

# Quelles sont les indications actuelles de l'induction par les anticorps anti-lymphocyte polyclonaux en transplantation rénale ?

Ch. Legendre

Service de néphrologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Les anticorps anti-lymphocyte polyclonaux sont utilisés en transplantation rénale depuis une trentaine d'années, essentiellement en traitement d'induction<sup>1</sup>. Il en existe plusieurs préparations disponibles qui varient selon le type d'animal utilisé (lapin ou cheval), la nature de la source d'antigènes (thymus, lignée lymphocytaire T ou lymphoblastes), la dose ainsi que les conditions de préparation industrielle et donc les lots. Leur mode d'action est soit dépendant du fragment Fc (lyse dépendant du complément, ADCC), soit indépendant du fragment Fc (activation cellulaire, apoptose, modulation ou activation incomplète).<sup>2</sup> Utilisés en traitement d'induction, ils diminuent significativement l'incidence du rejet aigu mais le bénéfice à long-terme est soit discuté, soit réel mais modeste de l'ordre de 5%.<sup>1</sup> Leur utilisation est très variable que ce soit dans la littérature de transplantation ou dans la pratique courante. Cette variabilité concerne les indications, les doses administrées, la durée du traitement et les critères d'adaptation des doses.

G. Mourad et coll. dans ce numéro de *Néphrologie* rapportent les résultats d'une étude comparant l'administration d'une dose fixe et quotidienne de Thymoglobuline® à une dose adaptée au taux de lymphocytes CD3 circulants mesurés par cytométrie de flux. Cette étude comporte certes quelques biais méthodologiques mais elle a le mérite de refléter parfaitement les préoccupations actuelles en matière d'utilisation des anticorps polyclonaux et d'apporter certains éléments de réponse. D'après cette étude, l'administration adaptée au taux de lymphocytes CD3 circulants entraîne une moindre consommation quotidienne et globale de Thymoglobuline®, une lymphopénie comparable en intensité et en durée, une efficacité équivalente en terme de prévention du rejet aigu et enfin un coût moindre prenant en compte le coût du monitoring immunologique.

Il est intéressant de remarquer tout d'abord que la dose de Thymoglobuline® choisie dans le groupe bénéficiant d'une administration fixe n'est pas du tout celle recommandée par le fabricant qui est de 2,5 mg/kg/j, mais qu'elle est en moyenne de 0,8 mg/kg/j soit environ trois fois plus faible. La dose moyenne de Thymoglobuline® dans le groupe bénéficiant de l'administration adaptée aux lymphocytes CD3 circulants est quant à elle de 0,60 mg/kg/j soit environ quatre fois plus basse que la dose recommandée par le fabricant mais seulement 0,25 fois plus basse que la dose du groupe administration fixe. Il n'est donc pas très surprenant que les caractéristiques à court terme de la lymphopénie induite dans les deux groupes soient similaires de même que les critères d'efficacité et de toxicité.

D'autres études<sup>1</sup> ont également montré que l'adaptation des doses d'anticorps anti-lymphocyte polyclonaux quelqu'en soient les modalités permet de diminuer les risques de surimmunosuppression et le coût global sans pour autant diminuer l'efficacité. Il convient d'insister cependant sur l'extrême variabilité des critères d'adaptation tant en ce qui concerne les marqueurs lymphocytaires (lymphocytes totaux, lymphocytes CD2, CD3) que le degré de lymphopénie recherché (10-20% du taux pré-traitement, lymphocytes à 100, 50, 10/mm<sup>3</sup>, lymphocytes CD3 à 100, 50, 10/mm<sup>3</sup>). Aucune recommandation simple ne peut donc être édictée au vu des données de la littérature et ce, d'autant que les autres composantes du traitement immunosuppresseur sont variables d'une étude à l'autre.

Cette tendance à la diminution des doses va de pair avec une tendance à la diminution de la durée d'administration de ces anticorps qui, au maximum, peut être réduite à une seule injection ! Ceci témoigne à l'évidence d'une amélioration de la qualité globale de l'immunosuppression (nouvelles molécules, meilleure utilisation des anciennes molécules) et de la prévention des infections opportunistes. En poursuivant plus loin le raisonnement, il convient de discuter le bien fondé de l'administration de ces anticorps à tous les patients, de préciser les solutions alternatives et de définir les sous-groupes de patients qui continuent à bénéficier de ces anticorps.

Le bénéfice en terme de prévention du rejet aigu est réel mais le bénéfice à long terme est lui beaucoup plus discuté et s'il existe, il est modéré de l'ordre de 5%.<sup>1</sup> Il importe donc de comparer ce bénéfice aux inconvénients des anticorps polyclonaux en terme de morbidité (abord vasculaire, maladie sérique) et de surcoût (produit lui-même et prolongation d'hospitalisation). Une alternative intéressante et de plus en plus utilisée consiste à utiliser non plus tant les anticorps monoclonaux anti-CD3<sup>3</sup> dont la tolérance est mauvaise que les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2<sup>4</sup> qui outre leur mode d'action plus spécifique, offrent un profil de tolérance excellent, des modalités d'administration très simplifiées et une efficacité bien démontrée. Ceci a été démontré dans des populations de patients à faible risque immunologique. Le problème du surcoût reste quant à lui entier !

En revanche, les anticorps polyclonaux apportent toujours à l'heure actuelle un bénéfice significatif dans plusieurs sous-groupes de patients : patients immunisés, patients africains-américains, transplantations itératives, reprise retardée de fonction, transplantations pédiatriques, transplantations rein-pancréas. Il

est important également de souligner une nouvelle approche qui pourrait présenter un intérêt non négligeable si toutefois elle est validée. En effet, l'utilisation d'anticorps anti-lymphocyte polyclonaux pourraient permettre d'éviter le recours aux stéroïdes comme ceci a été récemment suggéré en transplantation rein-pancréas<sup>5</sup>.

Au total, l'utilisation des anticorps anti-lymphocyte polyclonaux diminue à l'évidence chez les patients à faible risque mais reste le traitement de choix dans toutes les situations à risque immunologique ou de reprise retardée de fonction. L'effet d'épargne de stéroïdes pourrait constituer une nouvelle indication.

#### Adresse de correspondance :

Christophe Legendre  
Service de néphrologie  
Hôpital Saint-Louis  
1, av. C.-Vellefaux  
75010 Paris



## Références

1. Maes BD, Vanrenterghem YF. Induction with polyclonal antibodies. *Curr Opin in Organ Transplant* 1999; 4: 305-11.
2. Genestier L, Fournell S, Flacher M, Assossou O, Révillard JP, Bonnefoy-Bérad N. Induction of Fas (Apo-I, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antilymphocyte globulins. *Blood* 1998; 91: 2360-8.
3. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Induction with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin in Organ Transplant* 1999; 4: 312-7.
4. Maes BD, Vanrenterghem YF. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2824-6.
5. Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Karam G, Souillou JP. Low incidence of kidney rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation after antithymocyte globulin induction and in the absence of corticosteroids: results of a prospective study in 28 consecutive cases. *Transplantation* 2000; 69: 1505-8.