

Globulines antilymphocytaires à faibles doses en transplantation rénale : intérêt d'un protocole d'administration intermittente

G. Mourad, P. Portales², V. Garrigue, A. Djamali, C. Bouloux, G. Chong et J. Clot²

¹ Service de néphrologie, dialyse et transplantation, Hôpital Lapeyronie, Montpellier;

² Laboratoire d'immunologie, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Résumé • Summary

Bien que les globulines antilymphocytaires soient utilisées depuis plus de trente ans dans la prévention du rejet aigu en transplantation rénale, la durée du traitement et la dose optimale ne sont pas clairement définies.

Nous avons comparé deux protocoles d'utilisation de la thymoglobuline (ATG-M) (Imtix-Sangstat, Lyon, France) en prévention du rejet : groupe ATG quotidien (n = 32) où les patients recevaient 50 à 75 mg/jour d'ATG-M et groupe ATG intermittent (n = 24) où les patients recevaient 50 à 75 mg/j pendant trois jours, puis des perfusions intermittentes (une lorsque le taux de lymphocytes T CD3⁺, mesuré par cytométrie de flux, dépassait 10/mm³). Les deux groupes recevaient des stéroïdes, de l'azathioprine et de la ciclosporine.

La déplétion lymphocytaire T induite par l'ATG-M était similaire dans les deux groupes : la lymphocytopenie était constatée dès J1 postopératoire ; elle était maximale entre J3 et J8. Ensuite, après l'arrêt de l'ATG-M (11-12 jours) le taux des lymphocytes T commençait à augmenter mais les patients restaient lymphopéniques au 20^e jour post-transplantation. La dose cumulée d'ATG-M (361 ± 105 vs 556 ± 119 mg/patient) et la dose quotidienne moyenne (0,60 ± 0,17 vs 0,80 ± 0,14 mg/kg/j) étaient significativement plus faibles dans le groupe ATG intermittent (p = 0,0001 et 0,0006). La durée moyenne de traitement était de 12 ± 3 vs 11 ± 2,5 jours dans les groupes intermittent et quotidien respectivement. En moyenne, les patients recevaient une perfusion d'ATG-M/jour dans le groupe quotidien et une perfusion tous les 1, 6 jours dans le groupe intermittent (p = 7 × 10⁻⁷). Nous n'avons observé aucune différence en ce qui concerne le nombre de rejets aigus, la fonction rénale ou les effets secondaires de l'ATG-M. En ne prenant en compte que le coût du traitement par ATG-M, le protocole intermittent permet de réaliser une économie de l'ordre de 5500 F/patient.

L'administration de faibles doses d'ATG-M, adaptées en fonction du nombre de lymphocytes T circulants, nous semble donc une méthode efficace et avantageuse en transplantation rénale. Ce protocole pourrait être particulièrement indiqué en cas de retard de fonction car chez ces patients, l'introduction précoce de la ciclosporine n'est pas souhaitée afin de ne pas aggraver et/ou prolonger l'insuffisance rénale post-transplantation.

Mots clés : Thymoglobuline - Faibles doses - Transplantation rénale.

Background: despite the long history of use of antithymocyte globulins (ATG) in renal transplantation, ideal doses and duration of ATG administration based on the monitoring of T lymphocytes have yet to be defined.

Methods: two immunosuppressive regimens based on low dose rabbit ATG (thymoglobuline, Imtix-Sangstat, Lyon-France) were assessed during the first year post-transplant: daily ATG (n = 32) where 50 mg of ATG were given every day and Intermittent ATG (n = 24) where similar doses of ATG were given for the first three days and then intermittently only if CD3⁺T lymphocytes (measured by flow cytometry) were > 10/mm³. Both groups received steroids, azathioprine and cyclosporin A (CsA).

Results: ATG-induced depletion was similar for PBL and T cells in both groups: it began at day one post-transplant, was submaximal at day 3 and reached maximum intensity between days 6 and 8 from which time cell counts progressively increased. However, T cell depletion was still present at day 20. The total ATG dose per patient (361 ± 105 vs 556 ± 119 mg/patient) and the mean cumulative daily dose of ATG (0,60 ± 0,17 vs 0,80 ± 0,14 mg/kg/d) were significantly lower in the IATG group (p=0,0001, and 0,0006 respectively). The overlap of ATG and CsA treatment was 6,7 ± 3 vs 7,4 ± 4,3 days (p=ns) and the mean duration of ATG therapy was 12 ± 3 vs 11 ± 2,5 days in the IATG and DATG groups respectively (p=ns). ATG were given in an average of one dose every 1, 6 days in the IATG group compared to one dose daily in the DATG group (p=7 × 10⁻⁷). There was no significant difference in renal graft function, the number of acute graft rejections or ATG related side effects and complications. Despite daily immunological follow-up, there was a net saving of 920 \$/patient in the cost of treatment in the intermittent ATG group.

Conclusion: Intermittent ATG had the advantage of a reduction in the dose of ATG and in the cost of treatment while offering similar T cell depletion and effective immunosuppression. This approach could be proposed as an induction protocol, particularly for patients with poor graft function in whom CsA introduction has to be delayed.

Key words: Antithymocyte globulins - Low-doses - Renal transplantation.

● Abréviations

ATG : globulines antithymocytes
ALG : globulines antilymphocytes
ATG-M : ATG-Mérieux (thymoglobuline)
CsA : ciclosporine

CMV : cytomégalovirus
ATG-I : administration intermittente d'ATG-M
ATG-Q : administration quotidienne d'ATG-M

■ Introduction

Les globulines anti-thymocytes (ATG), anti-lymphocytes ou anti-lymphoblastes (ALG) sont des solutions d'immunoglobulines avec une activité anti-lymphocytaire importante, obtenues par l'immunisation de lapins ou de chevaux contre les thymocytes, les lymphocytes ou les lymphoblastes humains.¹ Il s'agit d'anticorps polyclonaux, dirigés contre de très nombreux épitopes lymphocytaires : CD2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11a, 16, 18, 28, 38, 40, 44, 45 et TCR $\alpha\beta$.² Leur activité immunosuppressive puissante est due à plusieurs mécanismes dont le plus important est la déplétion lymphocytaire, mais l'opsonisation et la modulation antigénique jouent probablement un rôle.³ En transplantation rénale, les anticorps polyclonaux sont utilisés dans la prévention du rejet aigu⁴ ou le traitement du rejet cortico-résistant.⁵

La thymoglobuline (ATG-M) (Imtix-Sangstat, Lyon, France) est un anticorps polyclonal de lapin communément utilisé en France, surtout dans le cadre de protocoles immunosuppresseurs séquentiels où l'introduction de la ciclosporine (CsA) est retardée de quelques jours, afin de prévenir le retard de reprise de fonction du greffon. En général, l'ATG-M est administrée quotidiennement pendant dix à quinze jours. Ce mode d'administration est efficace en terme de prévention du rejet aigu, mais il s'accompagne d'effets secondaires non négligeables communs à tous les ALG : réactions d'intolérance, leucothrombopénie, infections à cytomégalovirus (CMV), complications néoplasiques.⁶⁻⁸ Comme la demi-vie d'élimination de l'ATG-M est longue⁹ et leur effet biologique prolongé,¹⁰ plusieurs auteurs ont proposé de réduire la dose quotidienne d'ATG-M^{11,12} afin d'éviter les complications et réduire le coût du traitement,

Dans cette étude, nous rapportons notre expérience d'utilisation de faibles doses d'ATG-M, en comparant un protocole d'administration quotidienne à une administration intermittente, basée sur la surveillance du nombre de lymphocytes T circulants par cytométrie de flux. Notre but était de savoir si l'administration intermittente provoquait une déplétion lymphocytaire similaire à une administration quotidienne et si ce protocole intermittent était suffisant pour prévenir les crises de rejet.

■ Patients et méthodes

● Patients

Il s'agit d'une étude prospective non randomisée incluant cinquante-six receveurs de rein de cadavre, transplantés dans notre centre entre janvier 1995 et janvier 1997. Étaient exclus les receveurs de rein de donneur vivant et les receveurs immunisés (> 50% d'anticorps anti-HLA). Après information, les patients avaient le choix entre le protocole conventionnel qui consistait en l'administration quotidienne d'ATG-M pendant dix jours (groupe ATG-Q ; 32 patients), et le protocole expérimental qui consistait à administrer l'ATG-M en fonction du nombre de lymphocytes T, mesuré

régulièrement par cytométrie de flux (groupe ATG-I ; 24 patients). Dans les deux groupes, l'ATG-M était associée à l'azathioprine, la CsA et les stéroïdes. Tous les patients ont été suivis au moins pendant la première année post-transplantation.

● Traitement immunosuppresseur

Le protocole immunosuppresseur était une quadruple immunosuppression séquentielle. Une injection intra-veineuse de 500 mg de méthyprednisolone était effectuée lors de l'intervention chirurgicale; dès le lendemain, les patients recevaient 20 mg de prednisolone par jour pendant six mois, cette dose étant progressivement diminuée afin d'aboutir à 10 mg par jour à la fin de la première année. L'azathioprine était administrée à la dose de 2 mg/kg/j pendant trois mois puis 1 mg/kg/j jusqu'à la fin du sixième mois, date à laquelle ce médicament était arrêté. La CsA était introduite lorsque le taux de créatininémie atteignait 250 $\mu\text{mol/l}$. La dose d'attaque était de 3 à 5 mg/kg/j, avec adaptation en fonction des taux sanguins résiduels, les ciclosporinémies désirées étant de 200 à 250 ng/ml le premier mois, 150 à 200 ng/ml jusqu'à la fin du troisième mois, 100 à 150 ng/ml jusqu'à la fin du sixième mois, et aux alentours de 100 ng/ml au long cours.

L'ATG-M était perfusée avant la transplantation, à la dose de 50 mg (ou 75 mg si le poids du receveur est > 70 kg) dans 500 ml de glucosé 5% pendant 6 à 8 heures. Les perfusions suivantes étaient effectuées le matin, après les prélèvements sanguins. Bien que le fabricant recommande d'utiliser une dose de 2,5 mg/kg/j, nous avons utilisé des faibles doses, des études préliminaires nous ayant montré que ces faibles doses étaient capables d'induire une déplétion lymphocytaire profonde.¹⁰ Dans le groupe ATG-Q, les patients recevaient l'ATG-M quotidiennement, pendant dix à douze jours. Dans le groupe ATG-I, les patients recevaient une perfusion par jour pendant trois jours; par la suite, des perfusions supplémentaires étaient effectuées lorsque le taux de lymphocytes T CD3⁺ était supérieur à 10/mm³. Ce seuil (10 CD3⁺/mm³) était choisi en fonction des données de la littérature et de notre expérience personnelle, où nous avons observé que l'incidence du rejet aigu était quasi nulle lorsque les lymphocytes CD3⁺ étaient inférieurs à 10/mm³. Dans les deux groupes, l'ATG-M était arrêtée lorsque la ciclosporinémie résiduelle atteignait 100 à 150 ng/ml. Ainsi, la durée du traitement était relativement variable, fonction de l'introduction de la CsA, elle-même dépendante de la vitesse d'amélioration de la fonction rénale.

● Fonction rénale

La fonction rénale était surveillée quotidiennement par la diurèse, la créatininémie et la protéinurie. L'insuffisance rénale post-transplantation était définie par l'absence d'amélioration de la fonction rénale, nécessitant au moins une séance d'hémodialyse.

● Rejet aigu

Le rejet aigu était diagnostiqué par les critères cliniques et biologiques habituels (ascension de la créatinémie égale ou supérieure à 20%) et confirmé par une biopsie rénale. Les épisodes de rejet étaient traités par trois bolus de 500 mg de méthyl-prednisolone, avec reprise d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j. Les rejets aigus cortico-résistants et les seconds épisodes de rejet aigu étaient traités par l'anticorps monoclonal OKT3.

● Surveillance immunologique

Le nombre de lymphocytes totaux était mesuré par un automate d'hématologie (Coulter counter) et les lymphocytes CD2⁺ et CD3⁺ par cytométrie de flux (FACScan, Becton Dickinson) avec des anticorps monoclonaux fluorescents anti-CD2⁺ (FITC, Immunotech) et anti-CD3⁺ (PE, Immunotech) sur le même prélèvement sanguin. Les mesures étaient effectuées à 7 heures du matin, à jeun, avant la perfusion d'ATG-M, tous les deux jours jusqu'au vingtième jour post-transplantation.

● Surveillance virale et infectieuse

La surveillance du CMV était systématique chez tous les patients avec détermination du séro-diagnostic chez le donneur et le receveur et surveillance de l'antigénémie pp 65. Des cultures du CMV dans le sang et les urines étaient effectuées lors des épisodes fébriles. Les patients CMV négatifs recevant un greffon CMV positif bénéficiaient d'un traitement prophylactique par ganciclovir IV pendant quatorze jours. Les infections à CMV étaient traitées dès que le nombre de noyaux CMV⁺ dépassait $10^2 \times 10^5$ leucocytes. Des urocultures étaient effectuées une fois par semaine. Les hémocultures, les urocultures et les cultures des cathéters ou d'autres éléments biologiques étaient effectuées en fonction du contexte clinique.

● Surveillance hématologique

Une numération formule sanguine était effectuée quotidiennement chez tous les patients. Les leucopénies (globules blancs $\leq 3000/\text{mm}^3$) et/ou les thrombopénies (plaquettes $\leq 100\,000/\text{mm}^3$) étaient traitées par une réduction ou un arrêt de l'azathioprine.

● Coût du traitement

Le coût du traitement par ATG-M ainsi que celui de la surveillance immunologique par cytométrie de flux était calculé pour chaque patient et comparé entre les deux groupes. Nous avons aussi comparé la durée de l'hospitalisation initiale.

● Analyse statistique

Les données concernant le traitement par ATG-M et par CsA, la surveillance des ciclosporinémies et le coût du traitement

étaient comparés par le test de Wilcoxon. Le test exact de Fisher était utilisé pour comparer le nombre de patients dans chaque groupe souffrant d'insuffisance rénale aiguë, de rejet, d'infection ou d'incident hématologique. La déplétion en lymphocytes totaux, lymphocytes CD2⁺ et CD3⁺ était comparée par l'analyse de variance. La corrélation entre les cellules CD2⁺, CD3⁺ et les lymphocytes totaux était étudiée par le test de Spearman. Ces analyses statistiques étaient effectuées en utilisant le logiciel SAS (SAS Institute INC Cary, NC).

■ Résultats

● Caractéristiques générales des deux groupes

Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne l'âge, le sexe, les compatibilités HLA, le nombre de retransplantations, ou les durées d'ischémie froide (tableau I).

Tableau I : Caractéristiques des patients; traitement immunosuppresseur et coût du traitement par ATG-M dans les deux groupes.

	ATG-Q	ATG-I	P
Nombre de patients	32	24	
Age (années)	43,6 ± 4	47,8 ± 13	NS
Sexe (M/F)	19/13	12/12	NS
Poids (kg)	66 ± 12	60,5 ± 11	NS
Nombre de retransplantations	5	6	NS
Compatibilités HLA	3,3 ± 1,1	3,5 ± 0,7	NS
Dose cumulée d'ATG-M(mg/pt)	556 ± 119	361 ± 105	0,0001
Dose quotidienne cumulée (mg/kg/j)	0,80 ± 0,14	0,60 ± 0,17	0,0006
Durée moyenne du traitement par ATG-M	11 ± 2,5	11,6 ± 3,2	NS
Nombre moyen de perfusions ATG-M	11 ± 2,5	7 ± 2,5	0,0001
Date d'introduction de la CsA	7,2 ± 4	6,9 ± 8	NS
Première dose CsA (mg/kg/j)	4,1 ± 1,3	4,8 ± 1,6	NS
Dose CsA à la sortie (mg/kg/j)	6,9 ± 2,4	7,1 ± 2,4	NS
Chevauchement ATG-M-CsA (jours)	7,4 ± 4,3	6,7 ± 3	NS
Coût de l'ATG-M (FFR)	14 950	9490	0,0001
Coût de l'ATG-M+ surveillance (FFR)	16 550	11 090	0,0001

● Traitement par ATG-M

La dose cumulée d'ATG-M par patient était significativement plus basse dans le groupe ATG-I (361 ± 105 vs 556 ± 119 mg/patient; $p < 0,0001$). Le nombre de perfusions quotidiennes était également plus faible dans le groupe ATG-I ($7,3 \pm 2,3$ vs $11 \pm 2,4$ perfusions/patient; $p < 0,0001$). Enfin, la durée du traitement par ATG-M était similaire dans les deux groupes ($12 \pm 3,3$ vs $11 \pm 2,5$ jours) (tableau I).

● **Déplétion lymphocytaire**

La lymphocytopenie induite par l'ATG-M était similaire dans les deux groupes. En effet, dès J3, les lymphocytes totaux, les cellules CD2⁺ et CD3⁺ étaient respectivement dans le groupe ATG-I vs ATG-Q : 112 ± 66 vs 214 ± 188 ; 15 ± 14 vs 38 ± 59 ; 11 ± 11 vs 30 ± 50/mm³. La lymphocytopenie était maximale entre J6 et J10, date à partir de laquelle les sous-populations lymphocytaires commençaient à augmenter progressivement. A J20, le nombre de lymphocytes totaux, de cellules CD2⁺ et CD3⁺ était encore significativement inférieur au taux pré-opératoire : 234 ± 195 vs 245 ± 125 ; 82 ± 104 vs 103 ± 86 ; 74 ± 96 vs 96 ± 80/mm³ dans les groupes ATG-Q et ATG-I respectivement (fig. 1). Le coefficient de corrélation moyenne entre les cellules CD2⁺ et

CD3⁺ (0,88 et 0,89), entre les cellules CD2⁺ et les lymphocytes totaux (0,75 et 0,50) et entre les cellules CD3⁺ et les lymphocytes totaux (0,77 et 0,47) dans les groupes ATG-I et ATG-Q respectivement était très élevé (test de Spearman). En utilisant la même analyse statistique, nous avons déterminé qu'un nombre de CD3⁺ de 10/mm³ correspond approximativement à un nombre de lymphocytes totaux de 120/mm³, et ce quel que soit le traitement (ATG-I ou ATG-Q). Ces résultats permettent de considérer que la surveillance de la seule sous-population CD3⁺ est un marqueur fiable et suffisant pour suivre l'évolution de la déplétion lymphocytaire.

● **Traitement par CsA**

L'introduction de la CsA dépendait, dans notre protocole, de la vitesse de récupération de la fonction rénale. La CsA a été introduite dans un délai comparable entre les deux groupes (6,9 ± 8 vs 7,2 ± 4 jours post-opératoires dans les groupes ATG-I et ATG-Q respectivement). La première dose de CsA et la dose de CsA à la sortie des patients était similaire dans les deux groupes. Enfin, le chevauchement entre le traitement par la CsA et le traitement par ATG-M était similaire dans les deux groupes : 6,7 ± 3 et 7,4 ± 4,3 jours dans le groupe ATG-I et ATG-Q ; p = 0,6 (tableau I).

● **Fonction rénale**

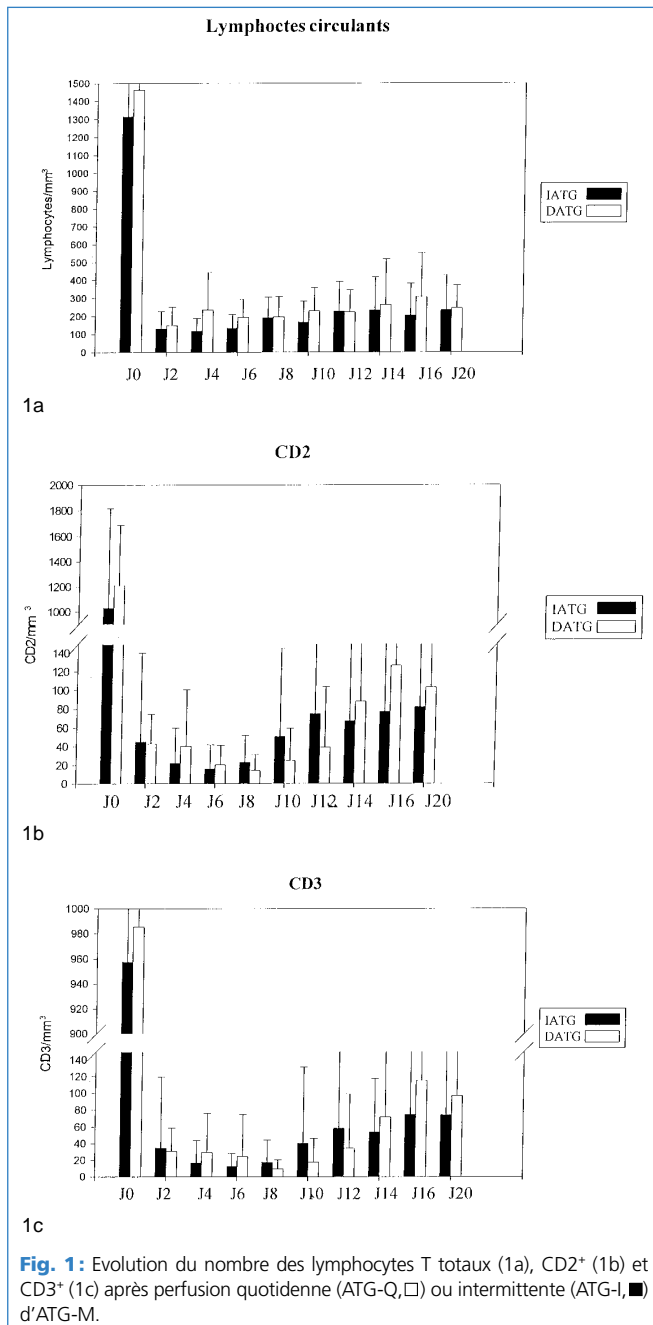
La créatininémie au moment de l'arrêt de l'ATG-M n'était pas significativement différente (194 ± 185 vs 260 ± 244) dans les deux groupes ATG-I et ATG-Q. Le chiffre plus élevé de créatininémie dans le groupe ATG-Q est dû à des épisodes de néphrotoxicité aiguë réversible de la CsA chez trois patients. La créatininémie le jour de la sortie (122 ± 27 vs 148 ± 51 mcmmol/l) et à un an (121 ± 35 vs 135 ± 38 mcmmol/l) était similaire dans les deux groupes. Quatre épisodes d'insuffisance rénale aiguë post-transplantation ont été observés dans chaque groupe (p: NS). Comme la fonction rénale post-transplantation est comparable dans les deux groupes, nous pouvons considérer que la différence dans la quantité d'ATG administrée à chaque groupe est due essentiellement à un effet d'épargne d'ATG-M dû à l'administration intermittente et non à une différence dans la récupération de la fonction rénale.

● **Rejet aigu**

Six épisodes de rejet aigu ont été observés dans le groupe ATG-Q et quatre dans le groupe ATG-I. Aucun épisode n'est survenu pendant le traitement par ATG-M. Tous les épisodes ont été observés entre le quatorzième et le centième jour post-transplantation, et tous ont été sensibles aux corticostéroïdes. Durant la première année post-transplantation, un patient est décédé dans chaque groupe (une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* et un accident vasculaire cérébral); un patient du groupe ATG-Q a perdu son greffon au deuxième mois (thrombose de l'artère rénale).

● **Infections à CMV**

Trois patients dans le groupe ATG-I et quatre dans le groupe ATG-Q ont reçu un greffon CMV positif alors qu'ils étaient CMV négatifs. Tous ont reçu une prophylaxie par ganciclovir. Sept



épisodes d'infection active à CMV (antigénémie positive) dans le groupe ATG-I et quatorze épisodes dans le groupe ATG-Q (29 % vs 43 %; p: NS) ont été observés. Leur évolution a toujours été favorable sous traitement, sans localisation viscérale.

● Complications hématologiques

Nous n'avons pas observé de différence significative dans les épisodes de leucothrombopénie (16 vs 20, dans le groupe ATG-I et ATG-Q respectivement). Ces épisodes ont motivé la diminution ou l'arrêt temporaire de l'azathioprine, ce qui a permis la correction de la leucothrombopénie. Nous n'avons observé que deux épisodes de maladie sérique. L'administration de l'ATG-M n'a été interrompue chez aucun patient. Pour l'instant, nous n'avons observé aucun syndrome lymphoprolifératif et aucune tumeur maligne dans cette population.

■ Discussion

Introduits depuis plus de trente ans dans la panoplie des médicaments immunosuppresseurs, les ALG restent toujours d'actualité. En effet, avec le temps, différents travaux ont précisé leurs mécanismes d'action, leur efficacité et leurs complications. Parallèlement, la qualité de ces préparations biologiques s'est beaucoup améliorée, et avec la thymoglobuline nous possédons une solution régulièrement efficace, quel que soit le lot utilisé, avec peu d'effets secondaires. Malgré tous ces progrès, l'excès d'immunosuppression et le coût du traitement restent une préoccupation majeure des transplantateurs qui cherchent encore à trouver la dose minimale nécessaire et suffisante d'ATG. Notre étude démontre que de faibles doses d'ATG-M, administrées de façon intermittente en fonction du taux circulant de lymphocytes, sont capables d'induire une déplétion lymphocytaire aussi importante que les doses quotidiennes et de prévenir aussi efficacement les épisodes de rejet aigu.

L'administration des ATG en fonction des lymphocytes circulants n'est pas une idée nouvelle. En effet, dès 1976, Cosimi et coll. ont rapporté que les patients traités par les ATG de cheval (ATGAM) avaient une survie du greffon améliorée si la dose des ATGAM était ajustée, grâce au test des rosettes de mouton afin d'obtenir un taux de lymphocytes inférieur à 10% de la valeur pré-thérapeutique.¹³ Cependant, en 1984, Thomas et coll. ont souligné l'imprécision du test des rosettes de globules rouges de mouton, et suggéré l'utilisation des anticorps monoclonaux afin de surveiller le nombre des lymphocytes et les sous-populations lymphocytaires chez les patients traités par ATG.¹⁴ Le nombre cible de cellules T à atteindre sous traitement varie d'une étude à l'autre. Cosimi¹³ et Grinyo¹⁵ proposent d'ajuster le nombre de lymphocytes T à 10-20% du nombre pré-thérapeutique, alors que d'autres ont proposé des cibles de 100 lymphocytes/mm³, 50/mm³ ou même 10/mm³.¹⁶⁻¹⁹ Ces variations peuvent être expliquées par les différences des protocoles immunosuppresseurs, des expériences cliniques de chaque centre et du type d'ATG utilisé. Dans notre étude, la cible de 10/mm³ était très efficace dans la prévention des épisodes de rejet aigu; cependant, les infections virales, bien que diminuées, ne l'étaient pas de façon statistiquement significative. Il reste donc à démontrer si des cibles de 50 ou de 100 CD3⁺/mm³ ne seraient pas aussi efficaces dans la

prévention du rejet, tout en permettant d'observer moins d'infections virales.

Notre étude démontre que de très faibles doses d'ATG-M peuvent induire une lymphopénie profonde. Cette lymphopénie persiste au moins durant dix jours après l'arrêt du traitement. Pendant cette période de lymphopénie, la survenue d'un rejet aigu est peu probable. D'autres études ont utilisé de faibles doses d'ATG, sans ajustement en fonction des lymphocytes T. Olauson et coll.¹¹ et Mariat et coll.¹² ont utilisé des doses de l'ordre de 0,75 mg/kg/j dans le traitement du rejet corticorésistant; ces doses étaient aussi efficaces que les doses usuelles de 2,5 mg/kg/j. Avec de faibles doses et une administration intermittente de l'ATG-M, notre étude représente la dose la plus faible (0,6 mg/kg/j dans le groupe ATG I) employée comme prophylaxie du rejet aigu en transplantation rénale. L'efficacité de si faibles doses d'ATG-M n'est pas surprenante. En effet, Bunn et coll. ont démontré que la demi-vie de l'ATG-M est longue (28 jours).⁹ D'autre part, l'ATG-M est un anticorps polyclonal efficace, qui agit non seulement par déplétion lymphocytaire, mais également par modulation antigénique, inhibition de l'activation lymphocytaire spécifique de l'allo-antigène, inhibition de la costimulation et apoptose des lymphocytes B.²⁰

L'utilisation de faibles doses, avec administration intermittente, pourrait être avantageuse sur le plan pharmaco-économique. La durée d'hospitalisation est longue dans notre étude, car d'après le protocole, les sous-populations lymphocytaires étaient surveillées pendant vingt jours. Le prix du traitement est diminué, même si l'on prend en compte le prix de la surveillance des sous-populations lymphocytaires. Une économie de l'ordre de 5000.- Fr. par patient peut être obtenue par la simple diminution de la dose d'ATG. De plus, comme notre étude montre une corrélation très hautement significative entre les lymphocytes totaux, les lymphocytes CD2⁺ et CD3⁺, nous pouvons considérer que la surveillance de la seule population CD3⁺ (ou une simple numération lymphocytaire en l'absence de cytométrie de flux) est un marqueur de déplétion lymphocytaire fiable et suffisant, ce qui devrait encore réduire le coût de la surveillance. Enfin, des avantages secondaires comme la réduction de la fréquence des infections pourraient être obtenus; en effet, notre étude montre une diminution non significative de la fréquence des infections actives à CMV. Il est possible qu'une réduction significative du risque infectieux pourra être observée dans une étude incluant un plus grand nombre de patients avec une cible de lymphocytes T plus élevée.

Muller et coll. ont rapporté chez onze receveurs de greffe rénale que l'administration d'ATG Frésenius induisait des modifications des populations lymphocytaires qui persistaient pendant plusieurs années: déplétion persistante des populations CD4⁺, augmentation de la régénération de la sous-population CD8⁺.²¹ Nous sommes en train de déterminer si de telles modifications sont observées avec l'ATG-M utilisée à faible dose.

En conclusion, nos résultats démontrent que l'administration intermittente de faibles doses d'ATG-M, adaptées en fonction du nombre de lymphocytes T CD3⁺, est suffisante pour induire une déplétion lymphocytaire profonde. Ce type de protocole permet de réduire les coûts du traitement, tout en n'augmentant pas le risque de rejet aigu. Il est probable que cette attitude permettra également de démontrer une efficacité en terme de réduction des complications infectieuses. Bien que des études plus larges

soient nécessaires pour confirmer ces données, nous proposons que l'administration intermittente de faibles doses d'ATG-M soit proposée dans les protocoles séquentiels, en particulier chez les patients qui présentent une dysfonction précoce du greffon et chez lesquels l'introduction de la CsA doit en général être retardée.

Adresse de correspondance:

Pr G. Mourad
Service de néphrologie, dialyse et transplantation
Hôpital Lapeyronie
F-34295 Montpellier Cedex 5



Références

1. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995; 59: 1194-200.
2. Rebellato LM, Gross U, Berbanac KM, Thomas JM. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocyte globulins. *Transplantation* 1994; 57: 685-94.
3. Brent I. The mechanism of action of anti-lymphocyte serum/anti-thymocyte serum. In «A history of transplantation immunology». Picknett T, ed, Academic Press, 1997; 257.
4. Thomas F, Mendez-Picon G, Thomas J, Peace K, Flora R, Lee HM. Effect of antilymphocyte globulin potency on survival of cadaver renal transplants. Prospective randomised double-blind trial. *Lancet* 1977; 2: 671-5.
5. O'Donoghue DJ, Johnson RW, Mallick NP, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin treatment of steroid resistant rejection in renal allograft recipients immunosuppressed with cyclosporin A. *Transplant Proc* 1989; 21: 1736.
6. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT, Russell PS, Tolkoff-Rubin NE. Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1981; 31: 143-5.
7. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation* 1993; 56: 88-99.
8. Opelz G. Are post-transplant lymphomas inevitable ? (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1952-5.
9. Bunn D, Lea CK, Bevan DJ, Higgins RM, Hendry BM. The pharmacokinetics of anti-thymocyte globulin (ATG) following intravenous infusion in man. *Clinical Nephrology* 1996; 45: 29-32.
10. Turc-Baron C, Portales P, Mourad G, Clot J. Comparison of the pharmacodynamics of two antilymphocyte preparations in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 1995; 27: 2202.
11. Olausson M, Mjornstedt L, Brynger H, Blohme I. Steroid-resistant rejection in kidney-transplanted patients : Is ATG treatment for three or ten days preferable ? *Transpl Int* 1996; 9 (Suppl. 1): S38.
12. Mariat C, Alamartine E, Diab N, De Filippis JP, Laurent B, Berthoux F. A randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 1998; 11: 231.
13. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients. Importance of T cell monitoring. *Surgery* 1976; 80: 155-63.
14. Thomas FT, Griesedieck C, Thomas J, et al. Differential effects of horse ATG and rabbit ATG on T cell subset levels measured by monoclonal antibodies. *Transplant Proc* 1984; 16: 1561.
15. Grinyo JM, Alsina J, Sabater R, et al. Antilymphoblast globulin, cyclosporin and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 1114-7.
16. Mordacchini M, Calconi G, Di Falco G, et al. CD3⁺ and CD19⁺ lymphocyte depletion following a course of anti-lymphocyte globulin in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1992; 6: 69.
17. Clark KR, Forsythe JL, Shenton BK, Lennard TW, Proud G, Taylor RM. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection. *Transpl Int* 1993; 6: 18.
18. Abouna GM, Al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. *Transplantation* 1995; 59: 1564-8.
19. Gorrie M, Thomson G, Lewis DM, et al. Dose titration during antithymocyte globulin therapy: Monitoring by CD3 count or total lymphocyte count ? *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 53.
20. Bonnefoy-Bérard N, Vincent C, Revillard JP. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation* 1991; 51: 669-73.
21. Muller TF, Grebe SO, Neumann MC, et al. Persistent long-term changes in lymphocyte subsets induced by polyclonal antibodies. *Transplantation* 1997; 64: 1432-7.