

Utilisation des stéroïdes aux USA

- 1992 : 100%
- 2001 : 94%

J. Helderman. Am J Transplantation 2003 (54) 41

Peut-on Transplanter sans Stéroïdes

Philippe LANG
CHU Henri MONDOR
CRETEIL

Point de vue des transplantateurs américain 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%

Prascad et al. Clin Transp 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**

1 méta-analyse (Kasiske B et al. J.Am Soc Néphro 2000.11.1910)

- 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

- Ashan, et al steroid withdrawal study group (Transplantation, 1999,68,1865)
 - 266 patients
 - Arrêt des stéroïdes à 3 mois
 - Arrêt prématuré de l'étude
 - Rejets aigus 21% vs 4% (noirs ++)

- Vanrenterghen et al (Transplantation 2000, 70, 1352)
 - 500 patients
 - Arrêt des stéroïdes à 3 mois
 - En l'absence d'ATG, rejets Aigus 29% vs 17%
 - En présence d'ATG, pas d'↑ des rejets

**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 ⊖
- 1% dans groupe stéroïde ⊕

Vanrenterghem et al. Am J Transplantation 2004 sous presse

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 www.cuen.org Dec.2004

- - 100 patients
- ATG 10 jours + CsA + MMF ou Sirolimus
- stéroïdes : 6 jours
- recul : 4 ans
- rejets aigus : 14%
- survie greffon : 86%
- absence de corticoïdes 85%

Birkland 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 : 86%
- 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 40 (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. Am J Transplantation p 312 Abstr 627

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

- 329 patients
- 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 (7 patients)

- - Traitement : Simulect + Sirolimus + Tacrolimus
- - 4 à 12 mois après la greffe : 7 insulino-indépendants
- Schapiro et al. N. Eng. J Med. 2000, 343, 230

▪ Greffe combinée Rein + îlots (9 patients)

- - Traitement : Simulect + Sirolimus + Tacrolimus
- - Suivi moyen 2.3 ans ; 80% sont insulino-indépendants
- - 1 rejet II b (OKT3)
- Lehman et al. Am J Transplantation 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 DB et al. Transplantation 2004, 73, 169

Greffe en monothérapie sans corticoïdes après traitement d'induction

▪ ATG + Sirolimus (T₀ : 10-15 mg/ml)

- 12 patients
- Survie greffon à 1 an : 100%
- Rejets aigus : 3

Swanson, Lancet 2002, 360, 1662

NB : Nouvelles inclusions, taux de rejet > 50% dans les 6 premiers mois

▪ Campath -1 + Sirolimus (T₀ : 8-12 mg/ml)

- 29 patients
- 8 rejets aigus 3 dans les 6 premiers mois dont 5 vasculaires (1 perte greffon)

Knechtle et al. Am J Transplantation 2003, 3, 722

▪ Campath -1 + Sirolimus si rejet

- 7 patients
- 7 rejets (cortico-sensibles)
- 7 reins fonctionnels à 1 an

Kirk et al. Transplantation 2003, 76, 120

Greffe 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%

Khawaja et al Transplantation 2004, 78,

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

- **Canadian multicenter transplant study group C.M.A.J 1942, 147, 645**
 - **523 patients**
 - **Arrêt stéroïdes à 3 mois**
 - **Effet deletere uniquement visible à 5 ans**
survie du greffon **73% ou 85%**

La non utilisation ou l'utilisation courte des stéroïdes

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

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

Recommandations

- Éviter l'arrêt des corticoïdes en présence de CsA + Aza
- Éviter 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.