

Effet des immunosuppresseurs sur les lipides

C. Pouteil-Noble et F. Guebre

Service de néphrologie-transplantation, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite

L'hyperlipidémie est très fréquente après transplantation d'organes, puisque 60 à 75% des transplantés rénaux présentent une hyperlipidémie.^{1,2}

Ces anomalies sont quantitatives: plus de 60% des transplantés ont un cholestérol total supérieur à 240 mg/dl, 60% ont un taux de LDL supérieur à 130 mg/dl, 15% ont un taux de HDL inférieur à 35 mg/dl et 35% présentent une hypertriglycéridémie supérieure à 200 mg/dl. On note également une augmentation de l'Apo B et 25% des transplantés auraient une élévation de la lipoprotéine a (Lpa) supérieure à 30 mg/dl.³

Ces anomalies sont aussi qualitatives: composition des HDL anormale (diminution des HDL 2, diminution du rapport Apo C II/ Apo C III, oxydation des LDL et augmentation des fractions athérogènes des lipoprotéines riches en triglycérides (IDL) qui normalement sont éliminées de la circulation.

Parmi les multiples facteurs de risque de l'hyperlipidémie après transplantation rénale (sexe masculin, âge, ménopause, obésité, alimentation riche en hydrates de carbone, intolérance au glucose, diabète, hyperinsulinémie, dysfonction rénale, protéinurie, syndrome néphrotique, prédisposition génétique, hyperlipidémie avant transplantation, médicaments anti-hypertenseurs – en particulier les bêta-bloquants et les diurétiques), le traitement immunosuppresseur joue un rôle important avec tout particulièrement les corticoïdes, les anti-calceurines (ciclosporine et tacrolimus) et le sirolimus.

■ Les corticoïdes

L'augmentation du cholestérol total et des triglycérides a été observée dès les premières transplantations rénales en 1973.

De multiples essais cliniques d'arrêt des corticoïdes en transplantation rénale montrent une amélioration significative du bilan lipidique. Chez 34 transplantés rénaux et 9 transplantés rein-pancréas, l'arrêt des corticoïdes s'accompagne d'une diminution du cholestérol total de 17%, du LDL de 16%, de l'Apo B de 18%, de l'Apo A de 7%, deux mois après l'arrêt. Cependant, les HDL diminuent également de 18%, si bien que le rapport cholestérol total/HDL reste inchangé.⁴

Sous ciclosporine et azathioprine, le succès immunologique de l'arrêt des corticoïdes s'observe dans environ 50% des cas si l'arrêt est débuté au moins trois mois après transplantation rénale. L'utilisation des nouveaux immunosuppresseurs (mycophénolate mofetil et tacrolimus) permet un arrêt précoce des corticoïdes avec une diminution significative du cholestérol total.

La prescription de doses alternées de corticoïdes a surtout été étudiée en transplantation pédiatrique et l'efficacité de cette mesure sur le métabolisme lipidique n'est pas certaine.

Le déflazacort, analogue oxazoline de la prednisone, entraîne une moindre augmentation de la masse grasse et une moins

grande augmentation du cholestérol total, du LDL, de la lipoprotéine B2 et des triglycérides que la prednisone, dans une étude randomisée portant chez 17 transplantés rénaux après 78 semaines de suivi.⁵

L'ACTH diminue l'hyperlipidémie des patients sous stéroïdes,⁶ avec une diminution de 20 à 50% du cholestérol total, des triglycérides, des LDL et de l'Apo B, une augmentation de l'HDL de 20%, une augmentation de l'Apo A1 de 14%, une diminution de la Lp(a) de 40%, une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase de 140%, et une diminution de l'activité héparine-lipase de 40%.

Les stéroïdes agiraient sur le métabolisme des lipides du fait du déficit en ACTH, d'une augmentation de l'insulino-résistance, d'une augmentation de l'activité acétyl-CoA-carboxylase et d'une augmentation de la synthétase des acides gras. Sous corticoïdes, il existe une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, une augmentation de la conversion des VLDL en IDL et LDL sous l'action de la lipase hépatique. Il existe une diminution d'activité des récepteurs LDL in vitro, une augmentation de la HMG CoA réductase, une diminution d'activité lipoprotéine lipase et une surproduction de triglycérides par le foie. Il existerait également une augmentation des HDL sous corticoïdes du fait de la modification de la cholesteryl- ester transfer protéin (CETP).

Au total, si l'arrêt des corticoïdes s'accompagne d'une diminution du cholestérol total, des LDL et de l'Apo B, les conséquences à long terme sur les complications cardiovasculaires ne sont pas connues en particulier du fait de la diminution des HDL.

■ Ciclosporine A

La ciclosporine A est associée à une hyperlipidémie chez les non transplantés d'organes: Ballantyne, en 1989, a montré chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique une augmentation du cholestérol total de 21%, des LDLc de 31% et de l'Apo B de 12% chez 18 patients traités par ciclosporine, par rapport à un groupe de 18 patients sous placebo.

La conversion de la ciclosporine pour l'azathioprine s'accompagne d'une diminution du cholestérol total et des triglycérides chez les transplantés rénaux.

Il existe une augmentation plus importante du cholestérol total et des triglycérides sous ciclosporine A et prednisone ou bien sous trithérapie, que sous azathioprine et prednisone.⁷ Il existe en effet un effet additif des corticoïdes et de la ciclosporine A sur l'hyperlipidémie.⁸

Le profil lipidique est plus athérogène sous ciclosporine en monothérapie que sous azathioprine et prednisone.⁹ En effet, douze mois après transplantation rénale, les 59 patients sous ciclosporine en monothérapie ont une concentration en HDL

plus basse, des triglycérides plus élevés, un rapport cholestérol total/HDL plus élevé, une concentration de Lpa plus élevée par rapport aux 63 patients traités par azathioprine et prednisone. Il n'y a cependant pas de différence significative de la concentration de cholestérol total et de LDL entre les deux groupes.

L'effet des immunosuppresseurs sur les perturbations lipidiques est dose-dépendant. Chez des patients atteints d'une dysfonction rénale, l'introduction du MMF à la posologie de 2 grammes associée à la une diminution de la ciclosporine A pour avoir un taux sanguin entre 40 et 60 ng/ml en un mois, s'accompagne d'une diminution du cholestérol total de $5,5 \pm 0,9$ mmol/l à $5,2 \pm 0,7$ mmol/l. Les perturbations lipidiques persistent à long terme, indépendamment de la prescription de diurétiques, de bêta-bloquants, de l'existence d'une protéinurie ou bien d'anomalies hépatiques.

La conversion Sandimmun®-Néoral® s'accompagne, chez 152 transplantés rénaux, d'une augmentation significative du cholestérol total de $209,8 \pm 38,8$ à $216,0 \pm 36,8$ mg/dl, avec une augmentation parallèle de la ciclosporinémie de $107,9 \pm 52,4$ à $113,6 \pm 54,3$ ng/ml.¹⁰

L'interférence entre la ciclosporinémie et l'hypercholestérolémie est discutée. Une augmentation de la neurotoxicité a été observée chez des transplantés hépatiques avec un cholestérol total bas (DeGroen, 1987). A l'inverse, une hypercholestérolémie serait associée à des taux faibles de ciclosporine A nécessitant d'augmenter les doses chez les enfants atteints de syndrome néphrotique cortico-résistant (Ingulli, 1991). La diminution des épisodes de rejet décrite chez les patients hyperlipidémiques, a fait suspecter une meilleure efficacité de la ciclosporine A chez les patients hyperlipidémiques. Le rôle protecteur de l'hypercholestérolémie sur la néphrotoxicité de la ciclosporine A a été suggéré, puisque que les patients ayant un taux de cholestérol total supérieur à 270 mg/dl avaient une ciclosporinémie significativement plus élevée, malgré une posologie de ciclosporine A plus faible et sans modification de la créatininémie ou de l'hypertension artérielle, par rapport à des patients ayant un cholestérol total inférieur à 200 mg/dl.

De nombreuses études montrent une corrélation entre la ciclosporinémie et la concentration de cholestérol total, de LDL, d'Apo B et du rapport cholestérol total/HDL.¹¹ Il existerait une corrélation inverse entre la ciclosporinémie et la concentration d'HDL, d'HDL3 et d'Apo 1, mais non retrouvée avec la fraction HDL2.

Une hypertriglycéridémie supérieure à 5 g/l serait associée à une diminution de la posologie de ciclosporine A pour obtenir un taux thérapeutique, indépendamment de la cholestérolémie totale.

La ciclosporine A est lipophile et est transportée par les LDL et HDL. Elle modifie la cinétique de liaison du LDL à son récepteur et entraîne une hypercholestérolémie. Il existe également une intolérance au glucose du fait d'une insulino-résistance et d'une toxicité potentielle directe de la ciclosporine A sur les cellules bêta pancréatiques. La ciclosporine A entraîne une inhibition de la « 26 hydroxylase steroïd mitochondrial », impliquée dans la synthèse des acides biliaires. La ciclosporine A entraîne une diminution de l'activité lipoprotéine lipase et une augmentation de l'activité lipase hépatique. Il en résulte une altération de la clairance des VLDL et des LDL. Enfin, la ciclosporine A augmente la peroxydation lipidique des systèmes microsomaux in vitro. Il existe une augmentation des marqueurs de stress oxyda-

tif chez des transplantés cardiaques et rénaux.¹² La ciclosporine A augmente la susceptibilité des LDL à l'oxydation et cet effet serait corrélé à la ciclosporinémie.¹³ La conversion de la ciclosporine pour l'azathioprine améliore l'oxydation des LDL,¹⁴ est associée à une augmentation de la taille des particules LDL, à une augmentation des sous-classes A moins susceptibles à l'oxydation; le lag time est augmenté et le titre des IgG et IgM anti-malonyldialdehyde-LDL est diminué.

■ Tacrolimus

L'étude multicentrique randomisée américaine comparant le tacrolimus à la ciclosporine A en transplantation rénale montre une fréquence moindre de l'hyperlipidémie chez les patients traités par tacrolimus, une diminution significative des patients ayant une hypercholestérolémie (7,8% vs 14,5%; $p < 0,031$), une diminution du cholestérol total moyen (193,9 mg/dl vs 229,8 mg/dl; $p < 0,01$). La concentration de triglycérides et des LDL est inférieure dans le groupe tacrolimus, cependant de façon non significative.¹⁵

En transplantation hépatique, l'étude américaine randomisée comparant 263 patients sous FK 506 et 266 patients sous ciclosporine, montre dans le groupe tacrolimus versus ciclosporine A, une concentration plus faible du cholestérol total à trois, six et douze mois, des LDL à six et douze mois, des triglycérides à six mois. Il n'y a cependant pas de différence dans la concentration de HDL alors que la dose cumulative de stéroïdes est plus importante sous ciclosporine A.¹⁶

L'arrêt des corticoïdes est plus fréquent dans le groupe tacrolimus que ciclosporine A puisque, après deux ans, 63% des patients sous tacrolimus sont sans corticoïdes contre 32% des patients sous ciclosporine A.

Les études de conversion de la ciclosporine A pour le tacrolimus, pour un cholestérol total supérieur à 240 mg/dl, un an après transplantation rénale, montrent une amélioration significative du cholestérol total (- 16%), des LDL (- 25%), de l'Apo B (- 23%). Il existe une diminution des triglycérides cependant non significative.¹⁷

Le tacrolimus serait également associé à une augmentation de l'oxydation des LDL par rapport au Néoral®¹⁸ et cette différence pourrait s'expliquer en partie par la présence de tocophérol dans la préparation de Néoral®.

Au total, sous tacrolimus, il existe une hyperlipidémie moins prononcée que sous ciclosporine A et cet effet bénéfique est en partie lié à l'effet épargneur des corticoïdes. La prescription concomitante de FK 506 et de MMF s'accompagne d'une augmentation de l'aire sur la courbe de MMF, ce qui permettrait une réduction plus sûre et plus efficace des corticoïdes.

Cependant l'effet sur les complications cardiovasculaires à long terme du tacrolimus par rapport à la ciclosporine A n'est pas évalué.

■ Sirolimus

Sous sirolimus, on note une hypertriglycéridémie majeure, dose-dépendante, imposant une diminution de la posologie de sirolimus si les triglycérides sont supérieurs à 9 mmol/l et un arrêt si les triglycérides sont supérieurs à 18 mmol/l.

Plus de 75% des patients ont une concentration de triglycérides supérieure à 5 mmol/l et le pic moyen est de 14,5 mmol/l (5,6-42) après sept semaines de traitement.¹⁹

L'hypercholestérolémie est moins prononcée avec un pic moyen de 12 mmol/l. L'influence de l'hyperlipidémie sur la distribution du sirolimus et de la ciclosporine A n'est pas connue.

■ Interactions entre la lipoprotéine A et les immunosuppresseurs

La comparaison de la concentration de Lpa avant et après transplantation rénale montre une diminution significative du taux de Lpa après transplantation rénale mais toutefois avec un taux plus élevé que chez les sujets contrôles. Il n'y a pas de relation avec le type d'immunosuppression.²⁰

Il existerait une corrélation négative entre le taux de Lpa et la ciclosporinémie.²¹ Il existe surtout une relation entre les isoformes de apo (a) et l'évolution de la Lpa après transplantation rénale puisque les patients ayant l'isoforme de bas poids moléculaire ont une diminution de 35% après transplantation rénale seulement alors que les patients ayant une isoforme de haut poids moléculaire ont une diminution plus importante de 50%.

L'effet des immunosuppresseurs sur les anomalies lipidiques est résumé dans le tableau I.

Tableau I: Immunosuppresseurs et lipides.

	CT	VLDL	LDL	HDL	TG	Lpa
Stéroïdes	+	+	+	+	+	?
Ciclosporine A	++	N ou +/-	++	N ou +/-	+	+ (?)
Tacrolimus	+		+			?
Sirolimus	+				+++	

■ Spécificités thérapeutiques du traitement immunosuppresseur

1. Il existe une modification de la pharmacocinétique des statines sous ciclosporine A, avec une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sur la courbe de la fluvastatine, de la pravastatine, une augmentation de l'aire sur la courbe de la simvastatine et une augmentation de la concentration plasmatique moyenne de la lovastatine.

2. L'efficacité des statines en transplantation rénale est identique à celle observée dans une population de non transplantés.

3. L'effet immunosuppresseur de la pravastatine a été suggéré par deux études en transplantation cardiaque et rénale.^{22,23}

L'étude randomisée portant sur 97 transplantés cardiaques a montré une diminution significative des rejets avec menace hémodynamique dans le groupe traité par pravastatine contre le groupe contrôle (3 vs 15). Après un an, une diminution de l'épaisseur intimale maximale et une amélioration de la survie des patients à un an ont été observées dans le groupe traité (94% vs 78% dans le groupe contrôle).

L'étude randomisée portant sur 48 transplantés rénaux montre une diminution des rejets aigus biopsiés (25% vs 58%) chez les patients traités et une diminution des rejets cortico-résistants.

Dans les deux études, il existe une diminution de l'activité NK sous pravastatine : 11,3% versus 20% dans le groupe contrôle. Il n'existerait cependant pas de diminution de l'activité NK sous lovastatine chez les patients non transplantés. Ces données suggèrent une potentialisation de la pravastatine et de la ciclosporine A sur la diminution de l'activité NK et il est possible que la diminution des lipides augmente la biodisponibilité de la ciclosporine A et augmente son effet immunosuppresseur.

Le rôle de l'inhibition de l'interleukine 2 a été également suggéré puisque la cytotoxicité NK est restaurée après injection d'interleukine 2 après un pré-traitement par ciclosporine A.

Enfin, il existe une potentialisation de la ciclosporine A et de la pravastatine sur l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses induites par le PDGF avec une diminution de l'activité Ras.²³ La voie du mévalonate et les protéines farnesylées jouent donc un rôle primordial dans le mécanisme d'action des statines.

4. Les effets secondaires des hypolipémiants sous ciclosporine sont essentiellement représentés par l'existence d'une myosite et d'une rhabdomyolyse sous statines. Le risque est majoré par la prescription concomitante de niacine, d'érythromycine et de fibrates.

Il existe également un risque majoré de rhabdomyolyse sous fibrates. Il n'existe pas de modification de la ciclosporinémie sous gemfibrozil. L'interférence avec le fenofibrate est discutée.

Les chélateurs des acides biliaires inhibent l'absorption des vitamines liposolubles et sont responsables d'une absorption variable de la ciclosporine A.

L'acide nicotinique présente de nombreux effets secondaires, potentialisés par la prescription de ciclosporine et de corticoïdes : hyperuricémie, hyperglycémie, hépatite.

La prescription de probucol est associée à une diminution de la ciclosporinémie de 28%.

5. Les recommandations thérapeutiques de l'hyperlipidémie chez le transplanté rénal sont actuellement identiques à celles d'une population non transplantée. Il faut souligner l'intérêt de la prescription d'atorvastatine qui est remarquable non seulement sur la diminution du cholestérol et des LDL, mais également sur celle des triglycérides.

La diminution ou l'arrêt de certains immunosuppresseurs pour hyperlipidémie ne se justifie qu'après la mise en place d'un régime correctement suivi et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

L'indication et les objectifs de traitement sont ceux du National Cholesterol Education Program, mais les seuils ne sont pas validés en transplantation d'organes.

Jusqu'à présent, l'indication du type d'immunosuppresseur est effectuée essentiellement en fonction des risques immunologiques et non du profil métabolique des patients, aussi bien pour le traitement d'induction que pour le traitement d'entretien.

Dans cette perspective, les résultats du sirolimus devront être évalués à long terme sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les résultats décevants des anti-calcineurines à long terme peuvent être dus à leur effet délétère sur le métabolisme lipidique et glucidique.

Actuellement, aucune étude ne permet d'établir une relation certaine entre le type et la dose d'immunosuppresseurs et les événements cardiovasculaires, en prenant en compte les anomalies lipidiques et également tous les autres facteurs de confusion (âge, protéinurie, bilan lipidique avant transplantation, fonction rénale, etc.).

Des études interventions sont nécessaires pour juger du rôle de chaque type d'immunosuppresseur et également de la dose, voire de l'arrêt de ces traitements sur la diminution d'événements cardiovasculaires qui restent une préoccupation majeure en transplantation rénale.

Adresse de correspondance :

Dr C. Pouteil-Noble
Service de néphrologie-transplantation
Centre Hospitalier Lyon Sud
F-69495 Pierre-Bénite



Références

- Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331-8.
- Massy ZA, Kasiske BL. Post-transplant hyperlipidemia and management. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 971-7.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
- Hricik DE, Bartucci MR, Mayes JT, Shulak JA. The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporin-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1992; 54: 868-71.
- Lippuner K, Casez JP, Horber FH, Jaeger P. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition and lipid profile: A randomized double blind study in kidney transplant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3795-802.
- Berg AL, Nilsson Ehle P. ACTH lowers serum lipids in steroid treated hyperlipidemic patients with kidney disease. *Kidney Int* 1996; 50: 538-42.
- Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Gevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, Lewis RM, Kahan BD. Lipids abnormalities in cyclosporin-prednisone treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37-43.
- Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporin and prednisone on post-transplant hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 353-8.
- Hillbrands LB, Demacker PNM, Hoitsma AJ, Stalenhoef AFH, Koene RAP. The effects of cyclosporin and prednisone on serum lipids and (Apo) lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2073-81.
- Chu SH, Pang ST, Chiang YJ, Chuang CK, Chen HW, Chen CS, Chou CC, Huang CC. Converting renal transplant patients maintained on Sandimmune to a new microemulsion formulation, Sandimmune Neoral. *Transplant Proc* 1998; 30: 3521-3.
- Küster GM, Drexel H, Bleisch JA, Rentsch K, Pel P, Binswanger U, Amann FW. Relation of cyclosporin blood levels to adverse effects of lipoproteins. *Transplantation* 1994; 57: 1479-83.
- Cristol JP, Vela C, Maggi MF, Descamps B, Mourad G. Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation* 1998; 65:1322-8.
- Apanay DC, Neylan JF, Ragab MS, Sgoutas DS. Cyclosporin A increases the oxidizability of low density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58:663-9.
- Van den Dorpel MA, Ghanem H, Rischen-Vos J, Man In't Veld AJ, Jansen H, Weimar W. Conversion from cyclosporin A to azathioprine treatment improves LDL oxidation in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1997; 51: 1608-12.
- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo R, for the FK506 kidney transplant study group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporin A for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-83.
- Abouljoud MS, Levy MF, Keintmalm GB, and the US multicenter study group. Hyperlipidemia after liver transplantation: Long term results of the FK506/ cyclosporin A US multicenter trial. *Transplant Proc* 1995; 27: 1121-3.
- Mc Cune TR, Thacker LR, Peters JG, et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 87-92.
- Varghese Z, Ferrando RL, Turakhia G, et al. Oxidizability of LDL from Neoral and tacrolimus treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1998; 30: 2043-6.
- Brattström C, Wilczek H, Tyden G, Böttiger Y, Säwe J, Groth CG. Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus (rapamycin) *Transplantation* 1998; 65: 1272-4.
- Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein (a) in renal disease *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1-25.
- Senti M, Puig JM, Lloveras J, et al. Effect of cyclosporin on serum lipoprotein (a) levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2404-5.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Iaks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Eng J Med* 1995; 333: 621-7.
- Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M, Cohen AH, Terasaki PI, Danovitch GM. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation. A pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.