultats des tests sont disponibles, ils doivent être communiqués à tous les médecins transplantateurs liés au donneur et à tous les coordinateurs de transplantation concernés. Le *processing* utilisé doit être validé et être réalisé dans un environnement conforme à la loi du 19 décembre 2008 (et l'arrêté d'application du 28 septembre 2009) ainsi qu'aux standards de qualité généraux et spécifiques du CSS.

### 3. DISCUSSION ET ARGUMENTATION

#### Liste des abréviations utilisées

AOCLF	<i>Acute-on chronic liver failure</i>
BliC	<i>Belgian liver intestine Committee</i>
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
FHF	<i>Fulminant hepatic failure</i>
GSD	<i>Glycogen storage disease</i>
IS	Immunosuppresseur
MARS	<i>Molecular adsorbents recirculating system</i>
MELD	<i>Model for end-stage liver disease</i>
MSUD	<i>Maple syrup urine disease</i>
PKU	<i>Phenylketonuria</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
TH	Transplantation d'hépatocytes
THO	Transplantation hépatique orthotopique

#### 3.1 Méthodologie

Les TH sont à l'heure actuelle utilisées dans le traitement de patients présentant des maladies très rares. De ce fait, très peu de données spécifiques sont, à ce jour, disponibles dans la littérature. L'avis du CSS repose donc sur une revue de la littérature scientifique (essentiellement des *case reports* individuels), les opinions publiées d'un panel d'experts internationaux et l'opinion des experts au sein du groupe de travail *ad hoc*. L'avis peut être revu à l'avenir sur base de nouvelles données clinico-scientifiques importantes.

#### 3.2 Discussion

##### **3.2.1 Indications cliniques et valeur thérapeutique de l'administration d'hépatocytes (questions 1 et 2)**

###### **1) Les affections métaboliques**

Il existe une série détaillée d'affections hépatiques métaboliques, provoquées par une déficience génétique, avec pour conséquence l'absence ou un fonctionnement anormal d'une enzyme impliquée dans l'une ou l'autre étape du processus métabolique au sein de la cellule. Il s'agit d'affections rares, pouvant être très graves et présenter un risque élevé de mortalité. Elles représentent jusqu'à présent le principal champ d'application des TH.

La TH n'a pas encore prouvé son efficacité clinique à long terme mais des données de la littérature indiquent effectivement que le traitement peut être efficace à moyen terme. La TH devrait, de ce fait, être considérée comme un « traitement passerelle » vers un autre traitement (curatif). Un patient très instable figurant sur la liste d'attente en vue d'une transplantation de foie constitue une indication-type. Quelques exemples de telles affections sont les troubles du cycle de l'urée, les aciduries organiques, certaines maladies liées aux acides aminés avec décompensations aiguës (p.ex. MSUD) et certains déficits en facteur de coagulation.

La TH peut également être considérée comme un traitement « passerelle » si elle permet de contrôler (temporairement) une maladie grave en améliorant le pronostic à long terme, en retardant l'apparition de complications et en améliorant la qualité de vie du patient et de sa famille (suppression ou diminution des restrictions diététiques, anorexie, alimentation par sonde gastrique, hospitalisations fréquentes, isolement social, etc). Une transplantation de foie « classique » peut ainsi être différée jusqu'à ce que le patient se trouve dans de meilleures conditions physiques et psychologiques. Ceci vaut pour des affections telles que la maladie de Crigler-Najjar et la glycogénose (GSD) de type Ia. Un tel traitement « passerelle » peut être

indiqué dans d'autres situations, notamment chez des patients (encore) trop petits ou trop sous-alimentés pour une transplantation de foie « classique » (poids corporel inférieur à 6 kg) et chez les patients courant un risque de dommages organiques secondaires (p. ex. dommages neurologiques) parce que, au moment voulu, aucune transplantation de foie « classique » ne peut être réalisée en raison d'une pénurie de donneurs vivants compatibles.

Actuellement, peu de données sont disponibles au sujet de la valeur thérapeutique de la TH étant donné que quelques dizaines seulement de *case reports* et de petites séries de cas sont rapportés. Il a été démontré que les hépatocytes de donneur transplantés se fixent dans le foie. Jusqu'à présent, aucun effet de la TH sur la survie n'a été démontré. Quelques cas d'amélioration de la fonction hépatique après transplantation cellulaire ont été rapportés voire un rétablissement complet. Il peut toutefois dans certains cas, s'agir également d'une évolution naturelle de la maladie.

Bien qu'une analyse rétrospective de 7 foies explantés après TH n'ait pu démontrer aucun *engraftment* des hépatocytes de donneur dans le parenchyme hépatique (Quaglia et al., 2008), il existe des *case reports* dans lesquels un *engraftment* suffisant des cellules de donneur a été constaté en utilisant des techniques *state-of-the-art* (Stéphenne. et al., 2006 ; Meyburg et al., 2009). En outre, différents *case reports* montrent une amélioration clinique et biochimique temporaire (Muraca, 2011) caractérisée par

- la conjugaison de la bilirubine dans la maladie de Crigler-Najjar ;
- une diminution de l'acide orotique et du  $\text{NH}_3$  et une augmentation de la production d'urée dans les troubles du cycle de l'urée ;
- une diminution de la dépendance à l'égard de l'administration de facteur VII en cas de déficit en facteur VII.

Les experts en la matière sont d'accord pour dire que les *case reports*, les petites séries rétrospectives et un petit essai prospectif (4 patients) publiés jusqu'à présent (un peu plus de 50 patients au total, décrits pour l'instant) ont effectivement mis en évidence le *proof-of-concept* des TH. Les résultats d'une publication récente relative à 4 TH congelés semblaient constituer une base suffisante pour justifier un essai clinique (Meyburg et al., 2009). Cet essai est actuellement en cours en Europe et aux Etats-Unis (Cytonet-trial), avec pour seule indication d'inclusion les troubles du cycle de l'urée. A l'heure actuelle, aucune étude clinique randomisée formelle n'a été publiée à ce sujet.

Lorsque les indications pour la TH seront prises en considération, il faudra tenir compte des divers aspects souvent encore insuffisamment connus pouvant influencer le succès de ce traitement:

- source optimale des hépatocytes (foie néonatal, foie adulte, foie sain, foie « domino <sup>1</sup> », cellules congelées, cellules fraîches, pureté de la suspension cellulaire, ... ) ;
- préparation optimale du foie du receveur (des études cliniques avec ischémie et radiothérapie du foie avant l'administration d'hépatocytes sont en cours) et nécessité de préparer le foie ;
- dose optimale de cellules, viabilité optimale des cellules, nombre optimal de perfusions, thérapie immunosuppressive optimale ;
- durée et reproductibilité de l'effet thérapeutique de la transplantation d'hépatocytes ;
- pourcentage effectif d'*engraftment* cellulaire et pourcentage nécessaire pour une compensation ou une guérison des différentes affections hépatiques (certaines maladies n'exigent qu'une petite correction limitée alors que d'autres nécessitent une correction plus importante de l'activité métabolique).

---

<sup>1</sup> On entend par transplantation domino, le transfert du foie malade d'un receveur vers un autre patient pour lequel il peut encore convenir.

Etant donné que les seules données disponibles reposent sur des *case reports* et de petites séries de cas, le CSS s'est basé sur l'*expert opinion* de 3 grands centres expérimentés en Europe: le King's College à Londres, R.U., le Ospedale Bambino Gesù à Rome, Italie, et le Heidelberg University Children's Hospital en Allemagne.

#### Indications acceptées au Royaume-Uni (King's College London) (Quaglia et al., 2008)

- Crigler-Najjar ;
- déficit en factor VII ;
- troubles du cycle de l'urée.

#### Indications acceptées en Italie (Bambino Gesù, Rome) (Muraca, 2011)

- passerelle vers une transplantation de foie en cas de troubles du cycle de l'urée ;
- « usage compassionnel » dans des cas individuels.

#### Indications acceptées en Allemagne (Heidelberg) (Meyburg et al., 2009)

- les cas individuels sont évalués par l'équipe médicale et doivent être soumis pour approbation par un comité d'éthique ;
- troubles du cycle de l'urée (uniquement dans le cadre d'une étude) ;
- *limited evidence in humans on Crigler-Najjar type 1* et l'hyperoxalurie primaire de type 1.

### **Conclusions**

Sur base des *case reports* et de ce qui est plus généralement recommandé par l'opinion des experts internationaux, le CSS considère que les indications suivantes sont acceptables pour la TH :

- 1) la maladie de Crigler-Najjar de type 1 ;
- 2) les troubles du cycle de l'urée.

D'autres indications peuvent être prises en considération mais le groupe de travail est d'avis de limiter dans ce cas les TH aux patients qui entrent en ligne de compte pour une transplantation de foie et pour lesquels un avis favorable a tout d'abord été remis par une commission nationale d'experts comme le BliC (*Belgian liver intestine Committee*). Cette commission comprend des hépatologues mais des pédiatres devraient également y être nommés.

En outre, de nouvelles indications cliniques pourraient être admises à la suite d'études cliniques ou de nouvelles données de la littérature. Le CSS devrait envisager une révision du présent avis, en particulier lorsque de nouvelles indications apparaîtront, y compris pour des affections pour lesquelles la transplantation du foie ne sera ni nécessaire ni souhaitable.

### **2) Insuffisances hépatiques aiguës, chroniques et fulminantes**

En théorie, ces indications sont idéales: l'administration d'hépatocytes (congelés ou non) peut permettre un rétablissement du foie malade ou la survie du patient jusqu'à ce qu'un organe adéquat pour la transplantation soit trouvé. Après récupération de la fonction hépatique, les hépatocytes administrés ne sont plus indispensables et l'administration d'immunosuppresseurs peut être interrompue. Cette approche thérapeutique peut également dans une certaine mesure compenser le manque d'organes de donneurs.

Au sujet de la TH, la littérature ne mentionne que des *case reports* (14 adultes et 10 enfants). Vu le caractère de la littérature (descriptive, généralement TH en attendant une THO avec temps d'attente très variable), aucune conclusion ne peut être donnée au sujet de l'impact de ce traitement sur la mortalité. Une amélioration des degrés d'encéphalopathie p. ex. a été constatée (dans un certain nombre de cas) mais elle peut également être observée lors d'une évolution spontanée.

En cas de défaillances hépatiques fulminantes, un grand nombre d'hépatocytes doit être transplanté afin de relayer suffisamment la fonction hépatique. La masse d'hépatocytes injectés

dans la veine porte est limitée par l'apparition d'une hypertension portale. Les injections intra-spléniques et intra-péritonéales constituent des alternatives.

### 3) Résumé

#### A. Affections métaboliques

Valeur thérapeutique ajoutée → traitement « passerelle » avant la transplantation de foie

- i. Indications reconnues (*case reports* / opinion d'expert)
  1. maladie de Crigler-Najjar de type I
  2. troubles du cycle de l'urée
- ii. Indications complémentaires dans le cadre d'une transplantation de foie prévue et avec l'avis préalable d'une commission nationale d'experts (p.e. BliC)
- iii. Indications complémentaires après une étude clinique et l'avis du CSS

#### B. Insuffisances hépatiques fulminantes, aiguës et chroniques

Indications théoriques : valeur thérapeutique non connue.

#### 3.2.2 *Positionnement de la transplantation d'hépatocytes par rapport à la transplantation de foie*

##### 1) Défaillances hépatiques fulminantes (FHF)

Une déficience hépatique fulminante présente un pronostic dramatique et une survie spontanée ne dépassant pas les 10 %. Les critères du King's College et les critères de Clichy sont appliqués au niveau clinique comme modèle de décision pour le placement sur la liste d'attente en vue d'une transplantation du foie. Pour cette indication, la disponibilité immédiate de cellules cryoconservées représente un net avantage par rapport à la transplantation classique d'organe dans le cadre de laquelle il faut attendre un organe adéquat. Même en mettant la plus haute priorité sur la liste d'attente de transplantation (le délai d'attente pour cette indication dans le cadre d'Eurotransplant se situe entre 24 et 72 heures), il est très fréquent qu'aucun organe ne soit disponible à temps et la mortalité chez ces patients est élevée durant le délai d'attente. La TH pourrait être utilisée comme passerelle pour cette période d'attente, placer les patients en meilleure condition vers une THO (transplantation hépatique orthotopique) et, idéalement, éviter une THO. La dialyse hépatique constitue une autre alternative pour pallier ce délai d'attente, (MARS ou Prometheus), mais une amélioration de la survie n'a pu être observée que dans un groupe limité de patients (RCT). Ces RCT ont toutefois démontré que des études sont réellement possibles pour cette indication afin d'obtenir une réponse valide. En d'autres termes, une RCT comparant la TH avec le *standard of care* doit fournir la réponse. Aussi longtemps que ces données ne sont pas disponibles, l'utilisation de la TH en cas de FHF semble expérimentale. D'un point de vue théorique, la TH semble très intéressante, elle ne servirait que de passerelle jusqu'à récupération spontanée complète du foie et serait à comparer avec une transplantation auxiliaire de foie. L'avantage résiderait dans le fait que l'administration de l'immunosuppression (IS) chronique ne serait pas nécessaire et qu'aucune complication due à une THO urgente ne serait à craindre.

##### 2) Insuffisance hépatique aiguë et chronique (AOCLF)

L'expérience en TH en cas d'AOCLF est limitée (rapportage via des *case reports* concernant 8 adultes et 2 enfants). La TH devrait servir de passerelle pour le délai d'attente en vue d'une transplantation de foie ou rendre cette transplantation superflue. Cinq d'entre eux sont décédés, 2 ont été transplantés après respectivement 2 et 4 jours et 4 patients ont récupéré. Ces 4 derniers étaient tous des patients présentant une souffrance hépatique alcoolique, dont on peut supposer que l'arrêt de la consommation d'alcool en soi a pu avoir un impact favorable important sur l'évolution du processus pathologique. Par ailleurs, une complication de la TH a été mentionnée dans cette cohorte de patients : une thrombose de la veine porte secondaire à la

perfusion intraportale d'hépatocytes. La TH peut en outre aggraver une hypertension portale préexistante (avec risque accru de saignement gastro-intestinal à partir de varices, apparition d'ascite, ascite plus difficile à contrôler et apparition d'un syndrome hépato-rénal). Ces complications en soi peuvent non seulement influencer de manière négative la maladie hépatique mais peuvent rendre difficile voire impossible une transplantation de foie ultérieure. Dans cette cohorte de patients AOCLF toujours, des RCT ont déjà été publiées (dialyse MARS, dialyse Prometheus, utilisation de facteurs de croissance...). En d'autres termes, il a été démontré, dans cette population également, qu'une RCT est possible. Aussi longtemps qu'aucun résultat n'aura été obtenu par ce biais pour la TH en cas d'AOCLF, la TH doit être considérée comme expérimentale pour cette indication.

### 3) Affections métaboliques

Les affections métaboliques (en particulier la maladie de Crigler-Najjar et les troubles du cycle de l'urée) sont des affections tellement rares qu'aucune étude comparative entre la TH et la transplantation de foie n'est actuellement disponible (et ne le sera sans doute jamais à l'avenir). C'est la raison pour laquelle on ne peut que se baser sur un certain nombre de différences théoriques entre les 2 traitements possibles. Elles sont brièvement reprises dans le tableau ci-dessous et examinées par après.

**Tableau 1: Principales différences entre la transplantation de foie et la transplantation d'hépatocytes**

Paramètres	Transplantation de foie	Transplantation d'hépatocytes
Risque péri-opératoire	++	+
Accessibilité	+	++
Rétablissement défaillance métabolique	Complète	Partielle
Utilisation d'immunosuppresseurs	+	+
Durée de la guérison	Définitive	Temporaire (c.-à-d. soit répétition nécessaire soit comme passerelle vers la transplantation)
Complications à long terme	1) Risques liés à l'immunosuppression 2) Problèmes anatomiques (biliaires, vasculaires)	1) Risques liés à l'immunosuppression 2) ?
Expérience	++	Limitée

#### Risque péri-opératoire

La transplantation de foie comporte un important risque péri-opératoire particulièrement en cas d'hypertension portale. La banque de données de l'*European Liver Transplant Registry* (ELTR) (5 / 1998 – 6 / 2009) a rapporté 272 / 3.060 (9 %) THO pour les affections métaboliques chez les enfants de moins de 2 ans et 984 / 3.935 (26 %) THO pour les affections métaboliques chez les enfants entre 2 et 15 ans. La survie à 1 an s'élevait à 89 %, la survie à 10 ans à 80 % pour les enfants présentant une affection métabolique. Le risque direct de la TH est limité à absent.

#### Accessibilité

La THO est limitée en raison d'un nombre insuffisant de donneurs. Outre l'Espagne, la Belgique possède le nombre le plus élevé de donneurs en Europe (26 donneurs pour 1 million d'habitants). Outre la THO complète (tout le foie), il existe également l'option d'une transplantation partielle de foie (lobe gauche ou segment 2 et 3 du foie) et l'option d'une transplantation de foie vivant (un parent comme donneur). Eurotransplant utilise le système MELD pour établir l'ordre sur la liste d'attente (scores MELD élevés = court délai d'attente, score MELD bas = long délai d'attente). Les patients présentant des affections métaboliques ont souvent un score MELD bas entraînant un risque de longs délais d'attente. Eurotransplant est conscient du problème et, de ce fait, pour

certaines indications (p.ex. l'hyperoxalurie, etc.) une augmentation automatique du score MELD est accordée et, pour d'autres indications, une question peut être posée à un comité d'audit indépendant qui décide d'une augmentation de ce score MELD. La combinaison de ces possibilités fait en sorte qu'il est rare qu'un patient présentant une affection métabolique ne puisse bénéficier à temps d'une transplantation. Chez les très jeunes enfants (moins de 10 kg), un problème technique peut se poser du fait que les dimensions plus petites permettent difficilement une THO et une approche alternative par une TH pourrait être envisagée. Les hépatocytes pour TH sont obtenus à partir de diverses sources (très jeunes donneurs, donneurs à cœur non battant, foies traumatisés, parties de foie non utilisées). Les critères de sélection pour les donneurs d'hépatocytes doivent être utilisés avec beaucoup de précautions. Il ne peut jamais être question d'utiliser pour cette indication des foies susceptibles d'être utilisés pour une THO standard. Le CSS suggère donc que la raison de non transplantation du foie soit communiquée à la banque d'hépatocytes et que cette documentation soit conservée au sein de la banque.

Par ailleurs, ces différentes sources se font aussi plus rares entraînant éventuellement aussi un manque d'organes utilisables spécifiquement pour la TH, surtout parce que l'effet de la TH est temporaire et que celle-ci doit vraisemblablement être répétée. La TH ne peut provisoirement pas être considérée comme une solution qui, en fin de compte, rendrait inutile la THO. De ce fait, il faudrait prévoir pour un même patient peut-être 2 donneurs (ou plus) (1 ou plus pour la TH, 1 ultérieurement pour la THO).

Si, par ailleurs, on commence à traiter par TH également des patients à qui on n'aurait en fait pas proposé de THO, la demande augmenterait encore nettement par rapport à ce qu'elle représente actuellement

Le CSS suggère donc que le BliC élabore une procédure standard pour maximaliser le recrutement et l'utilisation de ces organes pour la TH en Belgique. Il propose que chaque foie explanté soit cédé à Eurotransplant. Dès l'instant où l'organe ne peut être attribué par Eurotransplant, le foie peut être utilisé pour la transplantation d'hépatocytes (TH).

#### Correction de la déficience métabolique

Cette guérison est complète en cas de THO tandis qu'elle n'est que partielle après une TH.

#### Utilisation d'immunosuppresseurs (IS)

Si l'on n'utilise pas d'hépatocytes autologues, il faut utiliser des immunosuppresseurs aussi bien pour la THO que pour la TH. Le monitoring de l'usage correct d'IS est bien documenté en cas de THO (concentrations en vallée et biopsie du foie), mais n'est qu'incomplètement étudiée et connue pour la TH. Une concentration trop élevée ou trop basse d'IS constitue ici un risque.

#### Durée de la guérison

En cas de THO, la guérison est définitive. En cas de TH, seules des formes temporaires de guérison sont rapportées ou la TH est utilisée comme passerelle vers une THO.

#### Complications à long terme

Les patients, tant en cas de THO que de TH, ont besoin d'IS. De ce fait, des complications liées aux IS pourront être observées dans les deux groupes. Comme mentionné plus haut déjà, l'administration d'IS est mieux connue et donc aussi mieux dirigée pour la THO que pour la TH. Ce dernier traitement pourrait dès lors comporter un risque plus élevé de surdosage des immunosuppresseurs et de complications à long terme (lymphomes, infections, risque cardiovasculaire, insuffisance rénale, etc.).

La THO implique évidemment un risque plus élevé de complications à long terme liées à l'intervention. Celles-ci sont principalement biliaires et surviennent chez 15 - 25 % des patients.

#### Expérience

L'expérience de la THO s'est construite depuis des décennies déjà. L'expérience de la TH est récente et donc très limitée.



#### **4) Conclusion**

A ce jour, aucune étude n'a comparé la transplantation du foie à celle des hépatocytes. La transplantation hépatique orthotopique offre actuellement une plus-value par rapport à la TH que ce soit en cas d'insuffisances hépatiques fulminantes, aiguës et chroniques ou en cas de maladies métaboliques hépatiques. Jusqu'à présent, la TH est essentiellement perçue comme un traitement « passerelle » avant une transplantation de foie « classique ».

La TH peut être considérée comme expérimentale mais la réalisation d'études scientifiques plus nombreuses et la mise en oeuvre d'études cliniques randomisées (pour comparer les transplantations d'hépatocytes et de foie) doivent certainement être encouragées.

Selon la loi consolidée du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, une expérimentation sur la personne humaine est un essai, une étude ou investigation menée sur la personne humaine dont l'objectif est le développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé tel que visé à l'arrêté royal n°78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions de soins de santé.

Cette loi est donc applicable lorsque les hépatocytes sont utilisés chez l'homme dans des conditions expérimentales.

Il ne peut jamais être question d'utiliser pour cette indication des foies susceptibles d'être utilisés pour une transplantation hépatique orthotopique (THO) standard. Le CSS suggère que la raison de non transplantation du foie soit communiquée à la banque d'hépatocytes et que cette documentation soit conservée au sein de à cette dernière.

Chaque foie explanté doit être cédé à Eurotransplant. Dès l'instant où l'organe ne peut être attribué par Eurotransplant, le foie peut être utilisé pour la TH. Le CSS suggère que le BliC élabore une procédure standard pour maximaliser le recrutement et l'utilisation de ces organes pour la TH en Belgique.

### **3.2.3 Normes particulières en ce qui concerne la qualité et la sécurité**

#### **1) Les normes de qualité et de sécurité en vigueur actuellement pour la transplantation d'hépatocytes sont les suivantes :**

1. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique.
2. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre.
3. Publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 7691-1 du 6 juin 2007. Standards de qualité communs provisoires pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme Révision 2007.
4. Publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 8318 du 7 novembre 2007. Standards de qualité particuliers pour les cellules humaines pour lesquelles aucun autre standard de qualité particulier n'existe et qui sont destinées à une application chez l'homme.

## **2) Lorsque les hépatocytes sont prélevés afin de préparer des produits de thérapie innovante, la législation sur les médicaments doit être appliquée**

5. Règlement (CE) N° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le Règlement (CE) n° 726/2004.
6. Règlement (CE) N° 668/2009 de la Commission du 24 juillet 2009 mettant en oeuvre le Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil pour ce qui est de l'évaluation et de la certification des données sur la qualité et des données non cliniques concernant les médicaments de thérapie innovante développés par les micro, petites et moyennes entreprises.

En ce qui concerne les produits de thérapie innovante contenant des cellules ou des tissus humains, les points 1 à 4 sont également d'application pour le volet don, prélèvement, obtention et contrôle des cellules et tissus.

## **3) Lorsque les hépatocytes sont isolés du tissu hépatique afin de transplanter immédiatement la suspension**

- Les tests sérologiques de dépistage infectieux ainsi que les tests bactériologiques et mycologiques doivent être effectués conformément aux points 1 à 4. Dès que les résultats des tests sont disponibles, ils doivent être communiqués à tous les médecins transplantateurs liés au donneur et à tous les coordinateurs de transplantation concernés.
- Le *processing* utilisé doit être validé et se dérouler dans un environnement conforme aux points 1 à 4.

## **4) Conclusion**

Les normes de qualité et de sécurité telles que reprises dans la loi du 19 décembre 2008 (et l'arrêté d'application du 28 septembre 2009) sont actuellement d'application pour la TH, de même que les standards de qualité généraux et spécifiques du CSS si les opérations s'effectuent dans une banque hospitalière. A défaut, le règlement européen 1394/2007 est d'application.

Lorsque les hépatocytes sont prélevés afin de préparer des produits de thérapie innovante, la réglementation sur les médicaments doit être appliquée.

Lorsque les hépatocytes sont isolés du tissu hépatique en vue de transplanter la suspension immédiatement, les tests sérologiques obligatoires de dépistage infectieux de même que les tests bactériologiques et mycologiques doivent être immédiatement réalisés. Dès que les résultats des tests sont disponibles, ils doivent être communiqués à tous les médecins transplantateurs liés au donneur et à tous les coordinateurs de transplantation concernés. Le *processing* utilisé doit être validé et être réalisé dans un environnement conforme à la loi du 19 décembre 2008 (et l'arrêté d'application du 28 septembre 2009) ainsi qu'aux standards de qualité généraux et spécifiques du CSS.

#### 4. REFERENCES

- Bilir BM, Guinette D, Karrer F, Kumpe DA, Krysl J, Stephens J, et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000;6(1):32-40.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Avis sur les standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme. Bruxelles: CSS; 2007. Révision 2007. Avis n° 7691-1.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Avis sur Standards de qualité particuliers pour les cellules humaines pour lesquelles aucun autre standard de qualité particulier n'existe et qui sont destinés à une application chez l'homme. Bruxelles: CSS; 2007. Avis 8318.
- Fitzpatrick E, Mitry RR, Dhawan A. Human hepatocyte transplantation: state of the art. *J Intern Med* 2009;266(4):339-57.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende de gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Brussel: HGR; 2007. Herziening 2007. Advies nr. 7691-1.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende de specifieke kwaliteitsnormen voor humane cellen waarvoor geen andere specifieke kwaliteitsnormen bestaan en die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Brussel: HGR; 2007. Advies nr. 8318.
- Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation* 2009;87(5):636-41.
- Meyburg J, Schmidt J, Hoffmann GF. Liver cell transplantation in children. *Clin Transplant* 2009;23 Suppl 21:75-82.
- Muraca M. Evolving concepts in cell therapy of liver disease and current clinical perspectives. *Dig Liver Dis* 2011;43(3):180-7.
- Quaglia A, Lehec SC, Hughes RD, Mitry RR, Knisely AS, Devereaux S, et al. Liver after hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders in children. *Cell Transplant* 2008;17(12):1403-14.
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008. p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009. p. 69409.
- Smets F, Najimi M, Sokal EM. Cell transplantation in the treatment of liver diseases. *Pediatr Transplant* 2008;12(1):6-13.
- Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology* 2006;130(4):1317-23.
- UE – Union Européenne. Règlement (CE) No 1394/2007 du Parlement Européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.
- UE – Union Européenne. Règlement (CE) n°668/2009 de la Commission du 24 juillet 2009 mettant en œuvre le règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil pour ce qui est de l'évaluation et de la certification des données sur la qualité et des données non cliniques concernant les médicaments de thérapie innovante développés par les micro, petites et moyennes entreprises.

## 5. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Le CSS recommande que d'autres études soient effectuées concernant la valeur thérapeutique de la TH pour les indications suivantes: PKU et autres aminoacidopathies non contrôlées, galactosémie, déficience hépatique aiguë et fulminante, souffrance hépatique aiguë ou chronique, glycogénose de type I.

## 6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

CASSIMAN David	Médecine interne, hépatologie, médecine du métabolisme	UZ Leuven
COLLE Isabelle	hépatologie	UZGent
GOYENS Philippe	pédiatrie, maladies métaboliques	HUDERF
PIRNAY Jean-Paul*	sciences médicales	LabMCT HCB-KA
REYNAERT Hendrik	hépatologie	UZ Brussel
VAN RIET Ivan*	sciences médicales, thérapie cellulaire	UZ Brussel
VAN VLIERBERGHE Hans	hépatologie	UZGent
VANDERKELEN Alain*	médecine, chirurgie générale	EHB
VERBEKEN Gilbert*	biologie, QA/QC/RA	LabMCT HCB-KA

L'administration était représentée par :

BONTEZ Walter	coordination sang, tissus et cellules	AFMPS
---------------	---------------------------------------	-------

La personne suivante a été entendue :

SOKAL Etienne*	médecine, chirurgie viscérale	UCL
----------------	-------------------------------	-----

Le groupe de travail a été présidé par Ivan VAN RIET et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

## Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:

<http://www.css-hgr.be/rss>.