



LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS EN TRANSPLANTATION RENALE

Apport des nouvelles thérapeutiques immunosuppressives en transplantation rénale adulte

Pr LANG - Néphrologie - Hôpital Henri Mondor - Université Paris XII - CRETEIL

La découverte et la mise sur le marché de nouveaux immunosuppresseurs sont des événements importants, peu fréquents en transplantation.

Pendant environ vingt ans, les traitements immunosuppresseurs au long cours en transplantation d'organes reposaient sur trois drogues : la cyclosporine A (CsA), l'azathioprine (AZA), les corticoïdes et l'induction sur deux préparations biologiques : les Ac polyclonaux anti-thymoglobulines (ATG) et les Ac monoclonaux anti-CD3 (OKT3). Au cours des 6 dernières années, de nouveaux immunosuppresseurs sont venus renforcer cet arsenal. Certains correspondent à des drogues dont les classes étaient connues et utilisées antérieurement : tel le tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine comme la CsA, ou encore le mycophénolate mofétil (MMF), un inhibiteur de la synthèse des bases puriques, comme l'AZA. D'autres possèdent un mécanisme totalement nouveau, telle la rapamycine (RAPA), qui inhibe la prolifération cellulaire en bloquant la transmission du signal des cytokines, ou encore les anticorps (Ac) anti-récepteurs de l'interleukine 2 (anti-CD25), qui bloquent la prolifération cellulaire induite par cette cytokine. L'ensemble de ces drogues chimiques et biologiques permet aujourd'hui d'élaborer de véritables stratégies d'immunosuppression ayant pour but de réduire l'incidence des rejets aigus mais aussi de limiter les effets indésirables des drogues.

DONNEES FONDAMENTALES

La connaissance plus précise des étapes de la réponse allo-immune aide au développement de molécules plus spécifiques et à la réflexion sur les associations thérapeutiques les plus optimales. Avant de passer en revue chaque nouvelle drogue immunosup-

pressive et de discuter les perspectives de stratégies d'immunosuppression, il est intéressant de revoir brièvement quelques données fondamentales¹⁻³.

De façon schématique, les lymphocytes T CD4+ reconnaissent spécifiquement les allo-antigènes (peptides+HLA du donneur), grâce au complexe CD3 associé au récepteur T (TCR). Cette reconnaissance est facilitée par des molécules d'adhésion telles que ICAM-1 et LFA-1. L'activation du TCR déclenche un *premier signal* dépendant du calcium et activant la voie de la calcineurine. L'activation de la calcineurine permet la translocation de NFATc (nuclear factor for activated cells) dans le noyau, nécessaire à la transcription des gènes des cytokines et notamment de l'interleukine 2. Cependant l'activation d'autres facteurs transcriptionnels est indispensable, on parle de *second signal* ; celui-ci repose sur l'activation des *molécules de co-stimulation*, CD40-CD40L (CD154), et B7¹⁻² (CD80, CD86)-CD28⁵. L'association du premier et du second signal permet la synthèse notamment d'interleukine 2 qui est sécrétée à l'extérieur de la cellule et peut agir selon un mode autocrine ou paracrine. Les cellules T passent d'un stade de repos (G0) à un état de compétence (G1) du cycle cellulaire. La fixation de l'IL2 sur son récepteur (RIL2 ou CD25) est à l'origine d'un *troisième signal* qui aboutit à la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. Une des protéines impliquées dans la cascade du "troisième signal" est la protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycine), cible de la **Rapamycine**. La prolifération clonale des lymphocytes T nécessite enfin une **synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques**. Si les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central dans le rejet aigu d'allogreffe¹, les cytokines produites (IL2, IL4, INF...) activent également des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, des macrophages, des cellules NK, des cellules endothéliales et des lymphocytes B.

PRESENTATION DES NOUVELLES MOLECULES

TACROLIMUS (FK506, PROGRAF*)

Mécanisme d'action

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'effet immunosupresseur a été identifié en 1983. Sa structure est très différente de celle de la CsA mais son mécanisme d'action moléculaire est très similaire. Ces 2 molécules se lient à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires, les immunophilines ; cyclophyline pour la cyclosporine et FKBP-12 (FK-binding-protein) pour le tacrolimus. Les immunophilines complexées inhibent la calcineurine, dont le rôle est d'activer la transcription des gènes de cytokines telles l'interleukine 2, l'INF γ ou le TNF, au sein des lymphocytes T activés.

Etudes cliniques

Initialement le tacrolimus a démontré son efficacité dans le traitement du rejet résistant aux corticoïdes et/ou à l'ATG en transplantation rénale⁵ et rein-pancréas⁶. Deux grandes études prospectives randomisées ont comparé l'efficacité du tacrolimus et de la CsA en transplantation rénale^{7,8}. La proportion des malades présentant un épisode de rejet s'élevait à près de 45 % sous CsA versus 25-30 % sous tacrolimus. De même, l'incidence des rejets les plus sévères nécessitant un traitement par ATG était de 20-25% sous CsA versus 10 % sous tacrolimus. Toutefois, ces études ont été réalisées avec l'ancienne préparation de CsA, le Sandimmun*. Plus récemment, deux études prospectives randomisées ont comparé le Tacrolimus à la CsA-microémulsion (Neoral*). L'une, chez l'adulte, conclut à une incidence similaire de rejet aigu mais à un bénéfice du Prograf* en terme d'incidence de rejet cortico-résistant requérant l'utilisation d'ATG⁹.

L'autre étude, pédiatrique, est en faveur du Prograf[®] (rejets aigus cortico-sensibles 30.1 % vs 44.1 % p=0.05, cortico-résistants 7.8 % vs 25.8 % p=0.001)¹⁰.

Effets indésirables

Un des effets indésirables majeurs du tacrolimus est l'induction de diabète de novo insulino-requérant. L'incidence du diabète est dépendante de la dose de tacrolimus et de corticoïdes associés, elle augmente chez les sujets de race noire et ceux ayant des antécédents familiaux de diabète^{7,11}. Si une réduction des doses de tacrolimus et de corticoïdes permet fréquemment l'arrêt de l'insuline, cette complication peut néanmoins être irréversible¹¹. Dans les essais ultérieurs, les taux cibles de tacrolimus étaient plus bas et l'incidence de diabète de novo sous tacrolimus et CsA équivalente (4 %).

Le second effet indésirable majeur du tacrolimus est la néphrotoxicité qui semble comparable à celle observée sous CsA¹². Parmi les autres effets indésirables les plus fréquents du tacrolimus, on retient la neurotoxicité (tremblements) et l'alopécie.

Avantages

L'efficacité des anti-calcineurines dans la prévention du rejet aigu est bien établie ; pour certains, ils constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur prophylactique en transplantation d'organes. Le tacrolimus à la différence de la CsA peut permettre le traitement d'un rejet aigu, mais en général cette indication ne se discute qu'en présence d'un rejet-cortico- voire ATG ou OKT3-résistant. A la différence de la CsA, le tacrolimus est dépourvu d'effet hyper-cholestérolémiant¹³. Des données récentes indiquent également que le tacrolimus pourrait induire moins d'hypertension artérielle que la CsA¹⁴. Enfin, il ne possède pas certains des effets indésirables propres à la CsA tels que hirsutisme et hypertrophie gingivale, laissant espérer une meilleure compliance au traitement.

CYCLOSPORINE MICRO-EMULSION (NEORAL[®])

Mécanisme d'action

Il repose sur le blocage de la voie de la calcineurine décrit ci-dessus. Introduite en 1978, la CsA-émulsion (Sandimmun[®]) s'est rapidement imposée en transplantation d'organes. Molécule lipophile, sa biodisponibilité est très

variable en inter et intra-individuelle. Depuis quelques années, la CsA est disponible sous forme de micro-émulsion (Neoral[®]), dont la biodisponibilité est améliorée.

Etudes cliniques

Deux études prospectives randomisées ainsi qu'une méta-analyse indiquent que le Neoral[®] prévient mieux la survenue des rejets en transplantation rénale que le Sandimmun[®]¹⁵⁻¹⁷.

Effets indésirables

Les effets indésirables de cette nouvelle forme galénique de CsA sont similaires à ceux observés avec l'ancienne formulation ; néphrotoxicité, dyslipidémie, hypertension artérielle, hirsutisme, hypertrophie gingivale.

Avantages

L'efficacité des anti-calcineurines dans la prévention du rejet aigu est bien établie ; pour certains, ils constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur prophylactique en transplantation d'organe. L'avantage essentiel de la CsA comparée au tacrolimus est d'être peu ou pas diabéto-gène.

MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF)

Mécanisme d'action

Le MMF est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'inosine monophosphate, impliquée dans la voie de synthèse de novo des bases puriques, seule voie utilisée par les lymphocytes. Son effet immunosuppresseur repose sur son action anti-proliférative mais aussi de ses propriétés plus spécifiques : inhibition de la formation d'anticorps par les lymphocytes B, inhibition de la glycosylation des molécules d'adhésion, inhibition in vitro de la prolifération des cellules musculaires lisses d'artères humaines.

Etudes cliniques

L'efficacité du MMF a été démontrée dans trois études multicentriques, contrôlées et randomisées en double aveugle, regroupant 1493 patients transplantés rénaux. L'incidence des rejets aigus à 6 mois post-greffe est significativement diminuée sous MMF comparée au groupe AZA, en association avec la CsA et les corticoïdes. L'incidence des rejets cortico-résistants est également diminuée dans le groupe MMF¹⁸. Le MMF a été

utilisé avec le tacrolimus dans deux essais prospectifs randomisés où les résultats sont similaires¹⁹. Cette molécule est également prometteuse dans la prévention, voire le traitement de la néphropathie chronique d'allogreffe (rejet chronique). Chez 180 patients atteints de néphropathie chronique d'allogreffe, les doses d'anticalcineurines ont été réduites ou arrêtées avec introduction ou poursuite du MMF, permettant une réduction significative de l'altération de la fonction rénale¹⁹.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du MMF sont la leucopénie (à l'origine d'une réduction de dose chez 25 % des patients) et la diarrhée (qui touche 10 à 20 % des patients et répond le plus souvent à un fractionnement ou une réduction de la dose).

Avantages

Les avantages notables de cette molécule sont l'absence des effets indésirables rencontrés avec les autres immunosuppresseurs tels la néphrotoxicité, l'hypertension artérielle, l'hyperlipémie, le diabète ou les complications osseuses.

RAPAMYCINE (SIROLIMUS) OU SON DERIVE RAD (EVEROLIMUS)

Mécanisme d'action

La rapamycine est également un macrolide. Sa structure biochimique est proche de celle du tacrolimus, et les 2 molécules se lient à la même immunophiline, la FKBP-12. En revanche, la rapamycine n'inhibe pas la calcineurine mais une autre protéine kinase qui intervient dans la transmission du signal des récepteurs de cytokines et des facteurs de croissance (signal 3), la protéine mTOR. Ainsi la rapamycine bloque la deuxième phase d'activation lymphocytaire en empêchant la transmission du signal des cytokines (telles IL2, IL4, IL7, IL15) nécessaires à la progression du cycle cellulaire. La rapamycine inhibe également la prolifération des cellules B en réponse à divers stimuli. In vitro, la rapamycine et la CsA ont une synergie d'action²⁰.

Etudes cliniques

Deux études de phase II ont comparé le sirolimus à la CsA en association avec les corticoïdes et l'AZA ou le MMF^{21,22}. Dans les groupes sous sirolimus, le nombre de

rejets a "tendance" (non statistiquement significatif) à être augmenté comparé au groupe sous CsA. En revanche, la fonction rénale est significativement meilleure à partir du 6^{ème} mois sous sirolimus. Le sirolimus a été utilisé en association avec la CsA dans 2 études de phase III^{23,24}. Malgré la diminution du nombre de rejets dans le groupe CsA+RAPA+stéroïdes comparée au groupe CsA+AZA+stéroïdes, la fonction rénale était moins bonne dans le groupe CsA+RAPA+stéroïdes. Cette différence est indépendante des taux de CsA. En Europe, l'Autorisation de Mise sur le Marché du Sirolimus en transplantation rénale date de novembre 2000. Associé à la CsA et aux corticoïdes, le sirolimus peut être indiqué en prophylaxie primaire du rejet d'allogreffe, mais la CsA ne doit pas être poursuivie au-delà des premiers mois post-greffe²⁵. L'utilisation du sirolimus associé au tacrolimus n'est rapportée que dans une seule étude non randomisée²³. La place du sirolimus dans le traitement des rejets aigus réfractaires aux corticoïdes, à l'ATG ou à l'OKT3 et dans le traitement du rejet chronique mérite d'être davantage étudiée²⁰.

Le RAD est une molécule identique au sirolimus si ce n'est une légère modification biochimique qui a pour effet principal de réduire la très longue demi-vie qui caractérise le sirolimus. Une étude pilote de phase I a montré le même spectre d'effets secondaires que le sirolimus²⁶.

Effets indésirables

Dans l'état actuel des connaissances, il apparaît que le sirolimus augmente la toxicité rénale de la CsA (cf études cliniques) par un mécanisme non clairement établi.

Parmi les autres effets indésirables, les plus fréquents sont l'hypertryglycémie et l'hypercholestérolémie qui nécessitent un traitement chez plus de 75 % des patients. La thrombocytopenie est également fréquemment notée et répond à un réajustement des doses. D'autres effets indésirables sont rares, notamment des pneumopathies induites par la RAPA, réversibles à l'arrêt du traitement²⁷.

Avantages

Le premier au devant de la scène est l'absence de néphrotoxicité en l'absence d'association aux anti-calcineurines. Une discrète toxicité tubulaire pourrait être

notée sans signification clinique. Les études sont en cours pour déterminer la place de cette nouvelle molécule en prévention/traitement du rejet aigu/chronique ?

ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE L'INTERLEUKINE 2 (AC ANTI-CD25)

Mécanismes d'action

La prolifération des lymphocytes T induite par l'interleukine 2 (IL2) constitue une étape importante à l'origine du rejet d'allogreffe. Deux Ac monoclonaux dirigés contre la chaîne α du récepteur à l'IL2 ont été récemment développés en transplantation rénale : le daclizumab, Ac humanisé (ZENAPAX*) et basiliximab, Ac chimérisé (SIMULECT*). Ces Ac délivrent une immunosuppression plus spécifique que l'OKT3 (anti-CD3) et l'ATG ; la chaîne α du récepteur à l'IL2 n'est exprimée que sur les cellules T activées.

Etudes cliniques

L'administration d'anti-CD25 durant les premières semaines après la transplantation permet une réduction de 30 à 60 % de l'incidence des rejets aigus contre placebo sans surcroît de toxicité, que l'immunosuppression consiste en l'association CsA-corticoïdes, CsA-AZA-corticoïdes, CsA-MMF-corticoïdes²⁸⁻³⁰. L'incidence des rejets cortico-résistants est également significativement diminuée dans les groupes qui ont reçu des anti-CD25. Leur efficacité sera prochainement comparée à celle de l'ATG dans la prévention des rejets aigus en transplantation rénale chez les patients à haut risque immunologique.

Effets indésirables / Inconvénients

Aucun effet indésirable n'a été observé contre placebo. Les anti-CD25 ne confèrent pas une protection absolue contre les épisodes de rejet, malgré un blocage efficace du récepteur à l'IL2 (près des deux tiers des rejets du groupe recevant des anti-CD25 se sont produits durant la période d'administration des Ac). Il est probable que d'autres interleukines, telles que IL15, sont capables d'induire une prolifération lymphocytaire conduisant au rejet. A ce jour, il n'est pas recommandé d'introduire les anti-calcineurines de façon retardée lorsque des anti-CD25 sont associés car leur prévention anti-rejet est insuffisante, à la différence de l'OKT3 ou ATG.

Avantages

Leur efficacité a été prouvée contre placebo dans la prévention des rejets aigus chez les patients non immunisés. La réduction de leur charge antigénique globale permet aux Ac chimériques et humanisés de ne pas susciter chez l'hôte la formation d'anticorps neutralisants, à la différence des immunoglobulines murines comme l'OKT3 ou le sérum anti-lymphocytaire de lapin ou cheval (ATG). La chaîne α du récepteur à l'IL2 ne possédant pas la capacité de transduire un signal d'activation, les anti-CD25 n'entraînent pas de syndrome de libération des cytokines observé avec l'OKT3 ou ATG et sont ainsi bien tolérés. Aucun effet indésirable n'est rapporté. Les anti-CD25 sont également moins immunodépresseurs comparés à l'OKT3 et à l'ATG par l'absence de lymphopénie induite. L'usage des Ac anti-CD25 contre placebo n'a pas entraîné d'accroissement du taux des infections bactériennes ou virales.

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

L'ajustement de l'immunosuppression est un compromis qui vise l'amélioration de la survie du greffon mais aussi et avant tout, l'amélioration de la survie du patient et sa qualité de vie. Plus l'immunosuppression est "lourde", moins il y a de rejet aigu et plus la survie du greffon (mortalité censurée) est augmentée. En effet, un rejet aigu est associé à une réduction de 20 % de la survie du greffon à un an et à une demi-vie projetée diminuée de 4 ans³¹. En revanche une immunosuppression "lourde" augmente les risques de cancers et d'infections. Enfin, les effets néphrotoxiques, métaboliques ou autres, de certaines drogues immunosuppressives motivent leur réduction ou leur épargne. La baisse ou la limitation de l'immunosuppression doit cependant rester prudente chez le patient à haut risque immunologique (immunisation anti-HLA, race noire...).

• Est-il possible d'éviter ou de réduire l'usage des inhibiteurs de la calcineurine ?

Leur néphrotoxicité est à l'origine des essais cherchant à en éviter ou à en réduire l'usage. Deux études pilotes suggèrent que des patients à faible risque

immunologique qui reçoivent des reins de donneurs marginaux “greffons limites”, obtiennent une fonction rénale satisfaisante et une faible incidence de rejet aigu sous une immunosuppression associant : ATG+MMF+stéroïdes^{32,33}. En revanche, une immunosuppression assurée par Ac anti-CD25+MMF+stéroïdes, dans un groupe donneur/receveur non sélectionné, entraîne un taux de rejet aigu prouvé par biopsie trop élevé (45 %) ³⁴. L'association sirolimus+MMF+stéroïdes est associée à une incidence de 27 % de rejet aigu, comparée à 18 % dans le bras CsA+MMF+stéroïdes mais la fonction rénale est légèrement meilleure dans le groupe sirolimus³⁵. Un autre protocole a proposé une randomisation à 3 mois des patients sous CsA+sirolimus+stéroïdes pour poursuivre le même protocole ou arrêter la CsA en majorant les doses de Sirolimus. A un an, la fonction rénale est significativement meilleure dans le groupe avec arrêt de la CsA³⁶. Pour les patients recevant une triple immunosuppression CsA+MMF+stéroïdes, une étude randomisée à 6 mois montre que l'arrêt de la CsA comparé au maintien de la triple thérapie est associé à une augmentation des rejets aigus prouvés par biopsie, une augmentation de perte de greffon et une augmentation de rejet chronique à 18 mois de suivi³⁷. En revanche, une réduction de la dose de CsA de 50 % après un an de greffe, chez des patients stables n'ayant jamais présenté de rejet aigu sous CsA+MMF+stéroïdes, tendrait à améliorer le débit de filtration glomérulaire³⁸. Une conversion de la CsA par sirolimus avec poursuite de MMF+stéroïdes semble bénéfique en cas de néphrotoxicité induite par la CsA³⁹.

• **Est-il possible de limiter l'usage des stéroïdes ?**

Leurs effets indésirables tendent à limiter leur usage, notamment chez les patients à haut risque cardio-vasculaire ou encore chez ceux traités de nombreuses années par corticothérapie... Les conclusions des expériences cliniques sont contrastées. Il est probable que l'intensité de l'immunosuppression associée constitue un facteur déterminant pour limiter le risque de rejet aigu lors de l'arrêt progressif des stéroïdes. L'immunosuppression réalisée par le MMF permettrait l'épargne des stéroïdes après 9 mois de greffe chez les sujets n'ayant pas présenté de rejet aigu (6 mois pour les donneurs vivants), quel que soit

l'anti-calceurine associé⁴⁰. Sous tacrolimus+MMF, l'arrêt des stéroïdes à 3 mois est possible⁴¹. Une étude est en cours pour évaluer une dose unique de stéroïdes à J0 et une induction d'Ac anti-CD25+Tacrolimus+MMF.

D'autres molécules chimiques et biologiques sont également en cours de développement. Les plus avancés sont des anticorps anti-molécules de co-stimulation, CTLA4Ig (blocage de la voie B7-CD28) et anti-CD154 (anti-CD40Ligand) ; des anti-molécules d'adhésion, anti-LFA1 ; ou d'autres molécules telles que FTY720, Campath-1h. Le FTY720 est une molécule originale, immuno-modulatrice, qui modifie la circulation et le “homing” des lymphocytes T et B en diminuant l'expression des récepteurs aux chemokines (CXCR4). Campath-1h est un Ac humanisé anti-CD52, puissant immunosuppresseur, fortement déplétant en cellules T, B et monocytes à l'origine d'une possible tolérance s'il est administré avant greffe. Six patients ont reçu Campath-1h, 3 à 5 jours avant une greffe rénale de donneur vivant. En l'absence de toute autre immunosuppression, aucun rejet n'était observé avant 2 semaines puis une immunosuppression très modérée fut nécessaire (Rapamycine +/- stéroïdes)⁴².

CONCLUSION

L'amélioration des résultats de la transplantation rénale n'est pas uniquement liée à l'amélioration de l'arsenal thérapeutique. Tout axer sur le choix de l'immunosuppression est insuffisant et de nombreux autres paramètres influencent la survie du greffon. Parmi eux, la qualité du greffon (déterminée par l'âge et les antécédents du donneur, mais aussi la qualité du prélèvement et de la transplantation, la qualité de la conservation, le temps d'ischémie chaude, tiède, froide...), le risque immunologique présenté par le receveur (immunisation HLA, race noire, greffes antérieures, antécédents de transfusion(s) et/ou grossesse(s)...), l'appariement donneur/receveur (nombre d'incompatibilité HLA, sérologie CMV, sexe, surface corporelle...) sont des éléments déterminants sur la reprise retardée du greffon, la survenue de rejet aigu et de néphropathie chronique d'allogreffe. La diversité actuelle des

molécules immunosuppressives doit permettre chez un patient donné d'éviter telle molécule pour ses effets indésirables, ou de privilégier telle autre molécule pour ses avantages. Il n'existe pas de protocole consensuel. Nous pourrions en concevoir pour des sous-groupes de patients répondant à des critères restrictifs ; patients à haut/faible risque immunologique, donneur ou receveur âgés, greffons “limites”, receveurs diabétiques... Le développement de nouvelles molécules augmentera la diversité actuelle ou bouleversera la thérapeutique en transplantation si l'on obtient une induction de tolérance spécifique.

REFERENCES

1. Suthanthiran M, Stom TB. Renal transplantation. *N Eng J Med* 1994 ; 331:335-76.
2. Janeway CA Jr, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994 ; 76:275-85.
3. Epstein FH. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Eng J Med* 1998 ; 338:1813-21.
4. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomised, double blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997 ; 64:1277-82.
5. Jordan ML. FK506 “rescue” for resistant rejection of renal allograft under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1994 ; 57:860-5.
6. Shaffer D, Simpson MA, Conway P et al. Normal pancreas allograft function following simultaneous pancreas kidney transplantation after rescue therapy with tacrolimus. *Transplantation* 1995 ; 59:485-90.
7. Mayer AD, Dmitrewski, Squifflet JP et al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection, a report of the European tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997 ; 64:436-43.
8. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997 ; 63:977-83.
9. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf*) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral*) with mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2000 ; 69:834-41.

10. Trompeter R. First, multicentre, comparative trial of tacrolimus therapy vs. microemulsified cyclosporine therapy in paediatric kidney transplant recipients. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 875.
11. Weir MR, Fink JC. Risk for transplant diabetes mellitus after renal transplantation : characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996 ; **61**:1475-8.
12. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine : a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998 ; **66**:1736-40.
13. McCune TR, Thacker LR, Peters TG et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation, a Southeastern Organ Procurement Foundation Multicenter Clinical Study. *Transplantation* 1998 ; **65**:87-92.
14. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporine A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; **12**:368-73.
15. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998 ; **54**:938-44.
16. Pollard SG, Lear PA, Ready AR et al. Comparison of microemulsion and conventional formulations of Cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The UK Neoral Renal Study Group. *Transplantation* 1999 ; **68**:1325-31.
17. Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ et al. The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine, Neoral and Sandimmun. A meta-analysis. *Transplantation* 1999 ; **67**:1411-7.
18. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999 ; **67**:411-5.
19. Weir MR, Ward MT, Blahut SA et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001 ; **59**:1567-73.
20. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson. Rapamycine in transplantation : a review of the evidence. *Kidney Int* 2001 ; **59**:3-16
21. Groth CG, Bäckman L, Morales JM et al. Sirolimus (rapamycine)-based therapy in human renal transplantation : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 1999 ; **67**:1036-42.
22. Kreis H, Cisterne JM, Land W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000 ; **69**:1252-60.
23. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000 ; **355**:376-7.
24. Slaton JW, Kahan BD. Case report : Sirolimus rescue therapy for refractory renal allograft rejection. *Transplantation* 1996 ; **61**:977-9.
25. Kreis H, Morales JM, Morris P et al. Which patients benefit from cyclosporine withdrawal followed by sirolimus (Rapamune*) maintenance therapy? *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 234.
26. Kahan BD, Wong RL, Carter C et al. A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1999 ; **68**:1100-1106.
27. Morelon E, Stern M, Kreis H. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2000 ; **343**:225-6.
28. Vincenti F, Kirkman R, Light S et al. Interleukine-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **338**:161-5.
29. Davies E, Lawen J, Mourad G et al. Basiliximab (Simulect) is safe and effective in combination with Neoral, steroids and Cellcept for the prevention of acute rejection episodes in renal transplantation. Interim results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; **10**, abstract 725A.
30. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukine-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999 ; **67**:276-84.
31. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical transplants 1999. *UCLA Immunogenetics Center* ; 2000 :1-21.
32. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D et al. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; **13**:2601-4.
33. Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U et al. Mycophenolate mofetil-based, cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression, first-3-months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients. *Transplantation* 1998 ; **66**:44-9.
34. Vincenti F, Grinyo J, Ramos E et al. Can antibody prophylaxis allow sparing of other immunosuppressives ? *Transplant Proc* 1999 ; **31**:1246-8.
35. Groth CG, Backman L, Morales JM et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation, similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999 ; **67**:1036-42.
36. Kreis H, Morales JM, Morris P et al. Which patients benefit from cyclosporine withdrawal followed by sirolimus (rapamune*) maintenance therapy? *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 234.
37. Peter JH, Gregoor s, de Sevaux RG et al. A prospective, randomised study of withdrawal of cyclosporine or prednisone in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetyl, cyclosporine, and prednisone: 18 months follow-up data. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 441.
38. Curtis JJ, Pascual M, Kalil R et al. Effect of reducing dose by 50% in stable renal transplant recipients in the Mycophenolate (MMF) era : a randomized controlled trial. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 442.
39. Govil A, Peddi VR, Goel S, Woodle S, First MR. Sirolimus substitution for calcineurin-inhibitors in renal allograft recipient with calcineurin-inhibitor nephrotoxicity. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 446.
40. Goggins MO, Samarapungavan D, Parasuraman R, Zasuwa G . Mycophenolate mofetil-treated primary renal transplant patients can successfully undergo steroid withdrawal under cyclosporine or tacrolimus regimens. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 447.
41. Salmela K, Vanrenterghem Y, van Hoof J, Squifflet JP. Efficacy and safety of three months of tacrolimus/steroids/MMF followed by a controlled withdrawal of steroids or MMF : results of a large, prospective, multicentre trial. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 443.
42. Kirk AD, Swanson SJ, Mannon RB et al. Preliminary results from a human tolerance using Campath-1h. *AST/ASTS Meeting 2001* ; abstract 5.