

Traitement d'induction: pour ou contre?

*Christophe Legendre
Hôpital Saint-Louis
Paris, France*

Définitions

- *L' immunosuppression est destinée à:*
 - **Prévenir** le rejet aigu à la phase initiale:
 - *Induction (Induction therapy)*
 - *Prophylaxie (Prophylactic therapy)*
 - **Traiter** le rejet aigu:
 - *Traitement curatif (Rejection therapy)*
 - **Prévenir** les « rejets » après la phase initiale:
 - *Traitement d'entretien (Maintenance therapy)*

Définitions

- *Induction ou prophylaxie?*
- *En pratique, le traitement d'induction correspond à l'utilisation à la phase initiale de la transplantation, d'anticorps poly- ou monoclonaux, dirigés contre certains antigènes lymphocytaires.*

Pourquoi une induction ?

- Premier objectif
- *Majorer l'immunosuppression à la phase initiale de la transplantation pour diminuer la fréquence des rejets aigus.*

Pourquoi une induction ?

- ***Deuxième objectif***
- *Permettre une **modulation** de l'immunosuppression:*
 - *Introduire de façon **retardée** les inhibiteurs de la calcineurine,*
 - ***Eviter** le recours à certains immunosuppresseurs.*

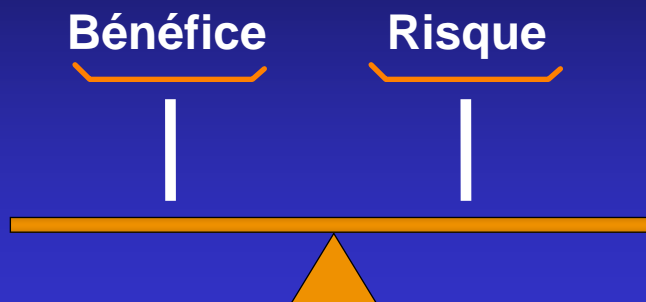
Pourquoi une induction ?

- ***Troisième objectif***
- *Induire un état de tolérance.*

Quelle induction ?

- Anticorps antilymphocyte polyclonaux:
 - Thymoglobuline® (Sangstat)
 - ATG Frésenius®
- Anticorps anti-IL2r monoclonaux:
 - Simulect® (Novartis)
 - Zenapax® (Roche)

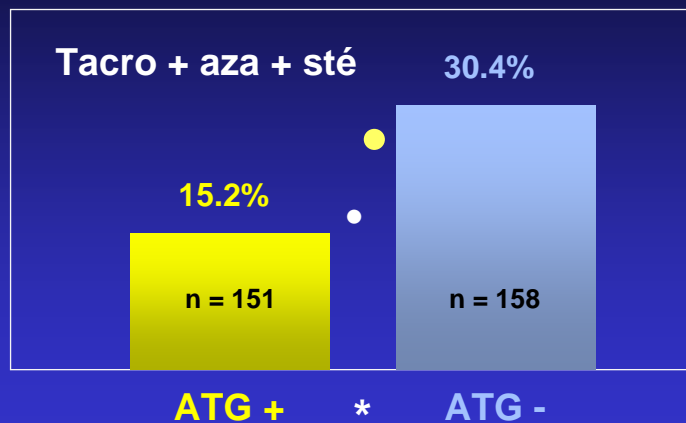
Pourquoi une induction ?



Pourquoi une induction ?

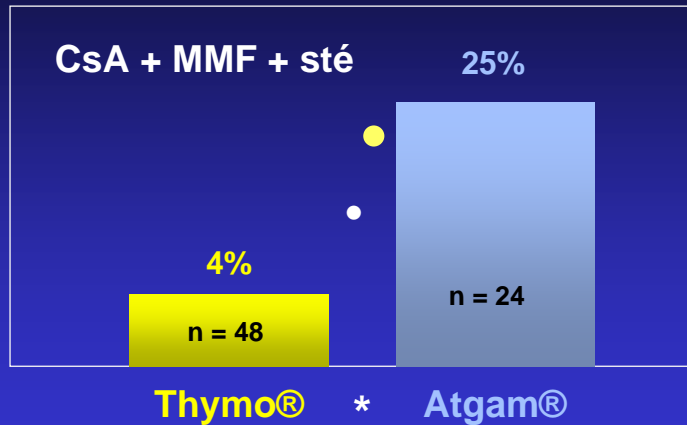
- Premier objectif
- Majorer l'immunosuppression à la phase initiale de la transplantation pour diminuer la fréquence des rejets aigus.
- Efficacité indiscutable quelque soit le risque immunologique sur la prévention du rejet.

Rejet aigu à 12 mois



Mourad G et col, Transplantation 2002

Rejet aigu à 12 mois



Brennan D et col, Transplantation 1999

Pourquoi une induction ?

- Le bénéfice à moyen-terme est modeste.
- 1% à un an (UNOS, Katznelson S et col 1997)
- 5% à un an (Shield CF et col, Transplantation 97)
- 6% à 2 ans dans la méta-analyse de Szczech L et col (JASN 1997)
- 0% à 5 ans (UNOS Gjertson DW 1999)

Pourquoi une induction ?

- Le bénéfice **à moyen-terme** est plus net dans les sous-groupes à risque.
- **Risque immunologique**: 86 versus 61%
- **Greffes itératives**: 78 versus 71%
- **Enfants**: 76 versus 64%
- **Noirs**: 65 versus 55%
- Références dans Abramowicz D et col, *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999

Pourquoi une induction ?

- Le bénéfice **à long-terme** est inconnu.

Pourquoi une induction ?

- Les risques à court-terme sont connus:
 - Morbidité liée aux produits:
 - Choc anaphylactique (1%)
 - Fièvre, frissons (4-25%)
 - Anémie, leucopénie, thrombopénie (10-30%)
 - Maladie sérique (2-10%)
 - Complications liées à la voie veineuse centrale (2-10%)
 - Effet de première dose (OKT3)

Pourquoi une induction ?

- Les risques à court-terme sont connus:
 - Surimmunosuppression:
 - Infections virales:
 - Cytomégalovirus
 - HHV-8
 - Autres
 - Les syndromes lymphoprolifératifs

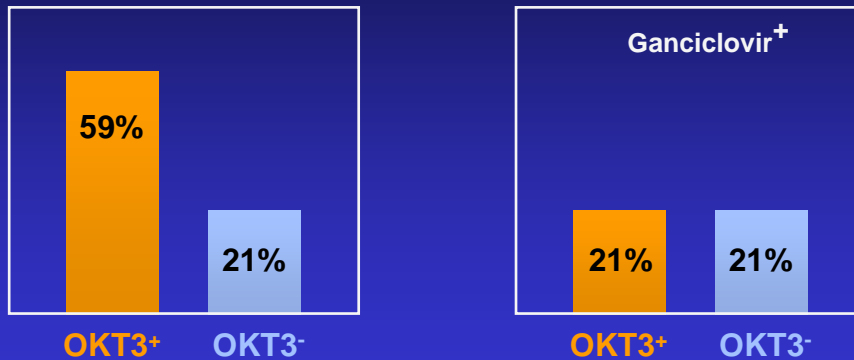
Pourquoi une induction ?

- **Les risques à court-terme sont connus:**
 - **Surimmunosuppression:**
 - **Infections virales:**
 - **Cytomégalo**virus

CMV: facteurs de risque.

- **Receveur CMV -**
- **Donneur CMV +**
- **Ac antilymphocyte poly ou mono**
- **Nb de rejets aigus**
- **Excrétion de CMV**

Maladie à CMV et OKT®



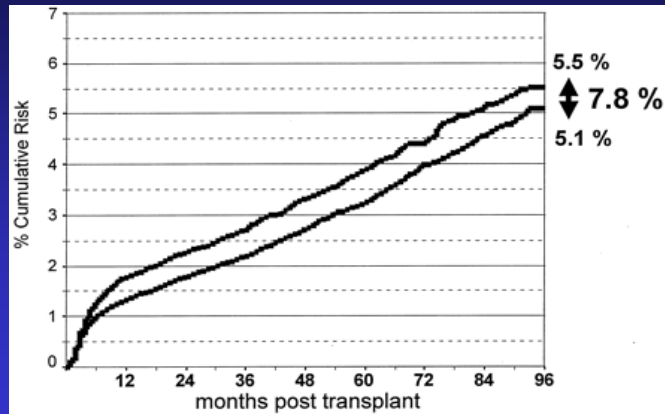
Hibberd P et al, Ann Intern Med 1995

Pourquoi une induction ?

- Les risques à court-terme sont connus:
 - Surimmunosuppression:
 - **Infections virales:**
 - **HHV-8:**
 - Etude du GCIF (*Farge D et col, Transplantation 1999*)
 - 30 patients ayant développé un sarcome de Kaposi
 - Facteurs de risque:
 - Origine ethnique - Hépatite B
 - Lymphopénie
 - **Anticorps anti-lymphocyte**

Risque cumulé de décès de cause infectieuse.

77 707
1ère TR
USRDS

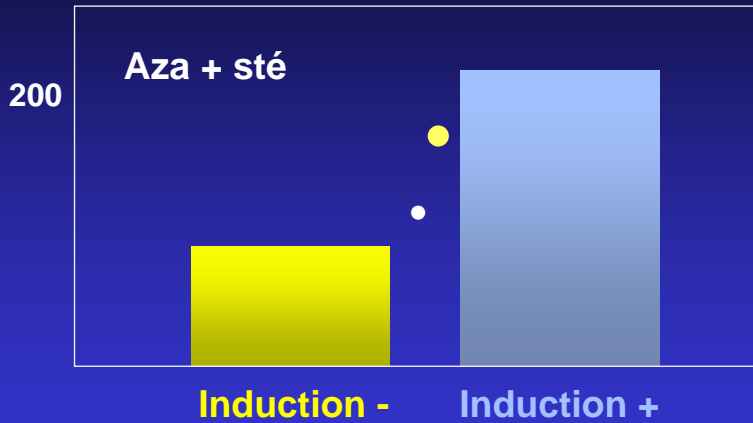


Meier-Kriesche HU et col, JASN 2002

Pourquoi une induction ?

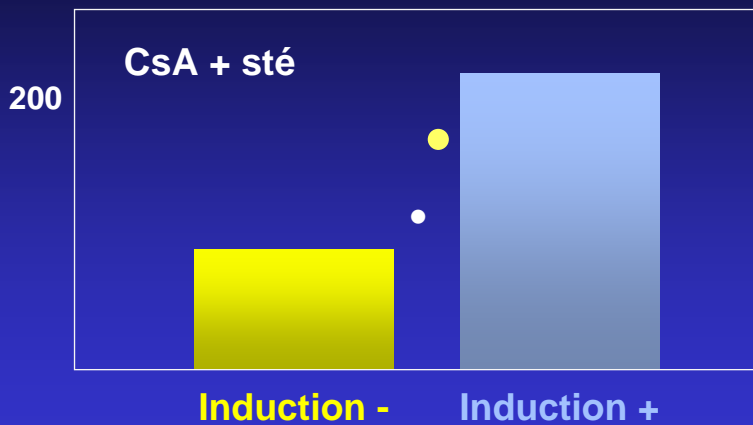
- Les risques à court-terme sont connus:
 - Surimmunosuppression:
 - Infections virales:
 - Cytomégalo virus
 - HHV-8
 - Autres
 - Les syndromes lymphoprolifératifs

Syndromes lymphoprolifératifs



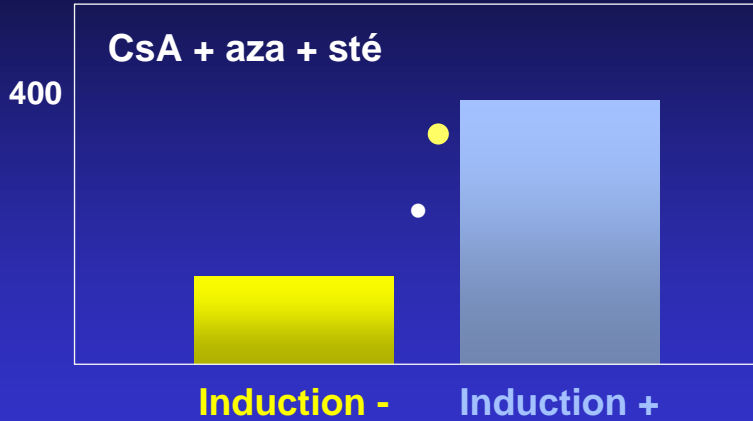
Opelz G et col, Transplantation Reviews 1995

Syndromes lymphoprolifératifs



Opelz G et col, Transplantation Reviews 1995

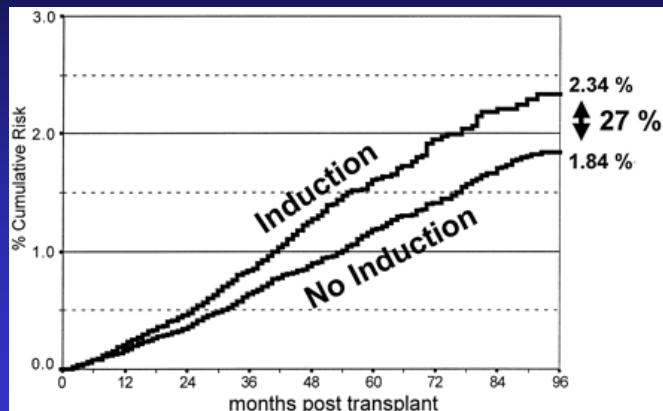
Syndromes lymphoprolifératifs



Opelz G et col, Transplantation Reviews 1995

Risque cumulé de décès de cause tumorale.

77 707
1ère TR
USRDS



Meier-Kriesche HU et col, JASN 2002

Pourquoi une induction ?

- Deuxième objectif
- Permettre une **modulation** de l'immunosuppression:
 - Introduire de façon **retardée** les inhibiteurs de la calcineurine,
 - **Eviter** le recours à certains immunosuppresseurs.

Pourquoi une induction ?

- Deuxième objectif
- Introduire de façon **retardée** les inhibiteurs de la calcineurine
- Eviter leur néphrotoxicité en cas de reprise retardée de fonction
 - Logique mais assez **mal documenté**
 - Très utilisé en France (ATG)
 - Faux pour l'OKT3®

Pourquoi une induction ?

- **Deuxième objectif**
- **Eviter** le recours à certains immunosuppresseurs:
 - Les inhibiteurs de la calcineurine
 - **Grinyo JM et col, NDT 1998**
 - ATG + 3g MMF + sté chez 17 patients avec rein « limite »
 - 24% de rejet aigu, CsA introduite chez 24% des patients.

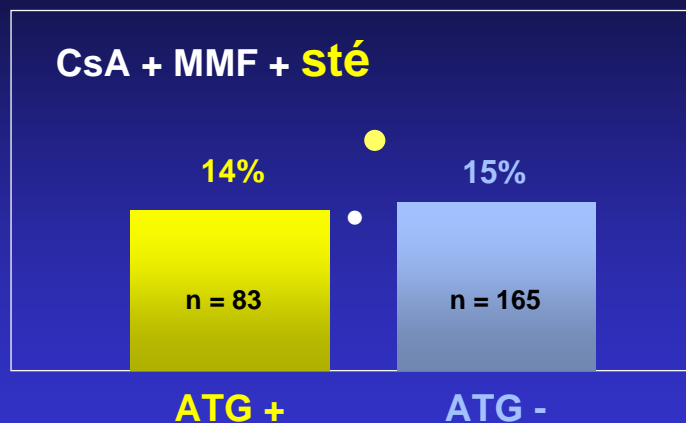
Pourquoi une induction ?

- **Deuxième objectif**
- **Eviter** le recours à certains immunosuppresseurs:
 - Les inhibiteurs de la calcineurine
 - **Vincenti F et col, Transplant Proc 1999**
 - Ac anti-IL-2r + 3g MMF + sté chez 98 patients (1ère TR)
 - 45% de rejet aigu après 6 mois de suivi.

Pourquoi une induction ?

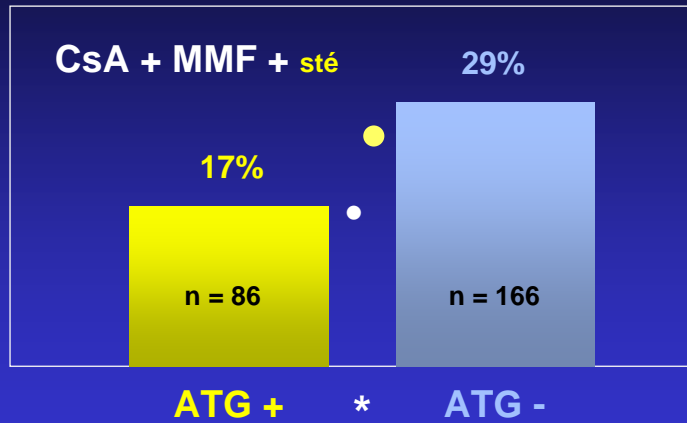
- Deuxième objectif
- **Eviter** le recours à certains immunosuppresseurs:
 - Les stéroïdes
 - **Cantarovich D et col, NDT 2000**
 - ATG (10j) + MMF + Csa retardée
 - 27% de rejet aigu,
 - 73% de fièvre, 27% de maladie sérique.

Rejet aigu à 12 mois



Vanrenterghem Y et col, Transplantation 2000

Rejet aigu à 12 mois



Vanrenterghem Y et col, Transplant Proc 2000

Pourquoi une induction ?

- Troisième objectif
- *Induire un état de tolérance.*
- *Aucune donnée chez l'homme!*

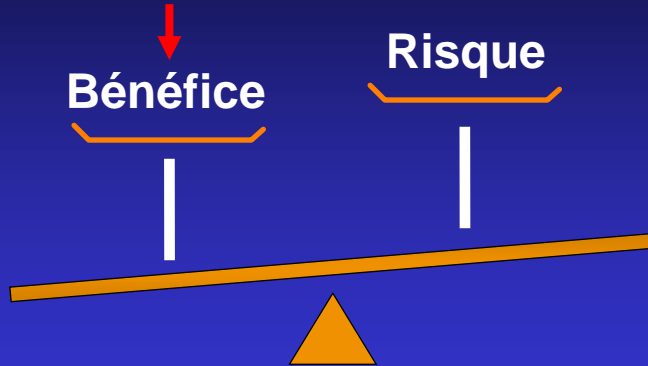
Quelle induction ?

- A l'heure actuelle:
- A.T.G.
- Tendance à la diminution des doses:
 - dose « recommandée » = 2.5mg/kg/j
 - dose utilisée = 0.8mg/kg/j
 - dose adaptée aux CD3 = 0.6mg/kg/j
 - Mourad G et col, Néphrologie 2000

Quelle induction ?

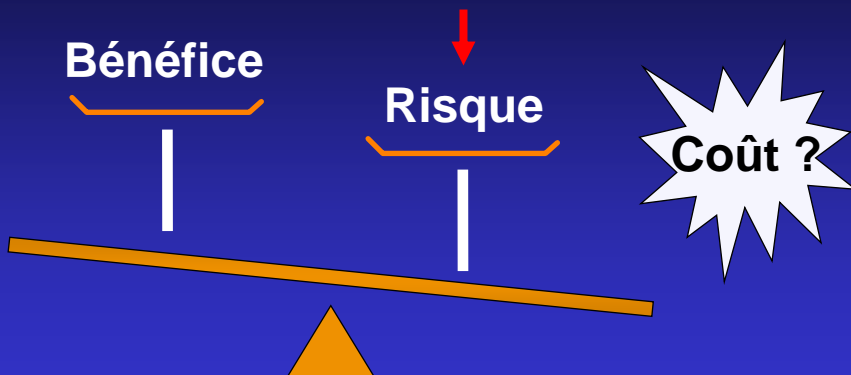
- A l'heure actuelle:
- A.T.G.
- Tendance à la diminution de la durée:
 - 3 semaines au début des années 80
 - 11 j dans l'étude de Mourad G et col.
 - 7j dans l'étude de Brennan D et col.
 - 3j dans l'étude de Brennan D et col.
 - 1j dans l'étude de Saint-Yllier T et col.
 - ?

Prévention du rejet aigu
Introduction retardée anti-calceineurines
Haut-risque immunologique (ATG)



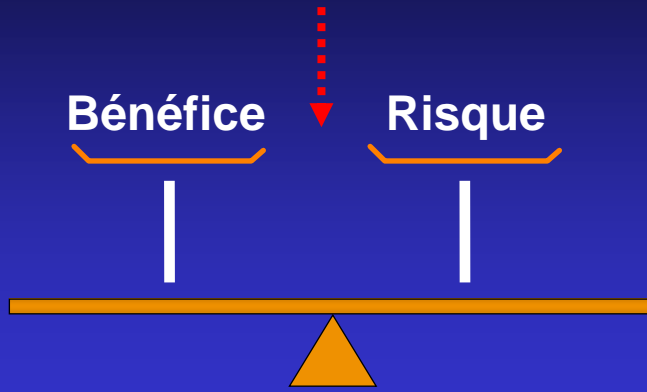
Ce qui est bien documenté

Surimmunosuppression:
-infectieuse (ATG)
-tumorale (ATG)

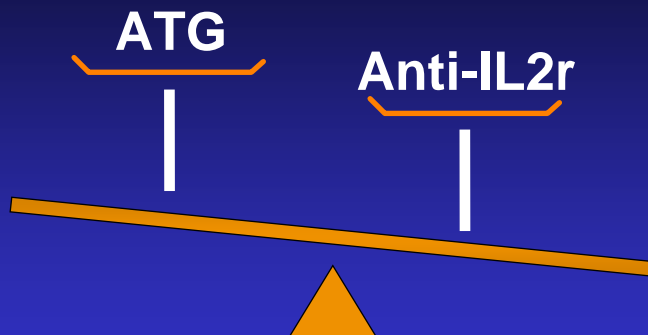


Ce qui est bien documenté

Épargne des anticalcineurines
Épargne des stéroïdes
Effet tolérogène



Ce qui n'est pas bien documenté



*La prochaine fois, on pourrait
inverser les rôles...*

