

TRANSPLANTATION RÉNALE / KIDNEY TRANSPLANTATION PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION EN TRANSPLANTATION RÉNALE : AVEC OU SANS INDUCTION ?

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/63-3/review4.pdf>



Dania NEHME CHELALA¹, Chebl MOURANI², Maroun MOUKARZEL³, Hiba AZAR¹

Nehme Chelala D, Mourani C, Moukarzel M, Azar H. Protocoles d'immunosuppression en transplantation rénale : avec ou sans induction ? J Med Liban 2015 ; 63 (3) : 150-153.

Nehme Chelala D, Mourani C, Moukarzel M, Azar H. Immunosuppressive protocols in kidney transplantation : with or without induction? J Med Liban 2015 ; 63 (3) : 150-153.

RÉSUMÉ • La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle a connu des progrès considérables grâce surtout à l'évolution des traitements immunosuppresseurs utilisés dans la prévention du rejet aigu. Depuis l'introduction de la cyclosporine dans les années 80, de multiples protocoles ont été établis. Deux stratégies de traitement caractérisent ces protocoles : l'utilisation ou non de traitements d'induction. Les agents utilisés pour l'induction peuvent être des anticorps anti-lymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux. Le choix d'utiliser une induction repose essentiellement sur l'évaluation du risque immunologique du receveur. Si les protocoles avec induction ont permis d'améliorer les résultats précoces concernant le rejet aigu, des protocoles sans induction semblent justifiés chez certains candidats. Le protocole immunosuppresseur optimal n'est pas encore établi et l'individualisation des traitements immunosuppresseurs reste nécessaire.

Mots-clés : transplantation rénale, rejet aigu, protocole d'immunosuppression, traitements d'induction

ABSTRACT • Kidney transplantation is the treatment of choice of end stage kidney disease. Over the years, kidney transplantation progressed tremendously, mainly by the improvement of immunosuppressive drugs used in the prevention of acute rejection. Since the introduction of cyclosporine in the 80s, many immunosuppressive protocols have been established. These protocols are characterized by two strategies: with or without induction. The agents used in induction therapies can be polyclonal or monoclonal antibodies. The decision of using induction therapy relies mainly on the evaluation of the immunological risk in the recipient. Even if protocols with induction have improved early results concerning acute rejection, the protocols without induction seem justified in some candidates. The optimal immunosuppressive protocol is not yet established, and individualization of immunosuppressive treatment is necessary.

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique. Elle a connu des progrès considérables depuis le début des années 80 [1], grâce à l'évolution de plusieurs domaines. En effet, la technique chirurgicale se consolide, la connaissance du système immunitaire et son évaluation deviennent plus précises notamment grâce à la technique de *cross-match* par cytométrie en flux.

En parallèle, la prise en charge des patients immunodéprimés s'améliore surtout en ce qui concerne la prévention des complications infectieuses [2-4]. Enfin, si la transplantation d'organes a pu évoluer, c'est surtout grâce à la découverte et à l'utilisation d'immunosuppresseurs efficaces [5-7] et à l'application de protocoles d'immunosuppression permettant une meilleure prévention du rejet aigu [8-9]. Ce dernier reste un enjeu principal affectant la survie du greffon.

De multiples protocoles immunosuppresseurs ont été élaborés, utilisés et évalués pour la prévention du rejet aigu. Ces protocoles peuvent être distingués en deux

groupes : avec ou sans traitement d'induction. Le protocole optimal d'immunosuppression ne semble cependant pas encore clairement établi [10].

LES IMMUNOSUPPRESSEURS EN GREFFE RÉNALE

La cyclosporine, utilisée depuis la fin des années 70, marque une étape nouvelle en matière de tolérance de la greffe rénale [1]. Depuis, une diversité de molécules (Tableau I) vient enrichir l'arsenal thérapeutique en transplantation : le tacrolimus – autre inhibiteur de la calcineurine –, les antimétabolites, les inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) et enfin les anticorps anti-lymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux tels que les anti-récepteurs de l'interleukine 2.

LES PROTOCOLES D'IMMUNOSUPPRESSION EN GREFFE RÉNALE

L'objectif du traitement immunosuppresseur est de prévenir le rejet aigu à la phase initiale, prévenir le rejet durant la phase de maintien et traiter les rejets aigus s'ils surviennent. On trouve dans la littérature une multitude de protocoles immunosuppresseurs en transplantation rénale, pouvant différer selon l'âge du receveur, le degré d'immunisation, les équipes, la survenue ou non de rejet aigu [11].

Services de ¹Néphrologie, ²Pédiatrie, ³Urologie, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu de France, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.

Correspondance : Dr D. Nehme Chelala.
e-mail: daniachelala@hotmail.com

TABLEAU I
PRINCIPAUX IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS
EN TRANSPLANTATION RÉNALE

Mécanismes d'action	Molécules
Agents déplétants	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Anti-calcineurine • Cyclosporine • Tacrolimus
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	• Anticorps anti-récepteurs IL2 (anti CD25) • Azathioprine • Mycophénolate mofetil
Anti-inflammatoires	Corticostéroïdes

Ils se divisent en fait en deux stratégies : avec ou sans induction par anticorps poly- ou monoclonaux. La tendance s'est faite vers l'utilisation de protocoles avec induction [8] qui ont réduit le risque de rejet aigu à la phase initiale de la greffe [9].

Les protocoles sans induction reposent sur des doses élevées d'agents conventionnels, associant toujours une triple thérapie : corticoïdes, antimétabolites et inhibiteurs de la calcineurine. Les protocoles avec induction reposent sur l'utilisation de doses réduites (ou l'introduction décalée) d'inhibiteurs de la calcineurine, de corticoïdes, de mycophénolate mofetil avec soit un anticorps polyclonal anti-lymphocytaire, ou un anticorps dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 tel que le basiliximab essentiellement utilisé. À noter que le daclizumab, autre anticorps anti-récepteur de l'IL2, a été retiré du marché en 2008.

Un critère important pour le choix du protocole d'immunosuppression est d'identifier les patients à haut risque de rejet aigu. Ceux-là doivent bénéficier d'une immunosuppression plus agressive [12-13].

Parmi les facteurs de risque, le KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) a individualisé entre autres [13] : absence d'identité HLA, le complexe majeur d'histocompatibilité • receveur jeune-donneur âgé • patient immunisé (PRA [*panel reactive antibody*] positif) • présence de DSA (*donor specific antibodies*) • incompatibilité ABO • ischémie froide de plus de 24 h • retard de reprise de la fonction du greffon.

Ces patients mériteraient une immunosuppression plus agressive, en l'occurrence un protocole avec induction.

LES TRAITEMENTS D'INDUCTION EN GREFFE RÉNALE

Les molécules les plus utilisées actuellement sont la thymoglobuline (rATG) et le basiliximab [5-9, 11-15].

Thymoglobuline ou rATG

La thymoglobuline est un agent immunosuppresseur polyclonal obtenu par immunisation de lapins à partir de cellules thymocytaires humaines. Un autre anticorps polyclonal est l'ATGAM, solution purifiée obtenue par immunisation de cheval.

rATG est largement utilisé chez les patients à risque élevé [16-19]. Certaines études [14-17] l'utilisent chez tous les receveurs potentiels sauf : si intolérance aux thymoglobulines à type d'hypotension, leucopénie et/ou thrombopénie ; si receveurs blancs avec deux identités HLA et enfin si le receveur est déjà greffé d'un autre organe et est sous immunosuppresseurs.

Brennan *et al.* ont montré en 1999 [20] que rATG est plus efficace que l'ATGAM pour diminuer le risque de rejet aigu à un an, avec une meilleure survie du greffon à 5 ans, et à 10 ans une incidence réduite de rejet aigu, de perte du greffon ou de néoplasies.

Ces résultats ont également été retrouvés dans une autre étude de Hardinger *et al.*, publiée en 2004 [21], portant aussi sur des greffes cadavériques : rATG, comparé à ATGAM, a été accompagné de moins de rejets, une meilleure survie du greffon, sans maladie lymphoproliférative ou infection par cytomégalovirus à cinq ans.

Par ailleurs, aux États-Unis, rATG est également utilisé dans les transplantations de donneurs vivants, non apparentés pour la plupart, qu'ils soient à risque immunologique bas ou élevé [22].

Enfin, en cas de retransplantation le traitement d'induction s'impose, associé à un inhibiteur de la calcineurine et au mycophénolate mofetil [23]. L'évaluation des résultats à long terme, à 10 ans, de ce protocole en cas de retransplantation montre des résultats comparables à une première transplantation avec une survie du greffon de 88,6% à 1 an, 87,3% à 5 ans et 74% à 10 ans.

Basiliximab

Seul anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 disponible actuellement.

Efficace dans la prévention du rejet aigu [14-15], il est utilisé aux États-Unis comme traitement d'induction dans environ 22% des transplantations rénales [22].

Réservé dans certains protocoles aux patients à risque immunologique moins élevé, l'évaluation des résultats à long terme [23] montre une prévention du rejet aigu, une diminution de la sévérité du rejet aigu mais sans améliorer la survie du greffon à 5 ans.

Beaucoup d'études ont comparé rATG à basiliximab en traitement d'induction [24]. Pour Wang, [16, 24-26] le basiliximab aurait moins de complications que rATG : même incidence de rejet aigu mais moins d'infection pulmonaire, de leucopénie ou thrombopénie.

En greffe cadavérique [25-26], le rATG utilisé chez les patients à risque élevé diminue l'incidence de rejet aigu mais ne modifie pas le taux de retard de fonction du greffon, il semble être plus efficace que le basiliximab.

Enfin, un autre avantage de ces traitements d'induction est qu'ils ont permis la réduction des doses, voire l'arrêt des corticoïdes rapidement après la transplantation [27].

Compte tenu des avantages cités et des résultats encourageants sur la prévention du rejet aigu, la plupart des équipes de transplantation rénale ont eu recours aux traitements d'induction dans leurs protocoles d'immunosuppression.

Ces traitements sont-ils justifiés chez tout candidat ? Qu'en est-il des greffes de donneurs vivants, en particulier apparentés ?

CONTROVERSE

Malgré tous les bénéfices, la controverse persiste quant au protocole optimal d'immunosuppression et à l'utilisation des traitements d'induction chez tous les candidats à une transplantation rénale [1, 28-30]. Par ailleurs, pour les traitements d'induction, les doses utilisées doivent-elles être les mêmes dans tous les cas ?

Ainsi, Wagner analysant les 'évidences' souligne que les données actuelles reposent pour la plupart sur des études rétrospectives [29]. Il considère qu'une standardisation des définitions et des études permettrait une meilleure utilisation des molécules. Par ailleurs, en cas de donneur vivant, une analyse multivariée menée aux États-Unis [30], comparant les patients ayant reçu ou non un traitement d'induction, n'a pas montré de différence dans la survie du greffon à 5 ans, et la diminution du risque de rejet aigu observée entre 1998 et 2002 n'a pas été retrouvée entre 2003 et 2008 dans cette analyse. Martina Koch, dans une étude rétrospective comparant la survie du greffon à 10 ans de patients ayant reçu ou non une induction par basiliximab, a retrouvé les mêmes résultats dans les deux groupes [31]. Enfin, des protocoles émergent associant inhibiteurs des mTOR (sirolimus) avec de faibles doses d'inhibiteurs de la calcineurine sans traitement d'induction, les résultats en matière de survenue de rejet aigu et de survie du greffon semblent satisfaisants [32].

Concernant les doses, celles de rATG sont revues à la baisse dans des cas de donneurs vivants [30]. Dans une étude rétrospective portant sur des donneurs vivants apparentés et non apparentés, l'administration d'une dose unique de rATG de 1,5 mg/kg aurait amélioré la survie du greffon sans augmenter le risque d'infection ou de néoplasies [33].

En conclusion, prévenir le rejet aigu est essentiel en transplantation rénale et un traitement immunosuppresseur est obligatoire chez tout receveur. Les traitements d'induction ont permis d'améliorer les résultats précoces quant à la survenue de rejets aigus, surtout chez les patients à risque immunologique élevé où ils ont rendu possibles des greffes considérées hasardeuses auparavant. Il n'en reste pas moins vrai que le protocole optimal d'immunosuppression n'est pas encore établi, les doses utilisées sont susceptibles d'être modifiées. Une individualisation de ces protocoles est nécessaire surtout en cas de greffe de donneur vivant à risque immunologique faible où des protocoles sans induction semblent justifiés.

RÉFÉRENCES

1. Kahan BD. Forty years of publication of transplantation proceedings - the second decade: the cyclosporine revolution. *Transplant Proc* 2009 Jun ; 41 (5): 1423-37.
2. Sunelack B, Malyar V, Koch M et al. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation and implications for choice of regimens. *Transplant Reviews* 2012; 26: 201-11
3. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral indications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2013 Feb 28; 2: CD003774.
4. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID et al. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013 May; 45 (4): 1579-83.
5. Seczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta analysis of individual patient - level data. *Antilymphocyte antibody induction therapy study group. Ann Intern Med* 1998; 128: 817-26.
6. Vincenti F, Kirkman R, Light S et al. IL2 receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *Daclizumab Triple Therapy study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
7. Starzl TE, Murase N, Abu-El Magd K et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1502-10.
8. Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82 (5): 593-602.
9. Lec RA, Gabardi S. Current trends in immunosuppression therapies for renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2012 Nov 15; 69 (22): 1961-75.
10. Kahan BD. Individuality, the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 831-8.
11. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int* 2013 Jul; 26 (7): 662-72.
12. Gaber AO, Knight RJ, Patel S, Gaber LW. A review of the evidence for use of thymoglobulin induction in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010 Jun; 42 (5): 1395-400.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1-S157.
14. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs* 2003; 63 (24): 2803-36.
15. Webster AC, Roster LP, McGee R et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2010; Jan 20: (1) CD 003897.
16. Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit anti-thymocyte globulin versus Basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355 (19): 1967-77.
17. Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit anti-thymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation* 2009; 87 (9): 1372-6.
18. Miller JT, Collins CD, Stuckey LJ et al. Clinical and economic outcomes of rabbit anti thymocyte globulin induction in adults who received kidney transplants from living unrelated donors and received cyclosporine based immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1166-174.
19. Wiland AM, Fink JC, Weir MR et al. Should living unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004, 77 (3): 422-5.
20. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA et al. A randomized

- double-blind comparison of thymoglobulin versus ATGAM for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999 ; 67: 1011-18.
21. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B et al. Five-year follow-up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 136-41.
 22. Hardinger KL, Schnitzer MA, Koch MJ et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live donor renal transplantation: a single center experience. *Transplantation* 2006; 81: 1285-9.
 23. Ingsathit A, Kantacguvesiri S, Rattanasiri S et al. Long term outcome of kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation: a report from the Thai Transplantation Registry. *Transplant Proc* 2013 May; 45 (4): 1427-30.
 24. Wang W, Yin H, LiXB et al. A retrospective comparison of the efficacy and safety in kidney transplant recipients with basiliximab and anti-thymocyte globulin. *Chin Med J (Engl)* 2012 Mar; 125 (6) : 1135-40.
 25. Foster CE 3rd, Weng RR, Piper M et al. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) versus basiliximab in deceased donor renal transplants and the effect on delayed graft function and outcomes. *Transplant Proc* 2012 Jan; 44 (1): 164-6.
 26. Brennan DC, Schnitzer MA. Long-term results of a rabbit anti-thymocyte globulin and Basiliximab induction. *N Engl J Med* 2008; 359: 1736-8.
 27. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Cresso M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Feb; 27 (2): 825-32.
 28. Niaudet P. Immunosuppressive treatment. *Nephrol Ther* 2011 Dec; 7 (7): 592-8.
 29. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012 Mar 26; 72 (5): 671-83.
 30. Emami S, Huang E, Kuo HT, Kamgar M, Bunnapradist S. Multivariate analysis of antibody induction therapy and their associated outcomes in live donor kidney transplantation in the recent era. *Clin Transplant* 2012 March/April, 26 (2): 351-8.
 31. Koch M. Basiliximab induction therapy in kidney transplantation. Benefits for long term allograft function after 10 years? *Biologics* 2009; 3: 51-6.
 32. Tsai MK, Wu FL, Lai IR, Lee CY, Hu RH, Lee PH. Decreased acute rejection and improved renal allograft survival using sirolimus and low-dose calcineurin inhibitors without induction therapy. *Int J Artif Organs* 2009 Jun; 32 (6): 371-80.
 33. Schenker P, Ozturk A, Vonend O et al. Single dose thymoglobulin induction in living donor renal transplantation. *Ann Transplant* 2011 Apr-Jun; 16 (2): 50-8.