

Influence d'une induction par unique et haute dose intra-opératoire de sérum anti-lymphocytaire (r-ATG) en transplantation hépatique adulte : résultats à un an d'une étude randomisée, contrôlée et conduite par l'investigateur

Kevin Ackenine¹, Samuele Iesari^{1,2}, Maxime Foguene¹, Chantal De Reyck¹, Eliano Bonaccorsi Riani¹, Olga Ciccarelli¹, Laurent Coubeau¹, Quirino Lai³, Mina Komuta⁴, Pierre Gianello⁵, Jan Lerut¹

Promoteur: Pr. Jan Lerut



INTRODUCTION

Les résultats de la transplantation d'organe à long terme restent compromis par un taux toujours élevé de complications liées à l'immunosuppression (IS). C'est pourquoi la minimisation de l'IS, et à terme, la tolérance clinique du greffon, se présentent comme des perspectives d'avenir. Les traitements d'induction influenceraient positivement l'obtention d'une tolérance. Jusqu'à ce jour, aucune étude prospective, randomisée, contrôlée, n'a été rapportée concernant l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire en tant que thérapie d'induction en transplantation hépatique adulte (TRH).

OBJECTIF

Évaluer l'influence d'un traitement inducteur par sérum polyclonal anti-lymphocytaire (r-ATG) (Grafalon®, Neovii) associée à une monothérapie au tacrolimus (Prograf®, Astellas) en TRH.

MÉTHODE

Étude prospective, randomisée, contrôlée et conduite par l'investigateur ayant inclus 206 patients adultes (>15 ans) transplantés d'un foie. L'étude compare l'utilisation d'une IS par monothérapie au tacrolimus (TAC; n=109) à l'administration d'une unique et haute dose intra-opératoire de r-ATG (9mg/kg) suivie d'une monothérapie au tacrolimus (TAC-ATG; n=97). Tous les patients ont bénéficié d'un même suivi clinique, biochimique et histologique, comprenant une biopsie protocolaire à 7 jours, 6 mois et 12 mois post-TRH. Les rejets cellulaires aigus ont été traités lors de la concordance de score histologique (score de Banff > 5) et biochimique (majoration de deux facteurs parmi la bilirubine, le taux de plaquettes et l'éosinophi-

lie). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réduction de l'immunosuppression à une monothérapie au tacrolimus endéans 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires furent la survie du patient et du greffon ainsi que l'incidence de rejets cellulaires aigus.

RÉSULTATS

À un an, 79 (96.3%) des 81 patients TAC-ATG et 101 (99.0%) des 102 patients TAC étaient exemptés de stéroïdes (p=0.585); 28 (34.6%) des patients TAC-ATG et 31 (30.4%) des TAC étaient sous double immunosuppression (p=0.633). La survie à un an des patients du groupe TAC-ATG et TAC étaient respectivement de 84% et 92% (p=0.260). La survie à un an du greffon du groupe TAC-ATG et TAC était respectivement de 76% et 90% (p=0.054). En dépit de moins de rejets modérés à sévères au 7^e jour (Banff 6-9) dans le groupe TAC-ATG (10.0% vs. 24.0% dans le groupe TAC, p=0.019), la proportion de patients présentant un rejet cliniquement pertinent (16.5% TAC-ATG vs. 22.0% TAC, p=0.379), de rejets sensibles aux stéroïdes (13.4% TAC-ATG vs. 17.4% TAC, p=0.448), de rejets résistants aux stéroïdes (2.1% TAC-ATG vs. 3.7% TAC, p=0.686) et de rejets chroniques (1.0% TAC-ATG vs. 0.9% TAC, p=1.000) était similaire.

CONCLUSION

À un an, une induction à base de r-ATG n'a pu significativement affecter la charge immunosuppressive, le taux de rejets traités, la survie du patient et du greffon. Des résultats à long terme sont nécessaires afin de déterminer l'influence de la r-ATG sur la charge immunosuppressive et sur l'induction d'une tolérance.

MOTS-CLÉS

Transplantation hépatique, immunosuppression, induction, antilymphocyte T globulines, rejet cellulaire aigu

Comparison of tacrolimus plus induction via intraoperative single high-dose of rabbit anti-T-lymphocyte globulins versus tacrolimus monotherapy in adult liver transplantation: 1-year results of an investigator-driven randomized controlled trial

BACKGROUND

The efficacy of anti-lymphocyte serum (ALS) induction remains inconclusive in liver transplantation (LT) due to poorly designed trials.

OBJECTIVE

To determine whether induction with ALS is superior to no induction in adult LT.

STUDY DESIGN

Randomized controlled trial including 206 adults (aged >15 years) and comparing tacrolimus monotherapy (TAC, n=109) versus tacrolimus plus intraoperative single high-dose (9 mg/kg) of rabbit anti-T-lymphocyte globulins (ATLG; n=97). All patients underwent similar follow-up, including biopsies scored according to the Banff classification. Graft rejection was considered clinically relevant and treated if pathologic and biochemical changes were consistent. The primary endpoint was minimization of immunosuppression to monotherapy; secondary endpoints included biopsy-proven rejection, clinical rejection, as well as patient (PS) and graft (GS) survival.

KEY WORDS

Adult liver transplantation, immunosuppression, induction, anti-T-lymphocyte globulins, tacrolimus, rejection

RESULTS

At 1 year, 79 (96.3%) of the 81 ATLG patients and 101 (99.0%) of the 102 TAC patients were steroid-free (p=0.585); 28 (34.6%) ATLG and 31 (30.4%) TAC patients were on double-therapy immunosuppression (p=0.633). One-year PS and GS of ATLG and TAC patients were 84% and 92% (p=0.260) and 76% and 90% (p=0.054), respectively. Though there were significantly fewer moderate-to-severe rejections (Banff 6-9) on Day 7 in the ATLG group than in the TAC group (10.0% vs. 24.0%, p=0.019), the cumulative proportion of patients experiencing clinically relevant rejection (16.5% ATLG vs. 22.0% TAC, p=0.379), steroid-sensitive rejection (13.4% ATLG vs. 17.4% TAC, p=0.448), steroid-resistant rejection (2.1% ATLG vs. 3.7% TAC, p=0.686), and chronic rejection (1.0% ATLG vs. 0.9% TAC, p=1.000) was similar in both groups.

CONCLUSIONS

ATLG induction did not significantly impact immunosuppressive load, treated rejection, PS, and GS at 1 year following LT. Long-term results are required to assess the possible benefits of ATLG on immunosuppressive load and tolerance induction.

AFFILIATIONS

- 1 Unité de Transplantation Abdominale Starzl, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
- 2 Département de Biotechnologie et de Sciences cliniques appliquées, Université de L'Aquila, L'Aquila, Italie.
- 3 Département de Chirurgie Générale et transplantation d'organe, Université La Sapienza, Rome, Italie.
- 4 Département d'anatomopathologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
- 5 Pôle de chirurgie expérimentale et transplantation, Institut de recherche expérimentale et clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.