

5

Optimisation des traitements immunosuppresseurs

L'immunosuppression repose à l'heure actuelle dans la majorité des cas, sur une induction⁵ initiale par des agents biologiques anti-lymphocyte, mono- ou polyclonaux, associée à une trithérapie stéroïdes - anticalcineurines - inhibiteurs de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Ceci est particulièrement bien illustré d'une part, par les données américaines concernant l'évolution dans le temps du type de traitement reçu par les patients transplantés rénaux à la sortie de leur première hospitalisation (Port et coll., 2006) et d'autre part, par l'étude Symphonie, publiée récemment dans le *New England Journal of Medicine* qui démontre que le traitement qui comporte à l'heure actuelle, le meilleur rapport efficacité/tolérance est une quadrithérapie séquentielle : anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2, stéroïdes, tacrolimus, mycophénolate mofétil (Ekberg et coll., 2007).

La recherche d'une optimisation de l'immunosuppression repose donc à l'heure actuelle sur l'éviction des drogues les moins bien tolérées (anticalcineurine et stéroïdes), sur l'utilisation optimale des drogues dont nous disposons (adaptation pharmacologique), sur l'individualisation du traitement grâce à la pharmacogénétique notamment, sur la recherche de nouvelles molécules immunosuppressives plus spécifiques et mieux tolérées (voir chapitre « nouveaux immunosuppresseurs ») et enfin sur les stratégies d'induction ou de dépistage d'une tolérance.

Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) représentent encore à l'heure actuelle la clé de voûte du traitement immunosuppresseur mais leurs effets secondaires sont nombreux (hypertension artérielle, diabète sucré, néphrotoxicité, effets cosmétiques...). La néphrotoxicité pose en particulier un problème redoutable quel que soit l'organe transplanté. À titre d'exemple, environ 10 % des patients transplantés d'un organe autre que le rein, ont une insuffisance rénale chronique terminale 10 ans après la transplantation.

5. En pratique, le traitement d'induction correspond à l'utilisation à la phase initiale de la transplantation, d'anticorps poly- ou monoclonaux, dirigés contre certains antigènes lymphocytaires.

Stratégies de réduction de la toxicité des anticalcineurines

Dans le but d'optimiser le traitement immunosuppresseur, il a été capital, au cours de ces dernières années, de réfléchir aux différentes options pour diminuer la toxicité des anticalcineurines tout en ne diminuant pas leur efficacité qui reste pour l'instant inégalée. Ces différentes options sont les suivantes :

- les stratégies de minimisation des doses d'anticalcineurines, à distance de la transplantation, sont accompagnées soit du maintien inchangé du reste du traitement immunosuppresseur, soit de la majoration de l'un des deux autres immunosuppresseurs (stéroïdes ou inhibiteur de l'IMPDH), soit du remplacement de l'un des deux autres immunosuppresseurs par un nouvel immunosuppresseur non néphrotoxique, soit enfin, de l'ajout d'un nouvel immunosuppresseur non néphrotoxique ;
- les stratégies de minimisation des anticalcineurines reposent sur la modification de leur posologie grâce au suivi thérapeutique pharmacologique ;
- les stratégies de conversion des anticalcineurines pour un immunosuppresseur non néphrotoxique, conversion plus ou moins précoce après la transplantation et s'adressant à des patients considérés comme stables ou au contraire, présentant une détérioration de la fonction de leur greffon mise sur le compte de la néphrotoxicité des anticalcineurines ;
- les stratégies de non introduction d'emblée des anticalcineurines après la transplantation en utilisant à leur place des immunosuppresseurs non néphrotoxiques ;
- les stratégies d'induction de tolérance visant à ne plus utiliser d'immunosuppresseurs une fois passée la phase initiale de la transplantation.

Minimisation des doses d'anticalcineurines

Les stratégies de minimisation consistent à diminuer, à distance de la greffe, la dose d'anticalcineurines reçue par le patient ou à modifier à la baisse l'exposition à ces médicaments en diminuant soit leur taux résiduel, soit l'aire sous la courbe (courbe de la concentration sérique d'immunosuppresseur en fonction du temps). Cette minimisation peut être effectuée sans autre modification du traitement immunosuppresseur avec un gain en termes d'amélioration de la fonction rénale (Pascual et coll., 2003). Elle peut aussi être effectuée en modifiant le reste du traitement immunosuppresseur, par augmentation de la dose de mycophénolate mofétil (inhibiteur de l'IMPDH) ou par introduction de ce dernier. Les quelques études sur le sujet ont montré que cette approche était sûre en ce qui concerne l'incidence de rejet aigu après la diminution de l'exposition aux anticalcineurines mais que les conclusions en termes d'amélioration de la fonction rénale étaient mitigées (Pascual et coll., 2003).

Conversion d'immunosuppresseurs

Les stratégies de conversion consistent à diminuer progressivement les doses d'anticalcineurines jusqu'à l'arrêt en remplaçant cette classe d'immunosuppresseurs par un immunosuppresseur non néphrotoxique. Cette stratégie a été appliquée soit aux patients considérés comme en situation stable (c'est-à-dire avec une fonction rénale stable) à distance de la transplantation (conversion tardive), soit aux patients ayant une dégradation de leur fonction rénale liée à la néphrotoxicité supposée ou prouvée des anticalcineurines, dans les mois suivant la transplantation (conversion précoce).

Conversion tardive

Chez les patients en situation stable, cette stratégie a été utilisée tout d'abord avec le mycophénolate mofétil. L'essai le plus important a été publié par Abramowicz et coll. La principale conclusion de cet essai multicentrique a été une augmentation de l'incidence de rejet aigu chez les patients interrompant la ciclosporine par rapport à ceux qui poursuivaient le même traitement (Abramowicz et coll., 2002). Fait intéressant, à long terme, la survie des greffons dans le groupe avec interruption de la ciclosporine était inférieure à celle des patients du groupe sans interruption (Abramowicz et coll., 2005). L'amélioration de la fonction rénale observée dans le groupe des patients avec interruption n'était pas compensée par les conséquences du sur-risque de rejet induit par cette interruption.

Le sirolimus, inhibiteur de mTOR, non néphrotoxique, a été ensuite étudié de façon similaire dans le cadre d'une conversion tardive. Les résultats ne sont pas encore publiés, mais ils mettent en évidence une très faible incidence de rejet aigu à l'arrêt de la ciclosporine et également une faible amélioration de la fonction rénale. Le bénéfice principal de l'arrêt des anticalcineurines est une diminution significative et précoce de l'incidence des cancers (étude non encore publiée).

Conversion précoce

Une étude un peu différente a été effectuée avec le sirolimus. Dans l'étude princeps (Johnson et coll., 2001), après avoir reçu pendant 3 mois une association ciclosporine-sirolimus, les patients étaient randomisés en deux groupes avec la poursuite de l'association dans un groupe et un arrêt de la ciclosporine dans l'autre. Malgré une augmentation de l'incidence du rejet aigu à l'arrêt de la ciclosporine, la fonction rénale des patients du groupe avec interruption s'améliorait avec le temps par rapport au groupe sans interruption (Legendre et coll., 2007). Il faut cependant remarquer que l'association du sirolimus à la ciclosporine majore la néphrotoxicité de cette dernière, propriété qui n'était pas connue au moment du *design* de cette étude. Une méta-analyse récente a confirmé que l'arrêt précoce de la ciclosporine et son remplacement par le sirolimus entraîne certes une amélioration de la fonction

du greffon mais au prix d'une augmentation de l'incidence de rejet aigu (Mulay et coll., 2005).

Enfin, dans le cadre des études de conversion chez des patients présentant une dysfonction chronique du transplant, c'est le mycophénolate mofétil qui a été utilisé en premier. Les patients dont la courbe de suivi de la fonction rénale au cours du temps présentait une pente négative, étaient inclus dans l'essai et randomisés en deux groupes : maintien du traitement à base de ciclosporine dans le premier et remplacement progressif de la ciclosporine par le mycophénolate mofétil dans l'autre (Dudley et coll., 2005). Cette étude a clairement montré que la fonction rénale se stabilisait ou s'améliorait significativement plus souvent en cas d'arrêt de la ciclosporine. En revanche, il n'était pas évident de préciser si cette amélioration était due à la disparition du potentiel néphrotoxique de la ciclosporine, à l'effet propre du mycophénolate mofétil ou à la conjonction des deux phénomènes. C'est le mérite de l'étude de Suwelack et coll. (2004) d'avoir montré que l'effet principal était l'arrêt de la ciclosporine, ce qui confirme a posteriori toute la difficulté à préciser chez un patient donné le rôle des facteurs immunologiques et non immunologiques à l'origine de la dégradation de la fonction rénale (revue dans Ciancio et coll., 2005). Le même type d'étude a été effectué avec le sirolimus et des résultats contrastés.

Non introduction d'emblée des anticalcineurines

Les stratégies de non introduction d'emblée des anticalcineurines ont concerné des patients à faible risque immunologique (ayant a priori un risque diminué de rejet aigu) et à fort risque de néphrotoxicité des anticalcineurines (patients transplantés avec un rein marginal ou patients âgés).

Les premières études ont utilisé le mycophénolate mofétil (souvent à doses élevées) à la place de la ciclosporine en association avec des stéroïdes et une induction (Tran et coll., 2000 ; Vincenti et coll., 2001 ; Grinyo et coll., 2003 ; Arbogast et coll., 2005). Les conclusions de ces études à faibles effectifs, pas toutes randomisées, sont les suivantes : l'incidence de rejet aigu est élevée et se situe entre 30 et 50 % et le pourcentage de patients effectivement sans ciclosporine à un an est d'environ 50 % ce qui est loin de l'objectif souhaité. Ce protocole n'a donc pas été retenu.

Les inhibiteurs de mTOR et en particulier le sirolimus ont été testés dans cette indication. Les études pilotes (Groth et coll., 1999 ; Kreis et coll., 2000) indiquaient que cette stratégie était acceptable même si l'incidence des rejets aigus semblait supérieure à celle observée dans le groupe des patients traités avec la ciclosporine. Une méta-analyse récente (incluant 8 essais et plus de 1 000 patients) conclut en effet que le recours au sirolimus à la place de la ciclosporine se traduit par, certes une incidence comparable de rejet aigu, mais une amélioration de la fonction rénale et une moins bonne

tolérance avec une augmentation des effets secondaires suivants : anémie, leucopénie, thrombopénie, dyslipidémie, lymphocèles... (Webster et coll., 2006). L'étude plus récente de Larson et coll. (2006) a jeté le trouble car la différence entre les deux groupes sirolimus ou tacrolimus ne concernait ni la survie des patients et des greffons, ni l'incidence de rejet aigu, ni la fonction du greffon mais plutôt le profil de tolérance (avec un arrêt du sirolimus plus fréquent que celui du tacrolimus) et une moindre dégradation histologique dans le groupe recevant du sirolimus. Deux études non encore publiées ont été interrompues en raison d'une augmentation significative de l'incidence du rejet aigu dans les groupes recevant du sirolimus à la place d'un anticalcineurine. Il semble donc qu'à l'heure actuelle, la place des inhibiteurs de mTOR utilisés d'emblée après la transplantation soit très restreinte.

Enfin, un troisième candidat au remplacement des anticalcineurines est le belatacept, une molécule ayant une affinité augmentée par rapport au CTLA4-Ig vis-à-vis des récepteurs CD80 et CD86, dans l'espoir de bloquer le signal de co-stimulation. Ce traitement qui s'administre par voie intraveineuse, de façon intermittente, a été comparé à la ciclosporine dans une étude de phase II (Vincenti et coll., 2005). L'incidence du rejet aigu n'était pas inférieure à celle observée dans le groupe ciclosporine. En revanche, la fonction rénale et l'analyse histologique des greffons étaient améliorées par rapport au groupe ciclosporine. Cette molécule est donc porteuse d'avenir et elle est actuellement testée chez des patients à faible risque immunologique, chez les patients à haut risque de reprise retardée de fonction (pour éviter la néphrotoxicité initiale des anticalcineurines) ainsi qu'en conversion tardive chez des patients stables.

Stratégies de réduction de la toxicité des stéroïdes

Les effets secondaires des stéroïdes sont nombreux et bien connus depuis longtemps (diabète sucré, aspect cushingoïde, fragilité cutanée, ostéoporose, ostéonécrose, hypertension artérielle...). En transplantation d'organes, de nombreuses équipes tentent donc de diminuer cette toxicité grâce à différentes stratégies (Meier-Kriesche et coll., 2008) : diminution puis interruption des stéroïdes à distance de la transplantation (arrêt tardif), interruption précoce quelques jours après la transplantation (arrêt précoce) voire non introduction.

La grande majorité des études publiées sur le sujet montrent certes un bénéfice en termes de moindre incidence des complications telles que les dyslipidémies, l'hypertension artérielle mais aussi une sur-incidence d'épisodes de rejet aigu qui ne s'accompagne pas toujours d'une influence délétère sur la survie du greffon à moyen terme.

Il faut toutefois remarquer que la plupart de ces études souffrent souvent des mêmes biais : études monocentriques, avec de faibles effectifs, une durée de suivi moyen trop court mais surtout une absence d'études en double aveugle qui biaise probablement la prise en charge des patients du groupe sans stéroïdes avec la réalisation plus facile et donc plus fréquente de biopsies rénales. La seule étude réalisée en double aveugle démontre qu'avec un suivi de 4 ans, l'incidence du rejet aigu mais également du rejet chronique augmente dans le groupe sans stéroïdes (Woodle et coll., 2007).

Il importe donc de définir précisément quels sont les groupes ou sous-groupes de patients qui peuvent bénéficier de ces stratégies de réduction ou de non introduction (rein-pancréas, faible risque immunologique, patients âgés, patients africains américains ou européens...), quel doit être le traitement immunosuppresseur associé et en particulier quel doit être le traitement d'induction et sa durée, le choix de l'inhibiteur des anticalcineurines, le rôle de la spécificité d'organes...

Stratégies d'induction de tolérance

Les stratégies d'induction de tolérance ont pour objet d'obtenir l'interruption de l'immunosuppression après transplantation en raison d'une tolérance spécifique du receveur vis-à-vis du donneur. La diminution de la toxicité des différentes drogues est évidemment un bénéfice considérable en plus de la disparition des manifestations de sur-immunosuppression que sont les infections et les cancers. On peut rapprocher de cette stratégie d'induction de tolérance, la stratégie de dépistage de tolérance, qui consiste à dépister parmi les patients transplantés, quels sont ceux qui sont en fait tolérants et chez qui le traitement immunosuppresseur pourrait être diminué puis interrompu.

Jusqu'à un passé très récent, quasiment toutes les tentatives d'induction de tolérance chez le receveur de greffe se sont soldées par des échecs (à l'exception de quelques cas d'irradiation lymphoïde totale du receveur ; Strober et coll., 1989). Les techniques utilisées ont consisté à induire une déplétion lymphocytaire T massive et transitoire (anti-thymoglobuline, anti-CD52 ou alemtuzumab, anti-CD2), à utiliser une irradiation lymphoïde, à infuser des cellules souches hématopoïétiques du donneur et à administrer ensuite une immunosuppression avec un ou deux immunosuppresseurs à doses progressivement diminuées jusqu'à l'interruption ou la tentative d'interruption (Swanson et coll., 2002 ; Knechtle et coll., 2003 ; Starzl et coll., 2003).

En 2008, plusieurs cas ont été rapportés qui s'apparentent à une véritable induction de tolérance (Alexander et coll., 2008 ; Kawai et coll., 2008 ; Scandling et coll., 2008) et qui suscitent, bien entendu beaucoup d'espoir.

Les résultats sont décrits dans le chapitre sur la tolérance.

Il peut également être intéressant de dépister parmi tous les patients transplantés, ceux qui sont tolérants et à qui l'immunosuppression pourrait être diminuée voire interrompue. La recherche de biomarqueurs de tolérance ou d'alloréactivité (Anglicheau et Suthanthiran, 2008) est très active à l'heure actuelle et il est particulièrement important de définir dans quelles conditions le traitement immunosuppresseur pourra être modulé (Brouard et coll., 2007). Les rares patients qui ont interrompu volontairement leur traitement immunosuppresseur sont naturellement l'objet d'investigations particulières (Roussey-Kesler et coll., 2006 ; Ashton-Chess et coll., 2007).

Adaptation des traitements immunosuppresseurs et pharmacologie

Les ressources de la pharmacologie ont été utilisées pour adapter au mieux les traitements immunosuppresseurs avec le double objectif de limiter leur toxicité et d'en individualiser la posologie. Ont ainsi été utilisées des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de pharmacogénétique. En effet, les immunosuppresseurs actuels et en particulier, les anticalcineurines, sont des médicaments à spectre thérapeutique étroit, ce qui signifie que la limite entre efficacité et toxicité est étroite. De plus, il existe une importante variabilité intra-individuelle et inter-individuelle. L'application de la pharmacologie à l'adaptation et à la surveillance du traitement immunosuppresseur s'appelle le suivi thérapeutique pharmacologique. Il a pour objet de préciser pour un patient donné quelle est la posologie la plus adaptée pour être dans la zone thérapeutique et si possible, de prédire pour un patient donné la dose la plus adéquate.

Pharmacocinétique

En ce qui concerne les données pharmacocinétiques, outre l'utilisation des concentrations résiduelles des anticalcineurines ou de leurs concentrations deux heures après la prise de ciclosporine, l'évaluation de l'aire sous la courbe comme indicateur de l'exposition aux immunosuppresseurs a été utilisée en particulier dans le cas du mycophénolate mofétil. En effet, l'aire sous la courbe de cette drogue a pu être non pas calculée à partir d'une courbe complète mais prédite par une estimation bayésienne à partir de quelques points de pharmacocinétique (concept de mini-aire sous la courbe). Deux études multicentriques, une française (Le Meur et coll., 2007) et l'autre européenne (van Gelder et coll., 2008) ont évalué l'impact d'une adaptation de la posologie de mycophénolate mofétil en fonction de l'aire sous la courbe à différents temps après la transplantation. Fait intéressant, l'étude

française dans laquelle la majorité des patients a effectivement été traitée avec une adaptation de la dose, conclut à un bénéfice en termes de diminution de l'incidence de rejet aigu, alors que l'étude européenne ne met en évidence aucune différence entre les deux groupes (avec et sans adaptation). Il faut remarquer que dans cette dernière étude, la majorité des posologies de mycophénolate mofétil n'a pas été adaptée à l'aire sous la courbe. Ces deux études soulignent la difficulté de mener à bien ce type de projet ambitieux qui requiert de la part des participants une stricte adhésion au protocole faute de quoi l'hypothèse initiale ne peut être testée correctement.

Pharmacogénétique

Les données apportées par la pharmacogénétique sont probablement plus novatrices même si leur application en transplantation est encore balbutiante. La pharmacogénétique se propose d'étudier l'influence de la variabilité génétique au niveau de certains gènes du métabolisme sur l'action des immunosuppresseurs. L'histoire a débuté avec l'azathioprine qui, lorsqu'il est administré à certains patients, induit une aplasie médullaire liée à l'absence à l'état homozygote d'une enzyme responsable de la transformation de la 6-mercaptopurine en composants inactifs, la thio-purine-méthyl-transférase ou TPMT. Les variations d'activité de cette enzyme sont sous la dépendance d'un polymorphisme génétique avec une absence d'activité associée à 2 mutations dans les exons 7 et 10 (revue dans Thervet et coll., 2008). La corrélation entre activité enzymatique et génotype est telle qu'il est désormais recommandé par la *Food and Drug Administration* de déterminer le génotype de la TPMT avant de débiter un traitement par l'azathioprine pour éviter un accident de toxicité médullaire.

L'adaptation individuelle peut également concerner l'efficacité et non plus la toxicité des immunosuppresseurs. C'est le cas du tacrolimus et du polymorphisme du gène codant le cytochrome P450 3A (CYP3A), enzyme impliquée dans le métabolisme du tacrolimus. En présence de certains allèles, la dose de tacrolimus nécessaire à l'obtention d'un taux compris dans la fenêtre thérapeutique est plus ou moins importante. Par exemple, les patients CYP3A5*3/*3 nécessitent des doses de tacrolimus moins élevées pour obtenir l'effet souhaité (Thervet et coll., 2005). Ceci s'est traduit dans les différentes études publiées par une obtention plus rapide de taux efficace mais sans incidence sur la fréquence de rejet aigu. Le tacrolimus est également un substrat de la P-glycoprotéine qui dépend du polymorphisme du gène *MDR1*. Là encore, la dose nécessaire pour obtenir la concentration souhaitée est variable en fonction des différents allèles mutés. Ces interactions sont moins nettes en ce qui concerne l'adaptation de la dose de ciclosporine mais existent dans le cas du sirolimus et du mycophénolate mofétil (Thervet et coll., 2005).

Il reste désormais à définir le rôle exact de ces interactions en pratique clinique. Une étude prospective a évalué l'impact du polymorphisme du CYP3A5 sur l'adaptation de la posologie initiale de tacrolimus (Thervet et coll., 2005). Les patients ont été génotypés au moment de la transplantation et randomisés en deux groupes : un groupe sans adaptation de la posologie de tacrolimus (autre que l'adaptation habituelle au poids) et un groupe où la posologie initiale était fonction du résultat du génotype. La différence était jugée sur la première concentration résiduelle de tacrolimus mesurée 3 jours après la première prise du médicament. Même si les données sont encore préliminaires, il s'avère que l'adaptation à la cible souhaitée est significativement plus fréquente si l'on tient compte du génotype que si l'on n'en tient pas compte. Il reste désormais à déterminer si cette meilleure adaptation initiale a des conséquences cliniques en termes de rapidité de reprise de fonction et de prévention précoce du rejet aigu.

Ces nouvelles technologies devraient permettre une meilleure individualisation des traitements immunosuppresseurs non seulement pour en prévoir la toxicité et l'efficacité mais aussi pour obtenir une meilleure adaptation finale.

En conclusion, les progrès en termes d'optimisation des traitements immunosuppresseurs sont réels mais nous manquons encore, et c'est l'objet de nombreuses recherches, de moyens fiables et applicables pour mesurer l'état d'immunosuppression global ou spécifique induit par ces médicaments. Cette mesure permettrait à l'évidence une réelle individualisation du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMOWICZ D, MANAS D, LAO M, VANRENTERGHEM Y, DEL CASTILLO D, et coll. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002, **74** : 1725-1734

ABRAMOWICZ D, DEL CARMEN RIAL M, VITKO S, DEL CASTILLO D, MANAS D, et coll. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen : results of a five-year prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2005, **16** : 2234-2240

ALEXANDER SI, SMITH N, HU M, VERRAN D, SHUN A, et coll. Chimerism and tolerance in a recipient of a deceased-donor liver transplant. *New Engl J Med* 2008, **538** : 369-374

ANGLICHEAU D, SUTHANTHIRAN M. Noninvasive prediction of organ graft rejection and outcome using gene expression patterns. *Transplantation* 2008, **86** : 192-199

ARBOGAST H, HÜCKELHEIM H, SCHNEEBERGER H, ILLNER WD, TARABICHI A, et coll. A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression

in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors : long-term results from a prospective single center trial. *Clin Transplant* 2005, **19** : 309-315

ASHTON-CHESS J, GIRAL M, BROUARD S, SOULILLOU JP. Spontaneous operational tolerance after immunosuppressive drug withdrawal in clinical renal allotransplantation. *Transplantation* 2007, **84** : 1215-1219

BROUARD S, MANSFIELD E, BRAUD C, GIRAL M, HSIEH SC, et coll. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 15448-15453

CIANCIO G, MILLER J, GONWA T. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005, **80** : S191-S200

DUDLEY C, POHANKA E, RIAD H, DEDOCHOVA J, WIJNGAARD P, et coll. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction : the « creeping creatinine » study. *Transplantation* 2005, **79** : 466-475

EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A, VITKO S, NASHAN B, et coll. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England J Med* 2007, **357** : 2562-2575

GRINYO JM, GIL-VERNET S, CRUZADO JM, CALDES A, RIERA L, et coll. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antilymphocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transplant Int* 2003, **16** : 820-827

GROTH CG, BÄCKMAN L, MORALES JM, CALNE R, KREIS H, et coll. 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

JOHNSON RW, KREIS H, OBERBAUER R, BRATTSTRÖM C, CLAEISSON K, et coll. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001, **72** : 777-786

KAWAI T, COSIMI AB, SPITZER TR, TOLKOFF-RUBIN N, SUTHANTHIRAN M, et coll. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *New Engl J Med* 2008, **358** : 353-361

KNECHTLE SJ, PIRSCH JD, FECHNER HHJR, BECKER BN, FRIEDL A, et coll. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003, **3** : 722-730

KREIS H, CISTERNE JM, LAND W, WRAMMER L, SQUIFFLET JP, ABRAMOWICZ, et coll. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000, **69** : 1252-1260

LARSON TS, DEAN PG, STEGALL MD, GRIFFIN MD, TEXTOR SC, et coll. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation : a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006, **6** : 514-522

LEGENDRE C, BRAULT Y, MORALES JM, OBERBAUER R, ALTIERI P, et coll. Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy : a multivariate analysis of results at five years. *Clin Transplantation* 2007, **21** : 330-336

LE MEUR Y, BÜCHLER M, THIERRY A, CAILLARD S, VILLEMAIN F, et coll. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007, **7** : 2496-2503

MEIER-KRIESCHE HU, MAGEE JC, KAPLAN B. Trials and tribulations of steroid withdrawal after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008, **8** : 265-266

MULAY A, HUSSAIN N, FERGUSON D, KNOLL GA. Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 2005, **5** : 1748-1756

PASCUAL M, CURTIS J, DELMONICO FL, FARRELL ML, WILLIAMS WWJR, et coll. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003, **75** : 1501-1505

PORT FK, MERION RM, GOODRICH MP, WOLFE RA. Recent trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2005. *Am J Transplant* 2006, **6** : 1095-1100

ROUSSEY-KESLER G, GIRAL M, MOREAU A, SUBRA JF, LEGENDRE C, et coll. Clinical operational tolerance after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, **6** : 736-746

SCANDLING JD, BUSQUE S, DEJBAKSH-JONES S, BENIKE C, MILLAN MT, et coll. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation. *New Engl J Med* 2008, **358** : 362-368

STARZL TE, MURASE N, ABU-ELMAGD K, GRAY EA, SHAPIRO R, et coll. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003, **361** : 1502-1510

STROBER S, DHILLON M, SCHUBERT M, HOLM B, ENGLEMAN E, et coll. Acquired immune tolerance to cadaveric renal allografts. A study of three patients with total lymphoid irradiation. *New Engl J Med* 1989, **321** : 28-33

SUWELACK B, GERHARDT U, HOHAGE H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004, **4** : 655-662

SWANSON SJ, HALE DA, MANNON RB, KLEINER DE, CENDALES LC, et coll. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin and sirolimus monotherapy. *Lancet* 2002, **360** : 1662-1670

THERVET E, LEGENDRE C, BEAUNE P, ANGLICHEAU D. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2005, **6** : 37-47

THERVET E, ANGLICHEAU D, LEGENDRE C, BEAUNE P. Role of pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2008, **30** : 143-150

TRAN HTB, ACHARYA MK, MCKAY DBN SAYEGH MH, CARPENTER CB, et coll. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000, **11** : 1903-1909

VAN GELDER T, SILVA HT, DE FIJTER JW, BUDDE K, KUYPERS D, et coll. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008, **86** : 1043-1051

VINCENTI F, RAMOS E, BRATTSTROM C, CHO S, EKBERG H, et coll. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001, **71** : 1282-1287

VINCENTI F, LARSEN C, DURRBACH A, WEKERLE T, NASHAN B, et coll. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *New Engl J Med* 2005, **353** : 770-781

WEBSTER AC, LEE VW, CHAPMAN JR, CRAIG JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006, **81** : 1234-1248

WOODLE ES, ASTELLAS STEROID WITHDRAWAL GROUP. A randomized double blind, placebo-controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: four year results (abstract). *Am J Transplant* 2007, **5** (suppl 2) : 1704