

Peut-on Transplanter Sans Stéroïdes ?

*Philippe LANG
CHU Henri Mondor
CRETEIL*

Utilisation des stéroïdes aux USA

- 1992 : 100%
- 2002 : 91%

J. Helderman. Am J Transplantation 2003 ,54, 41

Point de vue des transplantateurs américains vis à vis des stéroïdes

- Est-ce un but en transplantation d'éliminer les stéroïdes ?
Oui : 77%
- 75% des transplantateurs prêts à greffer sans stéroïdes si l'augmentation des rejets aigus < 10%

Sondage ASTP, ASTS 1998

Point de vue des receveurs

- Quel médicament souhaiteriez vous arrêter ?
 - stéroïdes : 65%
 - anti-calcineurines : 19%
 - MMF/AZA : 16%

Prasad et al. Clin Transpl 2003,17.135

Les corticoïdes ont un coût lié aux effets secondaires

- 5300 dollars / patient sur 10 ans

Veemstral. Am J Kidney Dis 1999. 33,829

Principaux effets secondaires des corticoïdes

- **Facteurs de risque cardio vasculaire :**
 - diabète, HTA, hyperlipidémie , obésité
- **Système ostéoarticulaire et musculaire :**
 - ostéopénie, ostéoporose, fractures, ostéonécrose, myopathie, croissance
- **Modifications physiques et psychologiques :**
 - aspect cushingoïde, acné, fragilité de la peau, hirsutisme
- **Cataracte**

**A l'ère du traitement conventionnel
(CsA, AzA, stéroïdes)
l'arrêt des stéroïdes était peu encourageant**

(Kasiske B et al. J.Am Soc Néphro 2000.11.1910)

1 méta-analyse

- 2000 patients arrêtant les stéroïdes
- risque de crises de rejet : ↑ 14%
- risque de perte du greffon : ↑ 34%

**A l'ère du MMF, et en l'absence de
traitement d'induction
il faut peut-être distinguer
les résultats observés
sous CsA et sous Tacrolimus**

Arrêt tardif des stéroïdes sous MMF + CsA

- 266 patients
- Arrêt des stéroïdes à 3 mois
- Arrêt prématuré de l'étude
- Rejets aigus 21% vs 4% (noirs ++)

Ashan, et al steroid withdrawal study group (Transplantation, 1999,68,1865)

- 500 patients
- Arrêt des stéroïdes à 3 mois
- En l'absence d'ATG, rejets Aigus 29% vs 17%
- En présence d'ATG, pas d'augmentation des rejets

Vanrenterghen et al (Transplantation 2000, 70, 1352)

**Absence d'étude contrôlée,
d'arrêt précoce
des stéroïdes en présence de CsA
et MMF
sans traitement d'induction**

Arrêt tardif des stéroïdes en présence de Tacrolimus et de MMF

- Tacrolimus + MMF + Stéroïdes ± arrêtés à 3 mois résultats à 6 mois
- Groupe arrêt stéroïdes (n=279), rejet aigu : 15%
- Groupe contrôle (n=277), rejet aigu : 17%
- 6 % de rejets aigus entre 4 et 6 mois dans groupe stéroïde – vs 1% dans groupe stéroïde +

Vanrenterghem et al. Am J Transplantation 2005,5,87

L 'arrêt précoce des stéroïdes est-il possible en présence de Tacrolimus et sans traitement d'induction ?

- 62 patients, bas risque
- Tacrolimus + stéroïdes (bithérapie)
- Stop en 8 jours (n=28); rejets aigus 29%
- Stop en 3 à 6 mois (n=34); rejets aigus 33%
- Survie greffon rénal idem à 2.7 ans : 90%

Boots et al. Transplantation 2002, 74, 1703.

Comparaison de l'arrêt tardif (6 mois) des corticoïdes en présence de CsA ou Tacrolimus

	Tacrolimus + MMF (n=39)	CsA+ MMF (n=37)
REJETS AIGUS A 1 AN	0%	13.5%

Kim et al. Transplant. Proc : 2004.36.2098

Arrêt tardif des corticoïdes en présence de Tacrolimus + Sirolimus

- **30 noirs américains**
 - Pas de traitement d'induction
 - Pas de rejet pendant les 3 premiers mois
 - Suivi moyen : 14 mois

 - 2 rejets (6.7%)
 - sans corticoïdes (90%)

Hricik et al. Transplantation 2003, 76, 938

Le traitement d'induction facilite-il la greffe sans corticoïdes ?

Greffe sans corticoïdes en présence d'ATG



- 100 patients
- ATG 10 jours + CsA + MMF
- Stéroïdes : 6 jours
- Recul : 4 ans
- Rejets aigus : 13%
- Survie greffon : 82%
- Absence de corticoïdes: 85%

Birkeland et al Transplantation 2001,71,1089



- 477 patients
- ATG 5 jours + CsA + MMF ou Sirolimus
- Stéroïdes : 6 jours
- Recul : 4 ans
- Rejets aigus : 14%
- Survie greffon : 90%
- Absence de corticoïdes : 85%

Matas et al. Ann Surgery 2004, 240, 510

Arrêt précoce ou absence de corticoïdes en présence d'anticorps anti récepteurs à l'IL-2

➤ En présence de Csa

- Basiliximab + CsA+MMF + stéroïdes

arrêt J 4 (n=40)

poursuite (n=43)

• 1 an

survie greffon : 100%

rejet aigu : 20% vs 16% (contrôle)

% patients sans stéroïdes à 6 mois : 72%

Vincenti et al. Am J Transplantation 2003, 3, 306

➤ En présence de Tacrolimus

- Daclizimab + Tacrolimus + MMF (n=260) vs
- Tacrolimus + MMF + Stéroïdes (n=278)
- Rejets aigus à 6 mois : 16.5% dans les 2 groupes

Rostaing et al. Transplantation 2005, 79, 807

L'arrêt tardif des stéroïdes en présence de CsA est possible si le receveur a reçu un traitement d'induction

- 329 patients à « bas risques »
- Arrêt stéroïdes à 6 mois, arrêt AZA à 1 an
- Résultats à 8 ans
 - 60% des patients en monothérapie → (survie greffon : 95%)
 - 40% des patients en bi ou trithérapie → (survie greffon : 70%)
- Facteurs de risque
 - âge donneur
 - créatinine > 125µmoles/l
 - antécédent de rejet

B.Hurault de Ligny et al. Transplantation 2000, 69,1327

La greffe combinée d'îlots ou de pancréas et de rein est possible sans corticoïdes

Greffe d'îlots (36 patients)

- Traitement Zenapax, Sirolimus, Tacrolimus
- 12 et 24 mois après la greffe: respectivement, 44% et 31% insulino-indépendants

Schapiro et al. N Eng J Med 2006, 355, 1318

Greffe combinée Rein-îlots (9 patients)

- Traitement Simulect, Sirolimus, Tacrolimus
- Suivi moyen 2.3 ans : 80% sont insulino-indépendants
- 1 rejet IIb (OKT3)

Lehman et al. Am J Transplant 2004, 4, 1117

Greffe rein et pancréas (40 patients)

- ATG, Tacrolimus, Sirolimus, Stéroïdes (6 jours) n= 20
- ATG, Tacrolimus, MMF, Stéroïdes (6 jours) n= 20
- Survie à 1 an du rein et du pancréas: 100%
- Rejets aigus : 2.5%

Kaufman et al. Transplantation 2004, 73, 169

Greffe en monothérapie Sirolimus sans corticoïdes après traitement d'induction

- ATG + Sirolimus (To 10-15ng/ml)
 - 12 patients
 - Rejets aigus: 3
 - Survie greffon à 1 an : 100%
 - NB: nouvelles inclusions, taux de rejet 50% dans les 6 premiers mois

Swanson, Lancet 2002, 360, 1662
- Campath-1+ Sirolimus (To : 8-12ng/ml)
 - 29 patients
 - 8 rejets aigus, 3 dans les 6 premiers mois dont 5 vasculaires (1 perte greffon)

Knechtle et al, Am J Transplant 2003,3, 722
- Campath-1 + Sirolimus si rejet
 - 7 patients
 - 7 rejets (cortico-sensibles)
 - 7 reins fonctionnels à un an

Kirk et al. Transplantation 2003,76,120

Grefe pédiatrique sans corticoïdes

- **10 enfants**
- **Daclizimab + MMF + Tacrolimus**
- **Rejets aigus à 9 mois : 0**

Sarwal et al Transplantation 2001, 72. 13

Arrêt Précoce des corticoïdes chez le patient à haut risque

- 78 patients
 - Haut risque : retransplantation, DGF, anti-HLA, noirs
- Traitement:
- ATG (4 jours), MMF, CsA, stéroïdes arrêtés à J4
 - Survie rénale à 3 ans : 94%
 - Incidence de rejets : 5%
 - % patients sans stéroïdes à 3 ans : 79%

Khwaja et al Transplantation 2004, 78.1397

Avoidance of chronic steroid therapy in african american kidney transplant recipients monitored by surveillance biopsy: 1 year results

Kumar et al Am J Transplant 2005, 5, 1976

- 103 afro-americains vs 103 non afro-americains
- Traitement: Basiliximab + Prograf ou CsA+ cellcept ou Rapamycine
- Surveillance: 1 an
- Rejets cliniques: 16% groupe AA (50% cortico-resistants) vs 13% groupe non AA (31% cortico-resistants)
- Rejets infra-cliniques à 1 mois: 23% groupe AA vs 11% groupe non AA (p=0.04)
- Survie du greffon : 88% dans les 2 groupes

Pharmacocinétique du MMF et des inhibiteurs de la calcineurine après arrêt des stéroïdes

• Augmentation de l'AUC

- du MMF
- de la ciclosporine
- du Tacrolimus

Nécessité d'être prudent et d'analyser les résultats à long terme

Canadian multicenter transplant study group C.M.A.J. 1992, 147.645

523 patients

- **Arrêt stéroïdes à 3 mois**
- **Effet délétère uniquement visible à 5 ans**
- **survie du greffon: 73% vs 85%**

La non utilisation ou l'utilisation courte des stéroïdes a un effet favorable sur:

- **HTA**
- **Hyperlipidémie**
- **Diabète**
- **Ostéopénie et les complications osseuses**
- **Obésité**
- **Conséquences esthétiques**
- **Permet la croissance chez l'enfant**

Steroid-free immunosuppression regime reduces both long-term cardiovascular morbidity and patient mortality in renal transplant recipients

Sandrini et al. Clin Transplant 2006, 20, 571-581

- **Etude rétrospective chez 486 patients traités par CsA, 201 ont arrêté les stéroïdes à 6 mois, 285 ont continué ou repris**
- **Risque de développer une maladie coronarienne à 20 ans: x10**
- **Risque de décès de cause cardio-vasculaire à 20 ans: x6**
- **Augmentation du risque observé après 5 ans de greffe**
- **Des doses même faibles de corticoïdes sont délétères: 5 mg à 5 ans, 4 mg à 10 et 15 ans**

La majorité des patients n'a pas besoin de stéroïdes, mais peu d'éléments pour sélectionner les patients qui en ont besoin

European Best Practice Guidelines

Nephrol.Dial.Transplant 2002; 17(S4): 19-20

- **Safe only in a proportion of graft patients**
- **Recommended only in low-risk patients**
- **Consider the efficacy of the remaining immunosuppression**
- **Risk of delayed loss of function requiring a very careful monitoring**

Recommandations

- Eviter l'arrêt des corticoïdes en présence de CsA + Aza
- Eviter l'arrêt des corticoïdes en présence de CsA + MMF si pas de traitement d'induction
- A envisager chez les patients à bas risque immunologique en présence de Tacrolimus +MMF
- A envisager en présence d'un traitement d'induction chez les patients traités par CsA ou Tacrolimus + MMF ou Sirolimus
- Privilégier les arrêts précoces (risque de rebond dans les arrêts tardifs, et moindre bénéfice)
- En dehors d'essais contrôlés, réserver les traitements sans corticoïdes aux patients à bas risques
- Se méfier des résultats à long terme.