

# STRATÉGIES D'IMMUNOSUPPRESSION EN TRANSPLANTATION RÉNALE AU DÉBUT DU TROISIÈME MILLÉNAIRE

par

D. ABRAMOWICZ, K.M. WISSING et N. BROEDERS\*

Les deux contraintes majeures en transplantation rénale sont d'une part, éviter les épisodes de rejet aigu du greffon ; d'autre part, limiter aux mieux les nombreux effets secondaires des drogues immunosuppressives (tableau I). Bien que tous les épisodes de rejet ne soient pas de la même sévérité [1], le fait de développer un rejet aigu représente un facteur de risque majeur de perte du greffon rénal, soit par rejet incontrôlable, soit ultérieurement par rejet chronique [2, 3]. L'impact délétère d'un épisode de rejet reste présent lorsqu'on analyse des cohortes récentes, transplantées dans le courant des années 1990 [4, 5]. Ceci justifie les approches tentant de prévenir au mieux la survenue du rejet aigu. Le risque de rejet aigu est le plus élevé pendant les 3 premiers mois après la greffe ; il est maximal durant le premier mois, peut-être parce que l'inflammation consécutive à l'ischémie du greffon augmente son pouvoir immunogénique [6]. L'immunosuppression doit donc être la plus intense à cette période.

Plusieurs nouveaux immunosuppresseurs sont apparus dans l'arène clinique au cours des ultimes années du second millénaire. Certains correspondent à des drogues dont un représentant de leur classe était déjà utilisé en médecine de transplantation : le tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine comme la cyclosporine A ; ou encore le mycophénolate mofétil (MMF), un inhibiteur de la prolifération lymphocytaire, comme l'azathioprine (AZA) (voir tableau I). D'autres possèdent un mécanisme d'action véritablement nouveau, comme le sirolimus, qui inhibe la prolifération cellulaire induite par de nombreux facteurs de croissance, et les anticorps antirécepteur à l'interleukine-2, qui bloquent la prolifération lymphocytaire induite par cette cytokine. Ces nouvelles drogues, associées à celles disponibles jusqu'alors (cyclosporine, azathioprine, stéroïdes, ATG et OKT3) ont permis d'évaluer de nouvelles stratégies d'immunosuppression ayant pour but principal soit de réduire l'incidence des rejets aigus, soit de limiter les effets secondaires parfois considérables des inhibiteurs de

\* Service de néphrologie, hôpital Érasme, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

AGENT	MÉCANISME D'ACTION	EFFETS SECONDAIRES
ATG	Fixe de nombreux antigènes sur les cellules lymphoïdes ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; leucopénie, thrombopénie
OKT3	Fixe le CD3 présent sur les lymphocytes T ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; effet procoagulant ; sensibilisation possible avec perte d'efficacité
Daclizumab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Basiliximab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Cyclosporine	Lie la cyclophyline ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; hypertension ; hypercholestérolémie ; hypertrichose ; hypertrophie gingivale
Tacrolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; neurotoxicité ; alopecie ; diabète
Azathioprine	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Leucopénie
Mycophénolate mofétil	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Diarrhée ; leucopénie
Sirolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la réponse proliférative aux cytokines et aux facteurs de croissance	Hyperlipémie ; thrombocytopenie ; arthralgies

la calcineurine (ICN) ou des stéroïdes. Nous tentons, dans ce travail, d'esquisser les différentes stratégies d'immunosuppression qui peuvent être utilisées aujourd'hui en transplantation rénale.

## IMMUNOSUPPRESSEUR PRINCIPAL : CYCLOSPORINE OU TACROLIMUS ?

### Efficacité

Les inhibiteurs de la calcineurine constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients transplantés. Deux drogues sont actuellement

disponibles : la cyclosporine A (CsA) et le tacrolimus. Ces deux molécules se lient à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires, les immunophilines. La CsA se fixe sur la cyclophylène, et le tacrolimus sur la FKBP-12 (pour *FK-binding-protein*). Les immunophilines complexées lient et inhibent la calcineurine, une phosphatase qui active des promoteurs de la transcription de gènes de cytokines telles l'interleukine-2, l'interféron-gamma ou le facteur de nécrose tumorale au sein des lymphocytes T activés. L'introduction de la CsA, vers le milieu des années 1980, a permis d'accroître la survie des greffons rénaux de plus de 10 p. 100 par rapport à l'azathioprine. La CsA a été depuis universellement prescrite, du moins durant les premiers mois de greffe, à tous les transplantés rénaux. Quel est dans ce contexte la place du tacrolimus, l'antagoniste de la calcineurine récemment disponible ? Deux grandes études prospectives, randomisées ont comparé l'efficacité du tacrolimus et de la CsA en greffe rénale [7, 8]. La proportion des patients présentant un épisode de rejet s'élevait à près de 45 p. 100 sous CsA, versus 25-30 p. 100 sous tacrolimus. De même, l'incidence des rejets les plus sévères, nécessitant un traitement de sauvetage par des anticorps antilymphocytaires, était de 20 à 25 p. 100 sous CsA, versus 10 p. 100 sous tacrolimus. Toutefois, ces études ont été réalisées avec l'ancienne préparation de CsA, le Sandimmun<sup>®</sup>, dont l'absorption digestive était occasionnellement erratique, ce qui pouvait entraîner une imprégnation en CsA insuffisante et donc une immunosuppression inadéquate. Depuis quelques années, la CsA est disponible sous la forme d'une micro-émulsion — le Néoral<sup>®</sup> — dont la biodisponibilité est considérablement accrue. Deux études prospectives, randomisées ainsi qu'une méta-analyse indiquent que le Néoral<sup>®</sup> prévient mieux la survenue des rejets de greffe rénale que le Sandimmun<sup>®</sup> [9-11]. De façon intéressante, l'amplitude du bénéfice associé au Néoral<sup>®</sup> est similaire à celui observé avec le tacrolimus: ces deux drogues permettent d'éviter le rejet chez 15 p. 100 des patients par rapport à ceux traités par Sandimmun<sup>®</sup>. En l'absence d'essai comparant de façon directe le CsA-Néoral<sup>®</sup> et le tacrolimus, ces deux inhibiteurs de la calcineurine peuvent être considérés aujourd'hui comme étant de puissance équivalente.

### Effets secondaires

Le choix entre ces deux molécules doit donc plutôt être guidé par leur spectre d'effets indésirables. À part les inconvénients essentiellement cosmétiques, tels hirsutisme et hypertrophie gingivale avec la CsA ou alopecie pour le tacrolimus, deux complications métaboliques retiennent l'attention : l'hypercholestérolémie et le diabète, induits respectivement par la CsA et le tacrolimus. Ainsi, la proportion de patients hypercholestérolémiques (cholestérol total > 200 mg/dl) 1 an après greffe rénale s'élève à 67 p. 100 sous CsA, versus 26 p. 100 sous tacrolimus [12]. Cette augmentation se produit au dépens du LDL-cholestérol, dont les taux sont en moyenne supérieurs de 50 mg/dl sous CsA [13]. Le tacrolimus est dépourvu d'effet hypercholestérolémiant, à telle enseigne que la conversion au tacrolimus de patients transplantés hypercholestérolémiques sous CsA permet le plus souvent de corriger ce trouble métabolique [13]. L'incidence des pathologies cardiovasculaires étant très accrue chez les patients greffés, l'absence d'effet hypercholestérolémiant du tacrolimus pourrait donc s'avérer bénéfique au long cours.

Toutefois, l'incidence du diabète de novo apparaissant après la transplantation, défini comme la nécessité d'administration d'insuline pendant au moins un mois, est plus élevée sous tacrolimus que sous CsA. Ainsi, dans l'étude prospective euro-

péenne [7], cette complication se rencontre chez 8 p. 100 des patients traités par tacrolimus versus 2 p. 100 sous CsA. Les facteurs de risque de développement du diabète après la greffe sont l'âge, une histoire familiale de diabète, la race noire ou hispanique [14], et les doses élevées de tacrolimus ou de stéroïdes [8, 15-17]. Si une réduction des doses de tacrolimus et de stéroïdes permet fréquemment l'arrêt de l'insuline, jusqu'à 50 p. 100 des patients ayant présenté un diabète de novo requièrent encore de l'insuline à 1 an, laissant suspecter que cette complication peut être irréversible [15]. Il faut noter, toutefois, que des essais ultérieurs où les taux cibles de tacrolimus sanguins au cours des 3 premiers mois de greffe étaient un peu plus bas, ont montré une incidence équivalente de diabète de novo sous tacrolimus et CsA (4 p. 100) [18]. Une vigilance soutenue et la conversion du tacrolimus au Néoral® aux premiers signes d'intolérance glucidique après la greffe devrait permettre de limiter considérablement l'incidence de cette complication. Enfin, des données récentes indiquent que le tacrolimus induit moins d'hypertension artérielle que la CsA [19, 20].

Même si la CsA et le tacrolimus ne partagent pas tous les effets secondaires, il semble aujourd'hui que les deux drogues soient aussi néphrotoxiques l'une que l'autre. En effet, les patients inclus dans l'essai nord-américain comparant CsA et tacrolimus ont subi une biopsie du greffon rénal après deux ans [21]. Une néphrotoxicité attribuable aux inhibiteurs de la calcineurine, telle de l'hyalinose artérielle, a été retrouvée respectivement chez 24 p. 100 et 17 p. 100 des patients sous tacrolimus et CsA. De même, des lésions de néphropathie chronique d'allogreffe étaient présentes chez respectivement 62 p. 100 et 72 p. 100 des patients traités par tacrolimus et CsA. Ainsi, plus de 15 ans après l'introduction de la CsA, la prévention de la néphrotoxicité des ICN reste un problème considérable en transplantation rénale.

## TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ASSOCIÉS AUX INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

### **Mycophénolate mofétil**

Le MMF exerce ses effets immunosuppresseurs en inhibant la prolifération des lymphocytes T, des lymphocytes B et des monocytes en bloquant l'enzyme inosine-monophosphate-déshydrogénase, impliquée dans la synthèse de novo des purines [22]. L'effet antiprolifératif du MMF s'apparente à celui de l'azathioprine, qui inhibe aussi, par d'autres mécanismes, la synthèse des purines. Les effets secondaires principaux du MMF sont la leucopénie et la diarrhée. Ainsi, la dose de MMF a dû être réduite chez près de 25 p. 100 des patients pour leucopénie [23]. La diarrhée touche 10 à 20 p. 100 des patients, et répond le plus souvent soit à un fractionnement de la dose en plusieurs prises, soit à une réduction de la dose [23]. De façon notable, le MMF est dépourvu des effets secondaires rencontrés avec les ICN, le sirolimus (SRL) ou les stéroïdes, tels l'hypertension, l'hyperlipémie, le diabète, la néphrotoxicité, ou les complications osseuses. Trois grands essais cliniques ont évalué, durant la première année de la transplantation rénale, le MMF en association avec de la CsA et des stéroïdes. Le MMF était donné à la dose de 2 ou 3 grammes par jour, les groupes contrôles recevant soit un placebo [24] soit de l'AZA [23, 25]. Ces trois études ont fourni des résultats similaires qui ont été récemment agrégés [26]. À un an, l'incidence des patients ayant présenté un épisode de rejet était

de 41 p. 100 dans les groupes n'ayant pas reçu de MMF (patients traités par placebo ou azathioprine), pour 20 et 17 p. 100 chez les patients ayant reçu 2 et 3 grammes de MMF, respectivement. En outre, l'incidence des rejets sévères, nécessitant un traitement de sauvetage par des anticorps antilymphocytaires, était plus basse chez les patients traités par MMF. Cet effet bénéfique sur l'incidence des rejets a permis de réduire de moitié les pertes du greffon par rejet irréversible.

Les effets secondaires et les arrêts du traitement au MMF ont été plus fréquents chez les patients prenant 3 grammes plutôt que 2 [23-25]. Comme l'incidence des rejets du premier semestre parmi les patients enrôlés dans ces essais était à peine plus faible avec 3 grammes qu'avec 2, il est communément admis que la dose de 2 grammes correspond au meilleur index thérapeutique (rapport efficacité/toxicité). Toutefois, il semble que les groupes à plus haut risque de développer un rejet aigu bénéficient d'une dose de 3 grammes. En effet, les patients de race noire, groupe à risque immunologique accru, présentent considérablement moins de rejets avec 3 grammes de MMF plutôt que 2 [27].

Il est clair aujourd'hui que le risque de rejet aigu est étroitement corrélé à l'imprégnation en acide mycophénolique — le métabolite actif du MMF —, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration au cours du temps [28]. Une association significative, bien que moins nette, existe entre l'incidence de rejet et les taux résiduels d'acide mycophénolique. Il semble donc raisonnable de s'assurer que les patients à plus haut risque immunologique — jeune âge, compatibilité HLA médiocre, race noire, etc — présentent au cours des 3 premiers mois de la greffe un taux résiduel de MPA supérieur à 2 mg/l.

Le MMF a aussi été utilisé en association avec le tacrolimus dans deux essais prospectifs, randomisés [29, 30], avec des résultats similaires : l'incidence de rejet, qui s'élevait à 45 p. 100 dans les groupes traités par tacrolimus et stéroïdes, était de 20 à 25 p. 100 lorsque le MMF était associé au traitement [29, 30]. Le bénéfice, en terme de réduction du risque de rejet, semble donc équivalent lorsque le MMF est adjoint soit à la CsA, soit au tacrolimus. Il faut noter que la CsA présente une interaction pharmacocinétique avec le MMF, ayant pour conséquence une réduction des taux d'acide mycophénolique sanguins [31-33]. Ainsi, les doses de MMF requises lors de l'administration concomitante de CsA sont de 2 à 3 grammes par jour, contre 1 à 2 grammes lorsque le MMF est associé au tacrolimus. Ceci pourrait constituer un avantage pharmaco-économique en faveur de l'association tacrolimus + MMF.

## Sirolimus

Le sirolimus, dont la structure biochimique ressemble à celle du tacrolimus, se lie à la même immunophiline, le FKBP-12. Toutefois, à la différence du tacrolimus, le sirolimus n'inhibe pas la calcineurine mais bien une molécule (mTOR, pour *mammalian target of rapamycin*) impliquée dans la prolifération induite par des cytokines telles l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7 ou encore l'IL-15 [34]. Les effets secondaires du sirolimus consistent principalement en hypertriglicéridémie et hypercholestérolémie, à telle enseigne que près de la moitié des patients inclus dans les essais cliniques où le sirolimus est utilisé comme drogue principale ont dû recevoir un médicament hypolipémiant [35]. De la thrombocytopénie, une incidence accrue d'infections pulmonaires et des arthralgies, dont la cause pourrait être des fractures épiphysaires similaires à celles rencontrées sous CsA [36], sont aussi rencontrées plus fréquemment sous sirolimus [37]. L'avantage majeur du sirolimus réside dans

le fait que, à l'inverse des ICN, cet immunosuppresseur est dépourvu d'effet néphrotoxique et ne cause pas d'hypertension artérielle. Le sirolimus a été utilisé en association avec la CsA et des stéroïdes dans deux grandes études de phase III : l'étude américaine [38] et l'étude « globale » (internationale) [39]. Deux doses fixes de sirolimus, 2 et 5 mg, ont été comparées soit à l'AZA [38] soit à un placebo [39]. Les incidences de rejet dans les groupes contrôles atteignaient 32 p. 100 (CsA + AZA + stéroïdes) [38] et 42 p. 100 (CsA + placebo + stéroïdes) [39], versus 19 à 25 p. 100 avec le sirolimus à 2 mg/j et 17 à 19 p. 100 avec le sirolimus à 5 mg/j. Les survies des greffons et des patients étaient similaires dans les différents groupes. Une incidence accrue d'arthralgies et d'hypercholestérolémie était retrouvée dans les groupes sirolimus. Les taux résiduels de sirolimus, qui sont très bien corrélés à l'aire sous la courbe [40], présentent une variabilité interpatients considérable lors de l'utilisation des doses fixes [40]. Il est probable que dans le futur, l'utilisation du sirolimus sera basée sur les taux sanguins résiduels.

Il semble donc que les associations d'un inhibiteur de la calcineurine + MMF + stéroïdes et CsA + sirolimus + stéroïdes présentent un pouvoir immunosuppresseur équivalent : seuls 15 à 20 p. 100 des patients vont présenter un épisode de rejet aigu, ce qui constitue un progrès considérable par rapport aux 50 p. 100 observés avec l'association CsA (sandimmun®) + stéroïdes. Les données les plus robustes publiées à ce jour ont trait à l'association ICN + MMF + stéroïdes, qui représente probablement aujourd'hui le traitement « standard » en greffe rénale en dehors de circonstances particulières associées au donneur ou au receveur. Les essais comparant ces deux associations de façon directe permettront de mieux apprécier leurs mérites respectifs. Une telle étude est en cours, avec non pas le sirolimus, mais le RAD, une molécule identique au sirolimus si ce n'est une discrète modification biochimique qui a pour effet principal de réduire la très longue durée de demi-vie qui caractérise le sirolimus [40]. Une étude pilote de phase I a récemment montré que le RAD présentait exactement le même spectre d'effets secondaires que le sirolimus [40].

## ANTICORPS ANTILYMPHOCYTAIRES

### Anticorps antirécepteurs à l'interleukine 2

La prolifération des lymphocytes T induite par l'interleukine-2 (IL-2) constitue une étape importante à l'origine du rejet d'allogreffe. Deux anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2 (Acs anti-IL-2R) ont été récemment étudiés en transplantation rénale : le daclizumab (Zenapax®), produit par la firme Roche, et le basiliximab (Simulect®), produit par la firme Novartis. Les Acs anti-IL-2R délivrent une immunosuppression plus spécifique que l'OKT3 ou l'ATG, la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2 n'étant exprimée que sur les cellules T activées. Les Acs anti-IL-2R sont soit humanisés (Zenapax®) soit chimérisés (Simulect®), c'est-à-dire qu'ils ne retiennent des anticorps murins parentaux que les régions variables responsables de la liaison au récepteur de l'IL-2. Les portions constantes de l'anticorps correspondent à la structure d'une immunoglobuline humaine de classe IgG1. La durée de vie des anticorps chimériques et humanisés est beaucoup plus longue que celle des anticorps de rongeurs. En effet, à l'inverse des immunoglobulines humaines, les anticorps de

rongeurs présentent des sites glycosylés contre lesquels nous possédons des anticorps naturels. En outre, la réduction de leur charge antigénique globale permet aux anticorps chimériques et humanisés de ne pas susciter chez l'hôte la formation d'anticorps neutralisants, à l'inverse des immunoglobulines murines comme l'OKT3. Finalement, la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2 ne possédant pas la capacité de transduire un signal d'activation, les Acs anti-IL-2R n'entraînent pas le syndrome de libération de cytokines observé avec l'OKT3 ou l'ATG, et sont donc très bien tolérés.

L'administration d'Acs anti-IL-2R durant les premières semaines après la transplantation permet de diminuer l'incidence de rejet sans surcroît de toxicité, que l'immunosuppression de base consiste en l'association CsA + stéroïdes, CsA + azathioprine + stéroïdes, ou même encore CsA + MMF + stéroïdes. Ainsi, une étude prospective, randomisée a comparé l'administration de Simulect® à un placebo chez des transplantés rénaux recevant CsA + stéroïdes. L'incidence de rejets aigus au cours des 6 mois était de 30 p. 100 dans le groupe Simulect® vs 44 p. 100 dans le groupe placebo ( $p = 0,01$ ). L'incidence des rejets cortico-résistants qui ont nécessité une cure par des anticorps anti-lymphocytaires était significativement plus faible dans le groupe Simulect® (10 p. 100 vs 23 p. 100,  $p < 0,001$ ) [41]. Des résultats virtuellement identiques ont été obtenus chez des patients traités par CsA + stéroïdes lors de l'administration de Zenapax® [42], suggérant que les deux préparations possèdent une efficacité similaire.

Chez des transplantés rénaux traités par CsA + azathioprine + stéroïdes, l'administration de Zenapax® a permis de réduire l'incidence de rejet au cours des 6 mois à 25 p. 100, vs 39 p. 100 chez les patients ayant reçu le placebo ( $P = 0,04$ ). On notait une tendance à une incidence plus faible de rejets cortico-résistants nécessitant une cure par OKT3 ou ATG dans le groupe Zenapax® (8 p. 100 vs 14 p. 100 dans le groupe placebo,  $p = 0,09$ ). À un an, la survie du greffon est de 95 p. 100 dans le groupe Zenapax® vs 90 p. 100 dans le groupe placebo ( $p = 0,08$ ) [43]. Finalement, des données préliminaires d'un essai randomisé en double insu indiquent que l'adjonction de Zenapax® à des patients recevant l'association de CsA + MMF + stéroïdes permet de réduire l'incidence de rejet aigu de 20 p. 100 (groupe placebo) à 12 p. 100 dans le groupe Zenapax® [44]. De façon similaire, l'incidence de rejets aigus prouvés par biopsie était de seulement 8 p. 100 à 3 mois chez les patients traités par Simulect® + CsA + MMF + stéroïdes, vs 20 p. 100 chez ceux n'ayant pas reçu l'anticorps anti-IL-2R [45].

Il faut toutefois tenir à l'esprit que le traitement par Acs anti-IL-2R ne confère pas une protection absolue contre les épisodes de rejet, malgré un blocage efficace du récepteur à l'IL-2. Ainsi, près de deux tiers des rejets se produisant chez les patients ayant reçu des Acs anti-IL-2R surviennent durant la période d'administration des anticorps, qu'il s'agisse du Simulect® ou du Zenapax® [41-43, 46]. Il est probable que d'autres cytokines, telles par exemple l'interleukine-15, sont capables d'induire une prolifération lymphocytaire conduisant au rejet [47].

De façon importante, l'usage des Acs anti-IL-2R n'a pas entraîné d'accroissement du taux des infections bactériennes ou virales [48]. Cette constatation est corroborée par le fait que la survie des patients à un an, lorsqu'on considère les patients inclus dans les 4 études principales comparant Acs anti-IL-2R au placebo [41-42, 46], s'élève à 97 p. 100 et 96 p. 100 respectivement.

En résumé, les Acs anti-IL-2R présentent un excellent rapport efficacité/toxicité en greffe rénale, lorsqu'ils sont administrés avec les combinaisons CsA + stéroïdes ou CsA + AZA + stéroïdes. Les données préliminaires indiquent que des taux de rejet

très faibles sont observés avec la combinaison Acs anti-IL-2R + ICN + MMF + stéroïdes, dont l'usage pourrait devenir fort répandu. En outre, un traitement d'induction avec les Acs anti-IL-2R pourrait contribuer à limiter les doses des ICN et des stéroïdes durant la période initiale de transplantation (voir plus bas).

### OKT3 et ATG

L'OKT3 est un anticorps monoclonal de souris dirigé contre le complexe CD3, une série de protéines associées au récepteur à l'antigène des lymphocytes T. Les préparations polyclonales d'ATG (pour *anti-thymocyte globulins*) sont obtenues en immunisant des lapins ou des chevaux à l'aide de lymphocytes humains. Elles contiennent des anticorps dirigés contre de nombreux antigènes membranaires dont certains sont représentés uniquement sur les cellules T, tels CD3, CD4 ou CD8, alors que d'autres, telles les molécules d'adhésion CD11b et CD18 se retrouvent aussi sur d'autres cellules circulantes [49]. Ceci explique probablement la leucopénie et la thrombopénie se produisant lors du traitement à l'ATG. Le mécanisme d'action principal de l'OKT3 et de l'ATG consiste en une déplétion du sang circulant en lymphocytes T. L'OKT3 et l'ATG entraînent un syndrome de relarguage de cytokines après la première dose [50, 51]. En outre, tant l'OKT3 que l'ATG peuvent entraîner une sensibilisation chez le receveur, avec comme conséquence possible une neutralisation avec perte d'efficacité en ce qui concerne l'OKT3, et une maladie sérique en ce qui concerne l'ATG. L'efficacité de l'OKT3 et de l'ATG dans le traitement du rejet aigu a conduit à leur utilisation pendant une à deux semaines durant la période post-opératoire immédiate, une stratégie appelée « induction », ayant comme objectif d'utiliser les immunosuppresseurs les plus puissants au moment où le risque de rejet est le plus grand, c'est-à-dire durant les premières semaines de greffe [52]. Des données provenant d'études prospectives, randomisées [53] ainsi que des registres [54, 55] indiquent que l'induction à l'OKT3 ou à l'ATG permet non seulement de réduire considérablement l'incidence de rejet, mais aussi d'augmenter la survie du greffon à long terme de  $\pm 5$  p. 100 par rapport aux patients recevant CsA (Sandimmun®) + AZA + stéroïdes. Chez les groupes à plus haut risque immunologique tels les enfants, les patients de race noire ou les patients présentant des taux élevés d'anticorps anti-HLA, le bénéfice était encore bien plus considérable, atteignant parfois 20 p. 100 d'amélioration de survie du greffon après 3 à 5 ans (revu dans [52]).

Que penser des traitements d'induction à l'OKT3/ATG à l'ère du CsA-Néoral®, du tacrolimus et du MMF ? Même avec ces nouveaux immunosuppresseurs, l'adjonction d'ATG ou d'OKT3 permet une diminution supplémentaire des taux de rejet. Ainsi, l'incidence de rejet s'élève à 32 p. 100 chez les patients traités par tacrolimus + AZA + stéroïdes, versus 18 p. 100 si l'on y associe une induction à l'ATG [56]. De même, 20 à 25 p. 100 des patients recevant de la CsA, du MMF et des stéroïdes ont développé un épisode de rejet, contre seulement 11 à 14 p. 100 chez ceux ayant reçu en sus une induction à l'OKT3 ou l'ATG [57]. Il est clair toutefois que dans cette indication — prévenir au mieux le rejet aigu — les Acs anti-IL-2R semblent tout aussi efficaces et moins toxiques [44, 45, 58]. Il faut néanmoins tenir à l'esprit que les patients à haut risque immunologique, tels ceux ayant perdu un ou plusieurs greffons préalables ou ceux hautement sensibilisés contre les antigènes HLA, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques évaluant les Acs anti-IL-2R. Des études prospectives sont nécessaires afin de comparer Acs anti-IL-2R et OKT3/ATG chez ces patients. Dans l'attente, l'induction à l'ATG

ou l'OKT3 constitue la stratégie de choix dans cette indication, en association avec un inhibiteur de la calcineurine, du MMF et des stéroïdes.

### **PEUT-ON LIMITER L'USAGE DES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE AU DÉBUT DE LA TRANSPLANTATION ?**

La disponibilité récente de trois classes d'agents dépourvus d'effets néphrotoxiques — les Acs anti-IL-2R, le MMF et le sirolimus — a incité un certain nombre d'investigateurs à réduire, voire à tenter d'éviter complètement l'usage des ICN après la transplantation. Cette approche semble aujourd'hui particulièrement à propos au vu de l'âge sans cesse croissant tant des donneurs que des receveurs de greffe rénale. En effet, les reins provenant de donneurs âgés sont plus susceptibles à la néphrotoxicité des ICN. Par ailleurs, le risque de rejet diminue considérablement avec l'âge, ce qui devrait permettre un allègement des doses d'ICN sans encourir de risques excessifs. Plusieurs stratégies ont été récemment évaluées.

#### **MMF + stéroïdes, avec une induction à l'ATG**

Un groupe a étudié l'association d'ATG avec du MMF, donné à la dose de 3 grammes par jour, et des stéroïdes, chez 17 patients à faible risque immunologique, ayant reçu un rein de donneurs marginaux [59]. Les taux de retard de reprise de fonction et de rejet étaient bas : 12 p. 100 et 24 p. 100, respectivement. La CsA a du être initiée chez 24 p. 100 des patients. À 6 mois, la créatinine moyenne de l'ensemble des patients était 1,8 mg/dl. Une approche similaire a été suivie dans une autre étude pilote où 12 patients à bas risque immunologique, âgés de plus de 50 ans, ont reçu des reins de donneurs âgés (moyenne : 60 ans) [60]. L'immunosuppression consistait en ATG, MMF (2 g/j), et stéroïdes, dont la dose de maintenance était de 20 mg/j. Un retard de reprise de fonction s'est produit chez 40 p. 100 des patients, un taux habituel avec des donneurs âgés. Seul un patient a présenté un rejet. La fonction du greffon s'est avérée excellente, la créatinine étant de 1,3 mg/dl à 6 mois. En résumé, les données de ces deux études pilotes suggèrent que des patients à faible risque immunologique qui reçoivent des reins provenant de donneurs marginaux peuvent bénéficier d'un protocole dépourvu d'ICN, grâce à l'association ATG + MMF + stéroïdes.

#### **MMF + stéroïdes, avec une induction aux anticorps anti-IL-2R**

Le MMF à la dose de 3 g/j, avec des stéroïdes, a aussi été évalué en association avec un Ac anti-IL-2R (daclizumab), chez 98 receveurs d'un premier greffon [61]. Après un suivi médian de 6 mois, 45 p. 100 des patients avaient développé un rejet aigu prouvé par biopsie. Un ICN a été initié chez la majorité de ces patients. L'article ne contient pas de données sur la fonction rénale. Donc, bien que la survie du greffon à 6 mois soit excellente, et bien que près de 60 p. 100 des patients aient pu éviter l'usage d'un ICN, les taux de rejets observés avec cette approche semblent prohibitifs.

## **Sirolimus + inhibiteur des purines + stéroïdes**

Le sirolimus, en association à l'azathioprine (AZA) et aux stéroïdes a été comparé à la CsA dans un essai prospectif, randomisé [35]. Le retard de reprise de fonction étant un critère d'exclusion, il n'a pas pu être évalué. L'incidence de rejet s'est avérée similaire : près de 40 p. 100 dans les deux bras. Les taux de créatinine sérique étaient discrètement plus bas dans le groupe sirolimus à 4 mois (1,4 mg/dl vs 1,7 dans le bras CsA) et à 1 an (1,3 vs 1,5 dans le bras CsA). Ces premiers résultats encourageants ont conduit à la réalisation d'un second essai clinique où le sirolimus a à nouveau été comparé à la CsA, cette fois-ci en association avec le MMF et des stéroïdes [37]. De façon intéressante, l'incidence du retard de reprise de fonction n'était pas plus faible dans le groupe sirolimus (25 p. 100 vs 24 p. 100 dans le bras CsA). Comme attendu, les taux de rejets étaient plus bas que sous AZA [35]. On notait toutefois une tendance à une incidence accrue des rejets prouvés par biopsie dans le groupe sirolimus (27 p. 100, vs 18 p. 100 dans le bras CsA). Malgré cela, à 1 an, la fonction rénale était discrètement meilleure chez les patients sous sirolimus (créatinine sérique : 1,4 mg/dl versus 1,6 mg/dl sous CsA). Ainsi, en association avec le MMF — le meilleur inhibiteur actuel de la synthèse des purines — et des stéroïdes, le sirolimus apparaît un peu moins efficace que la CsA. En outre, aux doses requises comme immunosuppresseur de base, le profil de toxicité du sirolimus est non négligeable, et il semble peu probable que l'usage de l'association sirolimus + MMF + stéroïdes au cours de la période postgreffe immédiate devienne fort répandu.

Malgré leurs limitations, ces premiers essais indiquent que la transplantation rénale avec des doses réduites, voire sans ICN, pourrait devenir une réalité clinique. Les stratégies d'immunosuppression sans ICN pourraient associer une induction à l'ATG ou aux Acs anti-IL-2R avec du sirolimus, du MMF et des stéroïdes. Les protocoles incorporant des doses réduites d'ICN combineront une induction à l'ATG ou Acs anti-IL-2R, du MMF ou du sirolimus, et des stéroïdes. De tels essais cliniques sont soit en cours, soit en préparation.

## **PEUT-ON LIMITER L'USAGE DES STÉROÏDES AU DÉBUT DE LA TRANSPLANTATION ?**

L'usage des corticostéroïdes a été incontournable à l'époque où seule l'AZA était disponible, et ils sont restés très largement utilisés à l'époque de la CsA. Leurs effets secondaires sont néanmoins nombreux, et ils partagent avec les ICN l'hypertension, l'hypercholestérolémie et la tendance au diabète. Ces complications contribuent certainement, au long cours, à la mortalité cardiovasculaire élevée observée chez les transplantés. Les conclusions des expériences cliniques d'arrêt des stéroïdes en greffe rénale varient de clairement bénéfique [62-64] à mitigé [65, 66], voire catastrophique en ce qui concerne la survie du greffon à long terme [67]. Il est probable que l'intensité de l'immunosuppression associée constitue un facteur important permettant de limiter le risque de rejet aigu lors de l'arrêt progressif des stéroïdes. Ainsi, une étude récente a montré qu'en association avec la CsA et le MMF, l'utilisation de doses réduites de stéroïdes durant 3 mois suivi de leur arrêt complet ne s'accompagnait que d'une augmentation modeste des taux de rejets aigus prouvés par biopsie (15 p. 100 à 6 mois sous doses usuelles de corti-

coïdes et 25 p. 100 sous doses réduites/arrêt) [57]. L'augmentation du taux de rejet sous doses réduites de corticoïdes survient principalement au cours des 15 premiers jours. Ce risque accru n'était pas présent dans le sous-groupe des patients ayant reçu un traitement d'induction par OKT3 ou ATG. À 1 an, la survie des patients et des greffons était de 98 et 94 p. 100 dans le groupe à doses réduites/arrêt des stéroïdes versus 97 p. 100 et 93 p. 100 chez les contrôles. Les patients ayant reçu des doses réduites présentaient un profil cardio-vasculaire plus favorable (moins d'hypertension, taux plus bas de lipides) ainsi qu'une meilleure densité osseuse.

L'arrêt précoce des corticoïdes sous traitement immunosuppresseur par CsA + MMF est toutefois à considérer avec prudence chez les patients à risque immunologique accru : l'incidence de rejet d'une seconde greffe était plus élevée sous dose réduite/arrêt des stéroïdes (34 p. 100) que sous dose conventionnelle (18 p. 100). Il est probable les associations tacrolimus + MMF et CsA + sirolimus permettront aussi de réaliser un sevrage rapide en stéroïdes, avec une pénalité minimale en terme d'épisodes de rejets. Un suivi à long terme de la survie des patients et des greffons sera essentiel pour évaluer la validité de cette approche.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'avènement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs au cours des 5 dernières années a permis de réduire l'incidence du rejet aigu de plus de deux tiers. Il est important de noter que ceci s'est produit sans majorer significativement le risque infectieux, ce qui est attesté par l'absence de pénalité au niveau de la survie des patients ayant reçu les nouvelles drogues [7, 8, 23-25, 38, 39, 41-43, 46]. Ce contrôle du risque infectieux malgré une majoration de l'immunosuppression est probablement dû à une réduction considérable du nombre de patients nécessitant des bolus de stéroïdes ou des anticorps antilymphocytaires pour traiter un rejet. Par ailleurs une meilleure prophylaxie des infections à cytomégalo virus grâce au valaciclovir [68] ou au gancyclovir [69], ou des infections à pneumocystis carinii grâce à la généralisation de la prophylaxie antibiotique, a permis de limiter considérablement le risque infectieux associé à une immunosuppression plus intense.

Le fait que la diminution des taux de rejet aigu ne s'est pas encore traduite par une amélioration de la survie du greffon peut s'expliquer par deux raisons. D'une part, les essais cliniques des nouveaux immunosuppresseurs ont inclus un nombre suffisant de patients pour démontrer, au plan statistique, une réduction du risque d'un événement fréquent : le rejet aigu, mais pas celui d'un événement beaucoup plus rare, tel la perte du greffon à 1 an. Cette seconde approche requiert l'inclusion d'un beaucoup plus grand nombre de patients. D'autre part, les suivis actuels des études initiales ne dépassent pas 3 ans, ce qui est sans doute insuffisant pour mettre en évidence une diminution des pertes de greffon au long cours par rejet chronique.

Un suivi au long cours sera aussi particulièrement important pour évaluer l'impact des stratégies de minimisation/arrêt des inhibiteurs de la calcineurine ou des stéroïdes, pratiques qui pourraient devenir plus répandues grâce aux nouveaux immunosuppresseurs. Ainsi, 10 années de suivi auront été nécessaires pour mettre en évidence un effet favorable du remplacement précoce de la CsA par l'azathioprine sur la survie des greffons rénaux et des patients malgré un taux accru d'épisodes de rejet lors de l'arrêt de la CsA [70].

Finalement, une limitation majeure des protocoles cliniques est qu'ils définissent un risque moyen de rejet au niveau d'une population globale dont le risque immunologique individuel peut être extrêmement différent. Ainsi, il n'est pas illusoire de penser que le taux de rejet est plusieurs fois supérieur pour un patient noir de 25 ans dont le transplant présente 4 incompatibilités HLA par rapport à un receveur caucasien de 63 ans recevant un greffon dépourvu d'incompatibilités HLA [27].

Un des défis principaux de la communauté de transplantation sera donc d'acquiescer les données permettant d'administrer à chaque receveur la dose et la combinaison appropriée de médicaments immunosuppresseurs. Dans l'attente, la médecine de transplantation continuera à requérir des médecins qui la pratiquent avec un mélange subtil de raison et d'intuition ou, dit autrement, de science et d'art.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D, DE PAUW L et al. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation*, 1997, **63**, 1739-1743.
2. MATAS AJ, GILLINGHAM KJ, PAYNE WD et al. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation*, 1994, **57**, 857-859.
3. BASADONNA GP, MATAS AJ, GILLINGHAM K et al. Early versus late acute renal allograft rejection, impact on chronic rejection. *Transplantation*, 1993, **55**, 993-995.
4. MATHEW TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation, results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*, 1998, **65**, 1450-1454.
5. EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL COOPERATIVE STUDY GROUP. Mycophenolate mofetil in renal transplantation, 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation*, 1999, **68**, 391-396.
6. LAND W. Posts ischemic reperfusion injury and allograft dysfunction, is allograft rejection the result of a fateful confusion by the immune system of danger and benefit? *Transplant Proc*, 1999, **31**, 332-336.
7. MAYER AD, DMITREWSKI J, SQUIFFLET JP et al. Multicenter randomized 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**, 436-443.
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**, 977-983.
9. 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**, 938-944.
10. 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**, 1325-1331.
11. SHAH MB, MARTIN JE, SCHROEDER TJ et al. The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine, neoral and Sandimmune. A meta-analysis. *Transplantation*, 1999, **67**, 1411-1417.
12. SATTERTHWAITTE R, ASWAD S, SUNGA V et al. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation*, 1998, **65**, 446-449.
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. NEYLAN JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 1998, **65**, 515-523.
15. WEIR MR, FINK JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, 1999, **34**, 1-13.
16. VESCO L, BUSSON M, BEDROSSIAN J et al. Diabetes mellitus after renal transplantation : characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation*, 1996, **61**, 1475-1478.
17. SHAPIRO R, SCANTLEBURY VP, JORDAN ML et al. Reversibility of tacrolimus-induced posttransplant diabetes : an illustrative case and review of the literature. *Transplant Proc*, 1997, **29**, 2737-2738.
18. AHSAN N, JOHNSON C, GONWA T et al. Diabetes mellitus with Neoral (cyclosporine) vs. Prograf (tacrolimus) based regimens after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 662A (abstract).
19. CASTELAO AM, GIL-VERNET S, FIOL C et al. Different effect of cyclosporine and tacrolimus on hyperlipidemia and lipoprotein oxidation after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 722A (abstract).
20. LIGTENBERG G, HENE RJ, BLANKESTIJN PJ et al. tacrolimus versus cyclosporin : a favorable vascular risk profile in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 736A (abstract).
21. SOLEZ K, VINCENTI F, FILO RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine : a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 1998, **66**, 1736-1740.
22. ALLISON AC, EUGUI EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil. *Clin Transplantation*, 1996, **10**, 77-84.
23. THE TRICONTINENTAL MYCOPHENOLATE MOFETIL RENAL TRANSPLANTATION STUDY GROUP. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996, **61**, 1029-1037.
24. EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL COOPERATIVE STUDY GROUP. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, **345**, 1321-1325.
25. SOLLINGER HW for the US RENAL TRANSPLANT MYCOPHENOLATE MOFETIL STUDY GROUP. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*, 1996, **60**, 225-232.
26. HALLORAN P, MATHEW T, TOMLANOVICH S et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients : a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*, 1997, **63**, 39-47.
27. NEYLAN JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients, dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*, 1997, **64**, 1277-1282.
28. VAN GELDER T, HILBRANDS LB, VANRENTERGHEM Y et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*, 1999, **68**, 261-266.
29. VANRENTERGHEM Y, SQUIFFLET JP, FORSYTHE J et al. Co-administration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 1998, **30**, 1290-1291.
30. SHAPIRO R, JORDAN ML, SCANTLEBURY VP et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1999, **67**, 411-415.
31. ZUCKER K, ROSEN A, TSAROUCHA A et al. Augmentation of mycophenolate mofetil pharmacokinetics in renal transplant patients receiving Prograf and CellCept in combination therapy. *Transplant Proc*, 1997, **29**, 334-336.
32. VAN GELDER T, KLUPP J, BARTEN M et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF) does not increase mycophenolic acid exposure, but coadministration of cyclosporin and MMF inhibits the enterohepatic recirculation of MPA, thereby decreasing its exposure. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 715A (abstract).
33. GREGOOR PJ, DE SEVAUX RG, HENE RJ et al. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1999, **68**, 1603-1606.
34. ABRAHAM RT, WIEDERRECHT GJ. Immunopharmacology of rapamycine. *Ann Rev Immunol*, 1996, **14**, 483-510.

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**, 1036-1042.
36. GOFFIN E, VAN DE BERG B, PIRSON Y et al. Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation. *Kidney Int*, 1993, **44**, 98-106.
37. KREIS H, DURAND D, LAND W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* (sous presse).
38. SINDHI R. Phase III multicenter, randomized, blinded trial of sirolimus versus azathioprine in combination with cyclosporine and prednisone in primary renal transplants. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 747A (abstract).
39. RAJAGOPALAN PR. A randomized placebo-controlled trial of rapamune in primary renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 743A (abstract).
40. 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.
41. NASHAN B, MOORE R, AMLOT P et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*, 1997, **350**, 1193-1198.
42. NASHAN B, LIGHT S, HARDIE IR et al. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation*, 1999, **67**, 110-115.
43. VINCENTI F, KIRKMAN R, LIGHT S et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 161-165.
44. VINCENTI F. Targeting the interleukin-2 receptor in clinical renal transplantation. *Graft*, 1999, **2**, 56-61.
45. 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**, 725A (abstract).
46. KAHAN BD, RAJAGOPALAN PR, HALL M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*, 1999, **67**, 276-284.
47. VAN GELDER T, BAAN CC, BALK AH et al. Blockade of the interleukin (IL)-2/IL-2 receptor pathway with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody (BT563) does not prevent the development of acute heart allograft rejection in humans. *Transplantation*, 1998, **65**, 405-410.
48. HENGSTER P, PESCOVITZ MD, HYATT D et al. Cytomegalovirus infections after treatment with daclizumab, an anti IL-2 receptor antibody, for prevention of renal allograft rejection. Roche Study Group. *Transplantation*, 1999, **68**, 310-313.
49. BOURDAGE JS, HAMLIN DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*, 1995, **59**, 1194-1200.
50. ABRAMOWICZ D, SCHANDENE L, GOLDMAN M et al. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1989, **47**, 606-608.
51. CHATENAUD L, FERRAN C, REUTER A et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 1420-1421.
52. ABRAMOWICZ D, WISSING KM, BROEDERS N. Induction therapy with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*, 1999, **4**, 312-317.
53. SZCZECZCH LA, BERLIN JA, ARADHYE S et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1771-1777.
54. OPELZ G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Transplantation*, 1995, **60**, 1220-1224.

55. SHIELD CF, EDWARDS EB, DAVIES DB et al. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation, a retrospective, multicenter United Network for Organ Sharing Study. *Transplantation*, 1997, **63**, 1257-1263.
56. CHARPENTIER B et al. A randomized multicenter trial of tacrolimus in renal transplantation comparing induction vs. non-induction therapy. *Transplantation Society XVII Congress*, 1998, Abstract book : 115.
57. LEBRANCHU Y. Comparison of two corticosteroid regimens in kidney transplanted patients treated with ATG/OKT3 induction, mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporin A (CyA) for prevention of acute allograft rejection. 12 months results of a double-blind, randomized, multi-center study. *Transplantation*, 1999, **67**, S239 (abstract).
58. GASTON RS, DEIERHOI MH, HUDSON SL et al. Sequential immunoprophylaxis in renal transplantation, comparison of 2 doses of Daclizumab to OKT3 induction. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 729A (abstract).
59. 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**, 2601-2604.
60. 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**, 44-49.
61. VINCENTI F, GRINYO J, RAMOS E et al. Can antibody prophylaxis allow sparing of other immunosuppressives? *Transplant Proc*, 1999, **31**, 1246-1248.
62. OPELZ G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation*, 1994, **58**, 443-446.
63. DANTAL J, HOURMANT M, CANTAROVICH D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence, randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 1998, **351**, 623-628.
64. TOUCHARD G, VEROVE C, BRIDOUX F et al. Cyclosporin maintenance monotherapy after renal transplantation. *BioDrugs*, 1999, **12**, 91-113.
65. RATCLIFFE PJ, DUDLEY CR, HIGGINS RM et al. Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet*, 1996, **348**, 643-648.
66. HOLLANDER AA, HENE RJ, HERMANS J et al. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients, a randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 294-301.
67. SINCLAIR NR. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. *The Canadian Multicentre Transplant Study Group. CMAJ*, 1992, **147**, 645-657.
68. LOWANCE D, NEUMAYER HH, LEGENDRE CM et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. N Engl J Med*, 1999, **340**, 1462-1470.
69. BRENNAN DC, GARLOCK KA, SINGER GG et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1997, **64**, 1843-1846.
70. HOLLANDER AA, VAN SAASE JL, KOOTTE AM et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet*, 1995, **345**, 610-614.