

Apports des nouveaux immunosuppresseurs en transplantation

Pr Maryvonne Hourmant
CHU Nantes

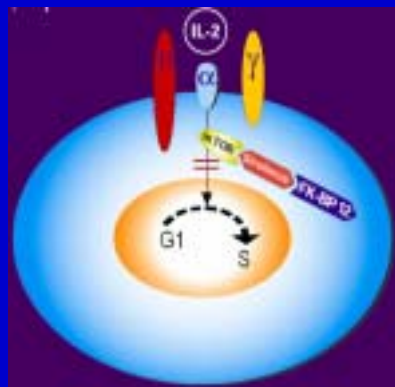
La Rapamycine

Macrolide

Mode d'action: blocage du signal 3 de l'activation Lymphocytaire avec respect De l'apoptose induite Par IL2

Particularités pharmacologiques

Intérêt principal: absence de néphrotoxicité



La Rapamycine

2 molécules

- Sirolimus: Rapamune™
- Everolimus: Certican™

3 schémas d'utilisation

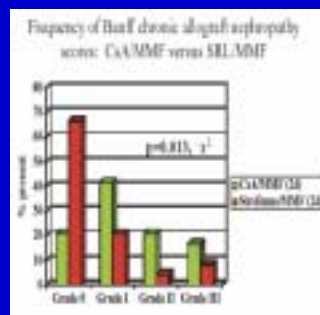
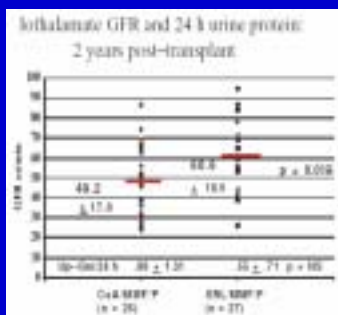
- Sans inhibiteurs de la calcineurine (CNI)
- Avec CNI
- Arrêt des CNI après quelques semaines de greffe

Rapamycine sans CNI

Comparaison Sirolimus – CsA + AZA ou MMF et stéroïdes

Sans induction (Kahan Lancet 2000, Kreis. Transplantation 2000)

Avec induction (Flechner. Transplantation 2002, AJT 2004)

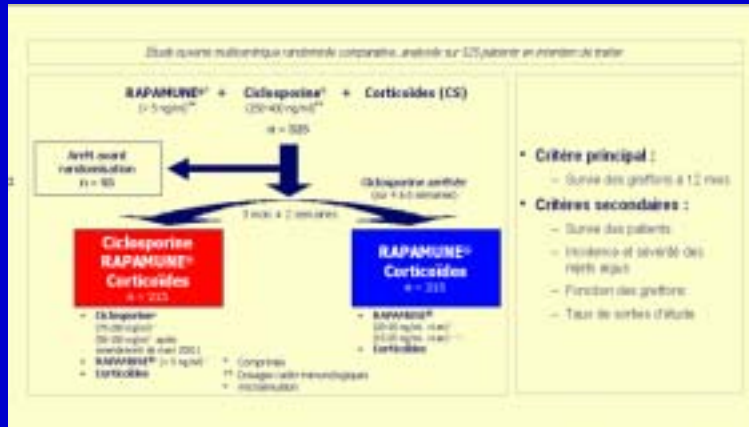


Rejet aigu

Siro 6,5%

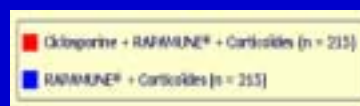
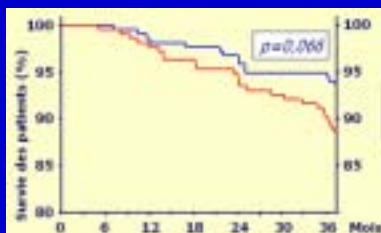
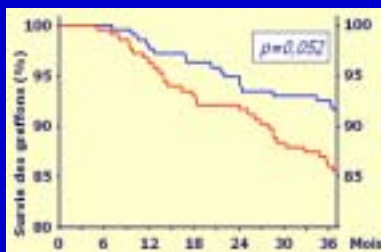
CsA 16%

Rapamycine et arrêt des CNI à 3 mois



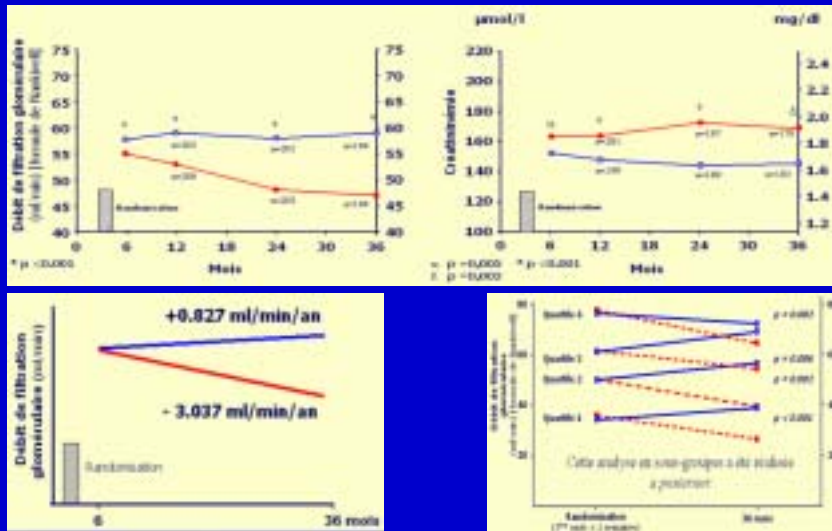
Kreis. JASN 2004

Survie patient, greffon. Rejet aigu



Kreis. JASN 2004

Fonction rénale



Rapamycine + CNI

Comparaison de Everolimus et MMF (ATC, SFT 2001)

Etude randomisée, double aveugle. 493 patients

EVERO: 1,5 ou 3 mg/j vs MMF + CsA pleine dose + stéroïdes.

Pas de différence significative dans l'incidence du rejet aigu

Créatininémie significativement + élevée sous EVERO vs MMF

Everolimus + CsA à dose réduite (DR) vs dose pleine (DP)

	CsA DR	CsA DP	p
Rejet aigu	8,8%	27,8%	0,01
ClCr ml/mn	75 +/- 24	52 +/- 15	0,01

Rapamycine + CNI

Comparaison de Sirolimus sans CsA versus + CsA à dose réduite

Etude prospective, randomisée. 279 patients, 170 suivis à 1 an

	CsA=0	CsA DR	p
CrCl	67 ml/mn	58 ml/mn	0,0001
Créatinine	138 μ mol/l	156 μ mol/l	0,009
Rejet aigu	23,8 %	10,5 %	0,015

Jardine. ATC 2004

Rapamycine et Tacrolimus

Etude randomisée, multicentrique. 150 premières greffes

	Siro + Tacro	MMF + Tacro	Siro + CsA	p
Rejet	4 %	4 %	14 %	0.03
Cr 1 an	14 +/- 16mg/l	12 +/- 14	15 +/- 15	*0,03
CrCl	73+/-25ml/mn	84+/-39ml/mn	71+/-28	*0,03
GS	96 %	90 %	92 %	
Sorties	38 %	8 %	52 %	

*: Tacro+MMF vs autres

Ciancio. Transplantation 2004

Rapamycine: les points forts

Action anti-proliférative sur les cellules musculaires lisses:
prévention de la néphropathie chronique du greffon ?

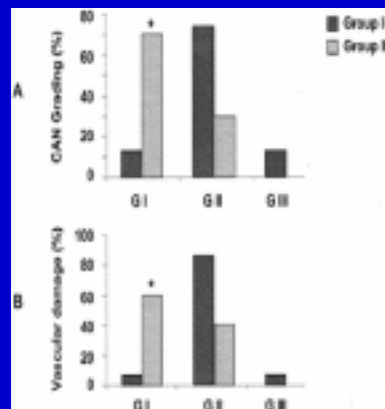
Protection cardio-vasculaire ?

Action anti-proliférative sur les cellules cancéreuses:
diminution du risque de cancers et de lymphomes ?

Prévention de la néphropathie du greffon

Prévention des lésions
d'athérosclérose dans un modèle
de greffe aortique chez le rat

Réduction des lésions vasculaires
chroniques du greffon rénal en
transplantation humaine



Prévention de la vasculopathie du transplant cardiaque par l'Everolimus

634 transplantations cardiaques

RAD: 1,5 ou 3mg/j vs Aza + CsA

	composite	Vasculop
RAD 1,5	41,6%	35,7%
RAD 3,0	32,2%	30,4%
Aza	52,8%	52,8%

Créatinine à 1 an

RAD 181 $\mu\text{mol/l}$ Aza 147 $\mu\text{mol/l}$

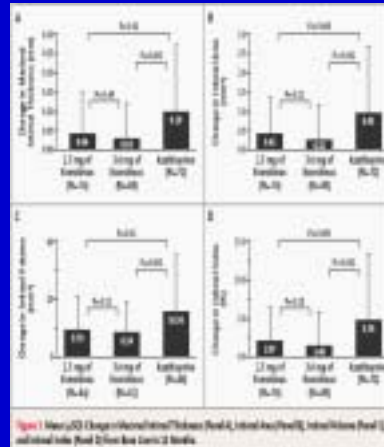


Figure 1. Mean $\mu\text{mol/L}$ Change in Serum Creatinine (Panel A), Serum Urea (Panel B), Serum Potassium (Panel C), and Serum Calcium (Panel D) Over 12 Months.

Eisen. NEJM 2003

Diminution du risque néoplasique

- Diminution de la prolifération de lignées B EBV-transformées, de cellules tumorales (rhabdomyosarcome, adénocarcinome rénal, K sein, mélanome etc)
- Prévention de la croissance de cellules tumorales injectées à des souris SCID
- Pas d'augmentation de l'incidence des cancers dans les études pivot sur le Sirolimus
- Etude rétrospective (Kahan. ATC 2003): diminution de la fréquence des cancers, surtout cutanés, sous Rapamycine
- Mécanismes: Arrêt du cycle cellulaire, diminution de la synthèse IL10, apoptose, effet anti-angiogénique par inhibition de la production de VEGF

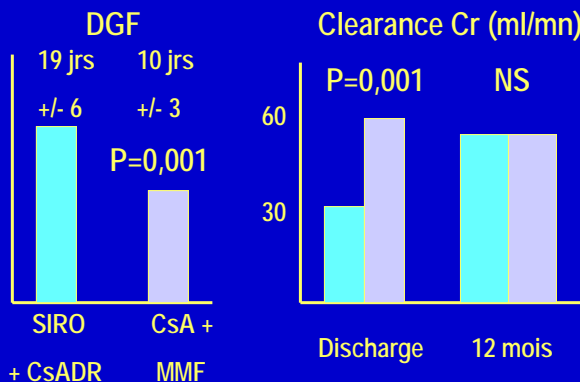
Rapamycine: les inconvénients

Rapamycine = facteur de risque de retard au démarrage du greffon (DGF) ?

La tolérance +++

Rapamycine et DGF

Sirolimus = facteur de survenue et de prolongation de la DGF chez des transplantés présentant un retard au démarrage du greffon (Smith JASN 2003, Mc Taggart. AJT 2003), sans retentissement sur la fonction rénale à 1 an post-greffe (Stallone JASN 2004)



Tubulopathie à PBR, avec prolifération des cellules tubulaires dès 1ère semaine en l'absence de Sirolimus

Stallone JASN 2004

Tolérance de la Rapamycine

Dyslipidémie

Pneumopathie interstitielle: + alvéolite lymphocytaire

Défaut de cicatrisation (15-47% des patients. Surtout si BMI élevé)

Lymphoedème (20-45%)

Protéinurie: +/- HSF

Troubles hématologiques: Anémie (+ MMF), thrombopénie

Hépatotoxicité

Lésions dermatologiques: aphtes, acnée

Rapamycine: au total

3 schémas thérapeutiques possibles:

- Rapamycine sans CNI: effets délétères sur le démarrage du greffon et la cicatrisation. Bons résultats en terme de fonction rénale
- Association CsA + Rapamycine avec arrêt de CsA à 3 mois (pas de conversion tardive): bons résultats en terme de fonction rénale
- Association de Rapamycine (Everolimus) et de CsA à dose réduite mais équivalence avec la Rapamycine sans CsA à démontrer

Rapamycine: au total

Intérêt de la Rapamycine +++ lié à

- Absence de néphrotoxicité
- Effet anti-prolifératif (prévention de la néphropathie du greffon, diminution du risque de cancers)

Utilisation limitée par sa tolérance: arrêt du traitement chez 10-40% des patients

Le Mycophénolate sodique: Myfortic™

Inconvénient du MMF (Cellcept) = toxicité digestive

Solution: enrobage du principe actif, afin d'éviter sa libération dans l'estomac

MMF : Hydrolysé en MPA dans l'épithélium gastrique et intestinal (MMF soluble à pH < 5,0. MPA soluble à pH 7,0)

MPS (Myfortic) = comprimés pelliculés gastro-résistants, pouvant résister 2 heures à 37°C au pH acide de l'estomac et se dissoudre en 30 mn au pH intestinal.

720 mg MPS = 1000 mg MMF

Etudes cliniques en transplantation rénale

Etudes randomisées, en double aveugle, multicentriques, durée 12 mois.

MMF (1grx2/j) versus MPS (720 mgx2/j)

Patients transplantés > 6 mois, sous CsA +/- stéroïdes

MMF: 163 patients, MPS: 159 patients

Patients transplantés de novo.

MMF: 210 patients, MPS: 213 patients

Sous CsA + stéroïdes +/- induction

Comparaison de la tolérance digestive du MMF et du MPS

	3 months		6 months		12 months	
	EC-MPS (n = 159)	MMF (n = 163)	EC-MPS (n = 159)	MMF (n = 163)	EC-MPS (n = 159)	MMF (n = 163)
Any GI AE	26.4	20.9	28.9	27.6	29.6	24.5
Upper GI AE	13.2	13.5	15.7	16.6	15.1	14.1
Dyspepsia	3.1	3.1	5.7	2.5	3.8	3.7
Nausea	6.3	3.7	8.2	7.4	5.7	5.5
Gastro-esophageal reflux disease	1.9	1.2	1.9	1.2	3.1	3.1
Vomiting	0.6	0.6	3.8	4.9	1.9	3.7
Non-upper GI AE	18.2	12.9	20.1	18.4	18.9	19.0
Diarrhea	5.0	4.9	5.0	6.7	3.8	6.7

GI = gastrointestinal, AE = adverse event, MMF = mycophenolate mofetil, EC-MPS = enteric-coated mycophenolate sodium.

Mycophénolate sodique: au total

MPS (Myfortic) et MMF (Cellcept) sont équivalents en terme d'efficacité.

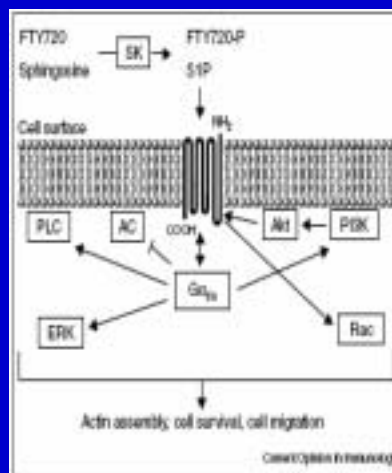
La tolérance digestive du MPS n'est pas meilleure que celle du MMF

FTY 720

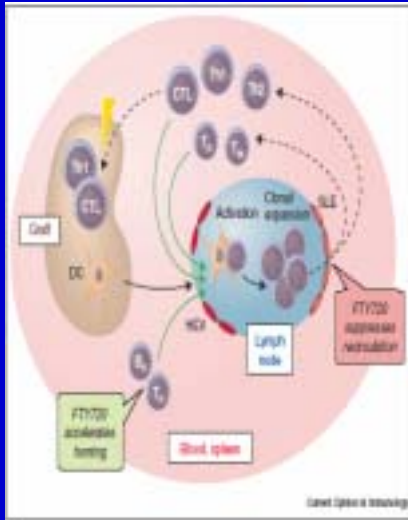
Molécule de synthèse dérivée de la Myriocine, métabolite d'Ascomycete *Isaria Sincarii*

Super agoniste » du Sphingosine 1-phosphate récepteur des lymphocytes

Phosphorylation par Sphingosine Kinase : FTY 720-phosphate = forme active



FTY 720: mode d'action



Séquestration des lymphocytes dans les ganglions et plaques de Peyer, sans interférence avec leur activation et prolifération.

Homing préférentiel dirigé par les récepteurs des chémokines CCR7 et CCR2 et leurs ligands sur HEV

↓ de 80% du % des lympho circulants

Protection de la cellule endothéliale (EDGR)

Pas d'action sur mono-macrophages, cellules NK

FTY720 versus MMF

Etude randomisée, multicentrique. 258 patients

	FTY 5mg + CsA DR	FTY 2,5mg + CsA DR	FTY 2,5mg + CsA DP	MMF + CsA DP
Rejet aigu	19,4%	37,5%	15,8%	21,1%
Echec Tx	1,4%	12,5%	7,9%	7,9%
Décès	1,4%	2,8%	2,6%	2,6%
GFR	67ml/mn	61ml/mn	65ml/mn	62ml/mn
Bradycardie		25%		5%

Ferguson. ATC 2003

Au total

Mode d'action original: Le FTY prévient le rejet sans immunosuppression systémique

Permet l'administration de doses réduites de CsA

Effet secondaire principal: une bradycardie surtout marquée chez les patients sous Béta-bloquants