

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTHYMOGLOBULIN[®]
(Globuline anti-thymocytes [Lapin])

Poudre pour solution

Norme : reconnue

Immunosuppresseur

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Quebec H7V 0A3

Date de révision :
7 mars 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 191982

Date d'approbation : 30 mars 2016

Version s-a 3.0 datée du 7 mars 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
DÉTAILS DE LA PHARMACOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

PrTHYMOGLOBULIN®
(Globuline anti-thymocytes [Lapin])

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée Formulation de Thymoglobulin 25 mg	Glycine, chlorure de sodium, D-Mannitol <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Thymoglobulin® (globuline anti-thymocytes [lapin]) est une gamma-immunoglobuline, pasteurisée, purifiée, obtenue par hyperimmunisation de lapins avec des thymocytes humains. Les gamma-immunoglobulines, ou immunoglobulines, sont des protéines plasmatiques lourdes qui comportent souvent des chaînes sucrées supplémentaires sur leur extrémité N-terminale.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) est indiqué dans le traitement du rejet aigu des greffes de rein, en association avec un traitement immunosuppresseur, et en induction chez les receveurs adultes d'une greffe de rein.

CONTRE-INDICATIONS

Le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit;
- des infections actives aiguës ou chroniques qui constitueraient une contre-indication à la prise d'immunosuppresseurs supplémentaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

- Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) ne doit être prescrit que par des médecins familiarisés avec les traitements immunosuppresseurs chez les patients ayant reçu une greffe de rein.
- Dans de rares cas, des réactions à médiation immunitaire graves ont été constatées lors de l'utilisation du Thymoglobulin, à savoir une anaphylaxie ou un syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère (voir Réaction immunitaire).

Une surveillance médicale est exigée pendant la perfusion de Thymoglobulin.

Généralités

La posologie appropriée pour le Thymoglobulin est différente de celle des autres produits contenant des globulines anti-thymocytes (ATG) car la composition et la concentration des protéines varient en fonction de la source d'ATG utilisée. Il est donc recommandé aux médecins de s'assurer avec le plus grand soin que la dose prescrite est appropriée au produit à base d'ATG administré.

Le Thymoglobulin doit être utilisé sous surveillance médicale stricte en établissement hospitalier et les patients doivent être soumis à une observation étroite pendant les perfusions. Des réactions associées aux perfusions, incluant la diminution de la saturation en oxygène, peuvent se produire pendant ou après l'administration de Thymoglobulin, et peuvent survenir même après la première ou la seconde perfusion pendant un seul cycle de traitement au Thymoglobulin.

L'observance stricte de la posologie et de la durée de perfusion recommandées peuvent diminuer l'incidence et la gravité des réactions associées aux perfusions. En outre, la diminution de la vitesse de perfusion peut contribuer à minimiser un grand nombre de ces réactions aiguës associées aux perfusions. L'administration préalable d'antipyrétiques, de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques peut diminuer à la fois l'incidence et la gravité de ces réactions indésirables.

Des vitesses de perfusion élevées ont été observées dans des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC). Dans de rares cas, le SLC sévère peut s'avérer fatal (voir Réaction immunitaire).

Réaction immunitaire

Dans de rares cas, des réactions à médiation immunitaire graves ont été constatées lors de l'utilisation de Thymoglobulin, à savoir une anaphylaxie ou un syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère.

Très rarement, une anaphylaxie létale a été rapportée (voir Réactions indésirables après commercialisation du produit). En cas de réaction anaphylactique, arrêter immédiatement la perfusion. Des médecins doivent être disponibles pour traiter les patients victimes d'une réaction anaphylactique. Le traitement d'urgence doit être instauré selon l'indication clinique : 0,3 à 0,5 ml d'adrénaline aqueuse (dilution au 1/1 000) par voie sous-cutanée, associée à d'autres mesures de réanimation, telles que l'administration d'oxygène, de liquides intraveineux, d'antihistaminiques, de corticoïdes, d'amines vasopressives, ou le maintien de la liberté des voies aériennes. Le Thymoglobulin ou d'autres immunoglobulines de lapin ne doivent pas être administrées à nouveau à ces patients.

Les réactions aiguës et sévères associées aux perfusions concordent avec le SLC attribué à la libération de cytokines par les lymphocytes et les monocytes activés. Dans de rares cas, ces réactions ont été associées à des accidents cardiorespiratoires graves et/ou à un décès (voir Effets indésirables post-commercialisation).

Le Thymoglobulin contient essentiellement un mélange d'anticorps dirigés contre les antigènes des lymphocytes T, mais on ignore en grande partie quelles spécificités sont responsables du trouble de l'immunorégulation. Le Thymoglobulin peut éventuellement contenir ou favoriser la manifestation de spécificités d'anticorps non désirées ou nocives, mais qu'il peut être difficile de prévoir, d'identifier ou d'éliminer.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients devant recevoir, recevant ou ayant reçu du Thymoglobulin. L'administration concomitante de Thymoglobulin avec des vaccins à virus vivants peut entraîner une répllication virale non contrôlée chez le patient immunodéprimé. Les informations disponibles sont insuffisantes pour définir de manière précise l'étendue des risques encourus, ni la période au cours de laquelle les risques persistent. S'ils sont administrés de manière concomitante, les virus vivants peuvent interférer avec le traitement par Thymoglobulin.

Il vaut mieux éviter de pratiquer des tests épicutanés avant l'administration du Thymoglobulin.

Infection

Le Thymoglobulin est régulièrement associé à d'autres agents immunosuppresseurs. Des infections (bactériennes, fongiques, virales et protozoaires), la réactivation d'une infection (notamment à cytomégalovirus [CMV]) et des sepsis ont été observés après l'administration de Thymoglobulin associé à plusieurs agents immunosuppresseurs. Dans de rares cas, ces infections se sont révélées fatales. Un suivi étroit des patients et une prophylaxie anti-infectieuse appropriée sont recommandés.

Tumeur maligne

L'utilisation d'agents immunosuppresseurs, incluant le Thymoglobulin, peut augmenter l'incidence des tumeurs malignes, notamment de lymphome ou de maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD) (voir Effets indésirables post-commercialisation). Une prophylaxie antivirale, antibactérienne, antiprotozoaire et/ou antifongique appropriée est recommandée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène et mutagène du Thymoglobulin et son éventuelle nocivité pour la fertilité n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Informations spécifiques aux perfusions du Thymoglobulin

Comme pour toutes les perfusions, des réactions au point de perfusion, telles qu'une douleur, un œdème ou un érythème, peuvent survenir.

La voie d'administration recommandée pour le Thymoglobulin est la perfusion intraveineuse dans une veine à fort débit. Le produit peut toutefois être administré dans une veine périphérique. Lorsque le Thymoglobulin est administré dans une veine périphérique, l'utilisation concomitante d'héparine et d'hydrocortisone en solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion peut aider à minimiser le risque de thrombophlébite superficielle et de thrombose veineuse profonde. L'association de Thymoglobulin, d'héparine et d'hydrocortisone en solution de dextrose pour perfusion est susceptible de précipiter et n'est pas conseillée.

Effets hématologiques

Des cas de thrombocytopénie et/ou de leucopénie (y compris de lymphopénie et de neutropénie) ont été identifiés et sont réversibles après ajustement de la dose. Lorsque la thrombocytopénie et/ou la leucopénie ne sont pas causées par la maladie sous-jacente ni associées à la pathologie qui nécessite l'administration de Thymoglobulin, il est suggéré de diminuer les doses comme suit :

- une diminution du dosage doit être envisagée si le nombre de plaquettes se situe entre 50 000 et 75 000 cellules/mm³ ou si le nombre de leucocytes se situe entre 2 000 et 3 000 cellules/mm³;
- L'arrêt du traitement par Thymoglobulin doit être envisagé en cas de thrombocytopénie sévère (< 50 000 cellules/mm³) ou lorsqu'une leucopénie (< 2 000 cellules/mm³) survient.

Le nombre de leucocytes et de plaquettes doit être surveillé pendant et après le traitement par Thymoglobulin.

Risques professionnels

Effets sur l'aptitude à conduire et à manœuvrer des engins lourds

En raison des effets indésirables qui peuvent survenir pendant la perfusion de Thymoglobulin, notamment le SLC, il est recommandé aux patients de ne pas conduire ni utiliser d'engins pendant le traitement par Thymoglobulin.

Populations particulières

Grossesse :

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'absence d'informations sur les risques associés à l'administration de Thymoglobulin pendant la grossesse et qu'il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception adéquate et appropriée, pendant et au cours d'une

certaine période suivant le traitement. Par conséquent, le Thymoglobulin ne doit être administré à une femme enceinte que si les bénéfices prévalent nettement sur les risques.

Aucune étude de la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec Thymoglobulin. On ignore également si le Thymoglobulin est fœtotoxique ou peut perturber les capacités de reproduction.

Allaitement :

Le Thymoglobulin n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel. Comme d'autres immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel humain, il convient d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Thymoglobulin.

Utilisation chez l'enfant :

La tolérance et l'efficacité de Thymoglobulin chez les enfants n'ont pas été établies dans des essais contrôlés. Cependant, la dose, l'efficacité et le profil d'effets indésirables ne devraient pas être différents de ceux observés chez les adultes, d'après les résultats d'études limitées menées en Europe et des données recueillies aux États-Unis.

Surveillance et examens biologiques

Dans certaines études cliniques, on a observé des modifications de sous-populations de lymphocytes, dont une inversion du rapport CD4/CD8, persistant jusqu'à un an après le traitement par Thymoglobulin (durée d'observation maximale dans ces essais). Une surveillance appropriée de certaines sous-populations de lymphocytes est recommandée.

Au cours du traitement par Thymoglobulin, la surveillance du nombre de lymphocytes (c'est-à-dire le nombre total de lymphocytes et/ou de la sous-population des lymphocytes T) peut faciliter l'évaluation de l'intensité de la déplétion des lymphocytes T (voir Pharmacocinétique et Immunogénicité). Pour des raisons de sécurité, il convient également de surveiller le nombre des leucocytes et des plaquettes (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Le Thymoglobulin contient essentiellement un mélange d'anticorps dirigés contre les antigènes des lymphocytes T, mais on ignore en grande partie quelles spécificités sont responsables du trouble de l'immunorégulation.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables associés au médicament

Une surveillance médicale est requise pendant la perfusion de Thymoglobulin. Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour plus de détails sur les réactions indésirables graves au médicament.

Les effets indésirables de Thymoglobulin sont généralement curables ou réversibles. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (par plus de 25 % des patients) étaient notamment : fièvre, frissons, leucopénie, douleur, céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, hypertension, nausée, thrombocytopénie, œdème périphérique, dyspnée, asthénie, hyperkaliémie, tachycardie et infection.

Des réactions à médiation immunitaire graves ont été rapportées lors de l'utilisation de Thymoglobulin, à savoir une anaphylaxie ou un syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère. Des cas d'anaphylaxie létale ont été rapportés. Les réactions aiguës et graves associées aux perfusions concordent avec le SLC et peuvent entraîner des accidents cardiorespiratoires graves et/ou le décès. Les réactions associées aux perfusions peuvent apparaître dès la première ou la deuxième perfusion au cours d'un unique cycle de traitement par Thymoglobulin. Lors de la surveillance post-commercialisation, de la fièvre, des exanthèmes, des arthralgies et/ou des myalgies ont été rencontrés de 5 à 15 jours après l'instauration du traitement par Thymoglobulin indiquant une possible maladie sérique. Ces symptômes peuvent être soignés par corticoïdes. Des infections, la réactivation d'une infection, le sepsis, les tumeurs malignes, y compris la maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD) et d'autres lymphomes ainsi que des tumeurs solides, ont été observés après l'administration de Thymoglobulin associé à plusieurs agents immunosuppresseurs.

L'utilisation prolongée ou le surdosage de Thymoglobulin en association avec d'autres agents immunosuppresseurs peut entraîner une immunosuppression excessive. Au cours du traitement par Thymoglobulin, la surveillance du nombre de lymphocytes peut faciliter l'évaluation de l'intensité de la déplétion des lymphocytes T. Le nombre de leucocytes et de plaquettes doit également être surveillé (voir la section Surveillance et examens biologiques).

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Réactions indésirables dans l'étude américaine en phase III du rejet aigu de greffe rénale

Les effets indésirables de Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) sont généralement curables ou réversibles. Dans l'essai clinique américain contrôlé en phase III (n = 163) qui comparait l'efficacité et la tolérance au Thymoglobulin, et d'Atgam[®] dans le rejet aigu de la greffe rénale, on n'a pas observé de différences significatives des événements indésirables cliniquement importants entre les deux groupes de traitement (Tableau 2). Des tumeurs malignes ont été rapportées chez 3 patients recevant du Thymoglobulin, et 3 recevant de l'Atgam[®] pendant la période de suivi d'un an. Il s'agissait de deux cas de maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD) dans le groupe traité au Thymoglobulin, et de deux cas de PTLT dans le groupe traité au Atgam[®]. Une leucémie (LGL) a été diagnostiquée chez un autre patient du groupe traité au Thymoglobulin.

Tableau 2 - Événements indésirables fréquemment rapportés et significatifs chez les patients recevant du ^{Pr}Thymoglobulin[®] ou du Atgam[®] en traitement pour un rejet aigu*

Terme préférentiel	^{Pr} Thymoglobulin [®] , n=82		Atgam n=81		Valeur de p [†]
	Nombre de patients (%)		Nombre de patients (%)		
Évènements fréquemment rapportés					
Fièvre	52	(63,4)	51	(63,0)	1,0
Frissons	47	(57,3)	35	(43,2)	0,086
Leucopénie	47	(57,3)	24	(29,6)	<0,001
Douleur	38	(46,3)	35	(43,2)	0,753
Céphalées	33	(40,2)	28	(34,6)	0,518
Douleurs abdominales	31	(37,8)	22	(27,2)	0,181
Diarrhée	30	(36,6)	26	(32,1)	0,622
Hypertension	30	(36,6)	23	(28,4)	0,316
Nausée	30	(36,6)	23	(28,4)	0,316
Thrombocytopénie	30	(36,6)	36	(44,4)	0,341
Œdème périphérique	28	(34,1)	28	(34,6)	1,0
Dyspnée	23	(28,0)	16	(19,8)	0,271
Asthénie	22	(26,8)	26	(32,1)	0,495
Hyperkaliémie	22	(26,8)	15	(18,5)	0,262
Tachycardie	22	(26,8)	19	(23,5)	0,719
Évènements significatifs[§]					
Leucopénie	47	(57,3)	24	(29,6)	<0,001
Malaise	11	(13,4)	3	(3,7)	0,047
Vertiges	7	(8,5)	20	(24,7)	0,006

*Les événements indésirables fréquemment rapportés sont ceux signalés par plus de 25 % des patients d'un groupe de traitement, quelle que soit la cause; les événements indésirables significatifs sont ceux pour lesquels la différence de fréquence entre les groupes de traitement a atteint le seuil de signification de $\leq 0,05$.

† Valeur de p comparant les groupes de traitement au moyen du test exact de Fisher.

§ Différences statistiquement significatives en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables entre les groupes de traitement.

Les infections survenues dans les deux groupes de traitement pendant les 3 mois de suivi sont résumées dans le Tableau 3. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités au Thymoglobulin, et au Atgam[®] pour tous les types d'infection et la fréquence de l'infection au cytomégalovirus (CMV) a été la même dans les deux groupes (la prophylaxie antivirale dépendait du centre pendant l'administration d'anticorps, mais tous les centres ont utilisé le ganciclovir en perfusion pendant le traitement).

Tableau 3 - Infections chez les patients recevant du Thymoglobulin ou du Atgam® en traitement du rejet aigu

APPAREIL Terme préférentiel	Thymoglobulin n=82			Atgam n=81			Valeur de p†
	Nombre de patients	(%)	Total de rapports	Nombre de patients	(%)	Total de rapports	
CORPS ENTIER	30	(36,6)	36	22	(27,2)	29	0,240
Infection	25	(30,5)	26	19	(23,5)	21	0,378
Autre	14	(17,1)	15	11	(13,6)	12	0,665
CMV	11	(13,4)	11	9	(11,1)	9	0,812
Sepsis	10	(12,2)	10	7	(9,6)	7	0,610
Candidose	0	(0,0)	0	1	(1,2)	1	0,497
DIGESTIF	5	(6,1)	5	3	(3,7)	3	0,720
Gastrointestinal							
Candidose buccale	3	(3,7)	0	2	(2,5)	1	0,497
Gastrite	1	(1,2)	1	0	(0,0)	0	1,000
RESPIRATOIRE	0	(0,0)	0	1	(1,2)	1	0,497
Pneumonie	0	(0,0)	0	1	(1,2)	1	0,497
PEAU	4	(4,9)	4	0	(0,0)	0	0,120
Herpès Simplex	4	(4,9)	4	0	(0,0)	0	0,120
URO-GÉNITAL	15	(18,3)	15	22	(29,2)	22	0,195
Infection urinaire	15	(18,3)	15	21	(25,9)	21	0,262
Vaginite	0	(0,0)	0	1	(1,2)	1	0,497
NON PRÉCISÉ	0	(0,0)	0	2	(2,5)	2	0,245

† Valeur de p comparant les groupes de traitement au moyen du test exact de Fisher.

Réactions indésirables dans l'essai américain en phase II portant sur la prophylaxie

Dans l'étude en phase II portant sur la prophylaxie du rejet d'organe aigu, une leucopénie (leucocytes < 3 000/mm³) apparaissait presque exclusivement pendant la période d'induction et plus fréquemment chez les sujets traités avec du Thymoglobulin (56,3 %) que chez ceux traités avec du Atgam® (4,2 %) (p<0,0001). La lymphopénie a persisté plus de 180 jours avec du Thymoglobulin, mais a disparu au 14^e jour chez les patients prenant du Atgam® (p=0,012). La thrombocytopénie était identique dans les deux groupes. Une analyse supplémentaire de sous-groupes de 17 patients traités par du Thymoglobulin et de 13 patients traités par du Atgam®, au 22^e mois, a montré que le nombre de CD4 était plus bas à long terme avec du Thymoglobulin (237/mm³ versus 466/mm³; p=0,007). Le rapport CD4/CD8 a eu tendance à être plus faible dans le groupe traité au Thymoglobulin (1,6 versus 2,4; p=0,103).

Cependant, aucune différence en incidence d'infection n'a été observée entre les 2 groupes. Chez les receveurs de Thymoglobulin, 56,3 % ont développé l'infection à n'importe quel moment de l'étude par rapport à 75 % chez les receveurs d'Atgam®. Le nombre moyen d'infection a été de 1,2 ± 1,9 versus 1,8 ± 1,9 respectivement chez les patients recevant du Thymoglobulin et Atgam® (p=NS). L'incidence d'infection à CMV à 6 mois était inférieure chez les patients traités avec du Thymoglobulin (5 sur 48, 10,4 %) que chez ceux traités avec du Atgam® (8 sur 24, 33,3 %) (p=0,025). Sur une période d'un an, l'infection à CMV a eu tendance à être moins

fréquente chez les sujets recevant du Thymoglobulin que chez ceux recevant du Atgam[®]: 6 sur 48 (12,5 %) versus 8 sur 24 (33,3 %) (p=0,056). Le calcul du risque relatif de développer une infection à CMV pour le groupe traité au Thymoglobulin par rapport au groupe traité au Atgam[®] a montré un risque relatif de 0,28 (95 % IC : 0,10 - 0,81). Ceci a représenté une réduction de 72 % d'incident de CMV sur une durée d'un an chez les receveurs de Thymoglobulin. En toute logique, toutes les infections à CMV rencontrées dans cette étude sont survenues après l'arrêt de la prophylaxie par ganciclovir oral.

Tableau 4. Événements indésirables particulièrement importants chez les patients greffés recevant un traitement immunosuppresseur : incidence pendant 1 année de suivi.

Variable	Thymoglobulin	Atgam	Valeur de p	Total
Retard de fonctionnement du greffon, n (%)	1 (2,1)	0	1,0	1 (1,4)
Infection à CMV, n (%)	6 (12,6)	8 (33,3)	0,0560	14 (19,4)
Cancer, n (%)	1 (2,1)	0	1,00	1 (1,4)
Leucopénie, n (%)	27 (56,3)	1 (4,2)	<0,0001	28 (38,9)
Thrombocytopenie, n (%)	5 (10,4)	2 (8,3)	1,0	7 (9,7)
Infection, n (%)	27 (56,3)	18 (75,0)	0,196	45 (62,5)
Infections par patient moyenne ± ET médiane (valeurs extrêmes)	1,2 ± 1,9 1 (0-7)	1,8 ± 1,9 1,0 (0-7)	0,149 0,162*	1,4 ± 1,7 1 (0-7)
Événements indésirables graves par patient moyenne ± ET médiane (valeurs extrêmes)	1,2 ± 2,3 0 (0-11)	1,8 ± 1,5 1,0 (0-5)	0,258 0,013*	1,3 ± 2,0 1 (0-11)

*Test des sommes de rangs de Wilcoxon

Effets indésirables post-commercialisation

Infections et infestations

- Infection (y compris une réactivation de l'infection)
- Septicémie

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infection)

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)

- Troubles lymphoprolifératifs
- Lymphomes (qui peuvent être causés par des virus)
- Néoplasmes malins (tumeurs solides) (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Tumeur maligne)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

- Neutropénies fébriles
- Coagulopathie intravasculaire disséminée
- Coagulopathie

Troubles du système immunitaire

- Syndrome de relargage de cytokines (SRC) Des rapports post-commercialisation de SRC grave ont été associés à des dysfonctions cardio-respiratoires (y compris de l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire aigu [SDRA], de l'œdème pulmonaire, un infarctus du myocarde, de la tachycardie, et/ou la mort). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réaction immunitaire)
- Réaction anaphylactique (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réaction immunitaire)
- Maladie sérique (y compris des réactions comme de la fièvre, une éruption cutanée, de l'urticaire, de l'arthralgie et/ou de la myalgie). La maladie sérique a tendance à se produire 5 à 15 jours après le début du traitement au Thymoglobulin. Généralement, les symptômes disparaissent spontanément ou rapidement avec un traitement aux corticostéroïdes.

Troubles hépatobiliaires

- Transaminases élevées

L'administration du Thymoglobulin a aussi été associée à une augmentation transitoire et réversible des taux de transaminases, sans signe ou symptôme clinique.

- Lésions hépatocellulaires
- Hépatotoxicité
- Insuffisance hépatique (des cas ont été rapportés après une hépatite allergique et la résurgence d'une hépatite chez des patients diagnostiqués avec un trouble hématologique et/ou ayant subi une transplantation de cellules souches, en tant que facteurs confusionnels).

Troubles généraux et affections au site d'administration

- Réactions associées aux perfusions

Les manifestations cliniques de ces réactions comprennent les signes et symptômes suivants : fièvre, frissons, dyspnée, nausées/vomissements, diarrhée, hypotension ou

hypertension, malaise, éruption cutanée, urticaire et/ou mal de tête. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités)

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

- Diminution de la saturation en oxygène (dans le cadre des réactions associées aux perfusions)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme le Thymoglobulin est administré à des patients recevant un traitement immunosuppresseur standard, il peut en résulter une prédisposition des patients à une sur-immunosuppression. De nombreux centres de transplantation diminuent le traitement immunosuppresseur d'entretien pendant la période d'administration d'anticorps.

Le Thymoglobulin peut stimuler la production d'anticorps présentant des réactions croisées avec les immunoglobulines de lapin (voir la section Pharmacocinétique et Immunogénicité).

Incompatibilités pharmaceutiques

D'après une étude de compatibilité, l'association de Thymoglobulin, d'héparine et d'hydrocortisone en solution de dextrose pour perfusion est susceptible de précipiter et n'est pas conseillée. En l'absence de données complémentaires concernant les incompatibilités pharmaceutiques, le Thymoglobulin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

Interactions avec d'autres médicaments

Aucune étude sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Interactions avec la nourriture

Les interactions avec la nourriture et les boissons sont improbables.

Interactions avec les examens biologiques

Aucune interaction n'a été décelée entre le Thymoglobulin et des examens biologiques classiques qui n'utilisent pas d'immunoglobulines. Le Thymoglobulin peut interférer avec les examens immunologiques basés sur l'emploi d'anticorps de lapin et avec les tests de cytotoxicité en épreuve de compatibilité directe ou utilisant le PRA (Panel Reactive Antibody).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La posologie appropriée pour le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) est différente de celle des autres produits contenant des globulines anti-thymocytes (ATG) car la composition et la concentration des protéines varient en fonction de la source d'ATG utilisée. Il est donc recommandé aux médecins de s'assurer avec le plus grand soin que la dose prescrite est appropriée au produit à base d'ATG administré.

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de Thymoglobulin pour le traitement du rejet aigu des greffes de rein est de 1,5 mg/kg de poids corporel, tous les jours pendant 7 à 14 jours. À titre prophylactique chez les receveurs adultes d'une greffe de rein, la dose recommandée est de 1,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant sept jours au moins, en commençant pendant l'opération et en utilisant une veine à fort débit. Le Thymoglobulin doit être perfusé sur 6 heures au moins pour la première perfusion et sur 4 heures au moins les jours suivants. Pour la reconstitution du produit, la dilution dans le soluté de perfusion et la procédure de perfusion, voir la section Préparation pour l'administration. Les études montrent que le Thymoglobulin est bien toléré et risque moins de provoquer des effets secondaires quand il est administré à la vitesse recommandée. En outre, la diminution de la vitesse de perfusion peut contribuer à minimiser les réactions associées aux perfusions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

La dose de Thymoglobulin doit être diminuée de moitié si le nombre des leucocytes est compris entre 2 000 et 3 000 cellules/mm³ ou si le nombre des plaquettes est compris entre 50 000 et 75 000 cellules/mm³. L'arrêt du traitement par Thymoglobulin doit être envisagé si le nombre des leucocytes devient inférieur à 2 000 cellules/mm³ ou celui des plaquettes inférieur à 50 000 cellules/mm³.

Mode d'administration

La voie d'administration recommandée est la perfusion intraveineuse dans une veine à fort débit. Le produit peut toutefois être administré dans une veine périphérique. Lorsque la Thymoglobulin est administré dans une veine périphérique, l'utilisation concomitante d'héparine et d'hydrocortisone en solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion peut aider à minimiser le risque de thrombophlébite superficielle et de thrombose veineuse profonde. L'association de Thymoglobulin, d'héparine et d'hydrocortisone en solution de dextrose pour perfusion est susceptible de précipiter et n'est pas conseillée (voir Incompatibilités pharmaceutiques).

Le Thymoglobulin doit être administré à travers un filtre de tubulure de 0,22 µm.

L'administration d'un traitement antiviral prophylactique est recommandée. L'administration préalable de corticoïdes, de paracétamol et/ou d'anti-histaminiques une heure avant la perfusion est recommandée et peut réduire la fréquence et l'intensité des effets secondaires pendant la

perfusion (voir PRÉCAUTIONS : Précautions Générales). Le personnel médical doit surveiller les patients pour rechercher des effets indésirables pendant et après la perfusion. Il est recommandé de contrôler le nombre des lymphocytes T (nombre absolu et sous-populations) afin d'évaluer le niveau de leur déplétion. Le nombre total des leucocytes et celui des plaquettes doivent être contrôlés.

Reconstitution :

Produits parentéraux :

Taille des flacons	Volume à ajouter aux flacons	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par ml
10 ml	5 ml d'eau stérile pour préparation injectable	5 ml	5 mg/ml (25 mg/5 ml)

Solutions reconstituées :

Reconstitution

Après avoir calculé le nombre de flacons nécessaires, reconstituer chaque flacon avec 5 ml d'eau stérile pour préparation injectable, immédiatement avant l'emploi, en utilisant une technique aseptique. Étant donné que le Thymoglobulin ne contient aucun conservateur, le produit reconstitué doit être utilisé dès que possible. Les solutés de perfusion de Thymoglobulin doivent être utilisés dès que possible

1. Laisser les flacons de Thymoglobulin revenir à la température ambiante avant de reconstituer le produit lyophilisé.
2. Retirer de manière aseptique les capuchons pour exposer les bouchons en caoutchouc.
3. Nettoyer les bouchons avec un tampon imbibé d'un produit germicide ou d'alcool.
4. Reconstituer de manière aseptique chaque flacon de poudre lyophilisée de Thymoglobulin avec 5 ml d'eau stérile pour préparation injectable.
5. Faire tourner doucement le flacon jusqu'à la dissolution complète de la poudre. Chaque flacon reconstitué contient 25 mg ou 5 mg/ml de Thymoglobulin.
6. Inspecter la solution à la recherche de particules après sa reconstitution. En cas de persistance de particules, continuer à faire tourner doucement le flacon jusqu'à la disparition des particules visibles. Éliminer le flacon si les particules persistent.

Dilution

1. Verser le contenu du nombre calculé de flacons de Thymoglobulin dans la poche de soluté de perfusion (sérum physiologique ou dextrose). Volume recommandé : 50 ml de soluté de perfusion pour un flacon de Thymoglobulin (le volume total est normalement de 50 à 500 ml)
2. Mélanger la solution en renversant doucement la poche une ou deux fois.
3. Ne pas mélanger le Thymoglobulin avec d'autres solutions.

Perfusion

1. Suivre les instructions du fabricant pour les tubulures de perfusion. Perfuser dans une veine à fort débit, en utilisant une voie centrale à travers un filtre de 0,22 µm.
2. Régler le débit de façon à administrer la dose sur 6 heures au moins pour la première dose et sur 4 heures au moins pour les doses suivantes.

SURDOSAGE

Le surdosage de Thymoglobulin peut entraîner une leucopénie (y compris une lymphopénie et une neutropénie) et une thrombocytopénie qu'il est possible de traiter par une diminution de la dose (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mécanisme d'action *in vitro* par lequel les préparations polyclonales anti-lymphocytaires inhibent les réponses immunes reste mal connu. Le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) contient des anticorps dirigés contre des marqueurs des lymphocytes T tels que CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD44, CD45, HLA-DR, chaînes lourdes de classe I HLA et β₂-microglobuline. *In vitro* le Thymoglobulin (concentrations >0,1 mg/ml) assure la médiation des effets de suppression des lymphocytes T en inhibant la réponse proliférative à plusieurs mitogènes. Chez les patients, on observe généralement une diminution des lymphocytes T le lendemain du début du traitement par Thymoglobulin. L'efficacité du Thymoglobulin dans le traitement des rejets d'origine humorale (anticorps) n'a pas été démontrée.

Le mode d'action *in vivo* du Thymoglobulin n'est pas parfaitement élucidé. Les mécanismes possibles par lesquels le Thymoglobulin peut induire une immunosuppression *in vivo* sont les suivants :

- i. Élimination des lymphocytes T circulants.
- ii. Modulation de l'activation, de la domiciliation (« homing ») et des activités cytotoxiques des lymphocytes T.

Après l'administration clinique de Thymoglobulin, on observe rapidement une déplétion des lymphocytes T. Elle peut résulter d'une lyse complément-dépendante dans l'espace intravasculaire ou d'une opsonisation et de la phagocytose consécutive par les macrophages. Quand on administre le Thymoglobulin avec d'autres traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes, l'azathioprine, la cyclosporine, etc., on observe une diminution de la production endogène d'anticorps du patient. La surveillance du traitement par Thymoglobulin révèle que la déplétion des lymphocytes T dans le sang périphérique persiste pendant plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt de l'administration de Thymoglobulin.

Le Thymoglobulin est un puissant agent immunosuppresseur qui exerce un effet pharmacodynamique rapide et intense, se traduisant par une diminution du nombre des leucocytes, des lymphocytes T et de certaines sous-populations de lymphocytes T. L'importance et la durée de la lymphopénie sont constantes; une diminution de 83 % à 92 % par rapport aux valeurs mesurées avant le traitement a été observée après une seule dose de ^{Pr}Thymoglobulin[®] et s'est maintenue pendant toute la période d'administration quotidienne dans quatre études de pharmacologie clinique. La correction de la déplétion lymphocytaire induite par le traitement a été progressive, débutant deux mois après l'instauration du traitement, la récupération étant maximale vers le 3^e mois, mais elle n'a pas été observée dans tous les cas, même 6 mois plus tard. Les différentes sous-populations de lymphocytes T déterminées par cytométrie en flux présentent elles aussi d'importantes diminutions du même ordre.

Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques de Thymoglobulin ont été évalués en mesurant les lymphocytes totaux et les sous-populations de lymphocytes. Les numérations des lymphocytes totaux ont été utilisées pour évaluer le degré, le délai avant l'induction et la durée de la lymphopénie. Le degré de la lymphopénie a été également évalué par les numérations absolues et les pourcentages des sous-populations de lymphocytes présentant les phénotypes CD2 (lymphocytes T, récepteur des hématies de mouton), CD3 (lymphocytes T), CD4 (lymphocytes T, sous-population des cellules auxiliaires - inductrices), CD8 (lymphocytes T, sous-ensemble des cellules cytotoxiques/suppressives), CD14 (monocytes), CD19 (lymphocytes B), CD25 (lymphocytes T et B activés et macrophages activés), CD56 (cellules NK) et CD57 (cellules NK).

Les effets pharmacodynamiques du Thymoglobulin se sont traduits par une diminution marquée des numérations des lymphocytes, ainsi que de pratiquement toutes les sous-populations.

Pharmacocinétique

Après une dose intraveineuse de 1,25 à 1,5 mg/kg/par jour (durant 4 heures, sur une période de 7 à 11 jours), de 4 à 8 heures après la perfusion, la concentration du Thymoglobulin a été de 21,5 µg/ml en moyenne (10-40 µg/ml), avec une demi-vie de 2-3 jours après la première dose, et de 87 µg/ml (23-170 µg/ml) après la dernière dose. De rares réactions allergiques, de type maladie sérique (fièvre, prurit, exanthème associés à des arthralgies et des myalgies), peuvent se produire sept à quinze jours après l'instauration du traitement. Les réactions allergiques graves immédiates sont rares. Les réactions indésirables les plus fréquentes et les plus sévères surviennent après la première perfusion. Le mécanisme de certaines de ces réactions indésirables est très probablement lié à la libération de cytokines. L'administration préalable de corticoïdes et d'antihistaminiques réduit à la fois la fréquence et la sévérité de ces réactions indésirables. La diminution de la vitesse de perfusion peut entraîner une diminution de certaines de ces réactions indésirables.

Pendant l'essai randomisé en phase III de Thymoglobulin, chez 108 des 163 patients évalués, aucune différence n'a été notée en ce qui concerne le degré de sensibilisation aux IgG de cheval après traitement par Atgam[®] (78,5 %) ou aux IgG de lapin après traitement par Thymoglobulin (69 %) (p=0,4).

Dans un essai randomisé en phase II de la prophylaxie du rejet, les tests effectués ont indiqué que 6 des 48 patients (12 %) recevant du Thymoglobulin et 1 des 25 patients (4 %) recevant du Atgam[®] avaient des titres décelables d'anticorps anti-immunoglobulines de lapin ou de cheval respectivement, avant le début de l'étude (p=0,412). L'incidence d'une sensibilisation *de novo* a été plus faible avec du Thymoglobulin qu'avec du Atgam[®] lorsque les patients préalablement sensibilisés ont été exclus de l'analyse (43 % versus 78 %; p=0,22). Lorsque les patients préalablement sensibilisés ont été inclus, ceux sous Thymoglobulin ont été moins nombreux que ceux sous Atgam[®] à présenter des signes de sensibilisation (51 % versus 81 %; p=0,031). Dans aucun des deux groupes, la présence d'anticorps préalablement formés n'a été liée à des événements indésirables graves ou à l'efficacité du traitement. Aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'anticorps anti-lapin sur l'utilisation répétée de Thymoglobulin. Il est cependant recommandé de surveiller le nombre des lymphocytes pour s'assurer de l'obtention d'une déplétion des lymphocytes T lors de la reprise du traitement par Thymoglobulin.

* PrThymoglobulin[®] est une marque de commerce déposée de Genzyme Corporation, Cambridge, MA, États-Unis d'Amérique.

**Atgam[®] est une marque commerciale déposée de Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, MI États-Unis d'Amérique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

- Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F). Une température plus élevée d'environ 37 °C en cours de transport, pendant une durée totale d'environ 10 jours, n'entraînera pas d'effet nocif sur le produit.
- À protéger de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Éliminer le produit restant après la perfusion.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) est une poudre lyophilisée stérile, à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparation injectable, PE.

Chaque boîte contient un flacon de 10 ml.

La préparation reconstituée contient environ 5 mg/ml de Thymoglobulin, composé à >95 % de gamma-immunoglobulines (IgG) de lapin. La solution reconstituée a un pH de $7,0 \pm 0,4$. Des hématies humaines sont utilisées au cours de la fabrication pour éliminer les anticorps donnant des réactions croisées avec des antigènes exprimés par d'autres cellules que les lymphocytes T. Le procédé de fabrication est validé en ce qui concerne l'élimination ou l'inactivation d'éventuels virus exogènes. Toutes les hématies humaines proviennent de banques du sang enregistrées aux

États-Unis ou agréées par la FDA. Une opération d'inactivation virale (pasteurisation ou le traitement par la chaleur du principe actif à 60 °C/10 heures) est effectuée sur chaque lot.

Ingrédient/Composant	Quantité par flacon
<i>Poudre séchée à froid :</i>	
<i>Globuline anti-thymocytes (lapin)</i>	<i>25 mg</i>
<i>Glycine</i>	<i>50 mg</i>
<i>Chlorure de sodium</i>	<i>10 mg</i>
<i>D-Mannitol</i>	<i>50 mg</i>

Ce produit immunosuppresseur contient des anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes exprimés par les lymphocytes T humains. Le Thymoglobulin est un produit stérile séché à froid, à administrer par voie intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparation injectable, PE.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

Dénomination : Globuline anti-thymocytes (lapin)

Dénomination chimique : L04AA04 (immunoglobuline anti-thymocytes)

Formule et masse moléculaire : >95 % monomère + dimère

Formule structurale : Gammaglobuline de lapin >95 %

Propriétés physicochimiques :

Le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) est une gamma-immunoglobuline, pasteurisée, purifiée, obtenue par immunisation de lapins avec des thymocytes humains.

Les gamma-immunoglobuline ou immunoglobulines sont des protéines plasmatiques lourdes qui comportent souvent des chaînes sucrées supplémentaires sur leur extrémité N-terminale. Les régions variables des chaînes lourdes et légères peuvent exprimer des sites de glycosylation liés à N. Pour les IgG polyclonaux normaux, environ 10 à 20 % des molécules portent des oligosaccharides liés à N sur leur région variable.

L'unité de base de chaque anticorps est un monomère. Le monomère est une molécule en forme de « Y » composée de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques liées par des ponts disulfure. Cet ensemble comporte six à huit domaines constants et quatre domaines variables. Chaque moitié de la fourche du « Y » est appelée fragment Fab. Il se compose d'un domaine constant et d'un domaine variable provenant de chacune des chaînes lourdes et légères, qui forment le site de liaison de l'antigène sur l'extrémité amino-terminale du monomère. Les deux domaines variables lient leurs antigènes spécifiques.

Inactivation virale

Des composants sanguins (hématies traitées au formaldéhyde) et des cellules de thymus d'origine humaine ont été utilisés au cours du procédé de fabrication du Thymoglobulin. Des mesures standards ont été prises pour prévenir les infections causées par l'utilisation de produits biologiques préparés à l'aide de composants d'origine humaine. Ces mesures comprennent le choix des donneurs et de chaque échantillon prélevé afin de détecter la présence de marqueurs d'infection ainsi que l'ajout d'étapes au procédé de fabrication afin d'inactiver et d'éliminer efficacement les virus. Les étapes pour éliminer les virus (nanofiltration et purification) ainsi que l'étape d'inactivation des virus (pasteurisation ou traitement par la chaleur du principe actif) sont effectuées pour chaque lot du produit.

Toutefois, dans le cas de l'administration de produits biologiques préparés à l'aide de composants d'origine humaine, le risque de transmission des agents infectieux ne peut pas être entièrement exclu. C'est aussi le cas pour les virus et les autres pathogènes inconnus ou en émergence.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques

Étude américaine en phase III : rejet aigu d'une greffe de rein

Un essai clinique multicentrique, contrôlé, en double aveugle, randomisé, comparant le Thymoglobulin et le Atgam[®], a été réalisé dans 28 centres des États-Unis chez des greffés du rein (n = 163) faisant un rejet aigu du greffon de grade II (modéré), grade III (sévère) ou grade I cortico-résistant (léger), selon la classification de Banff, confirmé par la biopsie. Cet essai clinique a rejeté l'hypothèse nulle selon laquelle le Thymoglobulin était moins efficace que le Atgam[®] par plus de 20 % pour traiter le rejet aigu. L'estimation pondérée globale de la différence liée au traitement (taux de succès avec du Thymoglobulin - Atgam[®]) a été de 11,1 %, avec une valeur inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 0,07 %. Le Thymoglobulin a donc été au moins aussi efficace que le Atgam[®] vis-à-vis des épisodes de rejet aigu.

Dans l'étude, les patients ont été assignés aléatoirement à 7 à 14 jours de Thymoglobulin (1,5 mg/kg/jour) ou de Atgam[®] (15 mg/kg/jour). Pendant toute la durée de l'étude, les deux groupes de traitement ont été comparables en ce qui concerne les caractéristiques des donneurs et des receveurs. Pendant l'essai, l'agence américaine FDA a autorisé de nouveaux agents immunosuppresseurs d'entretien (tacrolimus et mycophénolate). Ces agents ont été utilisés hors protocole pendant la seconde moitié de l'étude chez certains patients sans modifier les conclusions globales (Thymoglobulin 22/43, Atgam[®] 20/37; p=0,826). Les résultats sont cependant présentés pour la première et la seconde moitié de l'étude (Tableau 5). Dans le Tableau 5, le succès du traitement est représenté par les patients dont la créatininémie (14 jours après le diagnostic du rejet) était revenue à sa valeur initiale et dont le greffon était fonctionnel 30 jours après la fin du traitement.

Tableau 5 : Réponse au traitement étudié en fonction de la sévérité du rejet et par moitié de l'étude

Succès/n	Total		Première moitié		Seconde moitié	
	Tymoglobulin	Atgam [®]	Tymoglobulin	Atgam [®]	Tymoglobulin	Atgam [®]
Facteur de risque : Sévérité initiale du rejet :						
Léger	9/10	5/8	5/5	1/3	4/5	4/5
Modéré	44/58	41/58	22/26	22/32	22/32	19/26
Sévère	11/14	8/14	6/8	3/8	5/6	5/6

Succès/n	Total		Première moitié		Seconde moitié	
	64/82	54/80	33/39	26/43	31/43	28/37

Estimation pondérée de la différence (Thymoglobulin-Atgam) 11,1 %^a 19,3 % -3,2 %

Valeur inférieure de l'intervalle de confiance à

95 % en situation unilatérale 0,07 % 4,6 % -19,7%

Valeur de p^b 0,061¹ 0,008² 0,625²

1. Test unilatéral avec stratification basée sur la sévérité du rejet et la moitié de l'étude

1. Test unilatéral avec stratification basée sur la sévérité du rejet

a. Pour la sévérité du rejet et la moitié de l'étude

b. Dans l'hypothèse nulle de l'équivalence (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Il n'y a pas eu de différences significatives entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne (i) la créatininémie au 30^e jour par rapport à sa valeur initiale, (ii) le taux d'amélioration à l'examen histologique post-thérapeutique, (iii) la survie des patients selon Kaplan-Meier à 1 an après le rejet (Thymoglobulin 93 %, n = 82 et Atgam[®] 96 %, n = 80), (iv) la survie du greffon à 30 jours après le rejet et (v) la survie du greffon à 1 an après le rejet (Thymoglobulin 83 %, n = 82; Atgam[®] 75 %, n = 80).

On a cependant noté une différence significative (p=0,05) du taux de rejet récurrent entre les deux groupes de traitement. Chez les patients traités avec du Thymoglobulin on a observé six rejets récurrents confirmés par la biopsie, contre 12 dans le groupe traité avec du Atgam[®].

Étude américaine en phase II : prophylaxie

La tolérance et l'efficacité de Thymoglobulin dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez des patients adultes recevant leur première greffe de rein ont été évaluées dans un essai monocentrique prospectif, randomisé et contrôlé. Le produit comparatif était une immunoglobuline lymphocytaire anti-thymocytes (cheval) déjà autorisée. Soixante douze patients consécutifs ont été inclus dans l'essai et randomisés selon la proportion 2/1 au traitement par Thymoglobulin (n =48) 1,5 mg/kg ou par Atgam[®] (n = 24) 15 mg/kg, en plus du traitement immunosuppresseur d'entretien standard (cyclosporine, azathioprine ou mycophénolate mofétil et corticoïdes). Les caractéristiques démographiques des patients et le traitement immunosuppresseur concomitant n'étaient pas statistiquement significatifs entre les deux groupes. La première dose de Thymoglobulin a été administrée par voie intraveineuse (IV) pendant la greffe, puis une fois par jour, par voie IV, pendant les six jours suivants, soit une durée totale de traitement de sept jours. Les patients ont été suivis pendant un an au moins (durée moyenne de suivi de 17,2 mois ; valeurs extrêmes : 12-23 mois). Les critères de jugement étaient l'incidence et la sévérité des rejets, l'infection à cytomegalovirus (CMV), les événements indésirables graves, la survie du greffon et du patient, le retard de fonctionnement du greffon et la durée de l'hospitalisation initiale. D'après l'analyse des données basée sur l'intention de traiter, l'incidence globale du rejet aigu confirmé par biopsie a été de 4,2 % dans le groupe traité avec du Thymoglobulin contre 25 % pour le groupe traité avec du Atgam[®] (p=0,014). La survie à un an sans incident, définie comme l'absence de rejet, de décès ou de perte du greffon, a été observée chez 94 % des patients sous Thymoglobulin, contre 63 % des patients recevant Atgam[®] (p=0,0005).

Autres études publiées

Dans une autre étude prospective publiée, randomisée et contrôlée, la prophylaxie par Thymoglobulin du rejet aigu d'organe chez des receveurs sensibilisés d'une allogreffe rénale a été comparée à la trithérapie immunosuppressive standard (cyclosporine, azathioprine et corticoïdes). Cette étude, comme d'autres rapportées dans la littérature, n'était pas contrôlée contre placebo car les symptômes constitutionnels ou les valeurs biologiques liés à la déplétion lymphocytaire induite par Thymoglobulin empêchent de cacher correctement la prise du placebo au patient ou au médecin respectivement. Tous les patients étaient sensibilisés, la sensibilisation se définissant comme un taux de PRA (Panel Reactive Antibody) >5 %. Les valeurs (%) du PRA ont été stratifiées en quintiles. Les caractéristiques démographiques n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes. Dans cette étude, 47 des patients randomisés ont reçu du Thymoglobulin (1,25 mg/kg/jour pendant 10 jours, mais les doses ont été ajustées en fonction du nombre des CD2 et CD4 déterminé trois fois par semaine) et 42 ont reçu la trithérapie immunosuppressive standard. Globalement, les patients traités avec du Thymoglobulin ont présenté une diminution des épisodes de rejet confirmé par biopsie (38 % versus 64 % dans le groupe témoin [p=0,02]). Bien que le taux de rejet ait été plus bas dans toutes les classes de stratification du % PRA avec le traitement au Thymoglobulin par rapport aux témoins, le seuil de significativité statistique n'a été atteint que dans les classes inférieures du PRA (>5 % versus >40 %). La survie du greffon à douze mois a été également augmentée dans le groupe traité au Thymoglobulin (89 % versus 76 % ; p=0,04 test de Mantel-Cox). Le Thymoglobulin a induit davantage de cas de leucopénie (43 % versus 17 % ; p=0,007) et de thrombocytopénie (32 % versus 17 % ; p=0,008). Les infections n'ont pas été différentes entre les groupes.

Un certain nombre d'essais non contrôlés ont également évalué le traitement par Thymoglobulin dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe. Guttmann a décrit l'utilisation du Thymoglobulin en traitement d'induction chez 108 patients recevant une allogreffe rénale provenant d'un cadavre ou d'un donneur vivant. Le Thymoglobulin 1,5 à 2,5 mg/kg/jour pendant 10 jours, a été administré dans le cadre d'un protocole immunosuppresseur séquentiel quadruple associant l'azathioprine, des corticoïdes et la cyclosporine. En moyenne, les patients ont reçu du Thymoglobulin pendant 6,1 jours, à la posologie de 2 mg/kg/jour. La créatininémie initiale moyenne était de 877 ± 263 mmol/l, contre 146 ± 44 mmol/l à 3 mois et 136 ± 40 mmol/l à 1 an. La survie du greffon à 2 et 4 ans a été respectivement de 88,6 % et 83,6 %. La survie du patient à 1, 2, 3 et 4 ans a été de 96,6 % pour chaque année à risque. L'incidence des épisodes de rejet aigu a été de 32 %. La fièvre a été l'événement indésirable le plus fréquent (75 % des patients). Les autres effets secondaires fréquemment associés ont été des frissons légers à modérés (27 %) et une leucopénie (22 %). La fièvre et les frissons se sont produits classiquement le jour de l'administration du Thymoglobulin. La leucopénie s'est produite pendant et après l'administration de Thymoglobulin et a été traitée par une diminution de la dose d'azathioprine. Il y a eu 5 cas d'infection à CMV, dont 4 de gravité modérée et un qui s'est associé à la reprise du traitement anti-rejet.

Les bénéfices de l'utilisation de Thymoglobulin dans d'autres indications que la greffe de rein n'ont pas été correctement étudiés.

DÉTAILS DE LA PHARMACOLOGIE

Pharmacologie *in vitro*

Certaines preuves indiquent que le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) reconnaît la plupart des molécules participant à la cascade d'activation des lymphocytes T au cours d'un rejet de greffe, notamment CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, HLA-DR et HLA de classe I. Les anticorps dirigés contre la β 2-microglobuline et les CD45 peuvent également être détectés.

Les immunoglobulines anti-thymocytes, outre leur effet de déplétion des lymphocytes T, peuvent déclencher d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires qui jouent probablement un rôle important dans leur activité immunosuppressive. À des concentrations de 0,1 mg/ml, le Thymoglobulin active les lymphocytes T (à la fois les sous-populations CD4 et CD8) avec la synthèse d'IL-2, d'IFN- γ , et l'expression des CD25, accompagnées d'une prolifération consécutive des lymphocytes T. Cette activité mitogène implique principalement la voie des CD2. Cette activation des lymphocytes T est associée à une augmentation de l'expression du ligand Fas et un accroissement corrélatif des cellules entrant en apoptose. À des concentrations plus élevées, le Thymoglobulin inhibe les réponses lymphocytaires prolifératives à d'autres substances mitogènes, avec un blocage post-transcriptionnel de la synthèse d'IFN- γ et des CD25, mais sans diminution de la sécrétion d'IL-2. Un tel mécanisme d'action diffère de ceux indiqués avec les corticostéroïdes et les peptides cycliques comme la ciclosporine A, FK 506 et la rapamycine.

In vitro, le Thymoglobulin n'active pas les lymphocytes B. Cette absence d'effet sur l'activation des lymphocytes B et leur différenciation consécutive en cellules sécrétant des anticorps, associée à son activité antiproliférative vis-à-vis de certaines lignées de cellules lymphoblastoïdes et de lymphocytes B, peut expliquer la faible incidence des lymphomes à lymphocytes B chez les patients traités par Thymoglobulin.

Il a été démontré que le Thymoglobulin interférait avec les voies de l'adhésion dans une étude ayant mesuré la liaison des lymphocytes activés aux cellules épithéliales des tubules rénaux. Le Thymoglobulin est en fait plus actif qu'un mélange d'anticorps monoclonaux dirigés contre trois molécules d'adhésion.

Pharmacologie *in vivo*

Un certain nombre d'études, notamment l'étude américaine de phase II sur la prophylaxie et l'étude américaine de phase III sur les rejets aigus de greffes rénales, ont porté sur la pharmacologie *in vivo* de Thymoglobulin. Ces aspects ont également été examinés dans l'étude THP 01291, une étude prospective ouverte effectuée chez 20 patients subissant une première transplantation de rein prélevé sur cadavre dans un centre unique. Les patients devaient recevoir du Thymoglobulin à la dose de 1,5 mg/kg/jour dans une veine centrale pendant 11 jours consécutifs, par l'intermédiaire d'une perfusion de 4 heures, comme traitement prophylactique du rejet de la greffe rénale. La posologie moyenne quotidienne réelle a été de $1,27 \pm 0,23$ mg/kg, ce qui représentait la limite inférieure de la dose recommandée dans cette indication en France (1,25 mg/kg/jour). Le premier jour de l'étude a été le jour de la transplantation rénale; la perfusion initiale de Thymoglobulin a été administrée juste avant la transplantation rénale. La posologie devait être réduite si la numération lymphocytaire du jour précédent était inférieure à

3 000 cellules/mm³ ou si la numération plaquettaire était inférieure à 100 000 cellules/mm³. Les traitements concomitants comprenaient l'administration de corticostéroïdes (méthylprednisone et prednisolone), de ciclosporine A et d'azathioprine.

Les évaluations ont été les suivantes : examen physique, numération et formule sanguine, détermination des sous-populations de lymphocytes, profil biochimique clinique, détermination des concentrations sériques de Thymoglobulin (IgG de lapin), et évaluation des anticorps anti-thymoglobuline.

Tableau 6 : Numérations moyennes des sous-populations lymphocytaires avant le traitement (\pm ET) et réductions moyennes des pourcentages (\pm ET) des sous-populations lymphocytaires pendant la période d'immunosuppression (étude THP01291)

Sous-populations	Numérations initiales	Pourcentage de réduction par rapport à la valeur initiale											
		Semaine 1			Semaine 2		Semaine 3			Jours			
		L	M	V	L	M	V	M	M	30	60	90	
Total	1480 \pm 345	91 \pm 5	87 \pm 5	87 \pm 7	88 \pm 5	89 \pm 6	81 \pm 16	85 \pm 6	86 \pm 13	72 \pm 20	41 \pm 42	47 \pm 25	57 \pm 18
CD2	1313 \pm 313	96 \pm 3	95 \pm 5	97 \pm 4	98 \pm 2	97 \pm 3	91 \pm 13	92 \pm 4	89 \pm 13	78 \pm 21	43 \pm 45	51 \pm 26	60 \pm 18
CD3	1160 \pm 322	96 \pm 3	96 \pm 4	97 \pm 5	99 \pm 1	98 \pm 2	91 \pm 12	92 \pm 5	89 \pm 13	76 \pm 26	38 \pm 49	47 \pm 27	57 \pm 19
CD4	722 \pm 260	96 \pm 3	95 \pm 5	97 \pm 4	98 \pm 2	98 \pm 2	93 \pm 7	94 \pm 4	91 \pm 9	83 \pm 20	66 \pm 26	67 \pm 16	71 \pm 20
CD8	485 \pm 170	96 \pm 4	95 \pm 4	96 \pm 5	96 \pm 4	96 \pm 4	87 \pm 21	90 \pm 6	88 \pm 14	69 \pm 25	8 \pm 100	22 \pm 58	43 \pm 20
CD14	69 \pm 57	32 \pm 69	35 \pm 61	66 \pm 29	43 \pm 86	52 \pm 65	62 \pm 13	56 \pm 32	32 \pm 90	70 \pm 21	80 \pm 10	76 \pm 21	68 \pm 23
CD19	66 \pm 81	34 \pm 78	+53 \pm 109	+72 \pm 104	+66 \pm 81	+117 \pm 12	+58 \pm 103	+24 \pm 71	+66 \pm 81	+38 \pm 79	+29 \pm 95	+30 \pm 112	26 \pm 50
CD25	22 \pm 15	75 \pm 25	87 \pm 8	74 \pm 20	73 \pm 20	78 \pm 17	70 \pm 28	37 \pm 47	87 \pm 1	78 \pm 5	66 \pm 11	66 \pm 5	--
CD56	202 \pm 93	94 \pm 6	91 \pm 10	94 \pm 5	93 \pm 8	93 \pm 6	82 \pm 35	91 \pm 6	78 \pm 41	73 \pm 35	61 \pm 43	63 \pm 42	180
CD57	184 \pm 132	90 \pm 20	86 \pm 21	94 \pm 6	87 \pm 27	94 \pm 5	82 \pm 37	92 \pm 5	89 \pm 14	52 \pm 101	+119 \pm 423	+84 \pm 239	+36 \pm 158

L= Lundi, M= Mercredi, V= Vendredi : Jour de la semaine où les échantillons ont été prélevés; -- = aucune donnée

Outre la lymphopénie observée chez tous les patients, d'autres modifications hématologiques dans les numérations des neutrophiles et des plaquettes peuvent être éventuellement imputées au traitement par Thymoglobulin. Au cours des 15 premiers jours suivant la transplantation, une neutropénie ($<2\ 500$ cellules/mm³) a été notifiée chez 9 patients, celle-ci ayant duré deux jours consécutifs chez 6 patients. Une neutropénie sévère (la valeur la plus faible ayant été de 1 394 cellules/mm³) a été notifiée chez 2 patients; aucune n'a duré plus d'une journée. En général, les effets d'un traitement par Thymoglobulin sur les numérations des neutrophiles ont été modérés; les valeurs obtenues à la fin du traitement ont été d'environ 4 000 cellules/mm³, et sont restées stables pendant la période de suivi de six mois.

Seule une thrombocytopénie relative transitoire a été observée au cours d'un traitement par Thymoglobulin. Au cours des 15 jours ayant suivi la transplantation, aucun patient n'a présenté de thrombocytopénie ($<80\ 000$ cellules/mm³). En moyenne, les plaquettes sont retournées aux valeurs initiales vers le 20^e jour.

TOXICOLOGIE

Les études d'investigation effectuées chez l'animal ont porté sur la toxicité aiguë chez la souris et le rat, et sur la toxicité subaiguë chez le singe. Au cours des études chez les rongeurs, aucune toxicité ni décès inattendu ne sont survenus, et aucune pathologie macroscopique à l'examen nécropsique n'a été observée chez 10 souris mâles et 10 souris femelles ayant reçu une injection de 25 mg/kg par voie intraveineuse de Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) et chez 10 rats mâles et 10 rats femelles ayant reçu une injection de 15 mg/kg par voie intraveineuse de Thymoglobulin. Ces doses correspondent environ à une posologie 10 à 20 fois supérieure à la dose quotidienne maximale chez l'homme.

Dans des études de toxicité subaiguë par doses répétées chez le singe cynomolgus, 6 animaux ont reçu des injections de Thymoglobulin non pasteurisé, six autres des injections de Thymoglobulin pasteurisé et 4 autres une solution de sérum physiologique de contrôle. Les animaux ont été perfusés avec 20 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 14 jours, ce qui correspond à 8 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme et à 5,3 fois la dose cumulative maximale chez l'homme. La toxicité a été évaluée par observation et par autopsie. À ces doses élevées, une morbidité sévère, notamment une anémie et des symptômes suggérant une septicémie, et une mortalité sévère (5 décès inattendus sur 12 animaux) ont été observées. Dans la mesure où 4 de ces animaux ont été sacrifiés prématurément, le taux de mortalité peut être sous-estimé. Les changements liés à une immunosuppression ayant été observés ont été réversibles après une période sans traitement de 4 semaines. Le Thymoglobulin pasteurisé et non pasteurisé a montré une activité immunosuppressive équivalente.

Outre les études de toxicité aiguë et subaiguë chez les rongeurs, les tests de libération de routine pour la sécurité d'emploi générale chez la souris et le cobaye, et des recherches de substances pyrogènes ont été effectués chez le lapin sur 10 lots consécutifs de Thymoglobulin. Les résultats ont tous été conformes aux spécifications.

RÉFÉRENCES

1. Alamartine, E. et al. Randomized Prospective Study Comparing OKT3 and Antithymocyte Globulins for Treatment of the First Acute Cellular Rejection of Kidney Allografts. *Transplantation Proceedings* (1994) 1:273-274.
2. Belitsky, P. et al. Use of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin for Induction Immunosuppression in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* (1997) 29 (Suppl 7A):16S-17S.
3. Bock, P.R. et al. Efficacy and Safety of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin (Thymoglobulin) for Treatment of Acute Rejection in Kidney Transplant Patients. A Retrospective, Multicentric Analysis. Version 3.0 (1994). (Report number: THP-PEI)
4. Bonnefoy-Bérard, N. et al. Antiproliferative Effect of Antilymphocyte Globulins on B Cells and B Cell Lines. *Blood* (1992) 79:2164-2170.
5. Bonnefoy-Bérard, N. et al. Apoptosis Induced by Polyclonal Antilymphocyte Globulins in Human B-Cell Lines *Blood* (1994) 33:1051-1059
6. Bonnefoy-Bérard, N. et al. Inhibition of CD25 (IL-2R α) Expression and T-cell Proliferation by polyclonal anti-thymocyte globulins *Immunology* (1992) volume 77:61-67
7. Bonnefoy-Bérard, N. et al. Antibodies Against Functional Leukocyte Surface Molecules in Polyclonal Antilymphocyte and Antithymocyte Globulins. *Transplantation* (1991) volume 51: 669-673
8. Brennan, D.C., Flavin, K, et al. A Randomized , Double-Blinded Comparison of Thymoglobulin versus Atgam for Induction Immunosuppressive Therapy in Adult Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 1999 volume 67:1011-1018.
9. Broyer, M. et al. Triple Therapy Including Cyclosporine A Versus Conventional Regimen - A Randomized Prospective Study in Pediatric Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* (1987) 19:3582-3585.
10. Cabrol, C. et al. Current Problems in Cardiac Transplantation. *Clinical Transplants* (1987) Chapter 5, pp. 27-32.
11. Cantarovich, D. et al. Low Incidence of Kidney Rejection and Absence of Pancreatic Rejection Following Combined Kidney and Pancreas Transplantation. Elsevier Science Publishers. (1990) pp. 275-276.
12. Carrier, M. et al. Induction of Immunosuppression with Rabbit Antithymocyte Globulin: Five-Year Experience in Cardiac Transplantation. *Can J Cardiol* (1993) 6:18-21.

13. Clark, K.R. et al. Administration of ATG According to the Absolute T Lymphocyte Count During Therapy for Steroid Resistant Rejection. *Transpl Int* (1993) 6:18-23.
14. Dubernard, J.M. et al. Pancreatic Transplantation in Lyon: The Whole Series. *Transplantation Proceedings* (1990) 22:595-596.
15. Dureau, G. et al. Bilan de l'Activité de Transplantation Cardiaque a l'Hôpital Cardiologique Louis Pradel de Lyon. *Lyon Chir.* (1987) 83:198-203.
16. Gaber, A.O., First, M.R., et al. Results of the Double-Blind, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial of Thymoglobulin versus Atgam in the Treatment of Acute Graft Rejection Episodes After Renal Transplantation. *Transplantation* 1998 volume 66; 29-37.
17. Granjard P. et al. Tolerance of Equine (Lympho) and Rabbit (Thymo) Antilymphocyte Globulin (ALG) in Renal Allografts: A Prospective Multicenter Study. *Transplantation and Clinical Immunology* (1989) 20:175.
18. Guttman, R.D. et al. Pharmacokinetics, Foreign Protein Immune Response, Cytokine Release, and Lymphocyte Subsets in Patients Receiving Thymoglobuline and Immunosuppression. *Transplantation Proceedings.* (1997) 29 (Suppl 7A):24S-26S.
19. Ippoliti, G. et al. Prophylactic Use of Rabbit ATG vs Horse ALG in Heart-Transplanted Patients Under Sandimmun (CyA) Therapy: Clinical and Immunological Effects. *Clin Transplantation* (1989) 3:204-208.
20. Ippoliti, G. et al. Preoperative Prophylactic OKT3 vs RATG. A Randomized Clinical Study in Heart Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* (1991) 23:2272-2274.
21. Kirby, J. et al. Renal Allograft rejection: Examination of Adhesion Blockade by Anti-Lymphocyte Antibody Drugs. *Nephrol Dial Transplant* (1993) 8: 544-550.
22. Lefrançois, N. et al. Polyclonal Versus Monoclonal Antibodies in Kidney Transplantation. Abstracts: IVth Congress of ESOT (November 1-4, 1989), Barcelona, Spain.
23. Lefrançois, N. et al. Prophylactic Polyclonal Versus Monoclonal Antibodies in Kidney and Pancreas Transplantation. *Transplantation Proceedings* (1990) 22: 632-633.
24. Noordally, R. et al. Side Effects of Rabbit (ALSr) and horse (ALSh) Anti-Lymphocyte Serum. *Transpl and Clin Immunol* (1985) 17:255.
25. O'Donoghue, D.J. et al. Rabbit Anti-Thymocyte Globulin Treatment of Steroid Resistant Rejection in Renal Allograft Recipients Immunosuppressed with Cyclosporine A. *Trans.Proc.* (1989) 21:1736-1737.

26. Raffaele P. et al. Influence of a Randomized Monoclonal or Polyclonal Program of Therapy on Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* (1991) 23(1):1361-1362.
27. Souillou, J. et al. Randomized Controlled Trial of a Monoclonal Antibody Against the Interleukin-2 Receptor (33B3.1) as Compared with Rabbit Antithymocyte Globulin for Prophylaxis Against Rejection of Renal Allografts. *N Engl J Med* (1990) 322:1175-1182.
28. Souillou, J-P, et. al. A Randomized Multicenter Trial Comparing Leukocyte Function-Associated Antigen-1 Monoclonal Antibody with Rabbit Antithymocyte Globulin as Induction Treatment in First Kidney Transplantations: *Transplantation* (1996) 62:1565-1569.
29. Steininger, R. et al. Comparison of CyA, OKT3, and ATG Immunoprophylaxis in Human Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* (1991) 23:2269-2271.
30. Thibaudin, D.; Almartine, E; de Filippis, JP.; Diab, N.; Laurent, B.; and Berthoux, F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998 volume 13:711-715.
31. Touraine, J.L. et al. Renal Transplantation at the University of Lyon. *Clinical Transplants* (1989), Chapter 24, pp. 229-238.
32. Trissel, L.A. and Saenz, C.A. Physical compatibility of antithymocyte globulin (rabbit) with heparin sodium and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:1650-1652.
33. Vernier, I. et al. Hematological Side Effects of Antilymphocyte Globulins: Prevalence and Impact on Therapeutic Protocol. *Transplant Proc* (1985) 17:2765-2766.
34. Zaltzman, J.S. and Paul, L.C. Single Center Experience with Thymoglobulin in Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. (1997) 29 (Suppl 7A):27S-28S.
35. Clinical Tolerance and Pharmacokinetics Study of Peripheral Vein Administration of Thymoglobulin®. (Study number: THP 02291).
36. Guttman, R. A Retrospective, Noncomparative Study of Thymoglobulin in the Prevention and Treatment of Acute Graft Rejection Episodes Following Renal Transplantation. Study THP-EDR1.
37. Lebranchu. Treatment of Renal Allograft Recipients with Thymoglobulin: Pharmacological Follow-up. (Report number YL1).
38. Lebranchu. Treatment of Renal Allograft Recipients with Heat-Treated Thymoglobulin: Pharmacological Follow-Up. (Report number: YL2).

39. Multicenter Clinical Trial SANG-93-9-K-THY-R., 1994-1996, Data available at Genzyme Corporation.
40. Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins. Safety Report, Thymoglobulin®, 1985 - 1993. Pharmacovigilance Department (1994).
41. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics Properties, and Tolerance of Thymoglobulin® in Prophylaxis of Rejection in Renal Transplantation. (Study number: THP 01291).
42. Use of Thymoglobulin® in Solid Organ Transplantation: A French Multicentre Post-Marketing Surveillance Survey.(1989-1992, Study number: THP 04492).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rTHYMOGLOBULIN[®] Globuline anti-thymocytes [lapin]

Le présent livret est la troisième des trois parties constituant la « Monographie de produit » publiée lorsque le THYMOGLOBULIN a reçu son autorisation de mise sur le marché au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Ce livret n'est qu'un résumé qui ne contient pas toute l'information disponible sur le THYMOGLOBULIN. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Dans quels cas utilise-t-on le médicament ?

Le Thymoglobulin[®] (globuline anti-thymocytes [lapin]) est utilisé pour traiter le rejet aigu des greffes de rein, en association avec d'autres médicaments servant à supprimer le système immunitaire. Le Thymoglobulin[®] peut également être utilisé pour prévenir le rejet aigu chez les receveurs adultes d'une greffe de rein.

Comment agit-il ?

Le Thymoglobulin est une immunoglobuline qui agit en supprimant le système immunitaire du corps.

Quand ne faut-il pas l'utiliser ?

Si vous avez déjà fait une réaction allergique (par exemple une éruption cutanée, des démangeaisons ou une difficulté à respirer) à un produit issu du lapin.

Si vous avez déjà fait une réaction allergique à l'un des composants de Thymoglobulin.

Si vous avez une infection active aiguë ou chronique, qui constituerait une contre-indication à la prise d'un traitement immunosuppresseur complémentaire.

Quel est le composant médicamenteux ?

Globuline anti-thymocytes [lapin]

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants ?

D-Mannitol, Glycine, Chlorure de sodium

Pour obtenir la liste des ingrédients non médicinaux, consulter la Partie I de la présente monographie de produit.

Quelles sont ses formes pharmaceutiques ?

Le Thymoglobulin est proposé sous forme de poudre devant être mélangée par un médecin avec de l'eau stérile pour préparation injectable avant l'administration.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

- Le Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) ne doit être prescrit que par des médecins familiarisés avec les traitements immunosuppresseurs chez les patients ayant reçu une greffe de rein (voir Généralités).
- Dans de rares cas, des réactions à médiation immunitaire graves ont été constatées lors de l'utilisation de Thymoglobulin, à savoir une anaphylaxie ou un syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère (voir Réaction immunitaire).

AVANT d'utiliser le Thymoglobulin, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous envisagez de conduire ou d'utiliser un engin;
- Vous souffrez d'une maladie virale aiguë;
- Vous avez souffert d'infections sévères ou aiguës dans le passé;
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte, ou si vous allaitez;
- Vous envisagez de vous faire vacciner ou que vous avez été vacciné(e) depuis peu;
- Vous prenez d'autres médicaments.

Une surveillance médicale est requise pendant la perfusion de Thymoglobulin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés lorsque vous devez recevoir, recevez ou avez reçu du Thymoglobulin.

L'association de Thymoglobulin, d'héparine et d'hydrocortisone en solution de dextrose pour perfusion est susceptible de précipiter et n'est pas conseillée.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Dose normale :

La posologie recommandée de Thymoglobulin (globuline anti-thymocytes [lapin]) pour le traitement du rejet aigu des greffes de rein est de 1,5 mg/kg de poids corporel, tous les jours pendant 7 à 14 jours. À titre prophylactique chez les receveurs adultes d'une greffe de rein, la dose recommandée est de 1,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant sept jours au moins, en commençant pendant l'opération et en utilisant une veine à fort débit.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de Thymoglobulin, contactez votre médecin.

Le Thymoglobulin doit normalement être administré à l'hôpital par un professionnel de santé.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, le Thymoglobulin® peut avoir des effets secondaires.

Symptômes / effet	Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien
Fièvre	✓
Frissons	✓
Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante ou toux	✓
Nausées ou vomissements	✓
Vertiges ou sensation de faiblesse	✓
Fatigue	✓
Douleurs musculaires ou articulaires	✓
Éruption cutanée	✓
Mal de tête	✓
Saignement ou ecchymoses au moindre coup	✓
Fréquence cardiaque irrégulière ou rapide	✓
Symptômes d'une infection, comme de la fièvre, des frissons, un mal de gorge, des aphtes	✓
Diarrhée	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets indésirables inattendus pendant le traitement par Thymoglobulin®, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Vous ne devez pas conserver votre médicament. Le Thymoglobulin sera conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F). À protéger de la lumière. Ne pas congeler.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir manifesté une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en aviser Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- Déclaration en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Téléphone sans frais : 1-866-234-2345
- Envoi du formulaire de déclaration de Canada Vigilance dûment rempli :

Par télécopieur, sans frais au 1-866-678-6789, ou
Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON, K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas des conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document, ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de santé, en visitant le site www.sanofi.ca ou en contactant le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc. par téléphone au 1-800-265-7927.

Le présent livret a été préparé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 7 mars 2016.