

Éviter la corticothérapie après transplantation hépatique en optimisant l'exposition au mycophénolate mofétil : étude CELLESTE

Cette étude multicentrique française randomisée portant sur des patients transplantés hépatiques de novo avait pour objectif de comparer la faisabilité et le bénéfice d'un régime sans corticoïdes avec du tacrolimus associé à du mycophénolate mofétil (MMF) instauré à la dose de 3 g/j et ajusté à partir de J5 aux concentrations d'une mini-aire sous la courbe (ASC) de 3 heures (bras A), à ceux d'un régime standard de référence associant corticoïdes, MMF (dose fixe de 2 g/j) et tacrolimus recevant du tacrolimus et du MMF (bras B). Le critère principal de l'étude était une non-infériorité sur le rejet aigu histologiquement prouvé et traité (RAHPT) à 1 an. Au total, 187 patients ont été randomisés et 174 ont été inclus dans l'analyse per protocole (87 patients par bras). Il n'y avait pas de différence entre les caractéristiques des patients, particulièrement l'étiologie, entre les 2 bras. L'objectif principal est atteint avec un taux de RAHPT dans le bras A sans corticoïdes de 8% versus 9% dans le bras B ($p = \text{NS}$). Deux patients dans le bras A (2%) versus 5 patients dans le bras B (6%) ont perdu leur greffon. La survie à 12 mois était comparable (90,8% versus 89,8%; $p = 0,86$). L'ASC médiane de MPA (acide mycophénolique) était légèrement supérieure dans le bras A (dose ajustée de MMF entre J14 et M6) mais sans différence statistiquement significative avec le bras B. Concernant les événements indésirables, 32 patients (35,2%) ont présenté une diarrhée dans le bras A, et 26 (28,3%) dans le bras B ($p = 0,81$). L'incidence du diabète de novo était significativement plus faible dans le bras A (19,8% versus 32,6%; $p = 0,049$). Les leucopénies (leucocytes $< 2000/\text{mm}^3$) étaient plus fréquentes dans le bras A (28,6% versus 9,8%; $p = 0,001$). Cette étude a montré que l'utilisation du MMF en association avec le tacrolimus chez des patients transplantés hépatiques de novo permet l'arrêt précoce des corticoïdes (dès J1 après la transplantation) sans risque ajouté de rejet ou de perte du greffon, avec un bénéfice sur le diabète.

Commentaires

Une méta-analyse d'études randomisées sur une immunosuppression permettant d'éviter les corticoïdes a été publiée en 2008, montrant un faible risque de rejet et un bénéfice sur les risques cardiovasculaires mais recommandant la réalisation d'une étude pros-

pective multicentrique (1). Cette étude conçue dans ce sens est aussi positive. Cela pourrait actuellement avoir de l'importance, notamment pour les patients transplantés au score de MELD élevé (≥ 30) et à haut risque de complications comme les infections et le diabète. L'étude ne permet pas de conclure sur l'utilisation systématique du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour optimiser la dose de MMF par rapport à une dose fixe de 2 g/j (très probablement du fait d'un faible effectif et de l'absence de compliance des investigateurs à l'application du STP). L'optimisation de la dose demeure intéressante, du moins pour un certain groupe de patients à risque (2).

F. Saliba, hôpital Paul-Brousse, Villejuif

1. Segev DL, Sozio SM, Shin EJ et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14: 512-25.

2. Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J et al. Corticosteroid-sparing and optimization of mycophenolic acid exposure in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus: a randomized, multi-center study. *Transplantation* 2016;100(8):1705-13.

Humoralité et transplantation pulmonaire

En 2016, 4 articles importants sont venus enrichir nos connaissances. Deux confirment le rôle délétère des anticorps anti-HLA de novo dirigés contre le greffon (dnDSA [*Donor specific antigens*]) en transplantation pulmonaire. J. Le Pavec et al. (1) ont ainsi montré que, parmi les 61% de patients développant des DSA durant la première année post-TP, le risque de mortalité est significativement plus élevé en cas de *Median Fluorescence Intensity* (MFI) supérieure à 3000, et ce à la fin du premier mois post-transplantation pulmonaire (TP) [HR = 2,71; IC₉₅: 1,34 à 5,47; $p < 001$]. L'équipe de Toronto, après avoir institué une stratégie efficace pour les DSA préformés, insiste aussi sur les dnDSA (2). Leur incidence est un peu moindre, mais la survenue d'une dysfonction chronique du greffon est 2 fois plus élevée, particulièrement si les dnDSA sont dirigés contre les antigènes HLA DQ. En analyse multivariée, le nombre de mismatch DQ, ainsi que le sexe masculin et le recours à une procédure ex vivo étaient associés à la survenue de dnDSA. A. Roux et al. (3) montrent que 10,7% des patients de leur cohorte vont développer un rejet aigu

humoral (AMR) dans un délai médian de 120 jours (24-349) post-TP. Malgré un traitement multimodal classique, leur pronostic est réservé. Un AMR est en effet un facteur de risque de CLAD (HR = 8,7) et de perte de greffon (HR = 7,56). Le nombre de DSA et la MFI du DSA immunodominant sont plus élevés dans le groupe AMR.

Commentaire

Ce mauvais pronostic justifie de détecter précocement les dnDSA et de développer des stratégies de prévention du rejet humoral. À ce titre, la publication

du consensus de l'ISHLT (4) sur le rejet humoral en TP favorisera la mise en place d'indispensables protocoles multicentriques.

F. Parquin, hôpital Foch, Suresnes

1. Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L et al. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(9):1067-77.
2. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(5):596-606.
3. Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S et al. *Am J Transplant* 2016;16(4):1216-28.
4. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C et al. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(4):397-406.

F. Saliba déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Astellas, Gilead, Abbvie, MSD, Basilea, Baxter.

F. Parquin n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

**Notre NOUVEAU
PORTAIL
SCIENTIFIQUE
vous attend...**

**Tous
vos contenus
personnalisés
en 1 clic !**

www.edimark.fr



NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ